



吉村 文彦

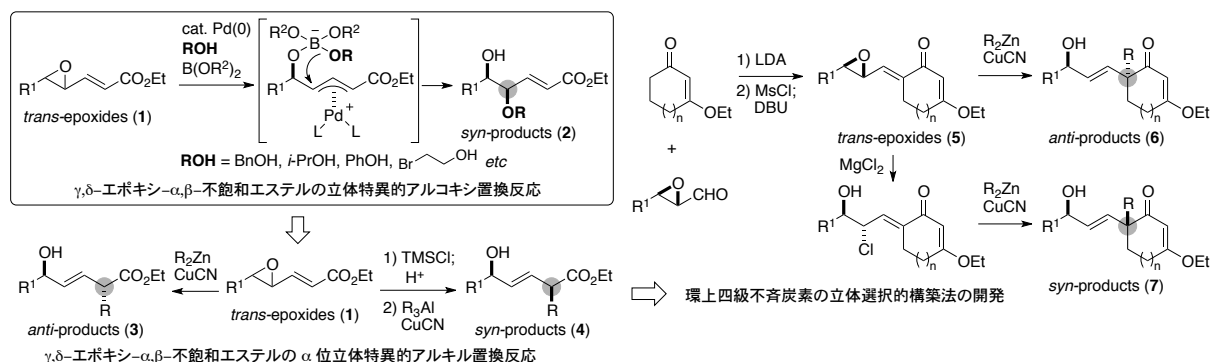
(北海道大学大学院理学研究院化学部門)

「四級不斉炭素の立体選択的構築法の開発と天然物全合成への展開」

近年の精密有機合成化学の進歩に伴い天然有機化合物（天然物）の化学合成（全合成）が急速に進展している。しかし、「四級不斉炭素」とよばれる四つの置換基がすべて異なる炭素置換基から成る不斉炭素が近接した天然物の全合成は、標準的な合成方法論が欠如しているため大きく立ち後れている。本研究では、「新反応の開発」と標的化合物の構造的特徴に立脚した「合成戦略の創出」を基軸として、このような天然物の全合成に取り組んだ。そして、以下の研究成果を得ることができた。

1. エポキシドの立体特異的アルコキシ置換反応の開発と四級不斉炭素の高立体選択的構築

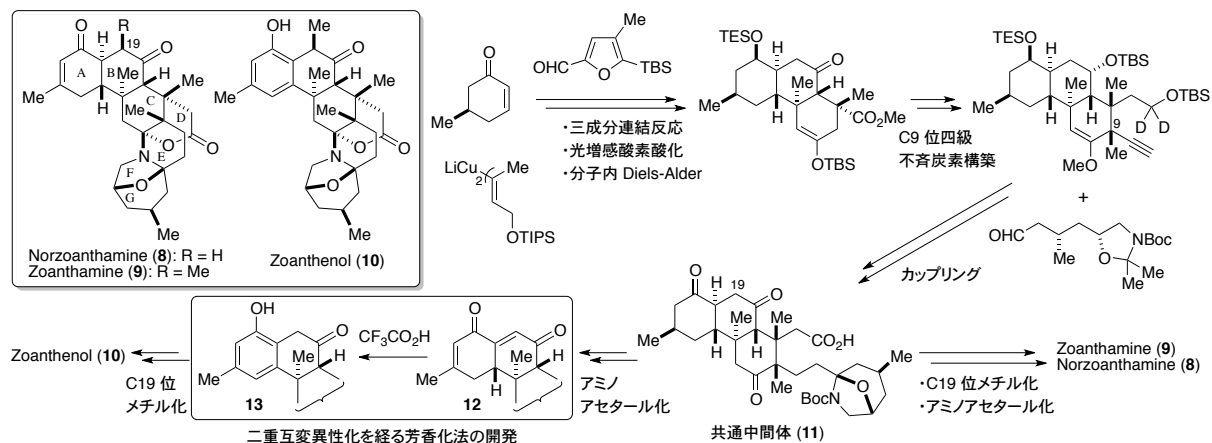
優れた求電子剤であるエポキシドと各種求核剤との反応は多数報告されているが、求核性に乏しいアルコール類との置換反応は非常に難しいことが知られていた。本研究では、二重立体反転を経る分子内デリバリ型反応を設計し、立体特異的アルコキシ置換反応を実現した(1→2)。本反応を出発点として、二重立体反転の考え方を応用することで、エポキシド不飽和エステルの α 位選択的シン S_N2' アルキル化反応を開発した(1→4)。アンチ S_N2' アルキル化反応(1→3)と組み合わせることで、鎖状四級不斉炭素の構築も可能な立体相補的アルキル化法が確立された。これらの知見を応用して、環上四級不斉炭素の立体配置が互いに異なる2種類の置換体が作り分けられる効率的な環上四級不斉炭素構築法が開発できた(5→6 or 7)。



2. ゴアンタミンアルカロイドの不斉全合成

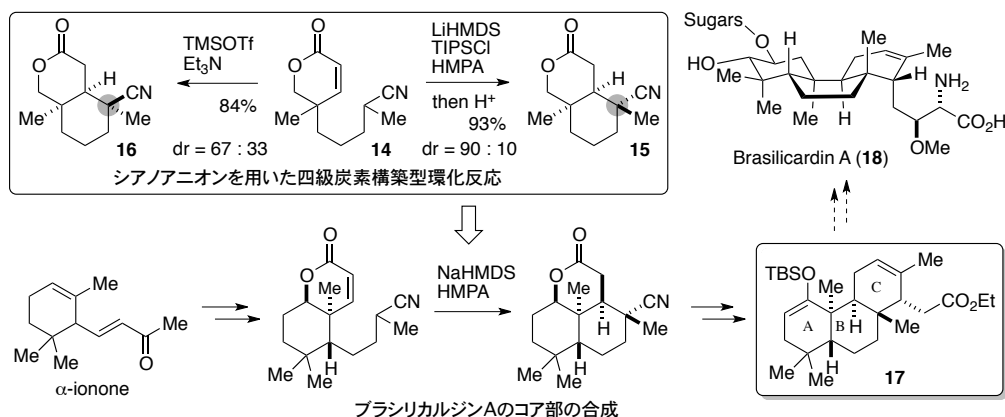
スナギンキヤクから単離されたゴアンタミンアルカロイドには、抗骨粗鬆症活性を示すノルゴアンタミン(8)の他、C19位がメチル化されたゴアンタミン(9)、A環がフェノールに酸化されたゴアンテノール(10)など多くの類縁体が存在する。7つの環が縮環し、3つの四級不斉

炭素が近接した非常に複雑な構造を有するこのアルカロイドの全合成は困難を極め、その成功例は当研究室によるノルゾアンタミンのみであった。本研究では、置換形式と酸化度の異なるゾアンタミンアルカロイドの収束的合成法の確立を目的として全合成研究を行った。基本骨格の構築法はノルゾアンタミンの合成ルートをはば踏襲し、合成後半の共通中間体(11)からそれぞれを合成する戦略で、ゾアンタミン(9)とゾアンテノール(10)の全合成に成功した。この過程では二重互変異性化を経る芳香化法(12→13)を新たに開発することができた。



3. シアノアニオンを用いる四級不斉炭素構築法の開発とブラシリカルジン A の全合成研究

炭素環構築法として有用な α,β -不飽和カルボニル化合物の分子内 Michael 反応では、求核部位としてケトンやエステルのエノラートが一般に用いられ、ニトリルから調製されるアニオンを用いた例はほとんど知られていない。本研究では、シアノ基が他のカルボニル基よりもはるかに小さいことに着目し、求核部位としてニトリル側鎖を備えた α,β -不飽和ラク톤の分子内共役付加反応を用いる四級不斉炭素構築法を開発した(14→15)。この際、TMSOTf とアミンを用いると、中性に近い条件で同様の環化反応が進行するという、興味深い知見も得た(14→16)。本反応を基盤として、強力な免疫抑制活性を有するブラシリカルジン A(18)の合成研究を行った。合成上最重要課題である中央 B 環が歪んだ舟形配座のアンチ-シン-アンチ縮環パーヒドロフェナントレン骨格構築法を開発し、三環性コア部(17)の合成に成功した。



謝辞：本研究は北海道大学大学院理学研究院化学部門有機化学第二研究室で行われたものであり、宮下正昭名誉教授、谷野圭持教授のご指導に深く感謝いたします。また、日夜間わず実験を行ってくれた学生諸氏をはじめとする共同研究者の皆様に御礼申し上げます。本受賞を励みとして、北海道から新たな有機合成化学を発信すべく、研究に邁進していく所存です。