

分子内連続反応の精密制御と生理活性物質合成への応用

東北大学大学院薬学研究科 高須 清誠

生体の営みを微細な視点から見ると、様々な有機反応現象の秩序だった集合であるといえる。その多彩な生命現象をつかさどる物質は有機化合物にほかならない。生命科学の発展には、現象の基本単位である個々の有機反応を精密に理解すること、ならびに生命現象をつかさどる有機物質を創製・供給することの2点が必須であると考えられる。そこで筆者は、生合成の反応過程で見られる分子内連続反応の効率性に着目し有機合成化学的アプローチにより標題の研究に着手した。第一に、筆者の研究室で開発された分子内 Michael-aldol 反応について、その立体精密制御を目的に不斉反応化を検討した。次に、ビニルラジカルを活用した位置選択的新規連続反応を開発した。第三に連続反応を利用することで多環性の天然物質の効率的合成を達成した。

1. 不斉分子内 Michael-aldol 反応

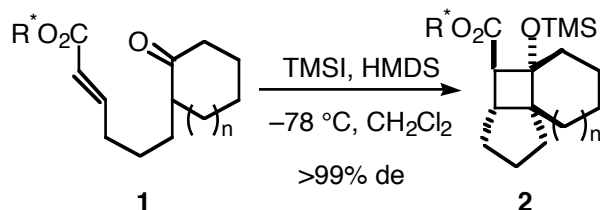
分子内 Michael-aldol 反応は、同一分子内にケトカルボニル基と不飽和エステルをもつ基質を Lewis 酸-Lewis 塩基混合条件に処すことにより多環性シクロブタノールが高立体選択的に得られる反応である。筆者は不斉補助基、及び外部不斉源を用いる方法で反応の不斉化を試みた。

(Scheme 1, 2)

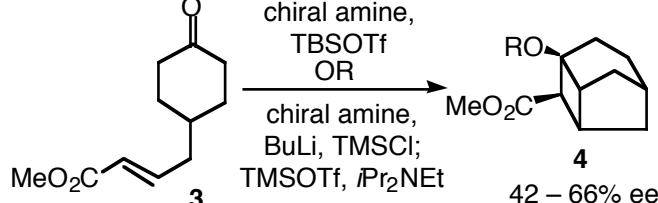
不斉補助基を用いる反応ではフェニルメンチル基を導入した基質 **1** を用いることで、三環式環化生成体 **2** が 100% のジアステレオ選択性で得られた。本反応の経時変化を調べることで、retro Michael-aldol 反応が競合していることが明らかになった。[ref. 1] また、外部不斉源として光学活性アミンを用いる反応では中程度の不斉発現が観察された。不斉誘導は満足がいくものではないが、これは不斉シリルエノール化という新規な不斉誘導プロセスに基づくものである。

[ref. 2]

Scheme 1



Scheme 2



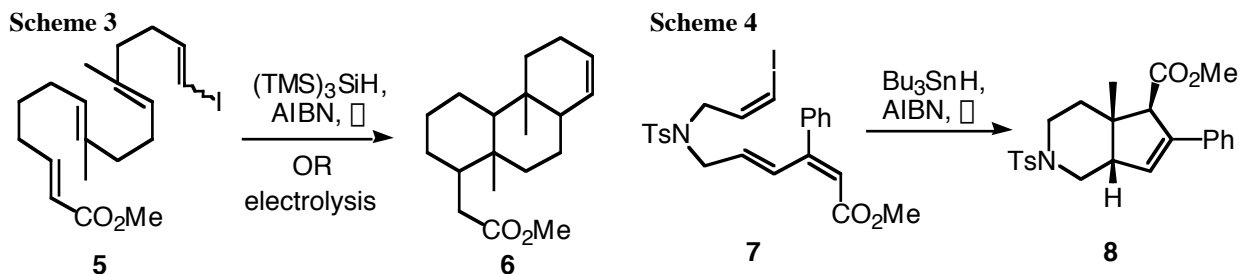
2. ビニルラジカルを起点とする多連続ラジカル環化反応

ビニルラジカルはラジカルドナーでもあるが、同時にアクセプターとして働きうるアンフィフィリックな化学種である。その性質を積極的に利用した新規なラジカル環化反応を検討した。

(Scheme 3, 4)

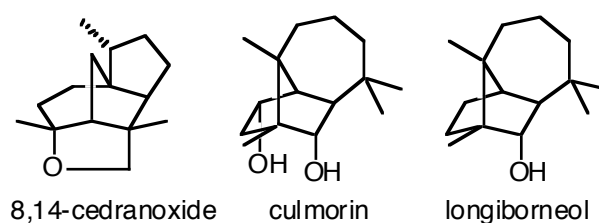
ヨウ化ビニル部位を末端にもつポリエン化合物 **5** をラジカル条件に付すと、選択的にフェナン

スロン化合物 **6** のみが得られた。**6** はビニルラジカルの反応で特異的に見られるホモアリルラジカル転位を経由して得られることが明らかとなり、アルキルラジカルの反応と対照的な結果となった。[ref. 3, 4] また、ヨウ化ビニルとジエンを同一分子内の末端にもつ基質 **7** のラジカル連続反応では、高立体選択的に双環性化合物 **8** が得られることも明らかとなった。[ref. 5]



3. 連続反応を鍵反応とするセスキテルペン類の全合成

分子内 double Michael 反応は多環骨格を高立体選択的に形成できる連続反応である。筆者はこの反応の特長を利用することで、cedrane ならびに longifolane 骨格をもつ天然セスキテルペンの効率的な全合成を達成した。[ref. 6–8]



鍵反応となる分子内 double Michael 反応では、すべての場合において目的の相対配置をもつ中間体のみを立体選択的に合成することができた。即ち、この連続反応は非常に有効かつ有用な骨格形成法であり、様々な天然物合成に応用可能である。

「参考文献」

1. Takasu, K.; Ueno, M.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2145–2148.
2. Takasu, K.; Misawa, K.; Yamada, M.; Furuta, Y.; Taniguchi, T.; Ihara, M. *submitted*.
3. Takasu, K.; Kuroyanagi, J.; Katsumata, A.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6277–6280.
4. Katsumata, A.; Takasu, K.; Ihara, M. *Heterocycles* **1999**, *51*, 733–736.
5. Takasu, K.; Kuroyanagi, J.; Ihara, M. *in preparation*.
6. Ihara, M.; Makita, K.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1259–1264.
7. Takasu, K.; Mizutani, S.; Nogushi, M.; Makita, K.; Ihara, M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 391–393.
8. Takasu, K.; Mizutani, S.; Nogushi, M.; Makita, K.; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4112–4119.