

AL03 sp混成炭素を基軸とする新規環構築法の開発と生理活性物質の合成 Creation of Novel Cyclization Methods Using sp-Hybridized Carbon Units and Syntheses of Bioactive Compounds

向 智里 (Chisato MUKAI)
金沢大学 (Kanazawa University)

創薬或は生理活性物質の合成を指向する薬学有機合成化学者にとって、従来法では容易に合成できない化合物の新規合成法の開発に意を注ぐことは性であるとともに、最も魅力的且つ重要な命題の一つである。我々は、不飽和結合、なかんずくsp混成炭素を含むalkyneとallene及びそれらと等電子構造を有する不飽和種に着目し、それらの潜在的特性を活用した新規環構築反応の開発研究を展開してきた。その結果、従来法では容易に合成し得なかった数々の環状化合物の合成を可能とするとともに、多くの生理活性物質やその類縁体の合成を完成させた。本講演では以下に示す成果を中心に、我々の研究成果を紹介させていただく。

1. 新規[2+2+1]型環化反応の開発

Alkyne-alkene体を $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と処理すると [2+2+1]型環化反応が進行し、対応するbicyclo[m.3.0]骨格(m=3,4)を良好な収率で与える (Pauson-Khand反応)。しかしながら、7員環や8員環などの中員環を有する双環性化合物(m=5,6)の合成に本法を適用しても、極めて特殊な例を除き、目的を達成することはできない。我々はalleneを用いることにより上記の問題が解決できると想定し、種々検討を重ねた結果、Rh触媒存在下、基質としてalkyne-allene, alkene-allene, allene-allene体を適宜用いることにより、bicyclo[m.3.0]骨格(m=5,6,7)が構築可能であることを見出した。加えて、allene等価体としてcarbodiimideを、また、alkyneの代わりにnitrileを用いれば、対応する含窒素化合物の合成が可能であることも示した。

2. Allenylcycloalkaneを用いる環構築

Allene末端に小員環(3,4員環)を導入したallenylcycloalkane-alkyne体をRh触媒と処理することにより、小員環が持つ高い環歪みエネルギーの放出を駆動力とする[(3+2)+2]及び[(4+2)+2]環化反応を進行させ、7員環や8員環を含有するbicyclo[m.4.0]骨格(m=5,6)の新規構築法を開発した。本手法を、環歪みエネルギーが極めて小さいcyclopentaneにも適用し、9員環化合物であるbicyclo[7.4.0]骨格合成にも繋げた。更に、想定されるrhodabicyclo中間体の新たな活用を模索した結果、allene末端にcycloalkaneの代わりにbenzyl基を持つ基質を用いて反応を行うと、benzene環上のC-H結合活性化反応を経由して7員環化合物が得られること、また、benzyl基をallyl基に代えると、alkyne-allene-alkene間で[2+2+2]型環化反応が起こり、3員環含有化合物が得られることを見出している。

3. Alleneと π 成分以外のCounterpartとの環形成反応

適当な電子吸引性基を有するalleneのsp混成炭素に、塩基性条件下で炭素、窒素、酸素などの求核種を分子内の反応させると、いわゆるendo型閉環反応が速やかに起こり、対応する環化成績体が得られることを見出した。また、電子吸引性基により酸性度が高まっているalleneの末端水素の引き抜きによる新規3~6員環構築法を開発した。

4. 天然物及び生物活性化合物の合成

sp混成軌道を持つアルキンやアレンなどを活用した環構築反応を基軸として、20種以上の化合物の全合成を完成させた。

本研究は金沢大学大学院医薬保健学総合研究科の精密分子構築学研究室で遂行されたものである。共に研究に取り組み、苦楽を分かち合ったスタッフ及び学生諸氏に心より感謝致します。