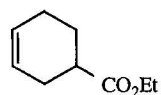


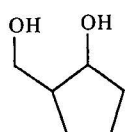
■ 力だめし ■



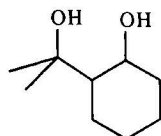
次の化合物の逆合成解析を行い容易に入手できる原料からの合成法を考案せよ。シントンとそれに対応する反応剤をまとめて示した表 2.1 (p.17) が役立つはずである。



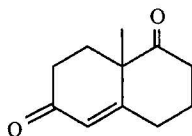
鎖状の原料から



鎖状の原料から



環状の原料から



1環性の原料から



● より深く学ぶための参考書 ●

- E. J. Corey, X.-M. Cheng, "The Logic of Chemical Synthesis," Wiley Interscience (1989).
 T.-L. Ho, "Polarity Control for Synthesis," Wiley (1991).
 F. Serratosa, "Organic Chemistry in Action: The Design of Organic Syntheses," Amsterdam (1990).
 T. A. Hase, "Umpoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis," John Wiley and Sons (1987).
 D. Seebach, Methods of Reactivity Umpolung, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 239 (1979).
 Baldwin's rules: J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734.
 R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations," VCH (1989).

4 章

逆合成解析Ⅲ

～戦略と計画～

4.1 はじめに

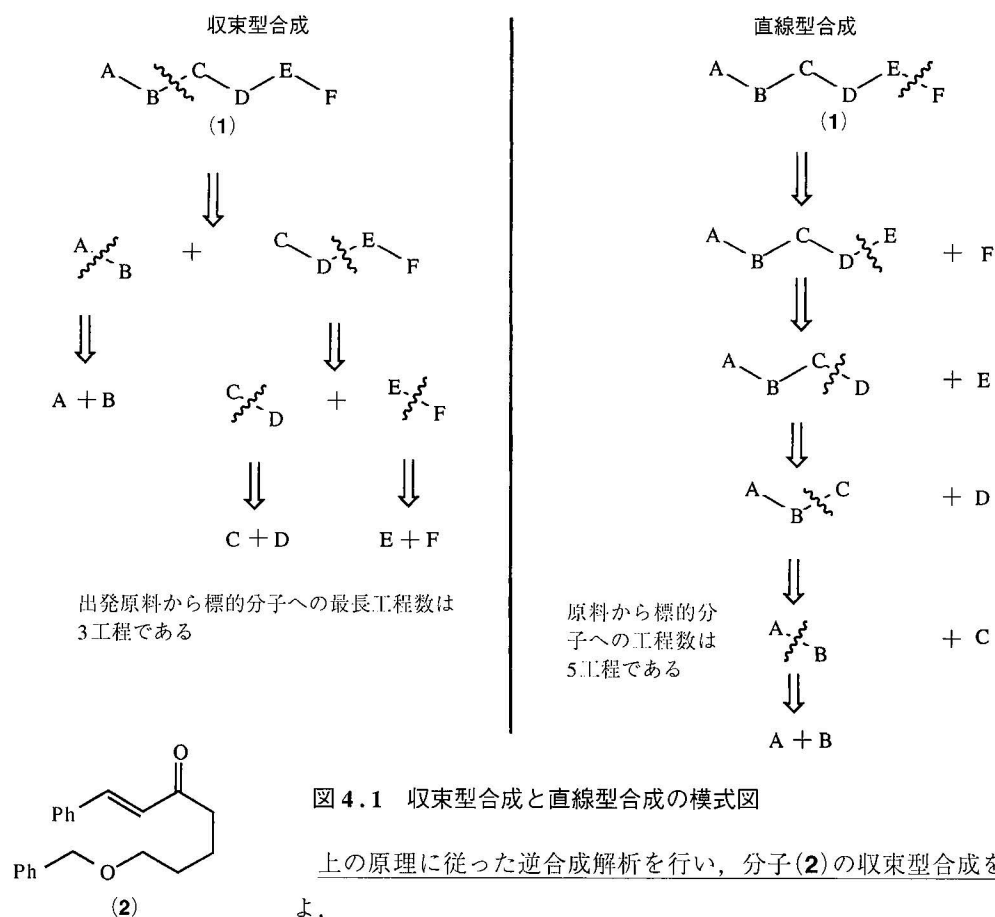
前章までに逆合成解析の原理について学んできた。かなり複雑な分子の合成法を考案できるようになったはずである。しかし、標的分子を合成するには当然ながら数多くの合成経路がある。最善の合成法を求めるために実験室ですべての経路を試みるのは時間も経費もかかり現実的ではない。本章では標的分子の効率的な合成法にたどり着くためのいくつかの指針を学ぼう。

4.2 戦略と計画

1) 幅広い可能性の考慮。標的分子に至る逆合成解析を数多く行ってみることが大切である。カタログに載っている容易に入手可能で安価な反応剤を使い、各合成段階でできるだけ高収率に単一の生成物だけが得られる反応を用いている合成経路を選択せよ(合成の選択性についての議論は5章, 6章, 7章参照)。

2) 収束型合成と直線型合成。逆合成解析で最初の切断を行うときに標的分子をほぼ半分の大きさに切るような切断を行い、引き続く切断も

同様に行うことが大切である。こうした切断を行うことによって、標的分子に到達するいくつかの“ミニ合成”の集合として収束型の合成になる。一方、小単位をつないで鎖を延長していく直線型合成は効率があまりよくない。図4.1に収束型合成と直線型合成を比べて示した。標的分子(1)はA~Fの6個の単位がつながった1本の鎖とする。各合成操作が70%収率で進行するものと仮定すると、直線型合成では17%収率であるのに対して収束型合成では最長工程に基づいても34%収率で標的分子が得られる。



直線型合成が効率的に用いられている注目すべき例は、アミノ酸を一つずつ伸長していくペプチドの合成である。高い効率を得られるように自動化されているのでペプチド合成にとってとくに重要な方法である(5章参照)。

3) 最大限単純化するねらい。可能な切断の中でもとくに枝分れの位置で切断すると、市販されているかあるいは簡単に合成できる直鎖状の成分が得られる(図4.2)。

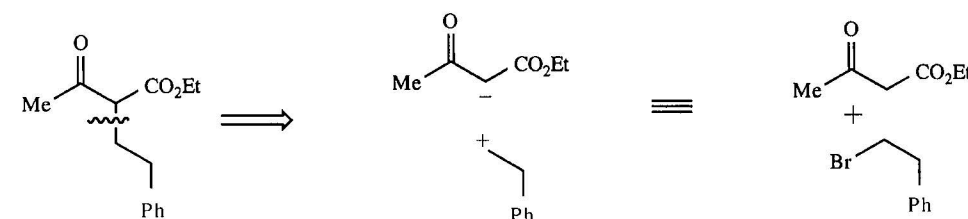


図4.2 枝分れ位置での切断

4) 標的分子の対称性の利用。対称性要素を利用すると合成経路の工程数を劇的に減らせることがある。対称性が明らかな場合もあるが、他の構造的特徴に隠されていることがしばしばある。たとえば、標的分子(3)では対称性の利点が一目で明らかというわけではない。しかし図4.3に示したC-C結合を切断すると2分子のシクロヘキサノンが合成原料であることがわかる。

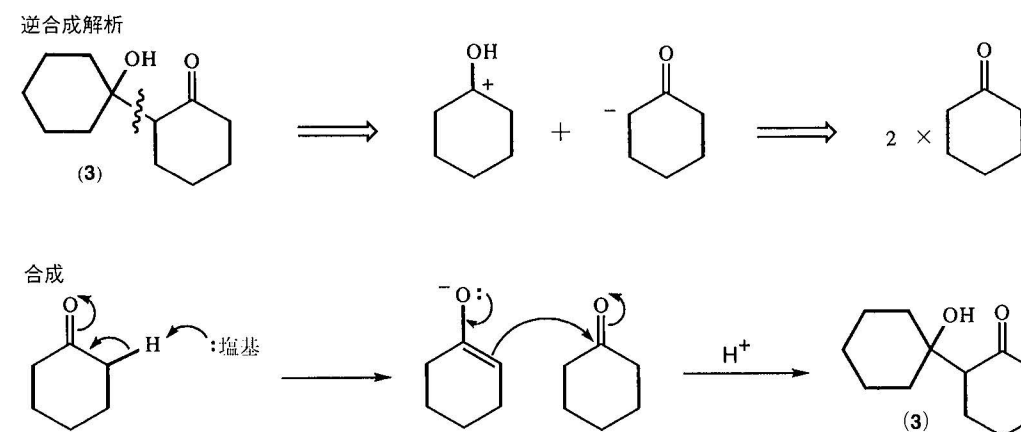


図4.3 (3)の逆合成解析と合成

3-メチルシクロペンタ-2-エノン(4)の合成は対称性の重要性を示す例である(図4.4)。(4)の二重結合を官能基相互変換すると第三級アルコール(5)(調和した潜在極性をもつ)になる。(5)のC-C結合を切断すると対称ジケトン(6)になる。(6)の合成はすでに3章で扱った。

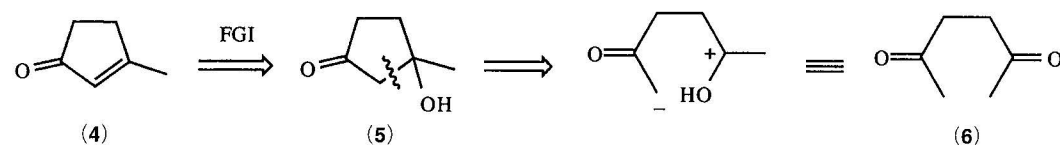
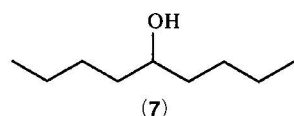


図4.4 3-メチルシクロペンタ-2-エノン(4)の逆合成解析



対称性の重要性を念頭において逆合成解析を行い、4個以下の炭素原子を含む原料から(7)を効率よく得る合成法を考案せよ。

5) 合成の終りの段階での反応性の高い官能基の導入。分子中により反応性の高い官能基があると反応性の低い官能基だけを選択的に反応させるのが難しくなる(5章参照)。たとえば、エポキシドは酸性条件でも塩基性条件でも多くの求核剤と反応する(6章参照)。野依らが行ったスコピン(8)の優れた合成は、合成の最終段階でエポキシドを導入した例である。ケトン(9)は有機金属化学を利用して高収率で合成されている。ケトン(DIBAL-Hを用いて還元してアルコール(10)とし、ついでmCPBA(m-chloroperbenzoic acid)で酸化してエポキシド(8)を合成している(図4.5)。この2段階の反応の順序の理由はあとで明らかにしよう(6.8参照)。

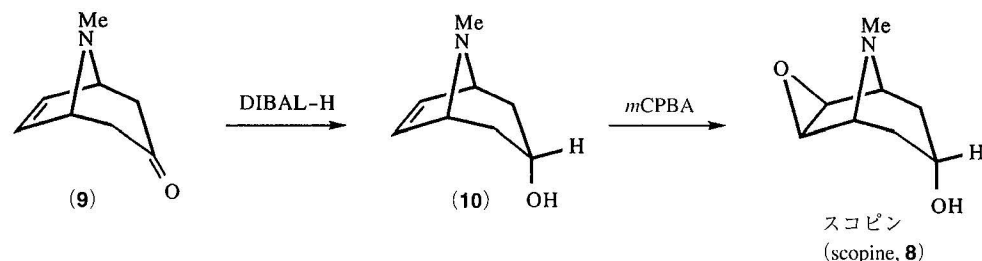


図4.5 スコピン合成における最終工程での反応性の高いエポキシドの導入

6) 結合形成を容易にする時点と段階での官能基の導入。標的分子の合成経路の設計では、すべての置換基を正しい位置にもち、しかも正しい立体化学をもつ炭素骨格の構築が重要である。しかし、C-C結合形成反応を行うのに最終の分子にはない官能基が必要なときがある。たとえば、マロン酸エチルやアセト酢酸エチルが合成で広く用いられているのはそうした例である。酸(11)(図4.6)の合成には、アセト酢酸エチルをアクリル酸エチルと反応させてジエステル(13)とし、ついで加水分解と生成するβ-ケト酸(14)の脱炭酸を行う(6章参照)。

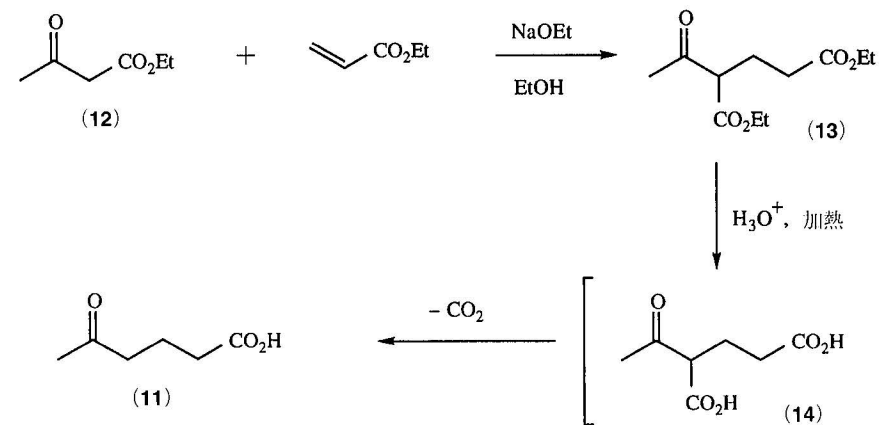


図4.6 C-C結合形成を容易にするエステルの利用

標的分子が複雑な炭素骨格をもち官能基がごくわずかあるいはまったくないときには、必要な炭素骨格を組みあげるのに官能基を導入することが必要になる。パチュウリアルコール(15)の合成が好例である(図4.7)。環状ジエンと末端二重結合のDiels-Alder反応を用いて目的とする炭素骨格を1段階で構築している。二重結合を接触水素化すると標的分子(15)が生成する。

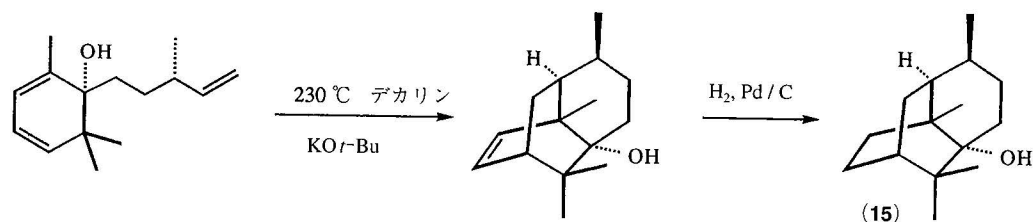


図 4.7 パチュウリアルコール(15)の合成

4.3 おわりに

紙数の制約上可能なすべての合成戦略を解説することはできないが、ここまで述べた基本的な原則で切断の良し悪しを理解できるようになったものと思う。より詳しくは2章末尾の“より深く学ぶための参考書”を参照してほしい。



● より深く学ぶための参考書 ●

Synthesis of scopolin : R. Noyori, Y. Baba, Y. Hayakawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **9**, 3336 (1974).

Synthesis of patchouli alcohol : F. Naf, G. Ohloff, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 188 (1974)

5 章

選択性 I

～官能基選択性と保護基～

5.1 はじめに

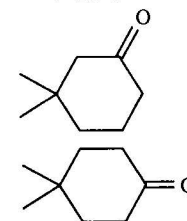
合成の目標は効率的で簡便な操作で目的の生成物を純粋に得ることである。標的化合物の合成経路は、すべての官能基と置換基が正しい位置にあり(位置化学)、置換基の相対立体配置が正しくなるように(立体化学)、目的の炭素結合を合成できる設計をしなくてはならない。さらに最短工程の経路が要求され、しかも各合成段階は目的の化合物だけを生産するのが理想である。有用な反応剤と合成法が膨大にあるので、必要な官能基を位置化学と立体化学を完全に制御して導入することも可能である。官能基選択的、位置選択的、立体選択的、およびエナンチオ選択的な反応を標的分子の合成に用いることができる。これらの反応を以下のように定義する。

官能基選択的反応では、分子中の他の反応性の高い官能基に影響を与えずに一つの官能基だけが反応する。この形式の反応は本章で議論する。

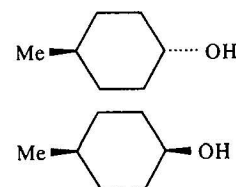
位置選択的反応では、一つの構造異性体(あるいは位置異性体)が優先して生成する(6章参照)。

立体選択的反応では、一つの立体異性体が他の立体異性体より速く生

位置異性体



立体異性体



立体異性体では結合の形式は同じである。位置異性体で結合の形式が異なるのと対照的である。