

有機不斉触媒反応を基盤とする生理活性天然物の合成研究

Synthetic study of biologically interesting natural products
based on organocatalytic asymmetric transformations

高知大学 小槻 日吉三

生理活性天然物の多くは光学活性体として存在しており、それを光学純度よく合成することは医薬品開発を行う上で極めて重要なプロセスとなる。そのためのアプローチとして、これまで不斉金属触媒を活用した手法の開発に力点が置かれてきた。しかし、2000年以降に爆発的に進展した有機不斉触媒反応の出現によって、この分野にも多大な関心が寄せられるようになってきた。有機触媒を利用した不斉合成反応の特徴は、“有機化合物の有機化合物自身による触媒システム”として金属フリーであり、次世代に必要とされる環境調和型分子変換システムとして理想的なことにある。本プログラムでは、我々独自の分子設計に基づく有機アミン系不斉触媒の開発、有機ブレンステッド酸系不斉触媒の開発、それらの触媒を活用した効率的C—C結合形成反応／高度官能基変換反応の開発、有機不斉触媒反応に適用可能な有用基質の開発、それらの特性を利用した効率的な生理活性天然物の短工程合成プロセスの開発等を主要なテーマとして取組んだ。その結果、次のような成果を得ることに成功した。

1. 有機アミン系不斉触媒の開発とそれを利用した第四級不斉炭素中心の効率的構築法の開発： 第四級不斉炭素中心の構築法として、光学活性なジアミン系有機触媒を活用した新規不斉 Robinson 型環化反応を開発した。本反応を利用して、4位に第四級不斉炭素中心を有するシクロヘキセン誘導体が簡便に合成できる。さらに、本反応の応用として、ヒガンバナアルカロイドの一種である(-)-mesembrineの短工程での合成法を確立した。

2. 有機ブレンステッド酸系不斉触媒の開発とそれを利用した新規不斉ヘテロ Diels-Alder 反応の開発： 有機ブレンステッド酸系不斉触媒として、光学活性なチオ尿素触媒の水素結合形成能に着目し、イサチン類をジエノフィルとする不斉ヘテロ Diels-Alder 反応を開発した。本反応システムにより、オキシインドール骨格の3位に酸素官能基を有する第四級不斉炭素中心の簡便な構築法の開発に成功した。

3. 新規アミノヒドロキシアセトン等価体の開発とそれを利用した不斉アルドール反応の開発： 天然には1,3-アミノアルコール骨格を有する重要な生理活性天然物が数多く存在する。これらの化合物を直裁的に合成するための反応基質として、アミノヒドロキシアセトン等価体をデザインし、その簡便な合成法を開発した。さらに、それを出発物質として、ピロリジンテトラゾール触媒を利用した不斉アルドール、及び不斉 Mannich 反応の開発を行った。

4. その他の効率的官能基変換反応の開発： その他として、有機触媒を活用した高効率／高選択的な官能基変換反応を開発した。例えば、アリール置換マロン酸類の室温下での脱炭酸／シアノメチルエステル化、チオ尿素触媒／過酸化水素によるシクロブタノン類の環境調和型 Baeyer-Villiger 酸化。