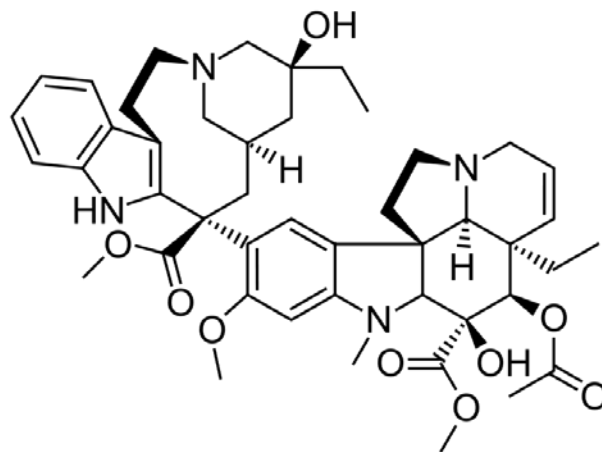
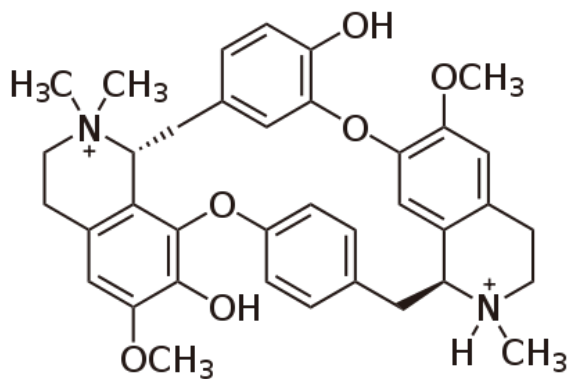
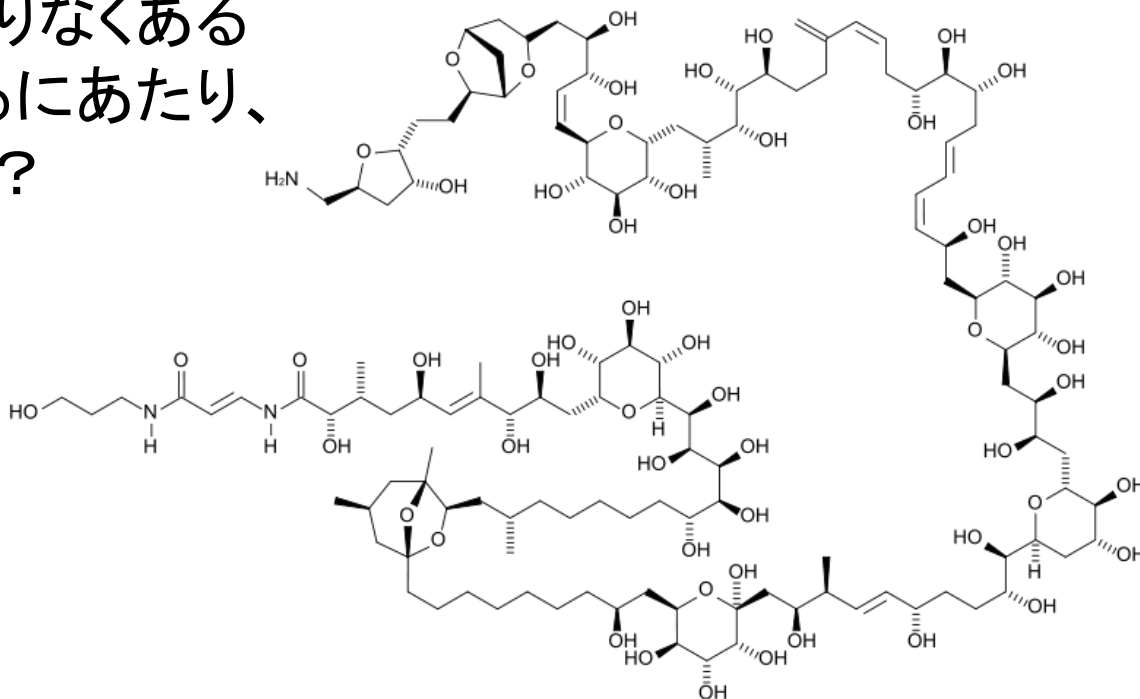
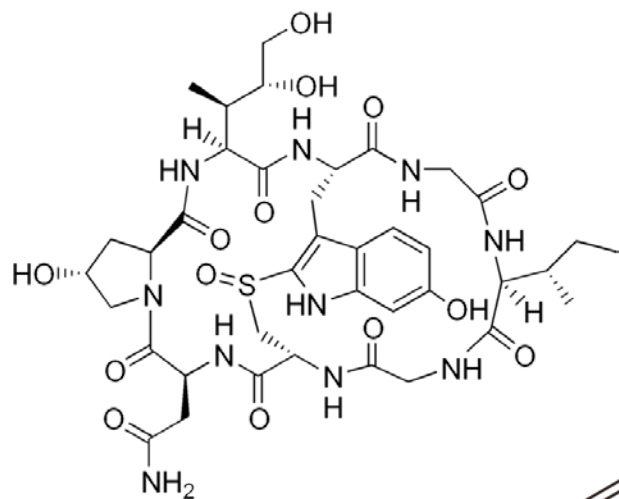


有機合成の戦略

複雑な天然物は数限りなくある
これらを人工的に作るにあたり、
どう考えてゆくべきか？



複雑な化合物を作る場合には

(1) パーツに官能基を導入

(か、適切な試薬を購入する)

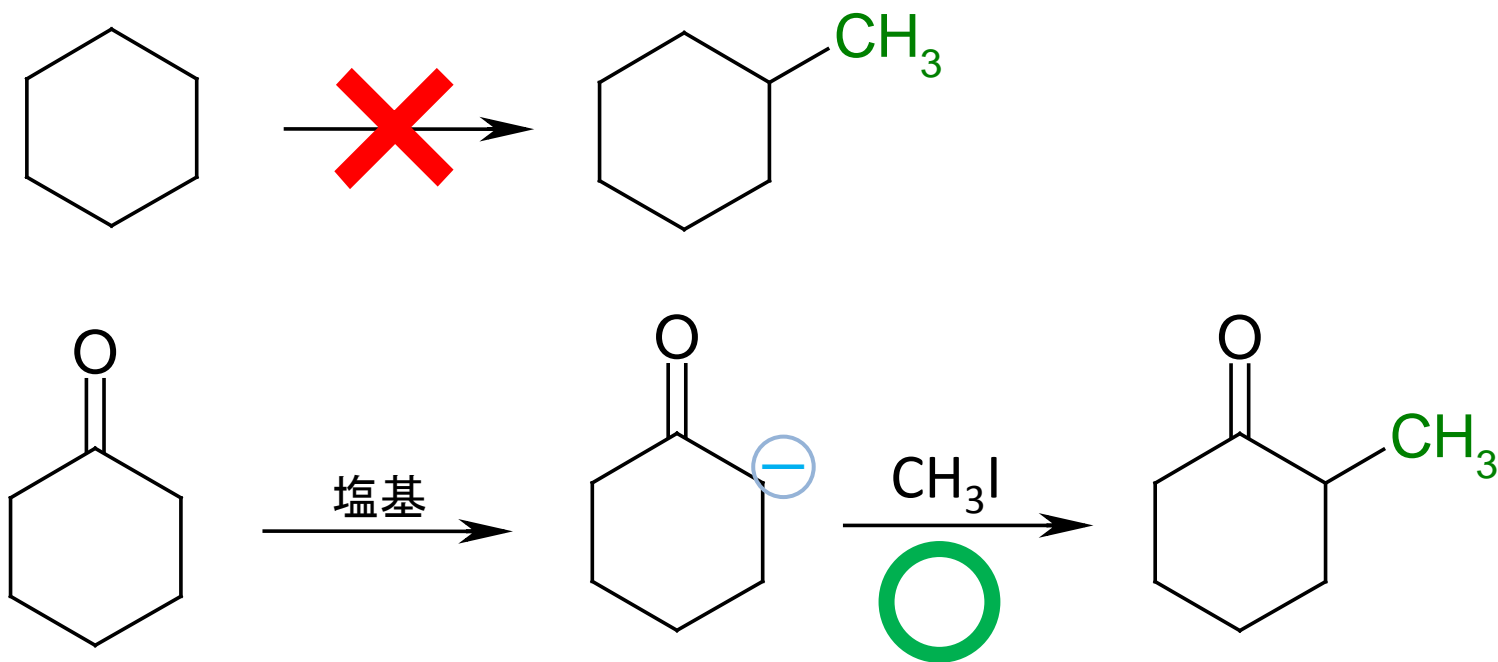
(2) 官能基を利用し、炭素骨格を形成

(3) 適切に官能基を整える

.....というステップを踏むことが多い

官能基を利用した変換

何もとっかかりがない場所に、いきなり変換を行うことは難しい

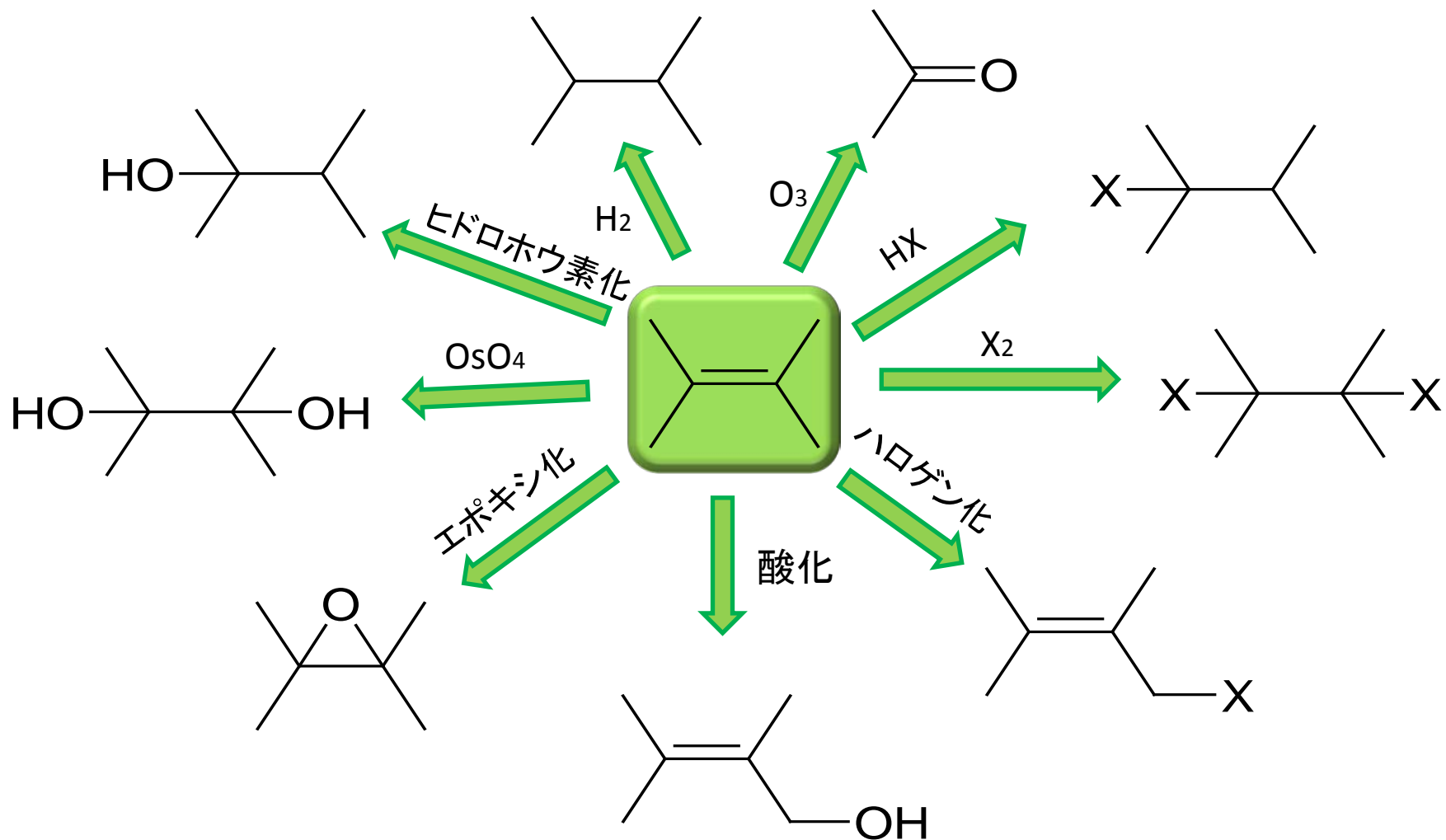


(※ただし、このアルキル化はそう単純な話ではない。後述)

有機合成においては、各種の**官能基**が足がかりとなる
官能基の**性質**と、**相互変換**の方法を知ることが第一

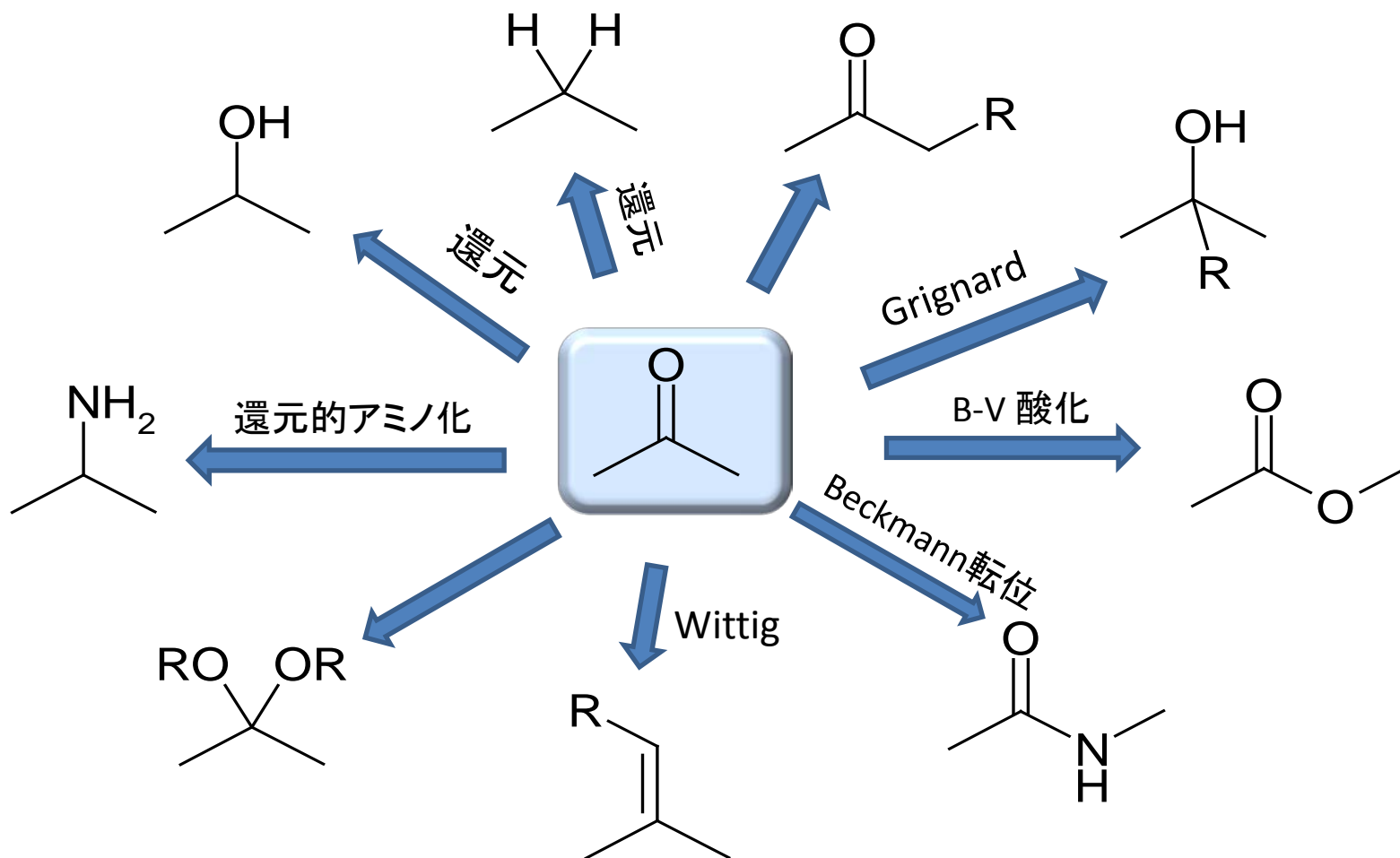
官能基変換の実例

C=C二重結合の変換



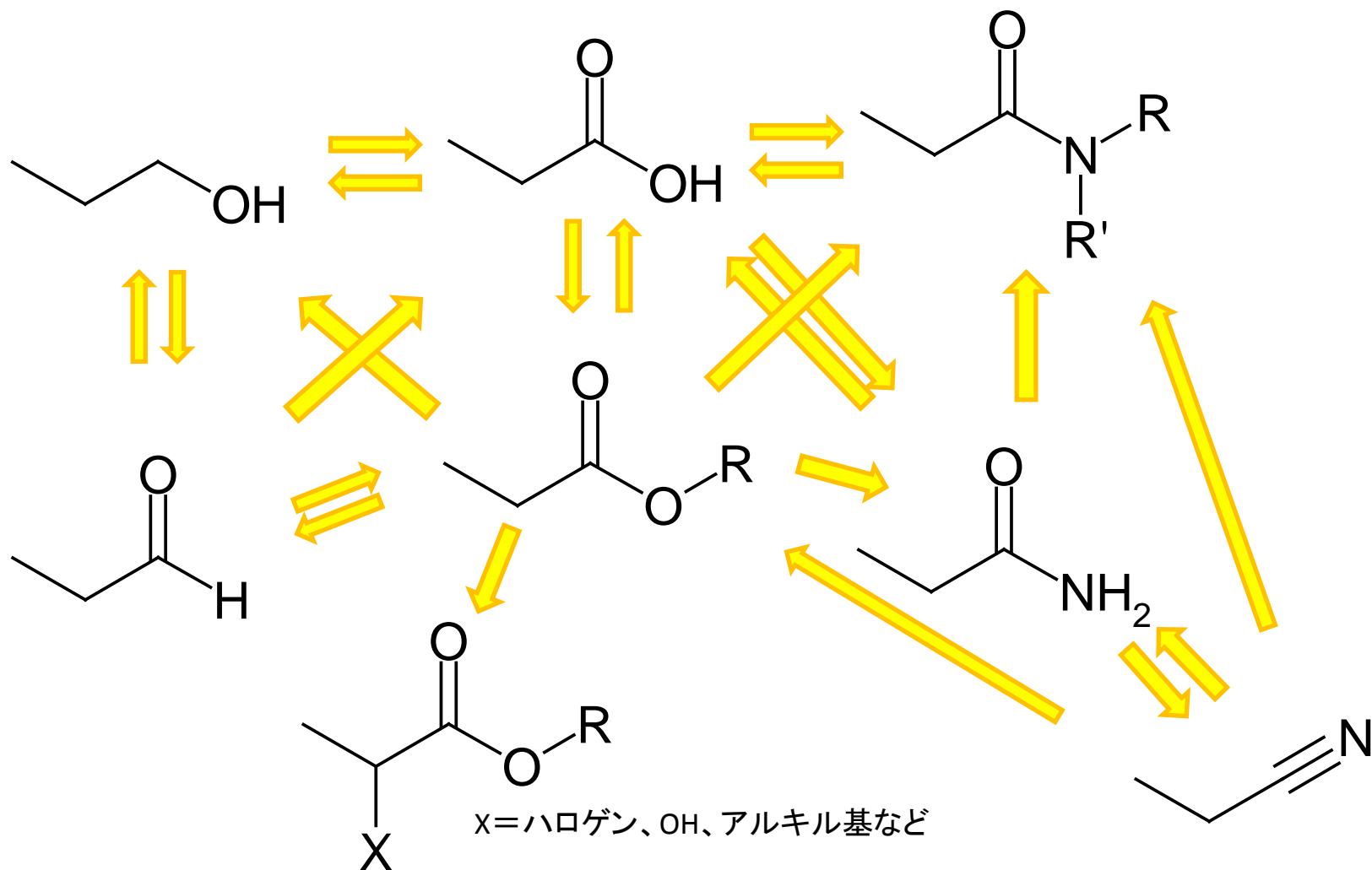
多彩な変換が可能であり、さらなる官能基導入の基点ともなる

カルボニル基の変換



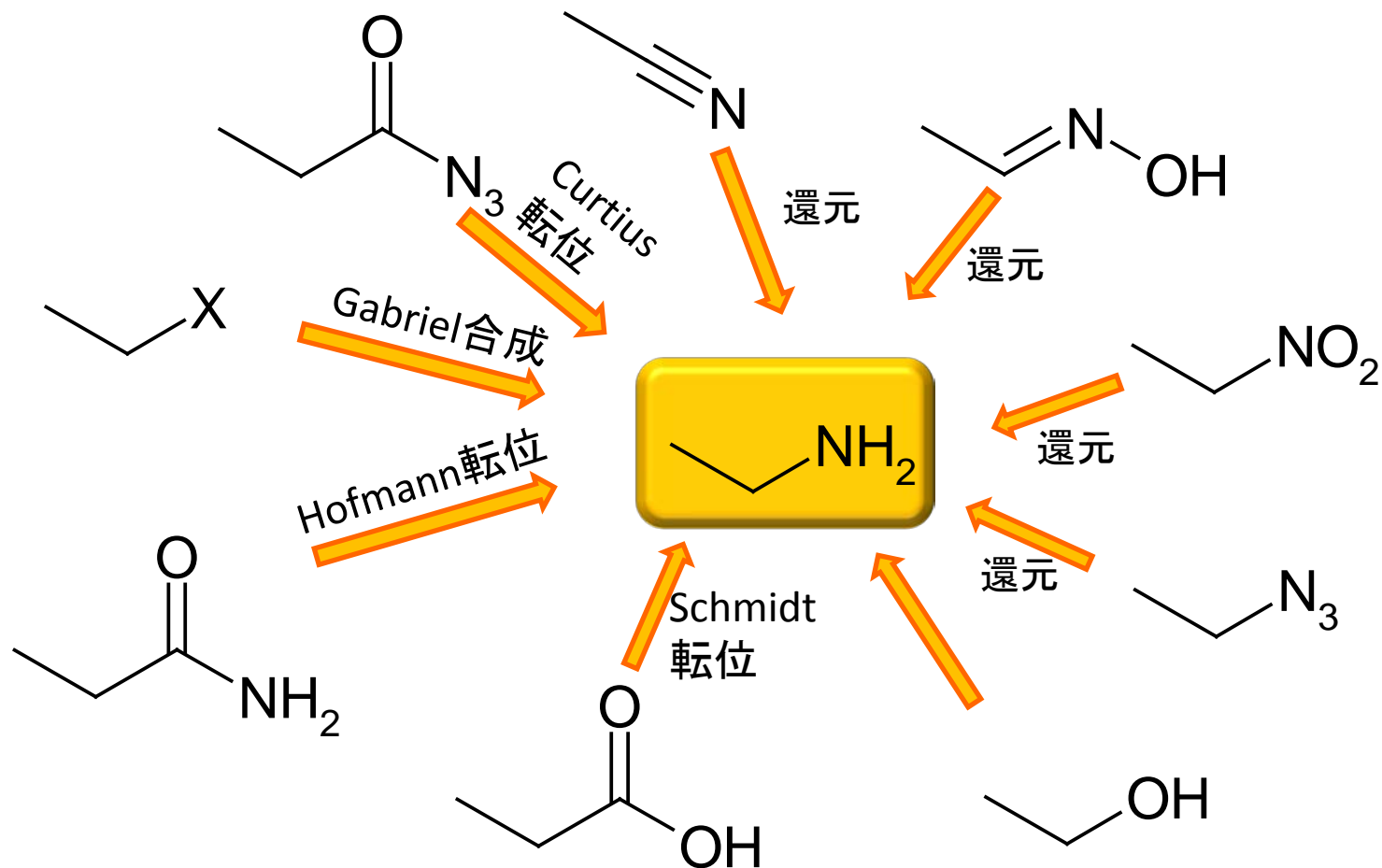
付加反応・ α 位官能基化・酸化還元など多彩な変換が可能
有機合成の基点となる官能基

カルボン酸誘導体の相互変換



これらは容易に相互変換が可能であるため、合成的に「等価」とみなすことができる

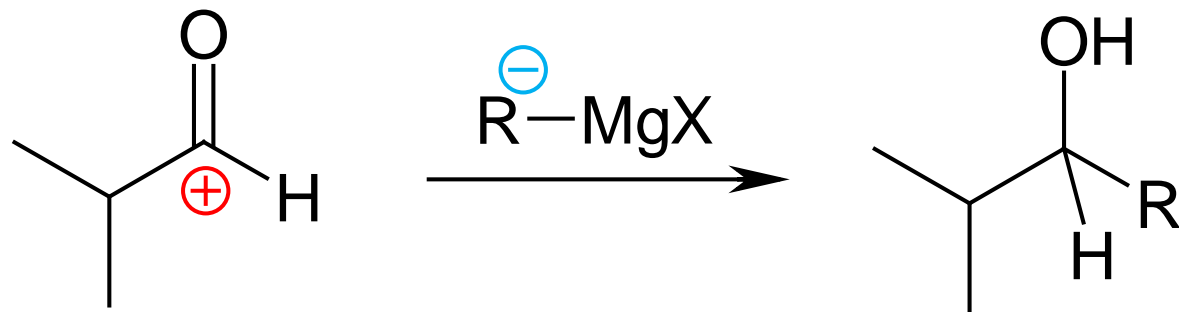
アミンの合成



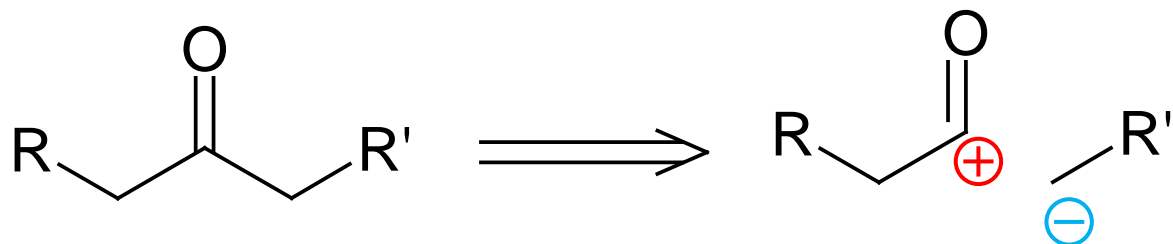
様々な官能基からアミンへと誘導可能

炭素-炭素結合を作り、
骨格を組み上げる

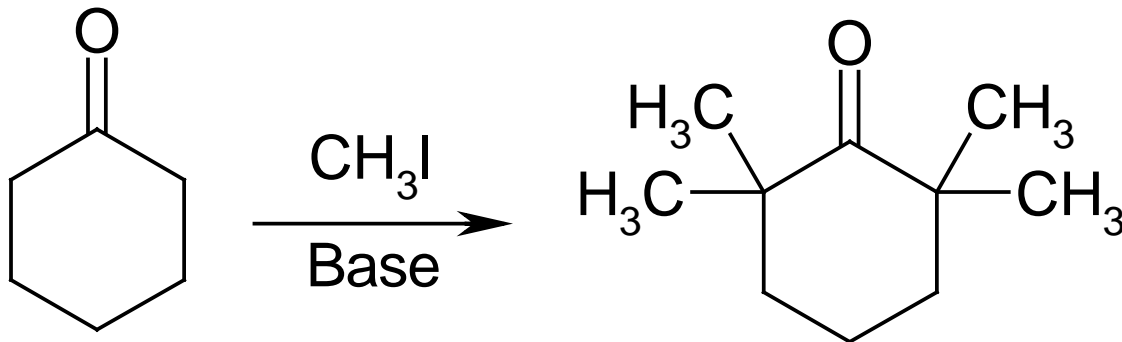
Grignard試薬による付加反応



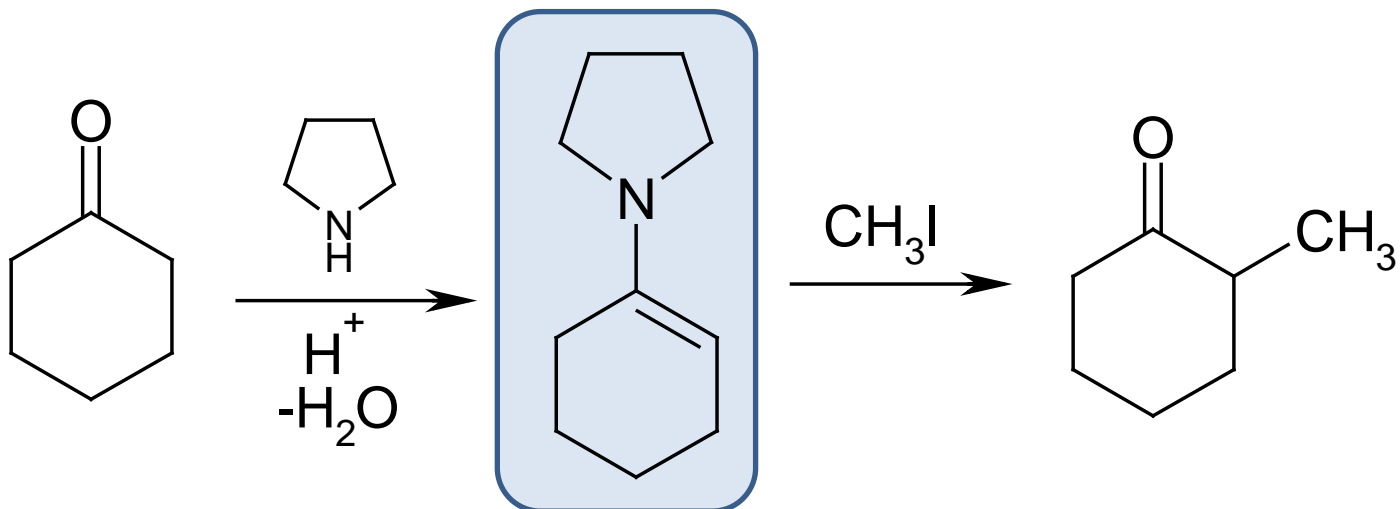
従って逆合成解析の際には、酸素官能基の隣で切るのがひとつの定石



カルボニルα位のアルキル化

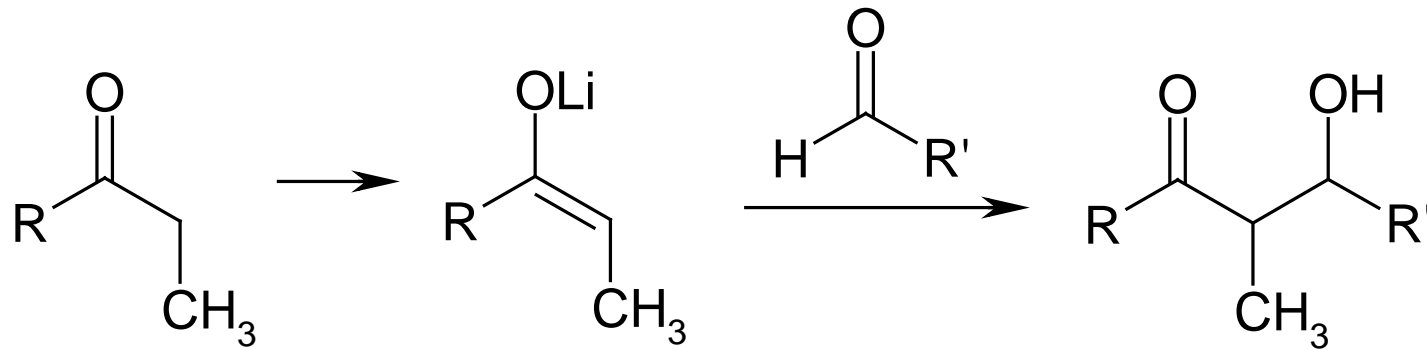


カルボニル基の隣接炭素をアルキル化しようとしても、一つでは止まってくれない



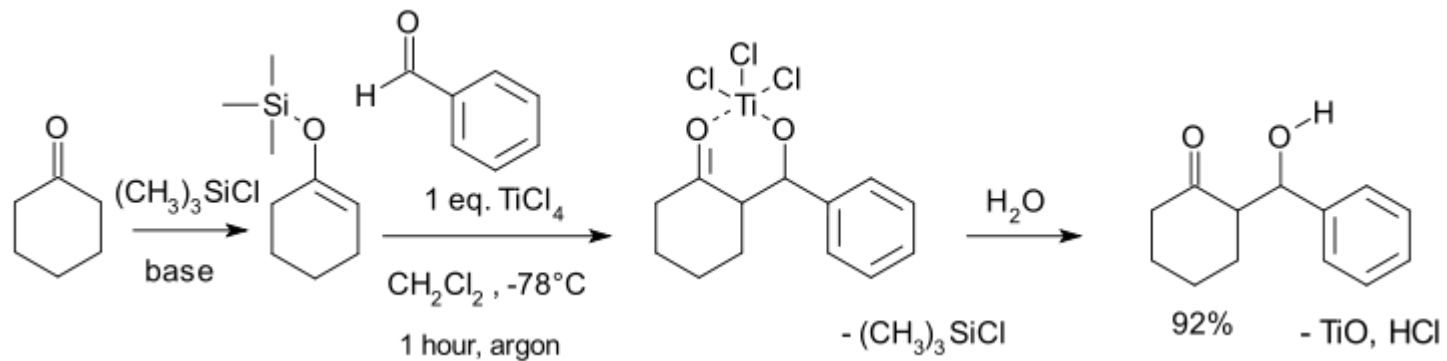
エナミンを経由することで、モノアルキル化が可能になる
エナミンは「エノラートを固定したもの」と見なせる

アルドール反応



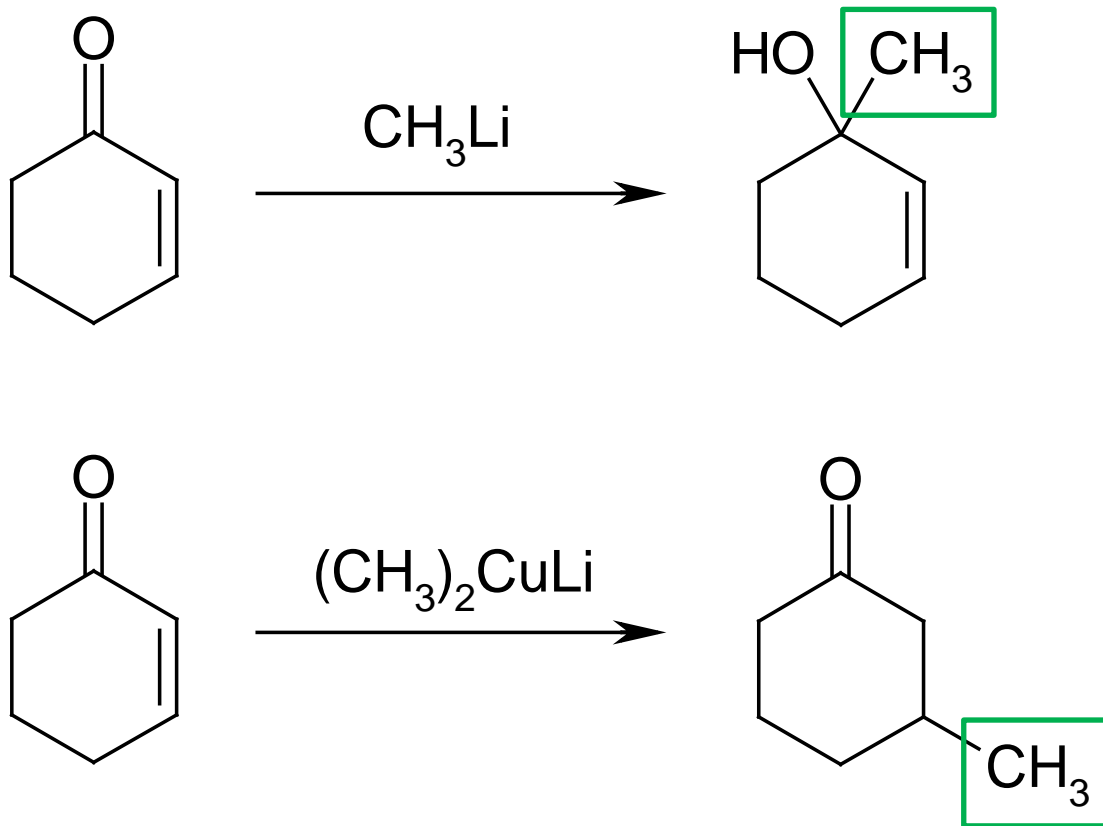
カルボニル化合物同士を縮合するため、混合物ができてしまう

向山アルドール反応



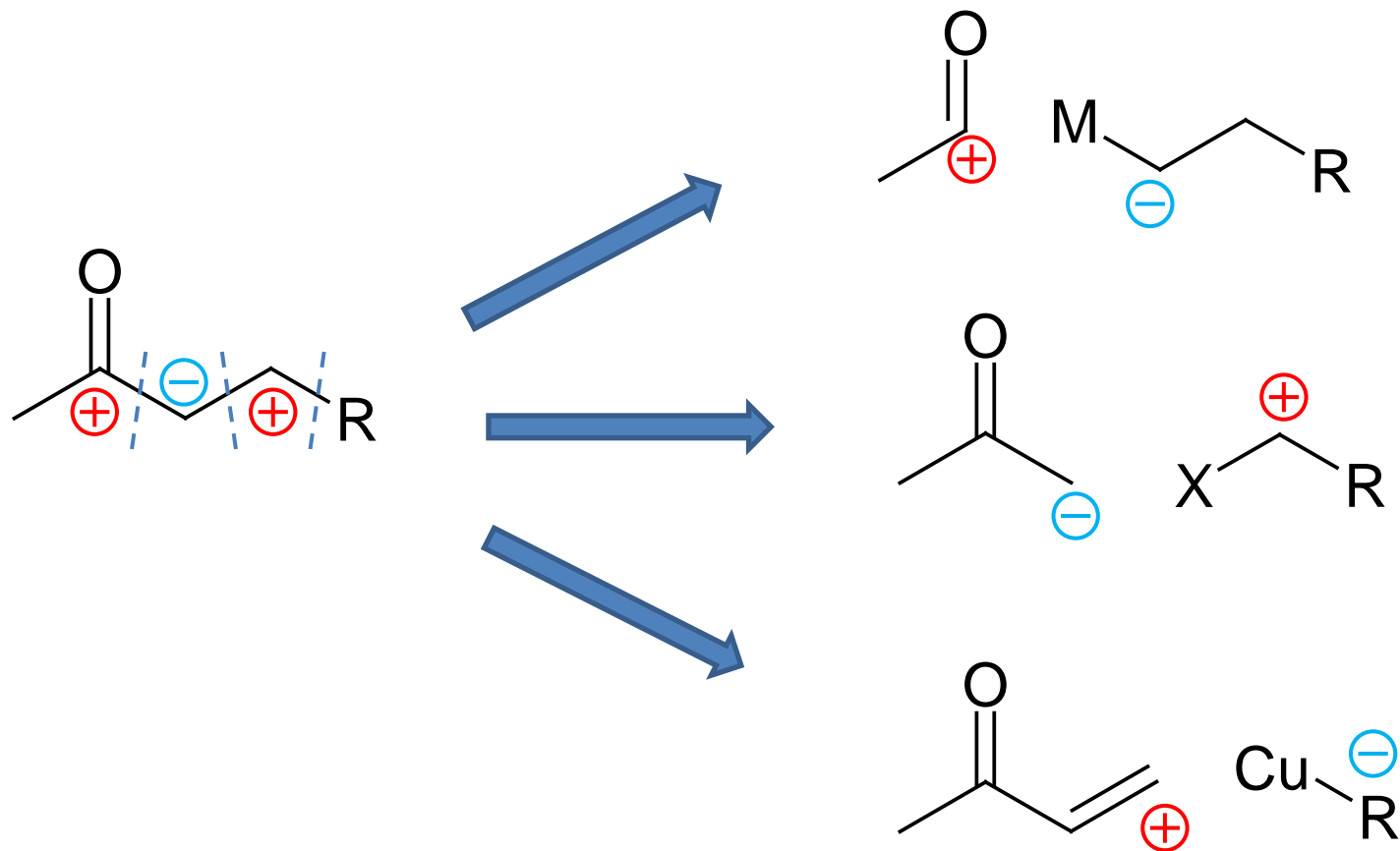
エノールシリルエーテルを経由することで、狙った生成物を得ることができる

1,2-付加と1,4-付加



有機銅化合物を使うと、選択的に1,4-付加を行うことができる
カルボニル基の β 位に置換基を導入できる

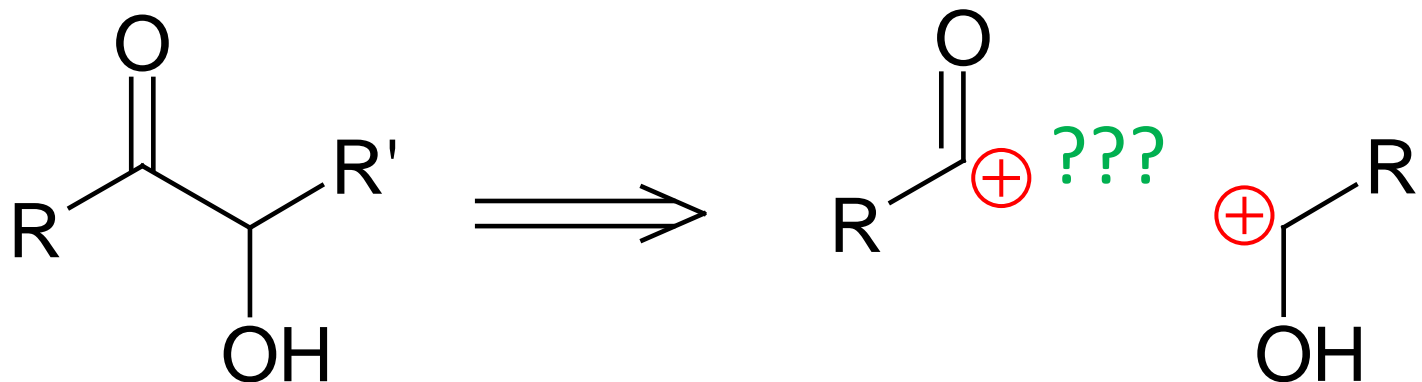
いろいろな逆合成解析



酸素官能基を基点に考え、どこで切れば有効かを考える

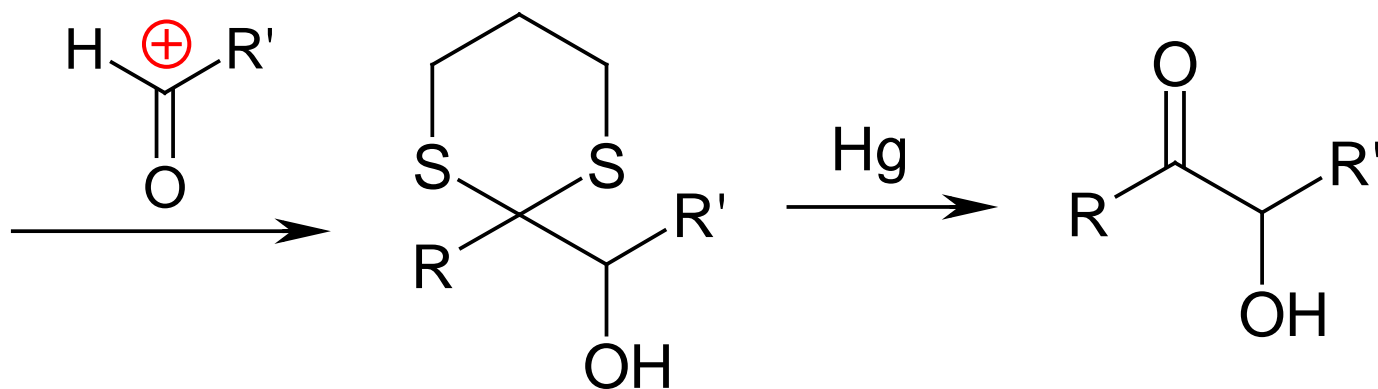
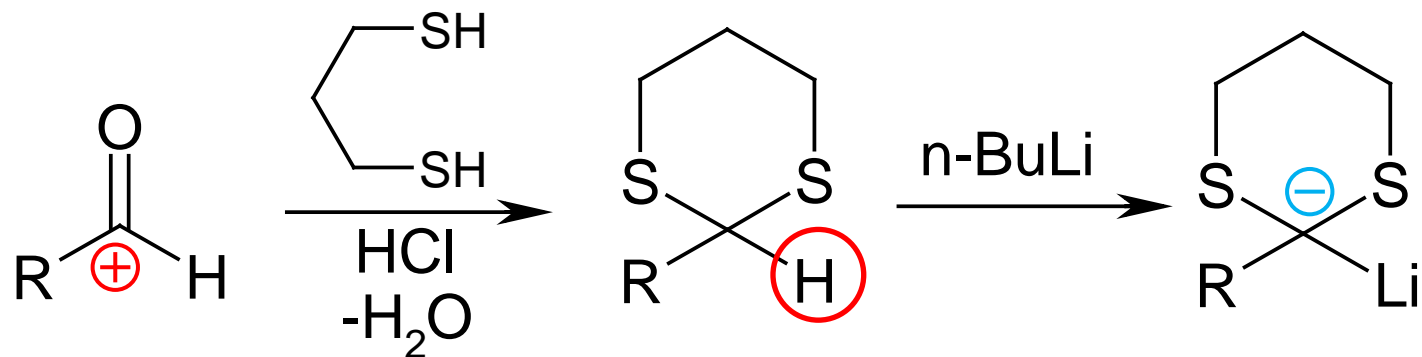
極性が合わない場合

そうは言っても、カルボニル炭素がプラスの極性では都合の悪いケースもたくさんある



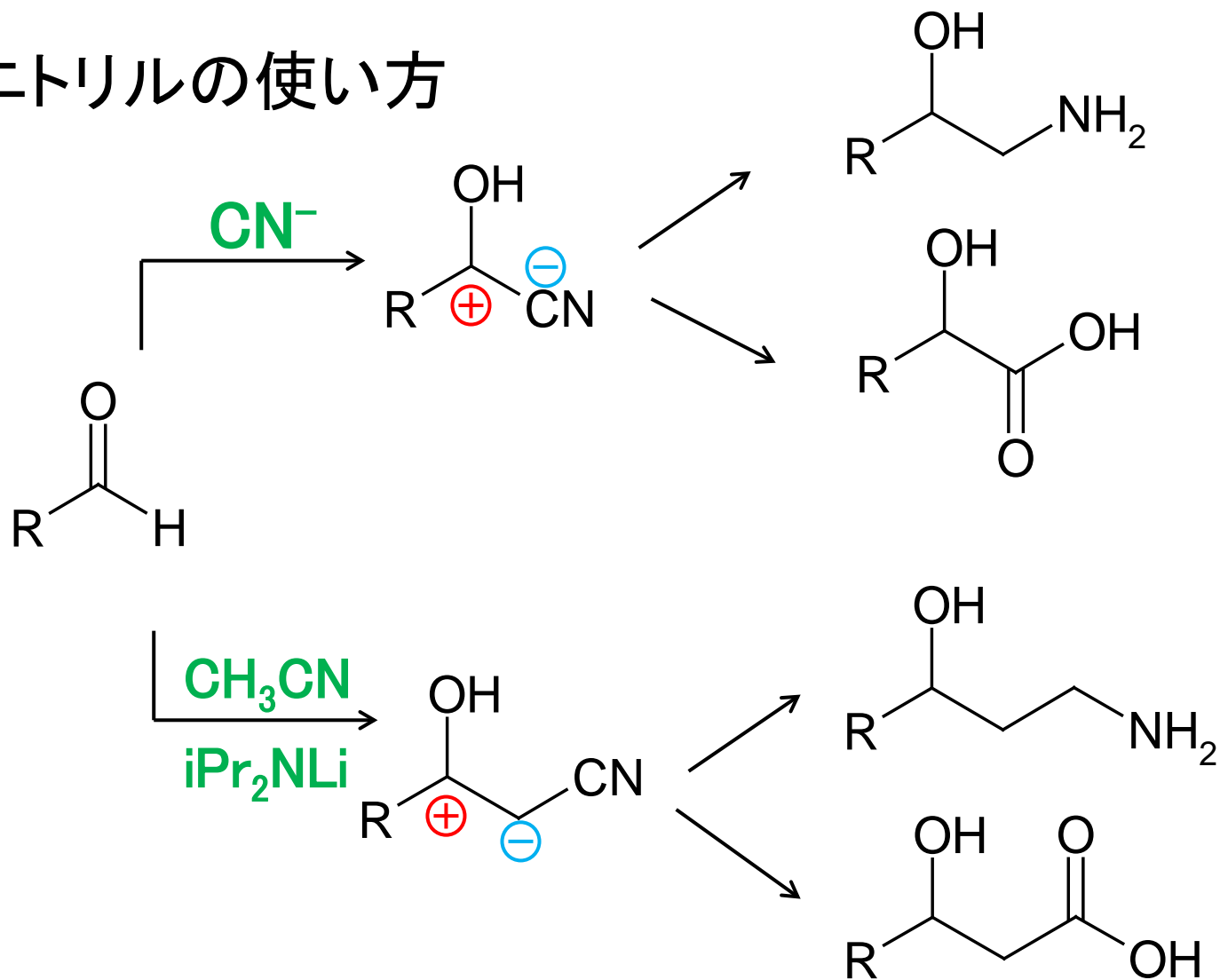
1,2-ジカルボニルや1,4-ジカルボニル化合物(及びその等価体)では、今まで知った方法ではうまく組み立てられない

極性変換 (umpolung)



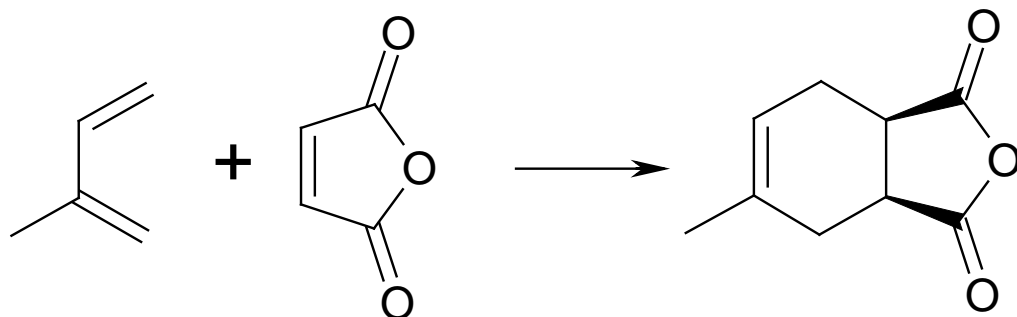
アルデヒドをジチオアセタールにすると、○囲みのプロトンの酸性度が上がって、強塩基で引き抜かれるようになる
これにより、極性を逆転させたことになる

ニトリルの使い方

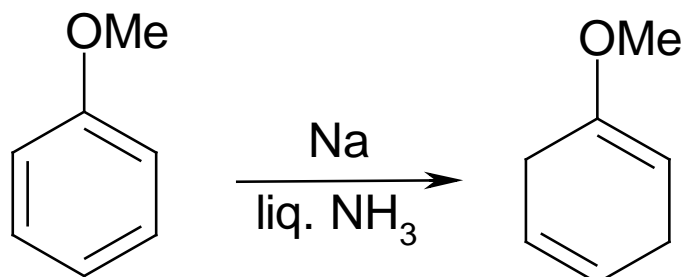


ニトリルは-CN、-CH₂CNの両方が求核剤になりうる上、多くの官能基に変換可能なのでなかなか便利

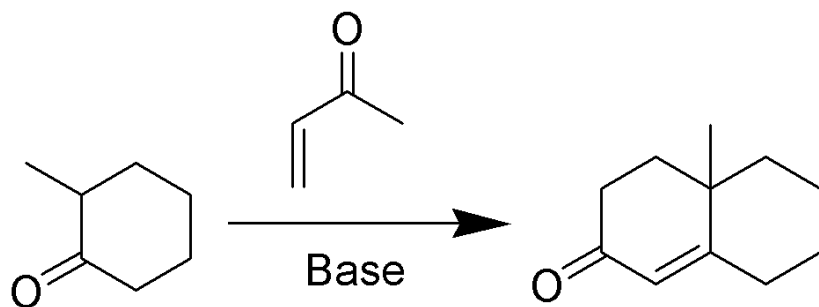
6員環を作る



Diels-Alder反応

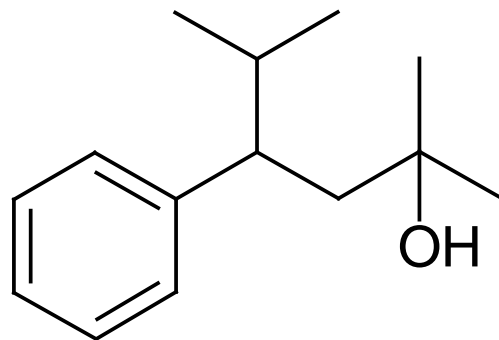


芳香環のBirch還元



Robinson環化

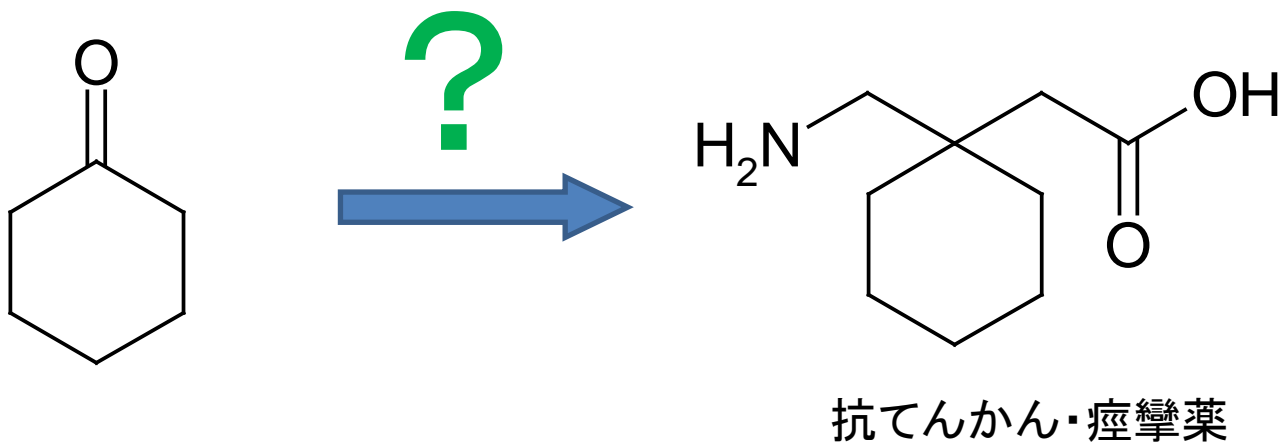
例題1



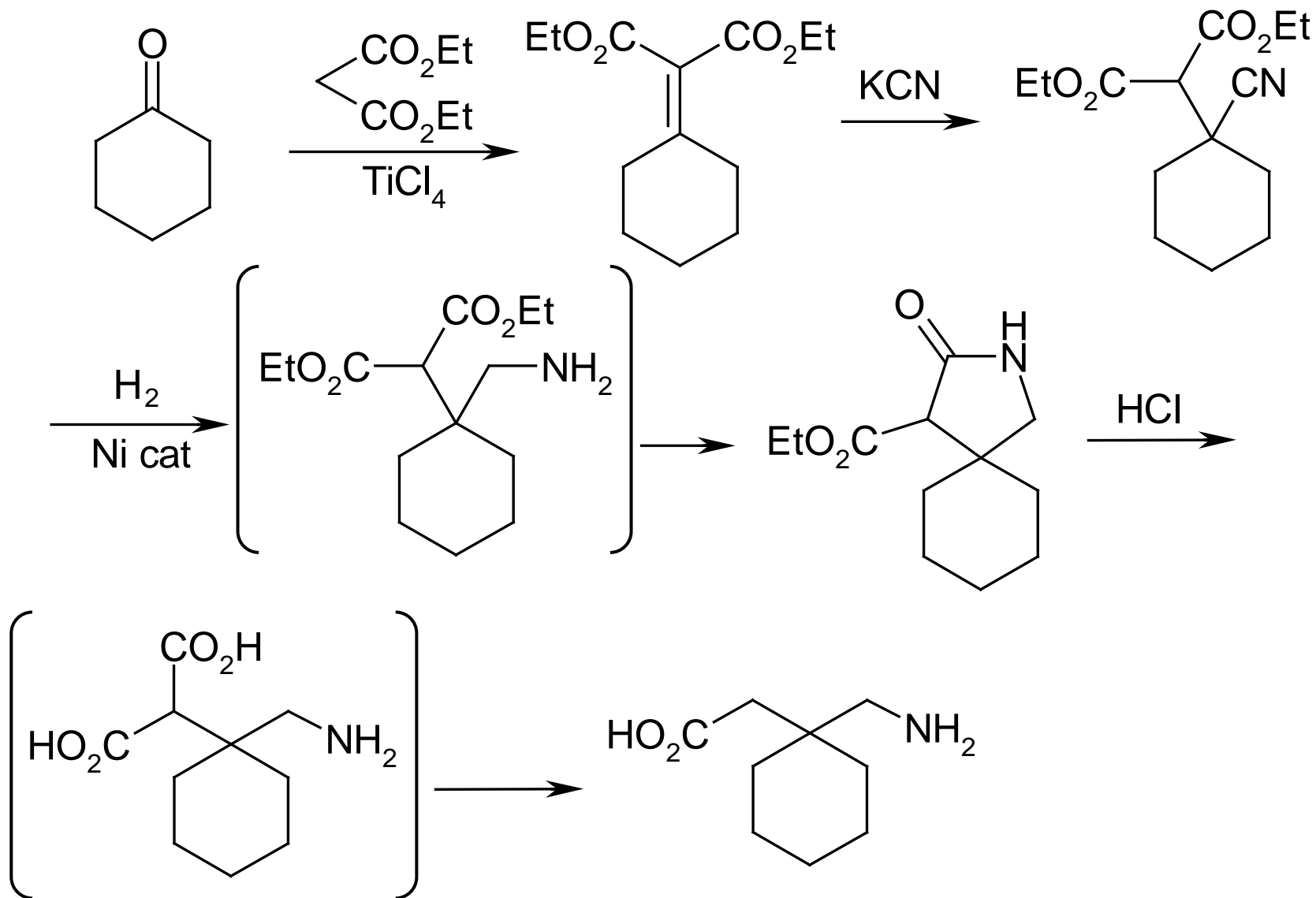
6炭素以下の原料から、上記の化合物を合成する
ルートを立案せよ。

例題2

シクロヘキサノンから、ガバペンチンを合成するルートを立案せよ。

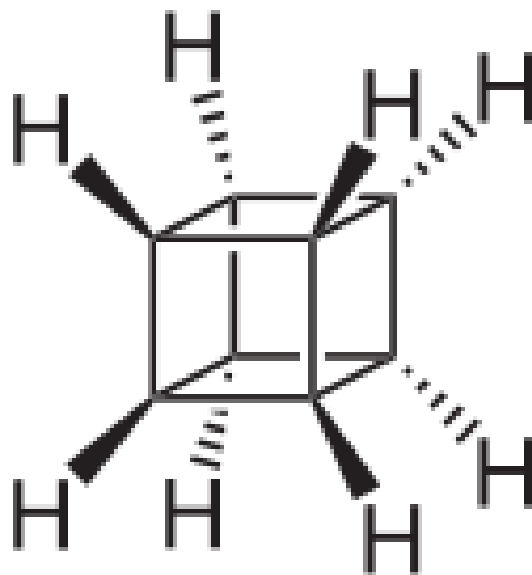


合成経路の一例



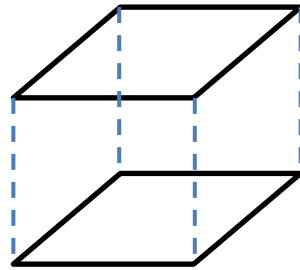
合成戦略の例

・キュバン (C_8H_8)



ひずみが大きすぎて合成は不可能かとも言われていたが、
1964年にP. Eatonが初合成に成功

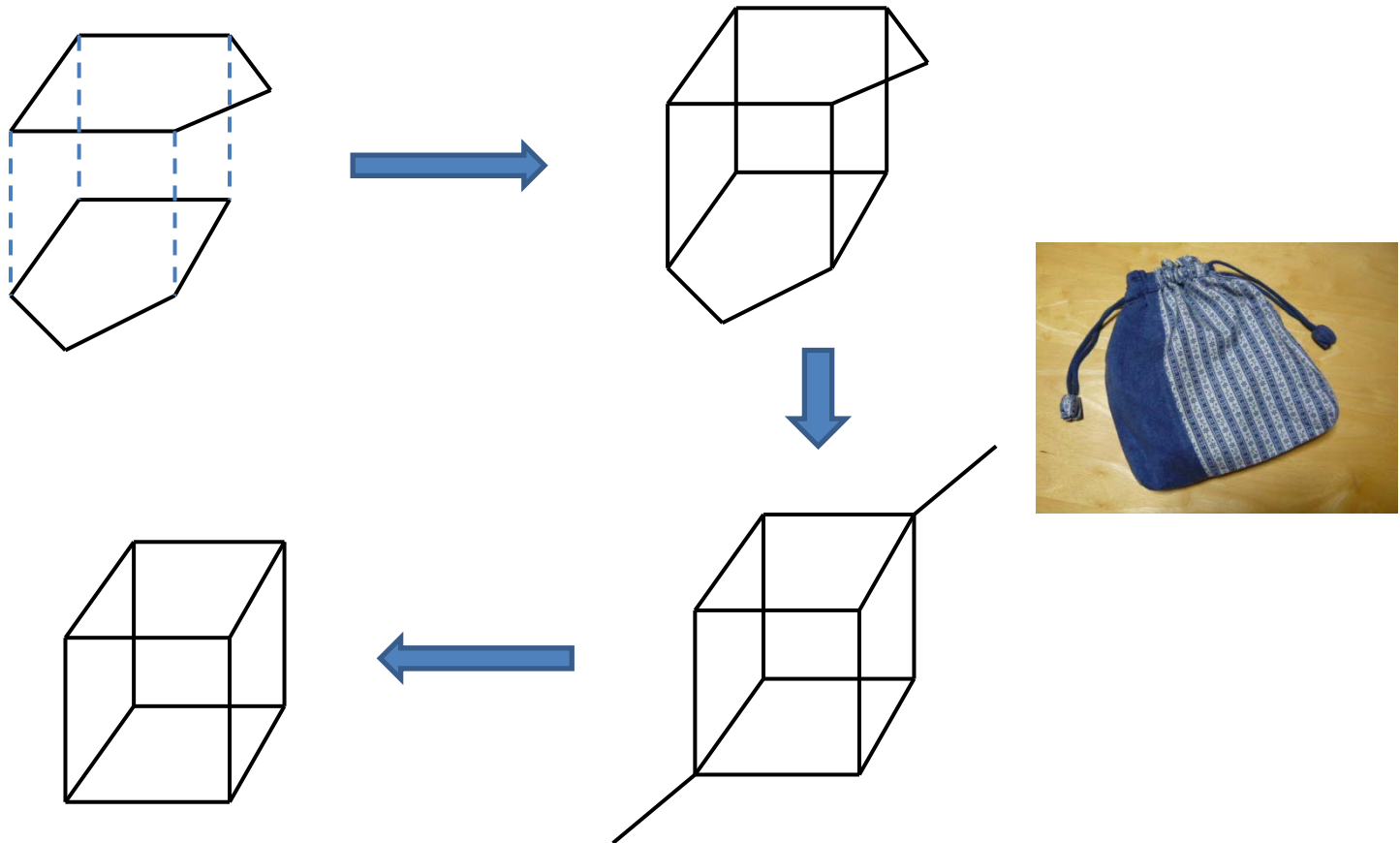
理屈の上では、4員環を2つ重ねてやればよい



が、これはひずみが大きすぎるなどの理由で無理ではどうする？

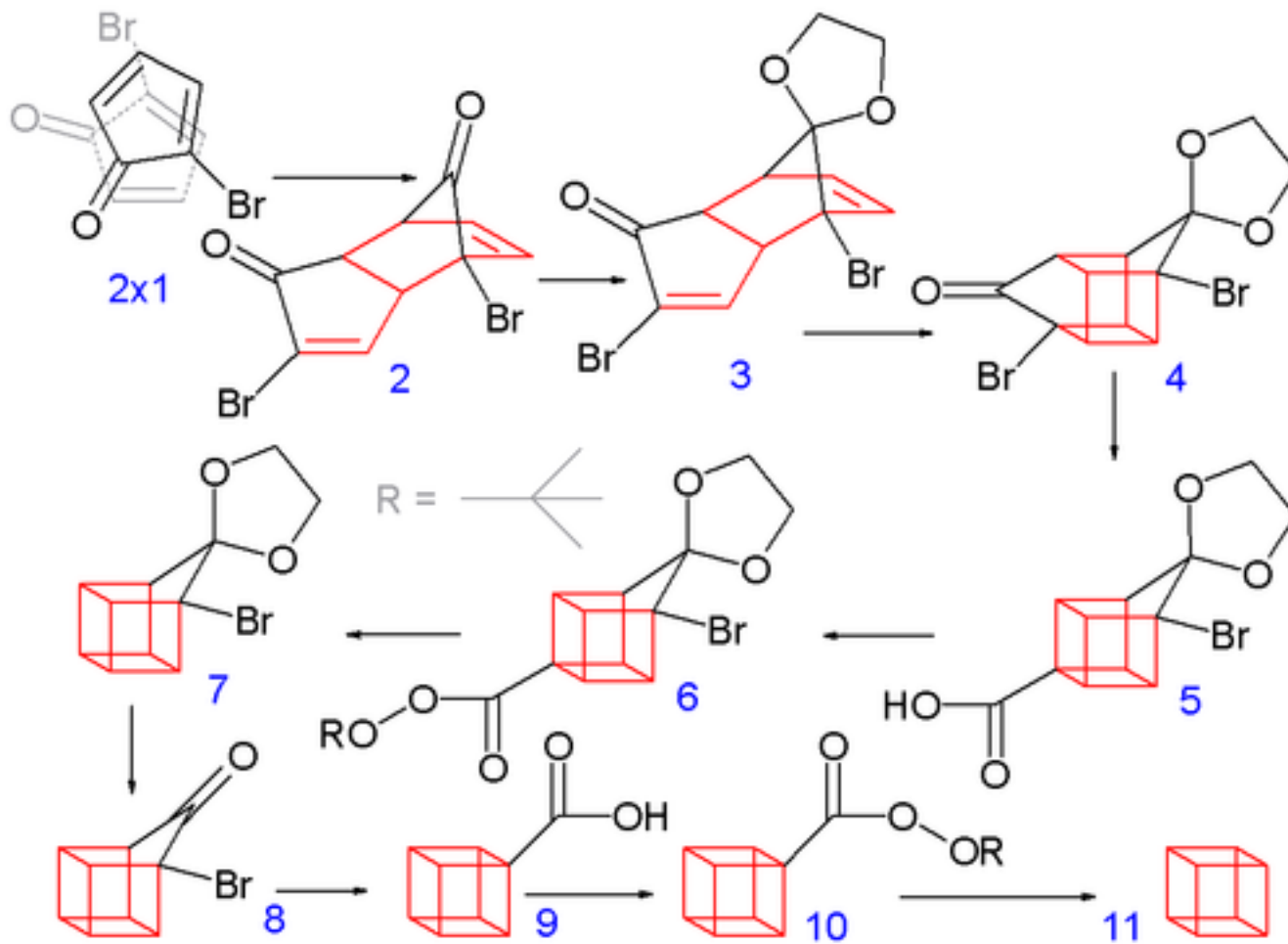
困難を分割せよ

「急がば回れ」戦略



4員環同士では無理だが、5員環同士ならかご形骨格を組める
これを、巾着袋の口を締めるように引き絞り、余分を切り飛ばす

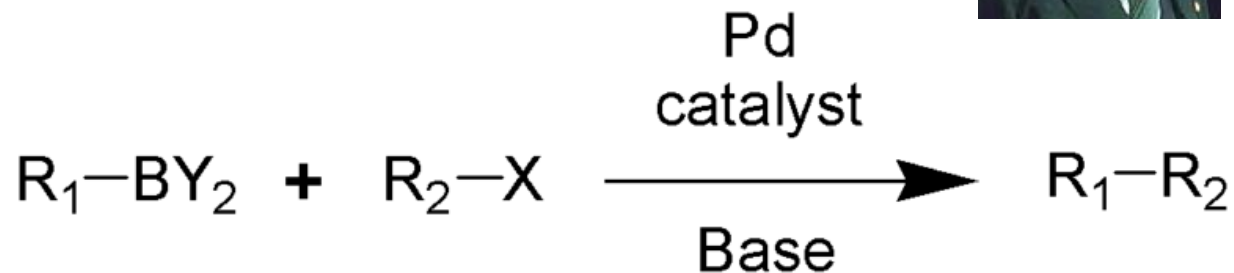
キュバンの合成ルート



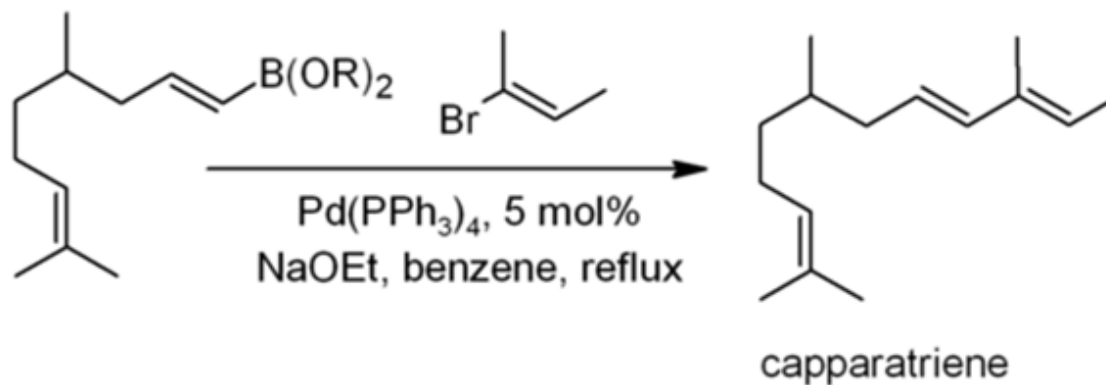
合成戦略を変えた新しい反応

遷移金属触媒の研究が進展し、カルボニル基を起点とした反応とは全く違うメカニズムの反応が登場し、有機合成戦略を大きく変えた。

鈴木-宮浦カップリング反応

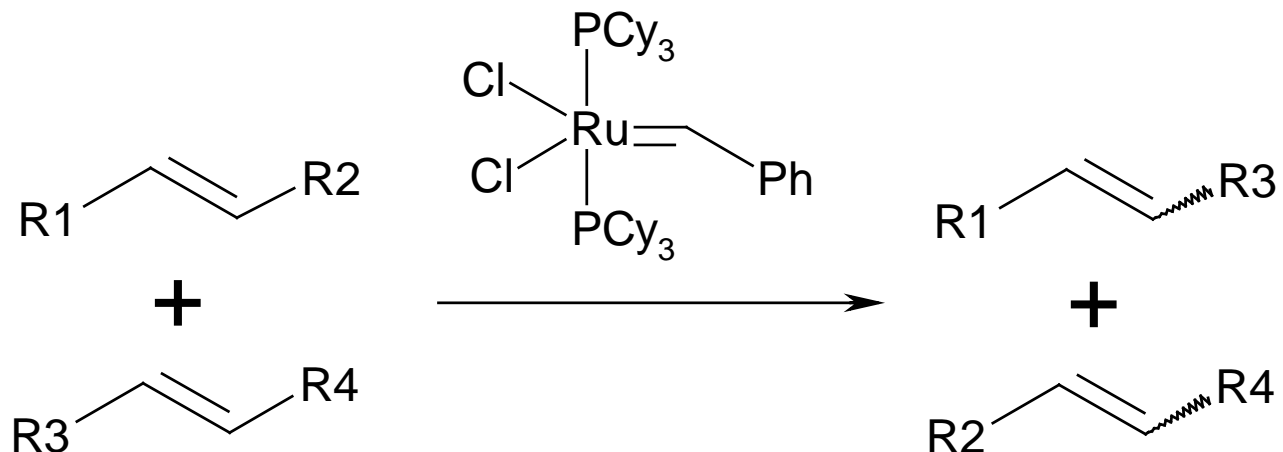


有機ホウ素化合物と、有機ハロゲン化物をパラジウム触媒存在下に結合させる

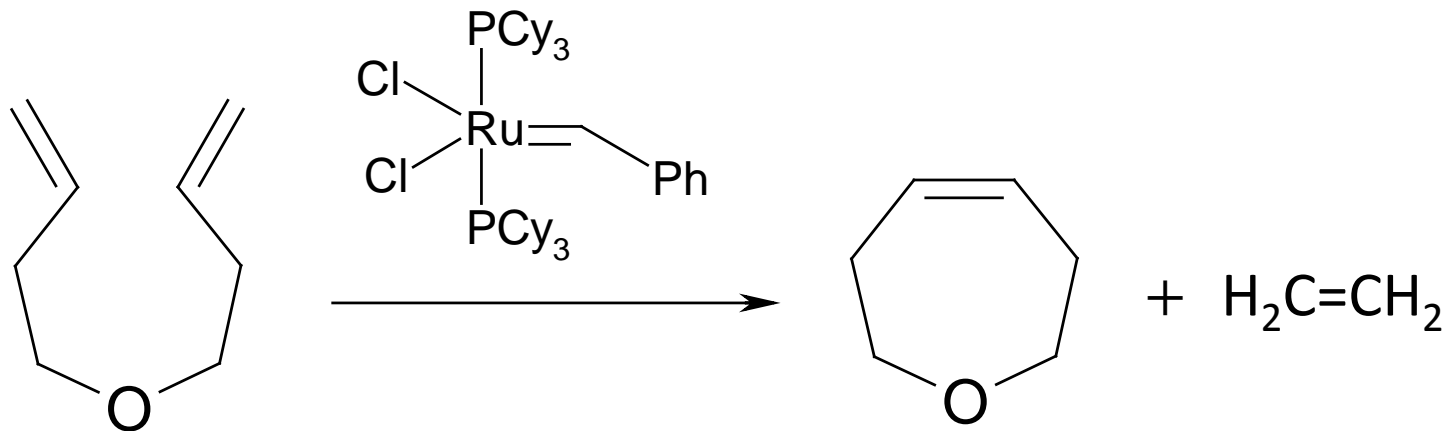


特に、sp²炭素同士を結合させるのに威力を発揮する

オレフィンメタセシス



オレフィン同士が組み替えを起こす、類例の稀な反応



今まで構築の難しかった環構造も、容易に形成可能

今回のまとめ

- ・全合成においては、まず官能基を導入、それを利用して炭素骨格を構築、最後に官能基を整えるという手順を踏むことが多い
- ・相互変換可能な各種官能基は「合成的に等価」とみなせる。
それぞれの変換法を知っておけば、戦略は立てやすい
- ・逆合成の際には酸素官能基を基点とし、そこから切断位置を考える
- ・合成経路を革新するような新反応が続々生まれており、これらにより天然物合成の可能性は大きく広がっている