

天然物の全合成

「天然物全合成」とは

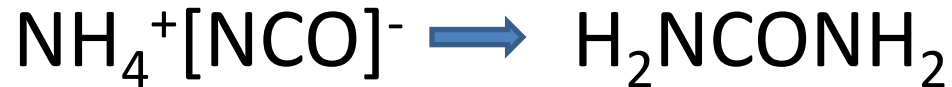
天然から得られる複雑な化合物を、容易に入手可能な小分子から組み上げてゆくこと

目的は

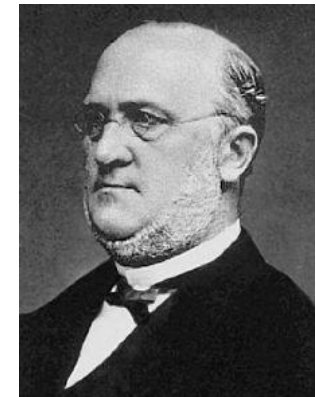
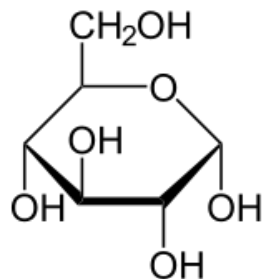
- ・社会的に必要とされる化合物(医薬・香料など)の供給、より優れた化合物の開発
- ・天然物の構造の最終的決定
- ・新しい反応や方法論を磨く場

歴史

- ・1828年、当時28歳のF. Wöhlerが、尿素をシアン酸アンモニウムから合成することに成功「生氣説」を打破する発見



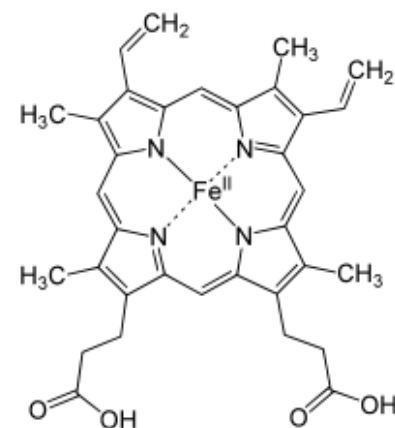
- ・1845年、Wöhlerの弟子Kolbeが、酢酸を二硫化炭素から数段階かけて合成
- ・1890年、E. Fisherがグルコースを人工合成
19世紀有機化学のランドマーク



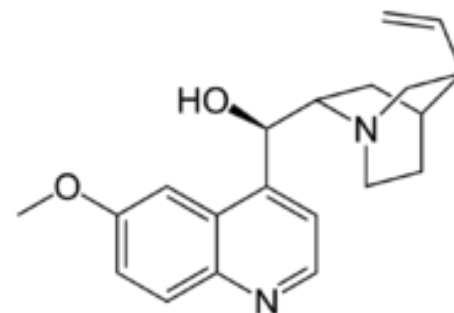
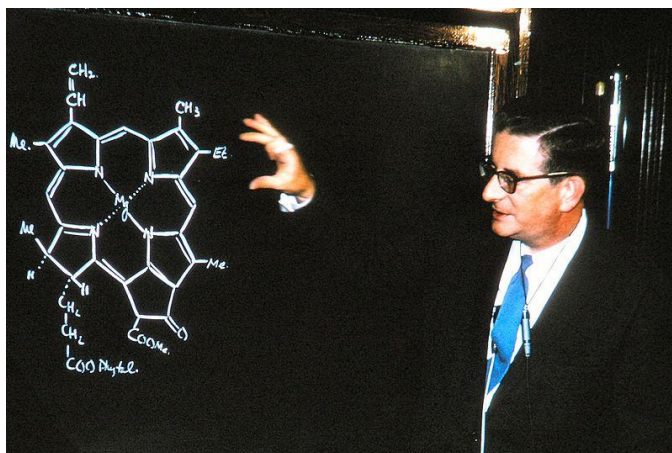
- 1903年、Kommpaらが初のカンファー(樟脳)の全合成による工業生産に成功



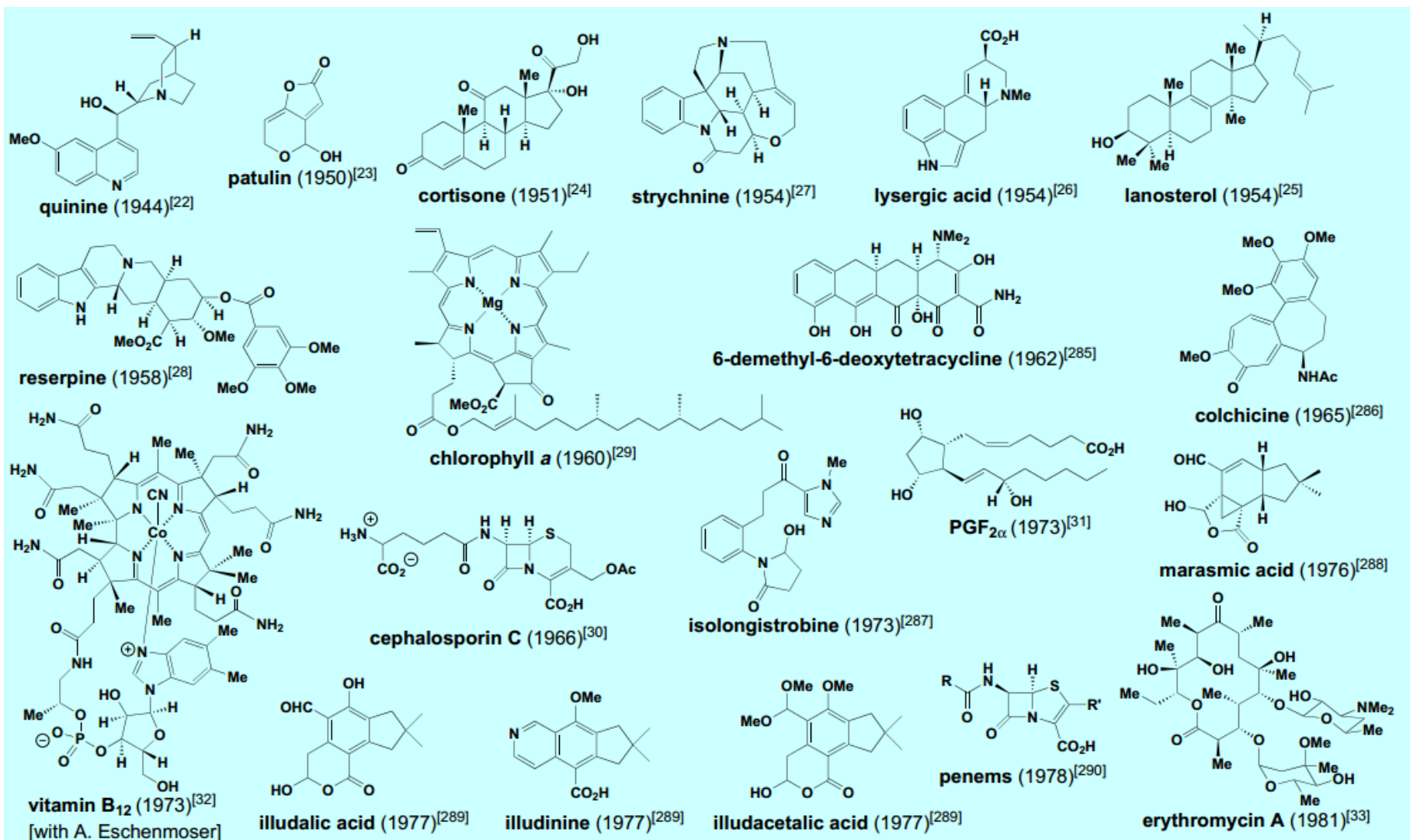
- 1929年、Fisherらがヘミン全合成に成功



- 1944年、Woodwardらがキニーネ全合成に成功、一躍国家的英雄となる



R. B. Woodwardの時代



Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 44

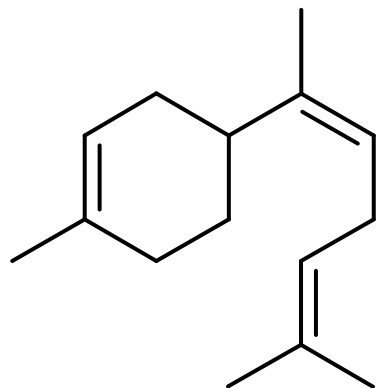
数々の複雑な天然物を征服、全合成の概念を一人で変えた

E. J. Coreyの時代

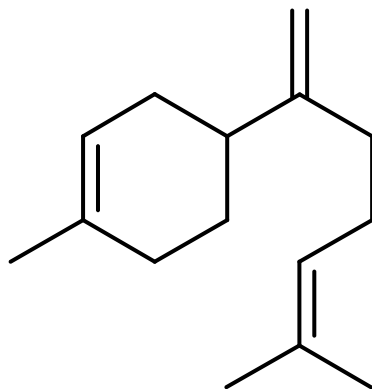
- 複雑な天然物の合成ルートを立案するための「逆合成解析」を提唱
- 全合成の傍ら、数々の新反応、合成手法を編み出した、20世紀有機化学の巨人



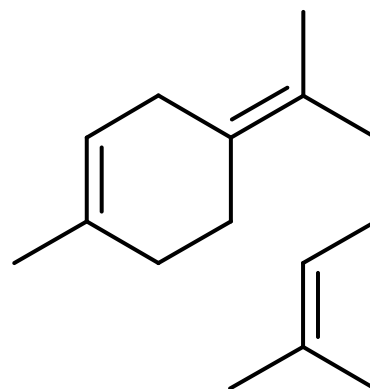
簡単な全合成の例: ビサボレン



α -ビサボレン

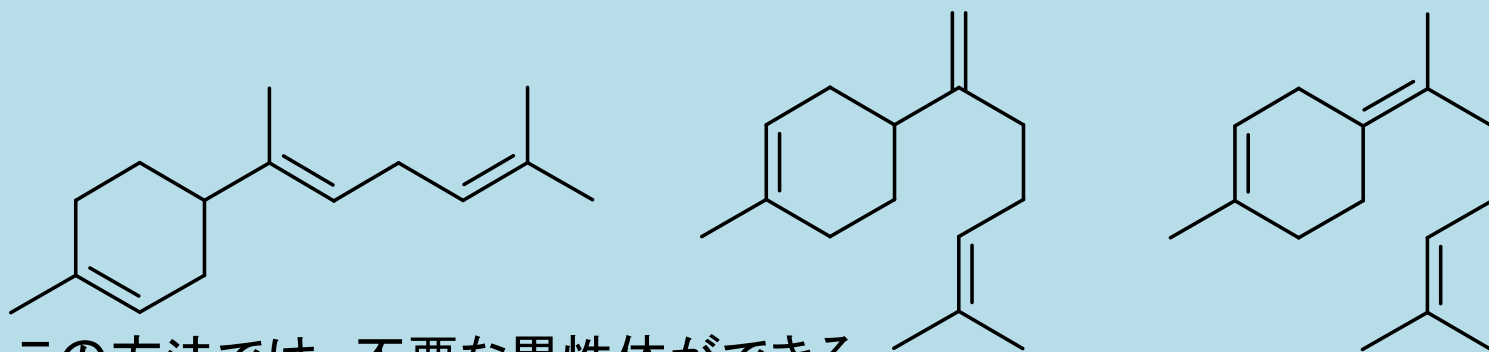
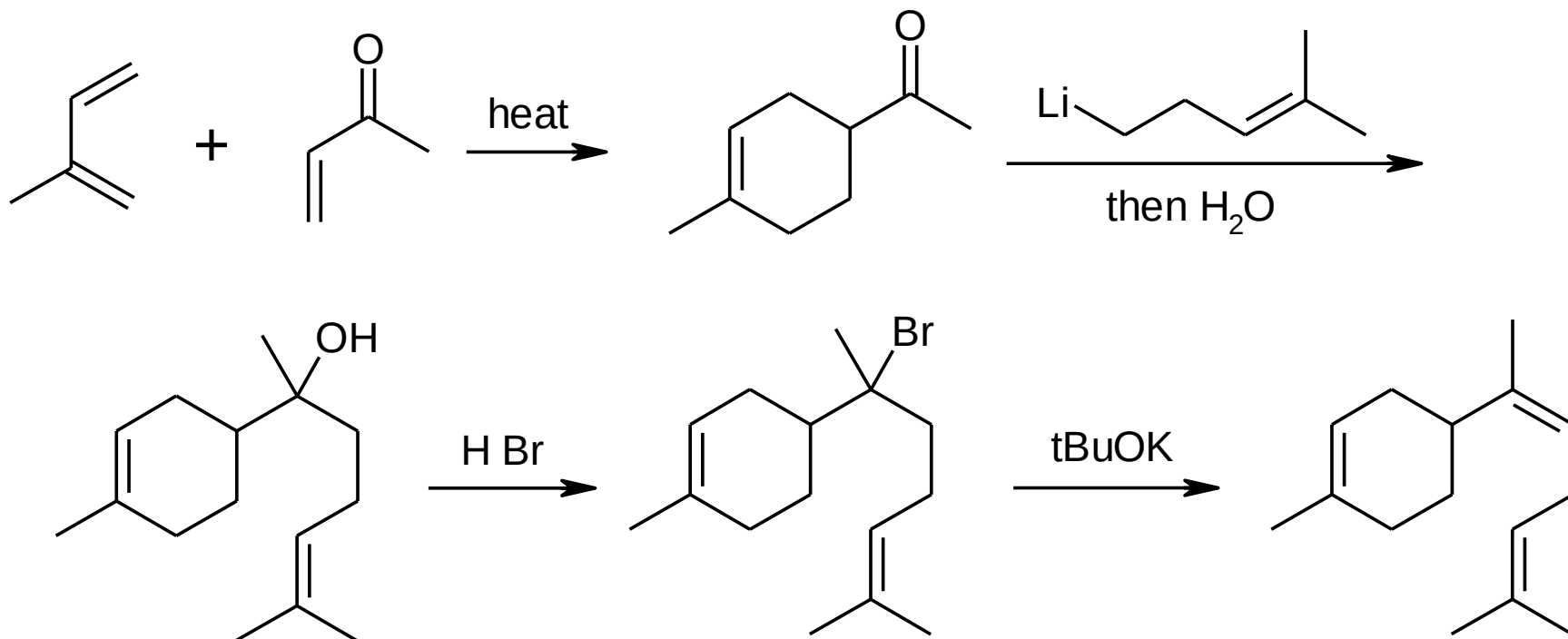


β -ビサボレン



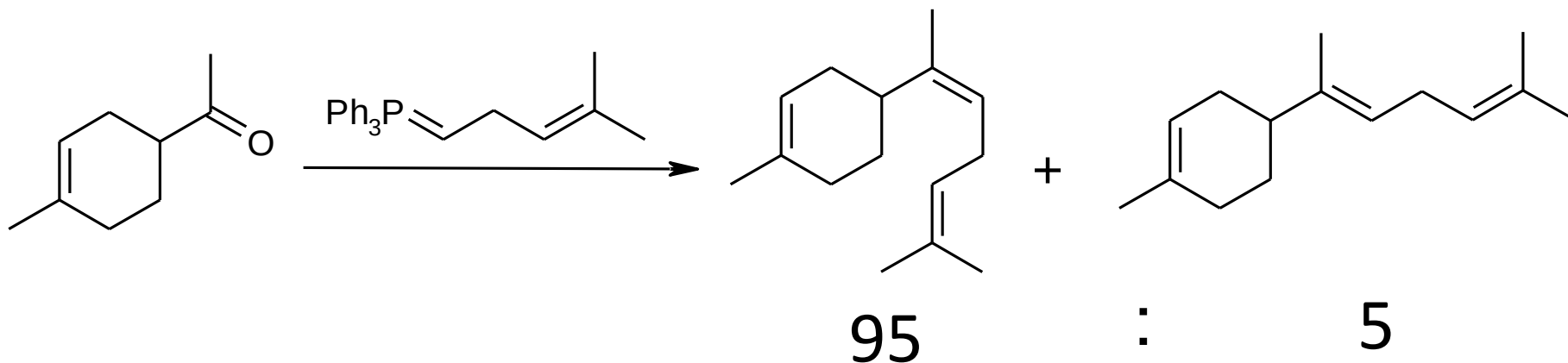
γ -ビサボレン

α -ビスボレンの合成

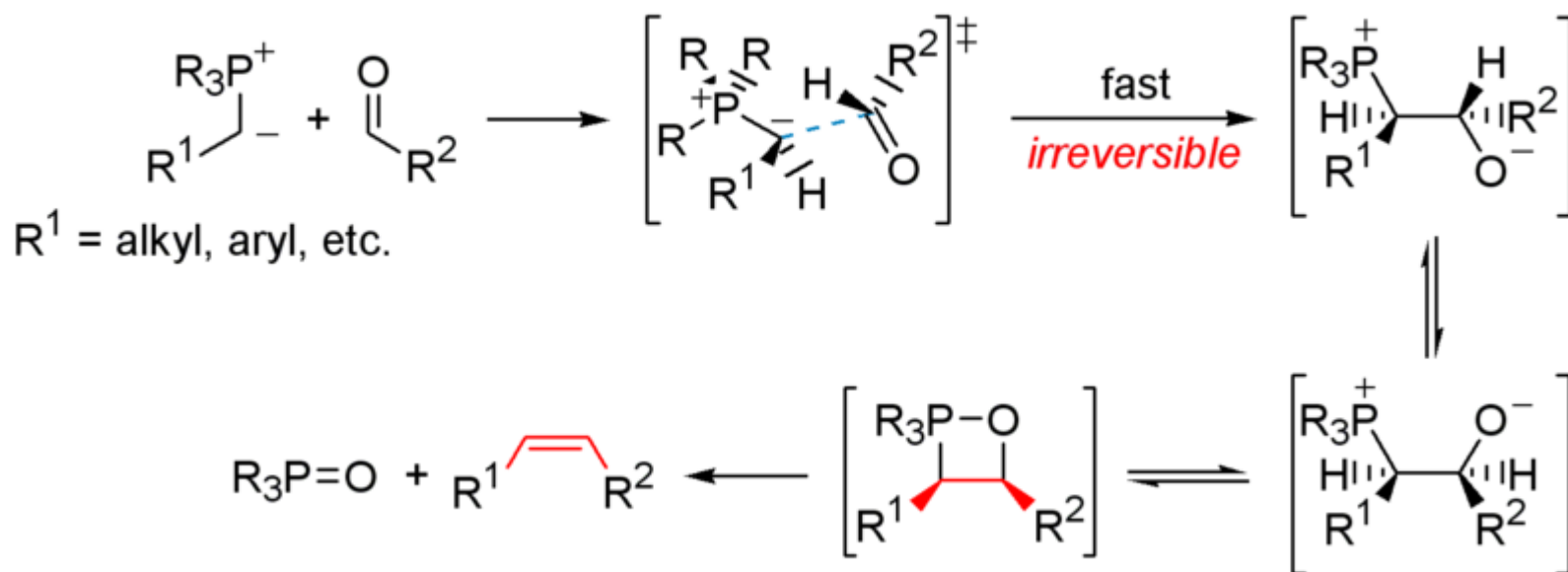


この方法では、不要な異性体ができる

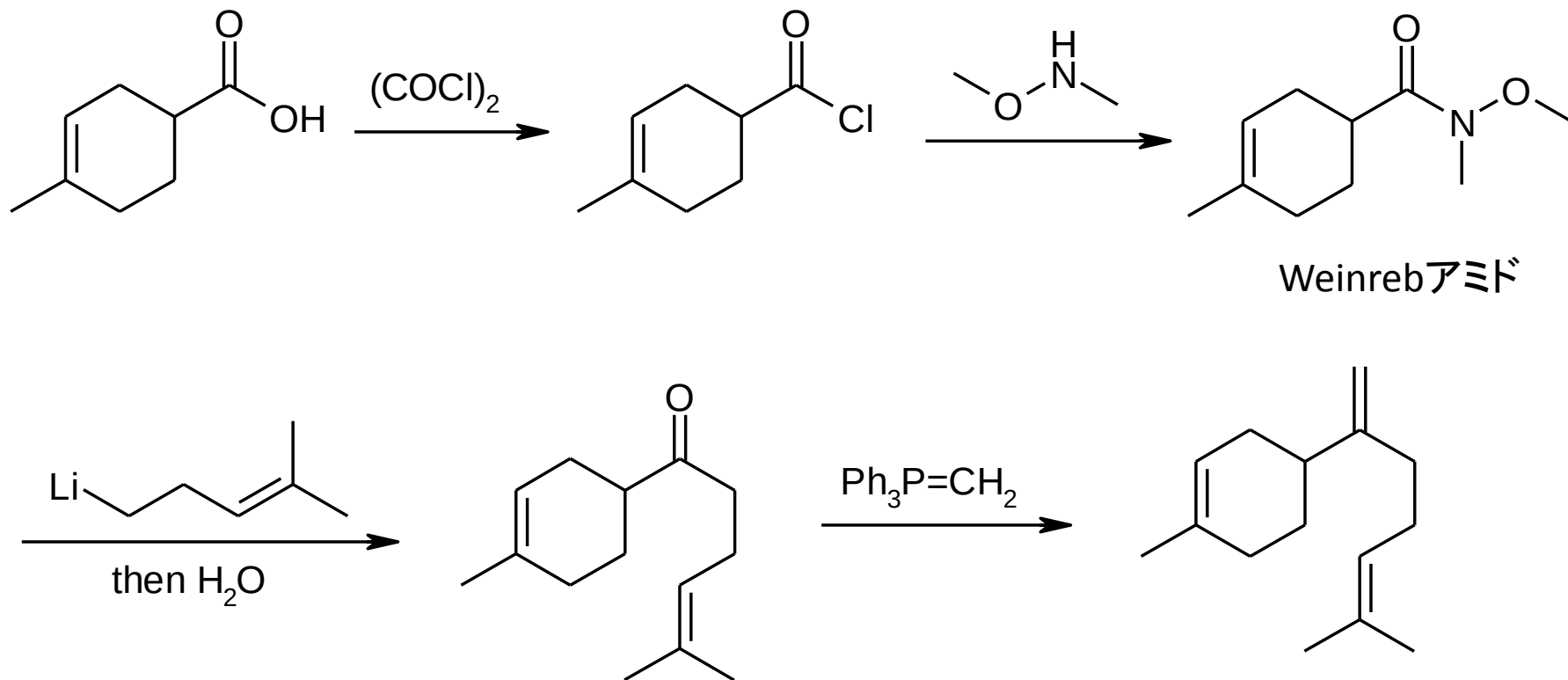
Wittig反応



不安定イリドによるWittig反応はZ体優先



β-ビサボレンの全合成



似たような化合物でも、全く別の戦略が必要になる

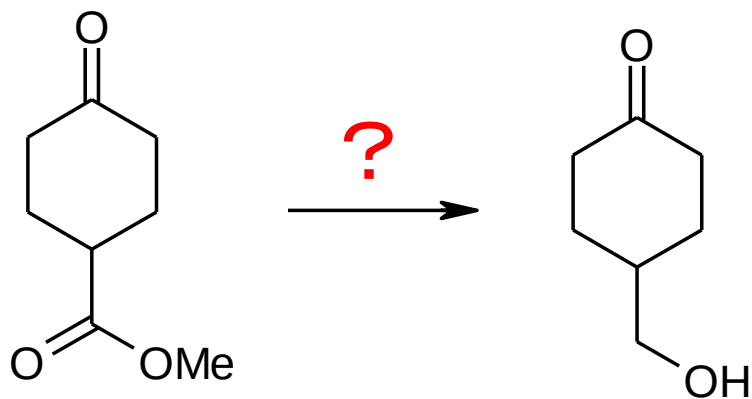
全合成の戦略

1. 全体の合成計画立案
2. 計画が妥当かどうかの確認
(モデル化合物などによる検討)
3. 合成実験
4. うまくいかない点の洗い出し
(何が起きているか、原因の分析)
5. 改良法検討、試行
(3～5の繰り返し)
6. 必要に応じ、戦略の見直し
7. 完成

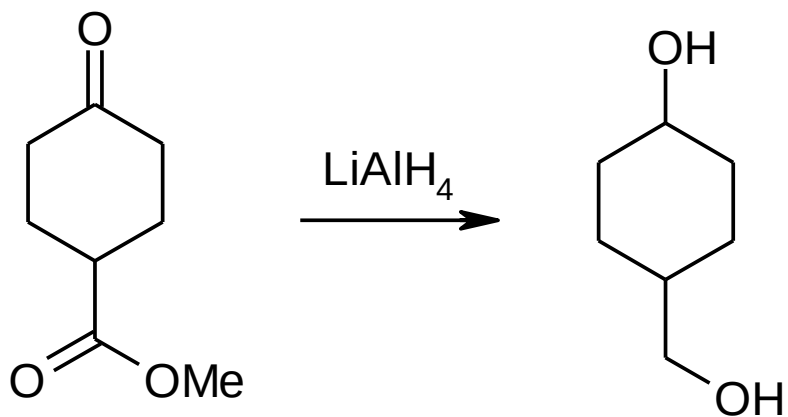
世の中の多くのプロジェクトと同じ
10年、20年がかりになることもある

保護基

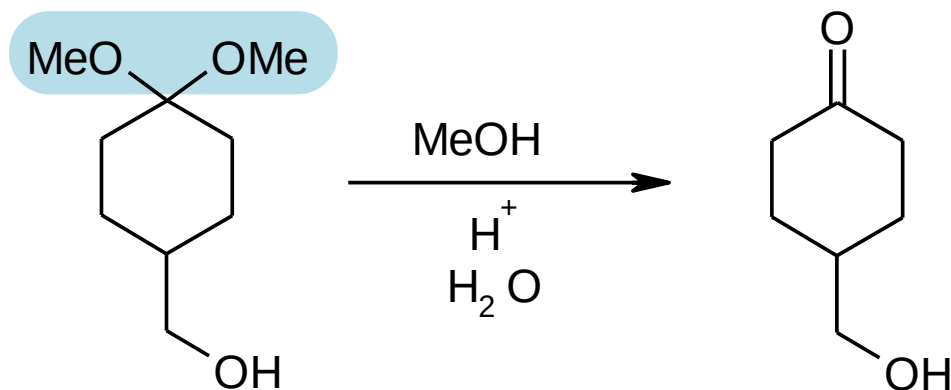
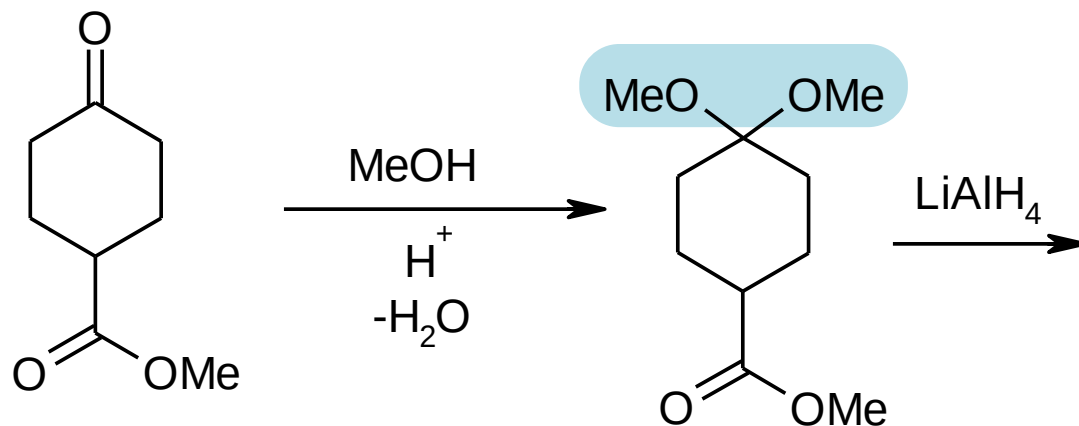
もしこういう反応を行いたい時、どうすればよいか？



普通に反応を行うと、両方還元されてしまう



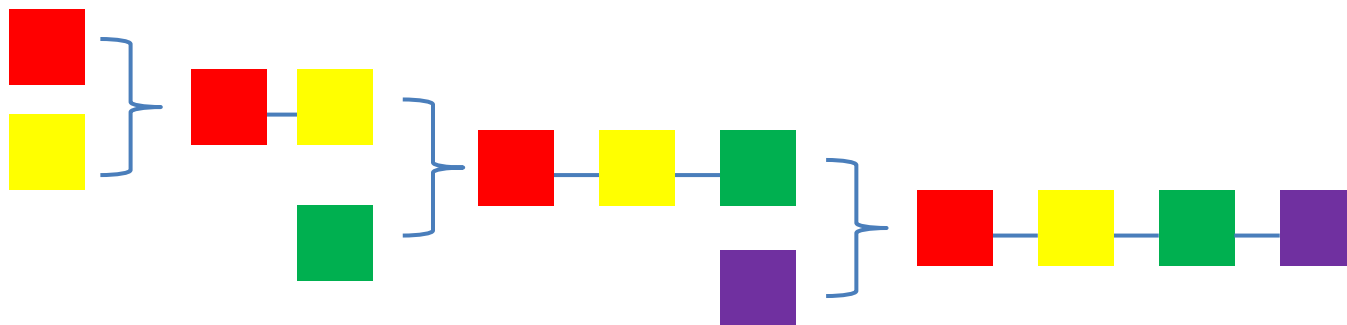
保護基



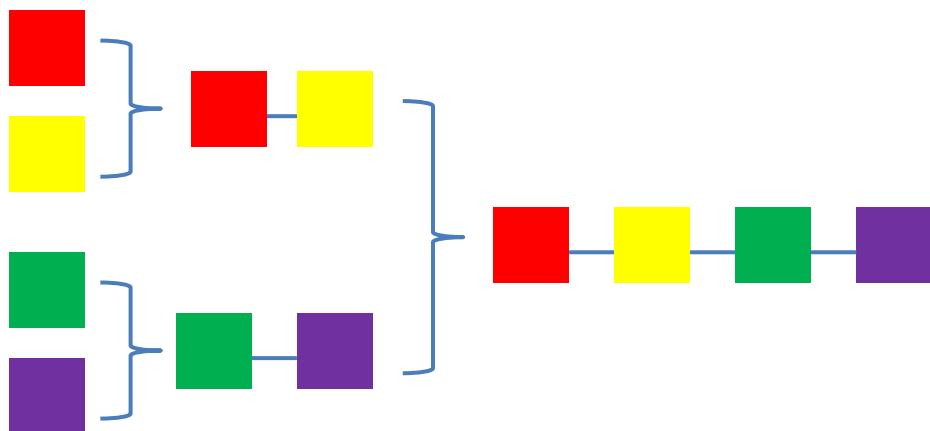
ケトンをアセタールの形に変換しておき、還元されないよう保護する戦略上重要ではあるが、無駄な工程を増やしてしまう

直線的合成と収束的合成

1段階の収率が50%とした場合



ルートA $0.5 \times 0.5 \times 0.5 = 0.125$

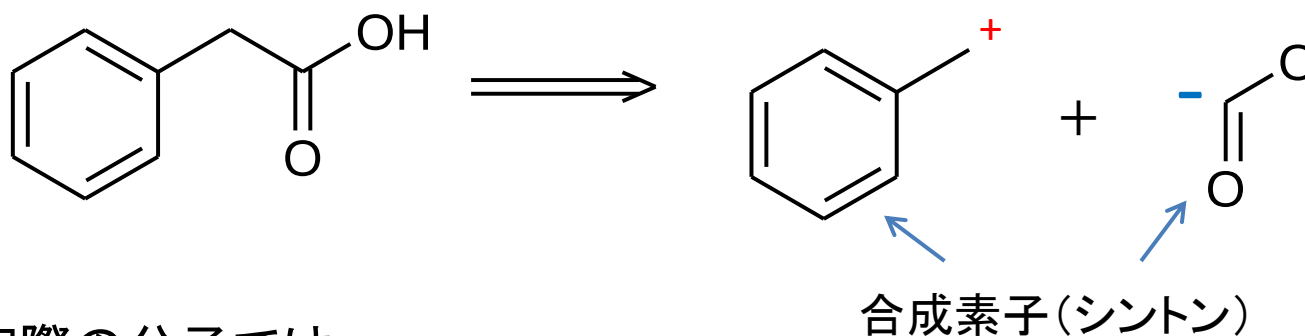


ルートB $0.5 \times 0.5 = 0.25$

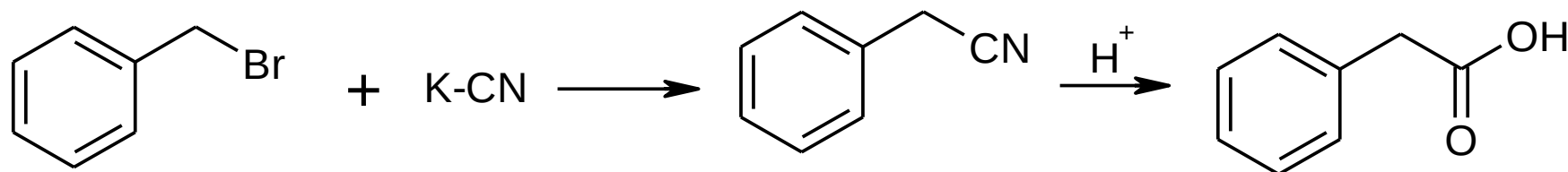
集約するように合成するルートBの方が、トータルの収率が上がる

逆合成解析

目的とする化合物の前駆体を論理的にさかのぼり、原料までたどって可能な合成ルートを導き出すこと

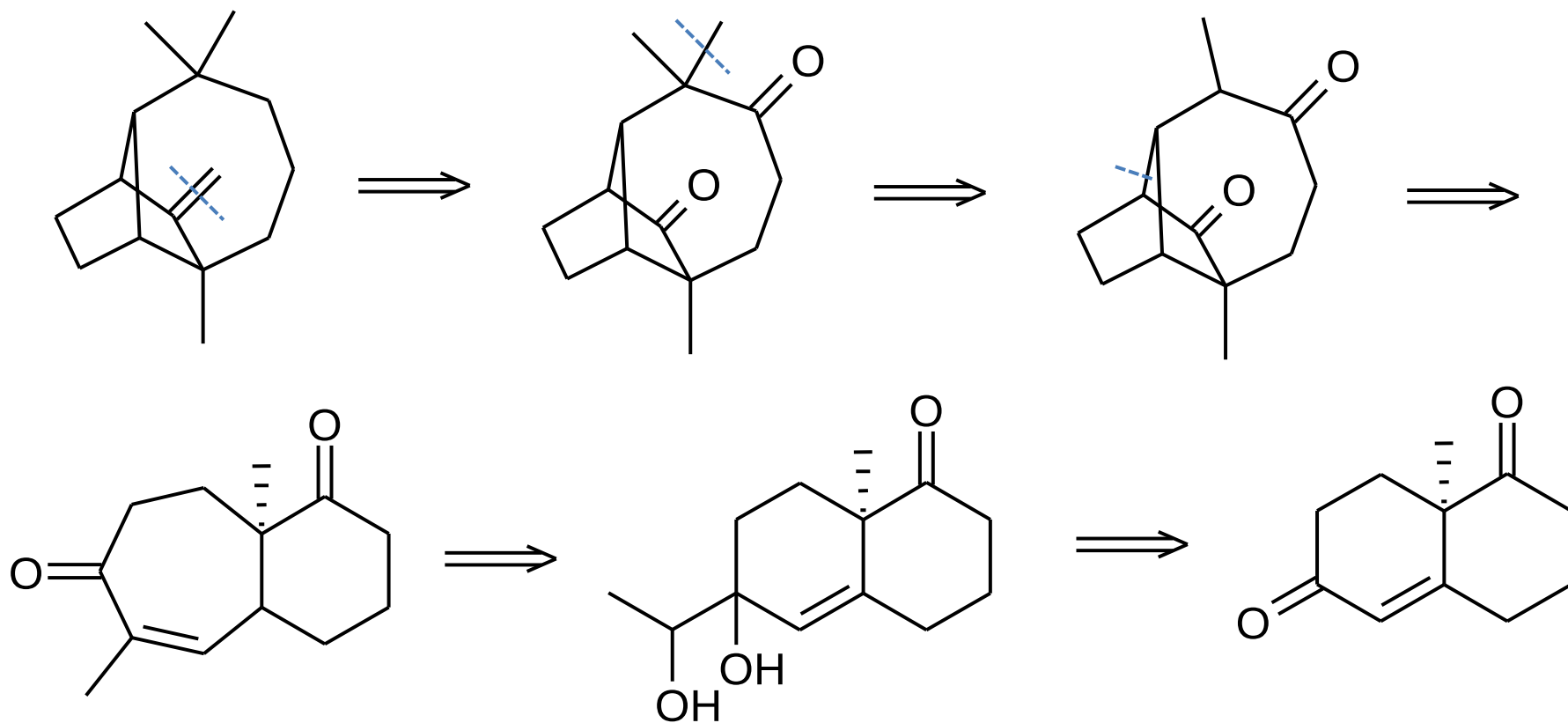


実際の分子では

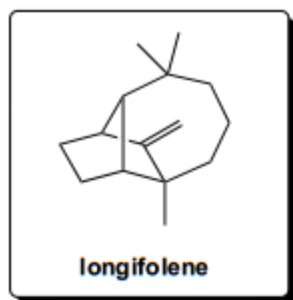


「困難を分割せよ」(ルネ・デカルト)

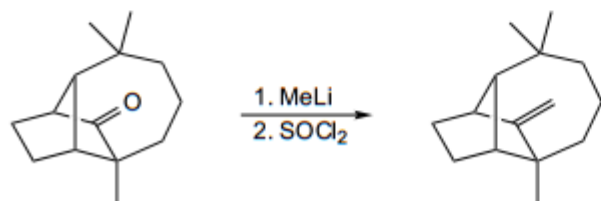
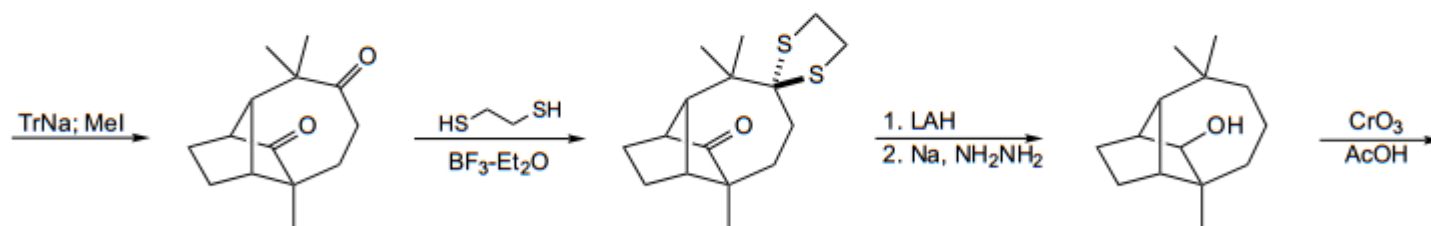
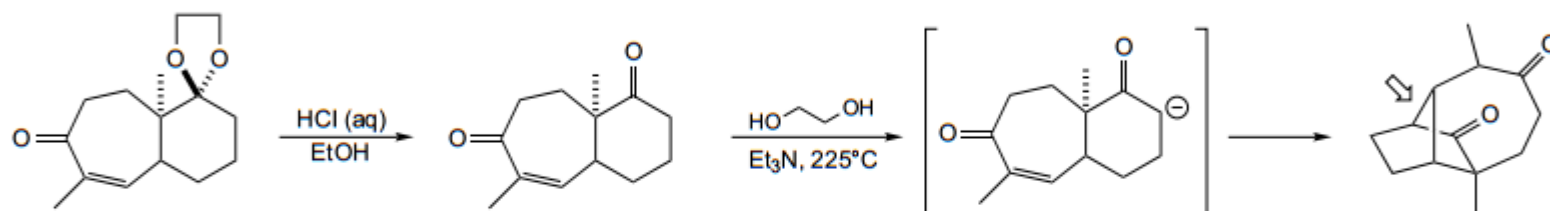
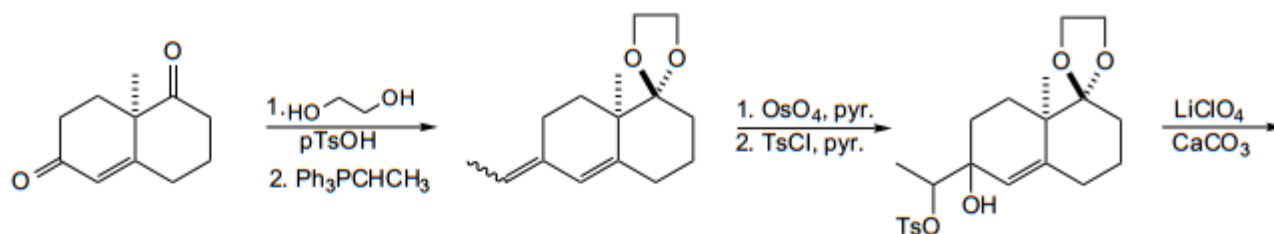
ロンギフォレンの逆合成解析



逆合成過程は、二重矢印で示すことが普通

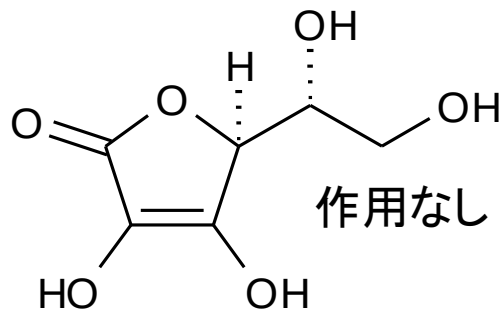
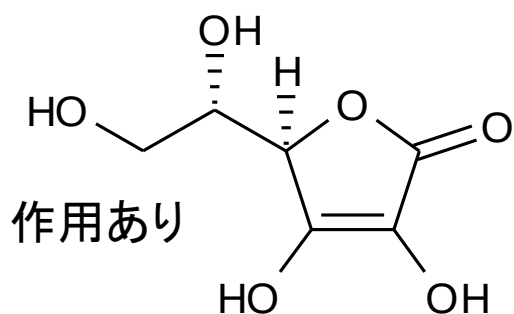


Corey J. Am. Chem. Soc. **1961**, 83, 1251.

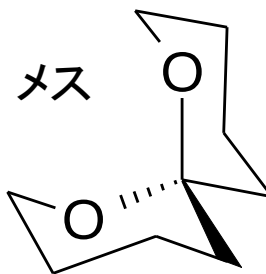
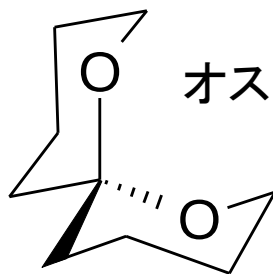


不斉合成

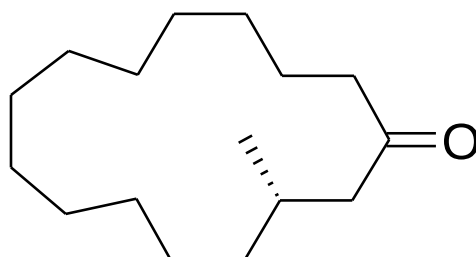
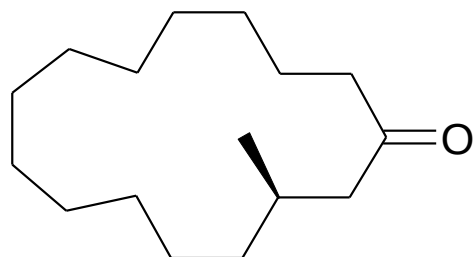
天然物には、エナンチオマーで全く違う生理作用を持つ例が少なくない



アスコルビン酸
(ビタミンC)



オレアン
オリーブミバエのフェロモン



ムスコン
ムスクの香り

不斉炭素の導入

1. 光学分割

ラセミ体で合成し、結晶化・ジアステレオマーに誘導して分離などの方法で両異性体を分割する
半量は無駄になるが、コストは安いことが多い

2. キラルプール

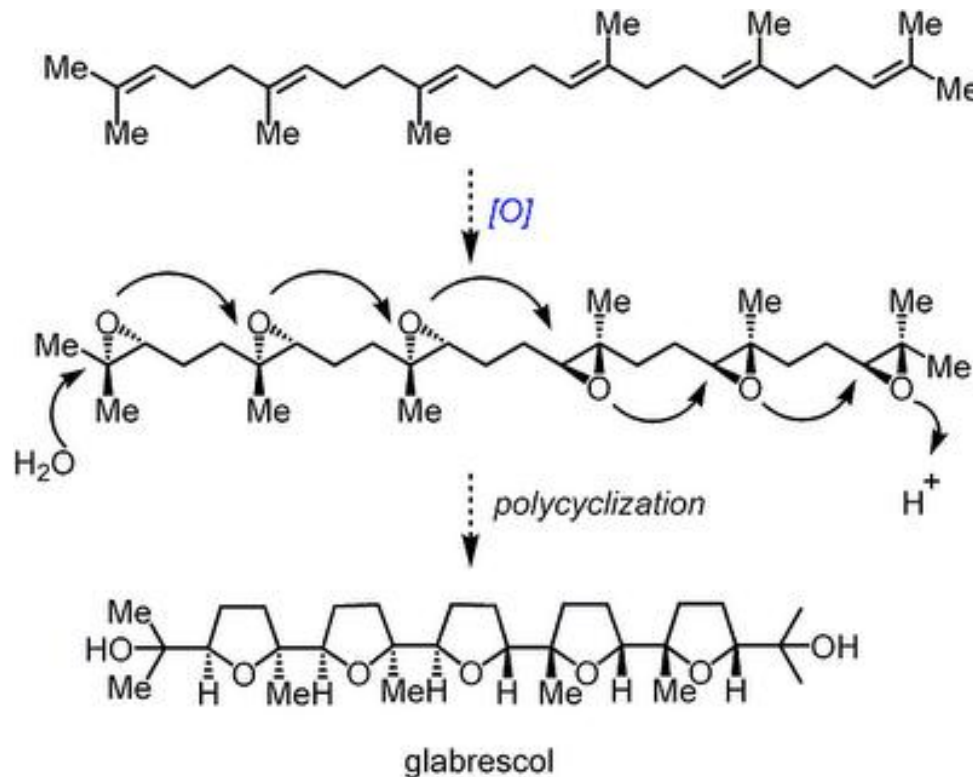
安価に手に入る天然物などの不斉点を生かし、これを変換して目的物に取り入れる
簡単に適切なキラルプールが手に入るかが問題

3. 不斉合成

不斉触媒、不斉補助基などを用いて、反応によって不斉点を創る
無駄な異性体ができない、キラルプールに左右されない
しかし一般にコストは高い

生合成を模倣した全合成

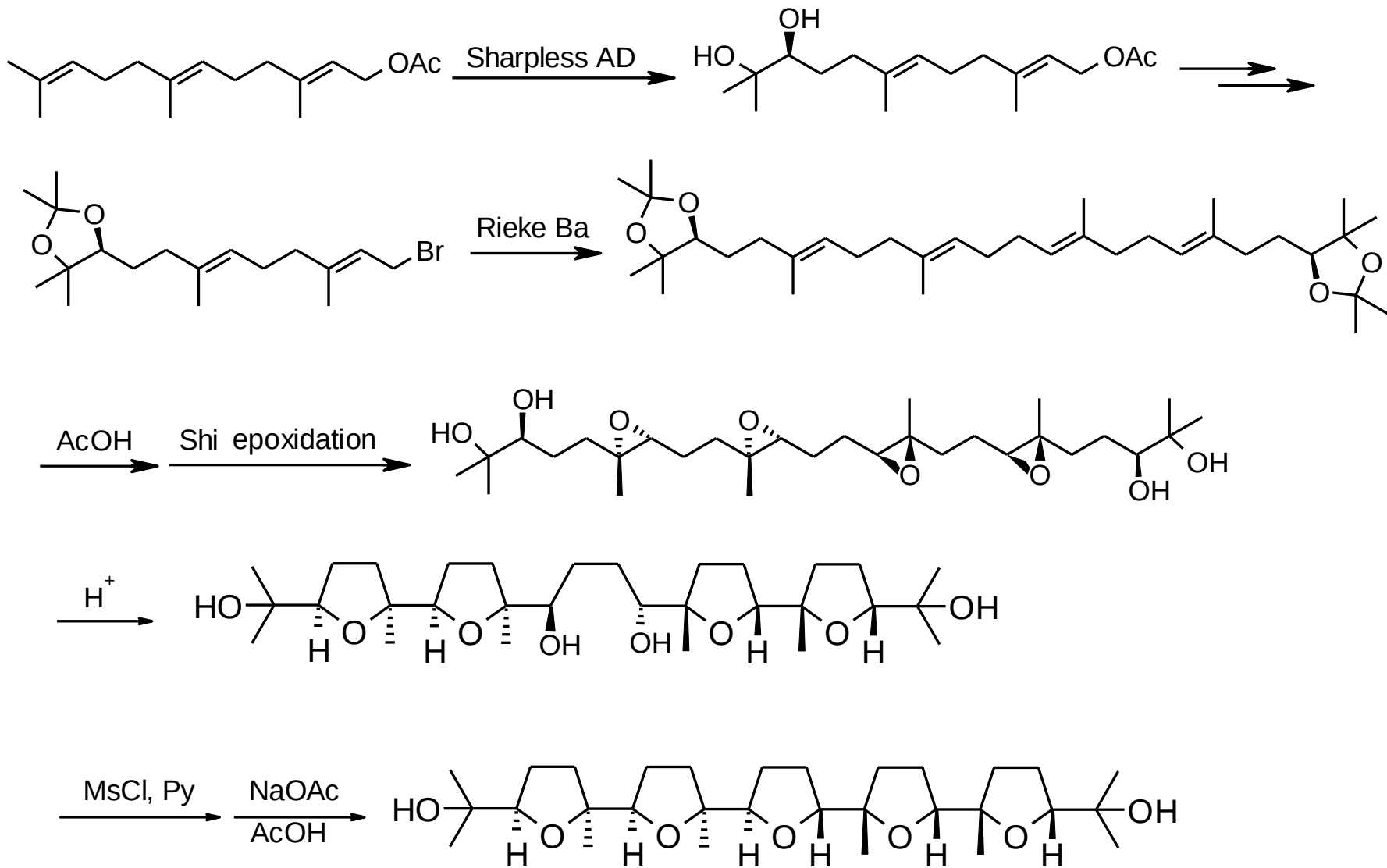
化合物の生合成経路を想定し、それをまねて全合成を行う「自然に逆らわない」方法で、効率的な合成が行えることが多い



グラブレスコール

スクアレンのエポキシドから環化してできると考えられる

グラブレスコールの全合成



今回のまとめ

- 全合成は社会に必要な物質の供給、構造決定などに資する
- 必要な化合物のみを効率よく作るため、選択性の高い反応を駆使することが重要
- 全体の戦略立案、フィードバックを繰り返しながら進行
- 逆合成解析により、理論立った戦略立案が可能
- 不斉炭素の導入は大きなポイント。光学分割、キラルプール、不斉合成などによる