

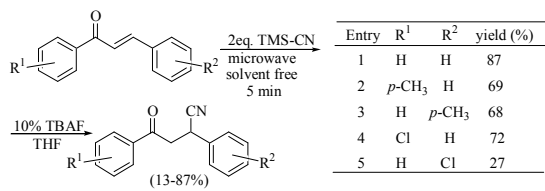
## Microwave を利用した新規反応の開発

薬科学科 浜名 洋、飯田博一、松本澄（薬化学研究室）

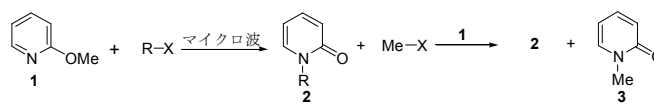
Keywords : microwave、マイケル付加、Hilbert-Johnson 反応

### 1. 研究目的

我々は以前より特殊条件下における有機化学反応、特に超高压とマイクロ波照射を利用した反応に着目し研究を続けてきている。最近、グリーンケミストリーの観点から、無触媒、無溶媒での反応に着目し、ケトンと TMS-CN を無触媒、無溶媒でマイクロ波照射すると対応する 1,2-付加体が得られること、またエノンと TMS-CN を無触媒、無溶媒でマイクロ波照射すると対応する 1,4-付加体が選択的に得られることを見出している (Scheme-1)。さらに、Hilbert-Johnson 反応に着目し、種々の有用なヌクレオシドの合成を目的とした 2-ピリドン誘導体の合成を検討した結果、興味深い知見が得られた (Scheme-2)。



Scheme-1



Scheme-2

### 2. 本研究の特徴

Microwave を利用した合成法は、従来からの方法に比較して、下記のような特徴を有する。

- 1) 反応が短時間で終了する。
- 2) マイクロ波合成は、他の合成技術よりも正確に温度と圧力をコントロールすることができ、操作も非常に簡単であるとともに、必要ならば攪拌も可能である。
- 3) マイクロ波化学は全世界に数千のシステムが提供されてきたことにより、今日では様々な分野(薬学・バイオ・プラスチック・精密化学・農薬など)において、最先端の技術となっている。

### 3. 応用の可能性

マイクロ波を用いることにより、ケトン及びアルデヒドの無触媒・無溶媒簡便 1,2-ヒドロシアノ化が進行し、さらに、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物では選択的に 1,4-ヒドロシアノ化が達成出来ることが判明した。本反応は従来法に比較して簡便かつ効率的な合成法の開発であり、これらの反応が有機化学において極めて重要な炭素-炭素結合反応であることから GABA 誘導体などの生理活性物質の合成など極めて広範な展開が期待されると考えられる。

一方、ラクチン-ラクタムの非可逆的な互変異性を利用して 1929 年に Johnson と Hilbert はピリミジンヌクレオシドの合成法を開発した。ピリミジンヌクレオシドの生物学的、医学的な有用性からこの反応は頻りに利用されるようになり、Hilbert-Johnson 反応 (HJ 反応) と呼ばれており、その後、HJ 反応は  $\text{AlCl}_3$ 、 $\text{SnCl}_4$  や  $\text{Me}_2\text{SiSO}_3\text{CF}_3$  などのルイス酸存在下、シリルオキシピリジンやアルコキシピリミジンを用いる手法が一般的になり、Vorbrüggen はこの HJ 反応を駆虫剤 hikizimycin の全合成における鍵反応として利用している。HJ 反応は Nucleoside の合成に有用であり、種々の抗ウイルス薬や抗がん剤の合成に展開が可能である。