

パラジウム触媒を用いた糖及び核酸合成法の開発

研究代表者 理学部 平井 美朗

研究内容

ヘテロ原子を含む環状化合物は、糖類や核酸類を始めとして多くの天然物に見出され、それらの中には有用な生理活性を有するものも多く、化学、薬学、生物学等の幅広い分野で注目を集めている。またこれら化合物合成のために多くの研究が展開されており、特にエナンチオ選択的な合成法の開発は、創薬の観点からも極めて重要な課題となっている。その中でもパラジウム触媒を用いたアリル化反応は、有効な合成法のひとつである。我々のグループでも Pd(II) 触媒を用いたヘテロ環形成反応の開発を行っており、幾つかの含窒素ヘテロ環化合物の合成に成功している。しかし、Pd(0) 触媒を用いた π -アリル錯体を經由するアリル化反応は広く研究されている一方、Pd(II) 錯体を用いた触媒的アリル化反応は、報告例が少なくその反応機構も明らかでない部分が多い。

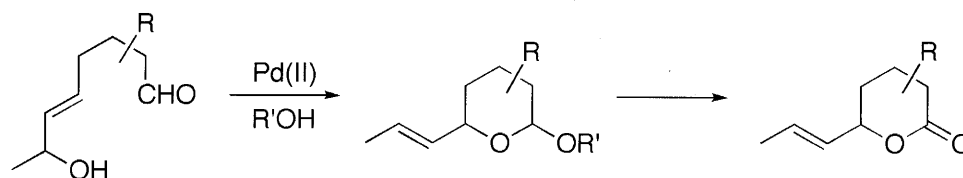
そこで、これまで培ってきた研究成果を基礎に、今回新たに、 δ -ラクトン構造を有する天然物の合成を目差しプレラクトン類の合成を行うとともに Pd(II) 触媒を用いた環化反応の 1,3-不斉転移に関する立体化学の検討を行った。

進捗状況

これまでに開発した Pd(II) 触媒を用いたヘミアセタールを經由する環化反応により 5-epi-prelactone C の合成に成功した。その中で、環化反応における基質上の置換基と環化生成物の立体化学の関係を明らかにした。本研究により、Pd(II) 錯体を用いた新規なアリル化反応の反応性、立体選択性、及び反応機構に関する知見が得られた。

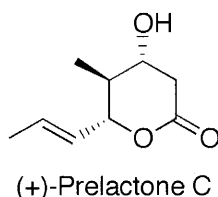
研究成果

天然には、 δ -ラクトン構造を有する化合物が数多く存在し、それらの多くは興味深い生理活性を有することから注目を集めている。この δ -ラクトン構造は、我々がこれまでに開発した Pd(II) 触媒を用いたヘミアセタールを經由する立体選択的環化反応により得られる環状アセタールから容易に合成可能と考えられる (Scheme 1)。

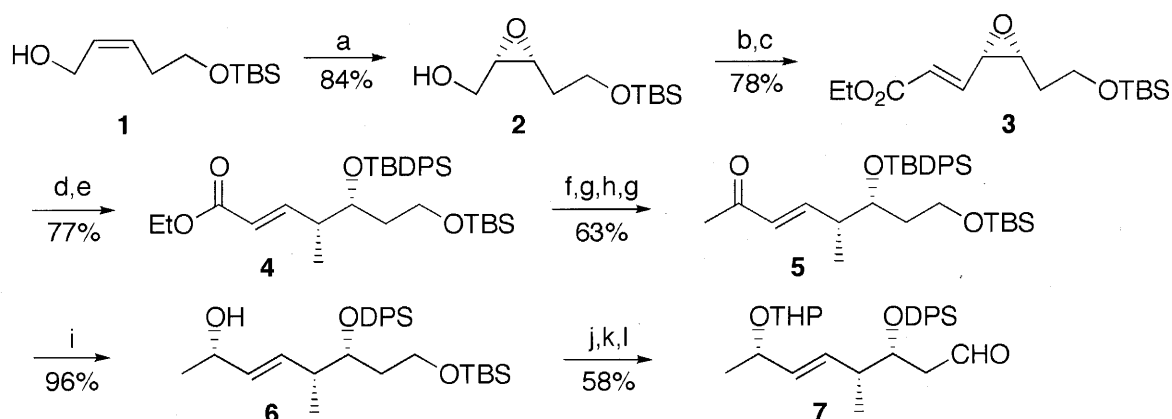


Scheme 1

そこで δ -ラクトン構造を有する代表的な化合物として Prelactone C の合成を検討した。

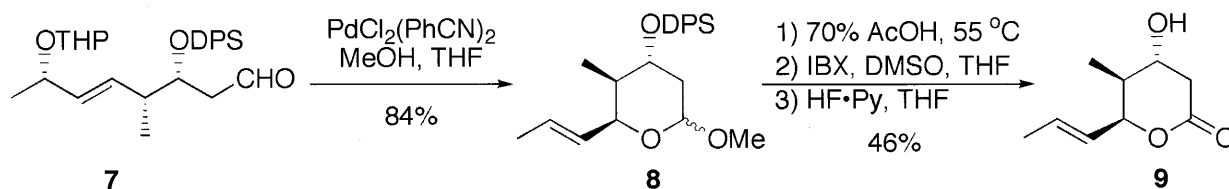


出発原料にプロパギルアルコールを用い5段階でアリルアルコール(1)を合成し、更に不斉 Sharpless 酸化反応により光学活性エポキシアルコール(2)を95%の光学純度で得た。次に2を Swern 酸化し、Horner-Emmons 反応によりエポキシアクリレート(3)を得た。3をトリメチルアルミニウム-水を用いた位置および立体選択的メチル化反応により100%の立体選択性でメチル化物を合成し、更に水酸基を TBDPS 保護しシリルエーテル(4)を得た。次に4より4段階でケトン(5)を合成した。5は(*R*)-MeCBS 試薬により還元し10:1の立体選択性で(*S*)-アルコール(6)を得た。更に3段階で環化前駆体(7)を合成した。



Scheme 2. Reagents and conditions: (a) (+)-DET, $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, TBHP, CH_2Cl_2 , -20°C ; (b) $(\text{COCl})_2$, DMSO, CH_2Cl_2 then Et_3N ; (c) $(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF; (d) Me_3Al , H_2O , CH_2Cl_2 , -30°C ; (e) TBDPSCl, Et_3N , DMAP; (f) DIBAL-H, THF; (g) PCC, CH_2Cl_2 ; (h) MeMgI , THF; (i) (*R*)-MeCBS, $\text{BH}_3\cdot\text{DMS}$, CH_2Cl_2 , -20°C ; (j) DHP, *p*-TsOH, CH_2Cl_2 ; (k) HF \cdot Py, THF; (l) IBX, DMSO, THF

次に Pd(II)触媒による環化反応を行った。基質7に対し10mol%の $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ を用い2.2当量の MeOH, THF 溶媒中、室温で攪拌したところ、反応は6時間で完結し、テトラヒドロピラン体8を84%の単離収率で得た。更に3段階を経て δ -ラクトンへ変換することができた。しかし、得られた化合物9はプレラクトンCではなく、5-*epi*-prelactone Cであった。



Scheme 3

この結果より、基質7を用いた本環化反応では、基質のC-O不斉が、保持されて反応が進行することが明らかとなった。今後は、5位のメチル基の立体化学に対する影響を明らかにし、更に詳しい反応機構の解明を行う。また、本反応のさらなる天然物合成への応用を検討する。