

学位論文題名

Molecular Transformations of Steroids based on
Ionic and Radical Reactions of Hypoiodites(次亜ヨウ素酸エステルのイオンならびに
ラジカル反応によるステロイド分子変換)

学位論文内容の要旨

ラジカルが今世紀初頭、新たな化学種として発見されて以来、反応性に富むラジカルは、有機化学反応における重要な中間体として注目され、ラジカル反応についての活発な研究が行われてきた。ラジカルは基礎有機化学のみならず、有機化学工業においてラジカル重合などによる基礎原料の大規模合成など数々の重要な役割を果たしてきた。

従来、短寿命で、反応の制御が比較的困難と考えられたラジカル種の有機合成化学への応用の試みは必ずしも活発ではなかった。しかし一方、ラジカル反応はほぼ中性の条件、室温で分子変換を達成し得るなど合成反応として数々の利点を有し、最近の有機化学工業におけるファインケミカルズ、スペシャリティーケミカルズ指向の中で、この10年間、ラジカル反応を用いる有機合成の新手法の開発が活発に研究されてきた。その結果、多くの立体ならびに位置選択的なラジカル反応が開発され、従来、比較的選択性にとぼしく、精密な有機合成の方法として不相当と考えられていたラジカル反応に対する認識が改められ、ラジカル反応の有機合成における有用性が広く認められている。本論文に述べるアルコール、ヒドロペルオキシド等から生成し得るアルコキシラジカルの有機合成への応用は、特にその高い選択性により有機合成化学への応用に対し将来の展開が期待されている。

アルコキシラジカルの示す主要な反応としては、6員環遷移状態を経由する分子内水素引き抜き反応による炭素ラジカルへの転位、炭素-炭素結合の開裂 (β -開裂)、および分子内の適当な位置に二重結合を有する際の分子内環化がある。これらの反応のうち、分子内水素引き抜き反応は、Barton, Breslow らを頂点とする多数の研究者により分子内非活性部位への官能基導入に極めて有効であることが実証されてきた。一方、 β -開裂反応は、イオン反応による開裂反

応に比べて多くの利点を有するにもかかわらず、有機合成への応用はほとんど行われていなかった。しかし、最近、杉野目らによりアルコキシルラジカルの高選択的 β -開裂反応の有機合成への応用が活発に推進され、数々の新合成法の開発が報告されている。二重結合への付加反応については、数例の報告があるのみで、組織的な合成への応用研究はほとんど行われていない。

本研究は、アルキル次亜ヨウ素酸エステルの光分解により発生せしめたアルコキシルラジカルの高選択的 β -開裂反応をステロイドの分子変換に応用し、A環が芳香族化されたエストロンなどの芳香族ステロイド、海洋産物に含まれる19-ノルステロイド類、ならびにフクジュソノロンなどの18-ノルステロイド類等、各種生理活性ステロイドの新合成に成功した成果を述べたものである。申請者はまた、これらの新しい分子変換の研究において、不飽和アルコールから生成した次亜ヨウ素酸エステルの分子内イオン付加反応によってテトラヒドロフラン環が高収率で生成する新たな反応を見いだした。

本論文は4章から構成されている。第1章では、本研究の目的、意義を述べた。第2章では、アルキル次亜ヨウ素酸エステルの光分解により発生せしめたアルコキシルラジカルを選択的 β -開裂反応を利用するステロイドA環の芳香族化された生理活性ステロイド、種々の海洋産19-ノルステロイドへの分子変換の新技术を述べた。すなわち、申請者は、すでに杉野目らによって見いだされているステロイドラクトールの次亜ヨウ素酸エステル(ROI)の光反応によるアルコキシルラジカルを選択的炭素-炭素開裂によるステロイド骨格の10位-19位炭素-炭素結合開裂反応をキーステップとするエストロン、ならびにそのコレスタン同族体の合成に成功した。また、本手法を応用して、カリフォルニア産海産物の成分である19-ノルコレスト-4-エン-3-オンの新合成に成功するとともに、多数の新しい関連19-ノルステロイド分子を合成し、本手法の汎用性を明らかにした。

第3章では、第2章において述べた新技术を生理活性18-ノルステロイド合成に応用した成果を述べた。18-ノルステロイドとして自然界からはじめて単離されたフクジュソノロンをターゲット分子に選び、プレグネノロンを出発物質として、18-ヒドロキシ-18, 20-エポキシステロイド次亜ヨウ素酸エステルの光分解で発生せしめたアルコキシルラジカル的位置選択的 β -開裂反応をキーステップとし、10段階の反応により12-デオキソフクジュソノロンの合成に成功した。

最後に、第4章では、新たに見いだされたアルキル次亜ヨウ素酸エステルの分子内二重結合へのイオン付加によるテトラヒドロフラン類の新合成について述べた。米国の Kraus と Thurston は、最近、ビスホモアリアルアルコールの次亜ヨウ素酸エステルの光分解で発生せしめたアルコキ

シルラジカルが分子内二重結合に付加し、単一のスピロ型テトラヒドロフラン環を生成すると報告した。申請者は新たに合成したビスホモアリルアルコールをモデル基質として本付加反応を詳細に検討し、本反応が、Kraus と Thurston の主張と異なりアルコキシラジカルを経由せず、次亜ヨウ素酸エステルのヨードニウムイオンのイオン環化を経由することを種々の実験事実から明らかにした。申請者はまた、Kraus らの実験を再検討し Kraus らの合成したスピロ型ケタールは、ジアステレオマーの混合物であることをプロトン NMR により明らかにした。さらに申請者はアルキル次亜ヨウ素酸の分子内イオン付加反応が室温、中性条件における不飽和アルコールからテトラヒドロフラン誘導体の高効率合成に極めて有力な手段となり得ることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 杉野目 浩
副 査 教 授 横 田 和 明
副 査 教 授 鈴 木 章

反応性に富むラジカルは、有機化学反応における重要な中間体である。ラジカルは今日まで、基礎有機化学のみならず、ラジカル重合などによる基礎原料の大規模合成など有機工業化学において数々の重要な役割を果たしてきた。従来、短寿命のラジカル種は、反応の制御が比較的困難と考えられ、有機合成化学への応用の試みは必ずしも活発ではなかった。しかし一方、ラジカル反応はほぼ中性の条件、室温で分子変換を達成し得るなど合成反応として数々の利点を有し、最近の有機化学工業におけるファインケミカルズ、スペシャリティケミカルズ指向の中で、この10年間、ラジカル反応を用いる有機合成の新手法の開発が活発に研究されている。その結果、多くの立体ならびに位置選択的なラジカル反応が開発され、有機合成における有用性が広く認められている。本論文におけるアルコールから容易に生成し得るアルコキシラジカル有機合成への応用は、特にその高い選択性により有機合成化学への応用に対し将来の発展が期待されている。

アルコキシラジカルを示す主要な反応としては、6員環遷移状態を経由する分子内水素引き抜き反応による炭素ラジカルへの転位、炭素-炭素結合の開裂 (β -開裂)、および分子内の二重結合への付加がある。これらの反応のうち、分子内水素引き抜き反応は、すでに多数の研究者

により分子内非活性部位への官能基導入などにきわめて有効であることが実証されてきた。一方、 β -開裂反応は、イオン反応による開裂反応に比べて多くの利点を有するにもかかわらず、有機合成への応用はほとんど行われていなかった。しかし、近年、国の内外で、アルコキシルラジカルの高選択的 β -開裂反応の有機合成への応用が活発に推進され、数々の新合成法が開発されている。二重結合への付加反応については、数例の報告があるのみで、合成への応用研究はほとんど行われていない。

本研究は、アルキル次亜ヨウ素酸エステルの光分解により発生せしめたアルコキシルラジカルの高選択的 β -開裂反応をステロイドの分子変換に応用し、A環が芳香族化されたエストロンなどの芳香族ステロイド、海洋産物に含まれる19-ノルステロイド類、ならびにフクジュソロンなどの18-ノルステロイド類等、各種生理活性ステロイドの新合成に成功した成果を述べたものである。著者はまた、これらの新しい分子変換の研究において、不飽和アルコールから生成した次亜ヨウ素酸エステルの分子内付加によるテトラヒドロフラン環の生成が光の関与しないイオン反応であることを明らかにしている。

本論文は4章から構成されている。第1章では、本研究の目的、意義が述べられている。第2章では、アルキル次亜ヨウ素酸エステルの光分解により発生せしめたアルコキシルラジカルの高選択的 β -開裂反応を利用する生理活性芳香族ステロイド、種々の海洋産19-ノルステロイドへの分子変換の手法が記載されている。すなわち、著者は、ステロイドラクトールの次亜ヨウ素酸エステル(ROI)の光反応によるアルコキシルラジカルの高選択的炭素-炭素結合開裂によるステロイド骨格の10-19位炭素、炭素結合開裂反応をキーステップとするエストロン、ならびにそのコレスタン同族体の新合成法を開発した。また、本手法を応用して、カリフォルニア産海洋産物の成分である19-ノルコレステ-4-エン-3-オンの新合成に成功するとともに、多数の新しい関連19-ノルステロイド分子を合成し、本手法の汎用性を明らかにしている。

第3章では、第2章において述べた手法を生理活性18-ノルステロイド合成に応用した成果が記されている。18-ノルステロイドとして自然界からはじめて単離されたフクジュソロンをターゲット分子に選び、プレグネノロンを出発物質として、18-ヒドロキシ-18, 20-エポキシステロイド次亜ヨウ素酸エステルの光分解で発生せしめたアルコキシルラジカルの高選択的 β -開裂反応をキーステップとし、10段階の反応により12-デオキソフクジュソロンの合成に成功している。

最後に、第4章では、アルキル次亜ヨウ素酸エステルの分子内二重結合への付加によるテトラヒドロフラン環の生成の機構と一般性が論じられている。米国の Kraus と Thurston は、最近、

ビスホモアリルアルコールの次亜ヨウ素酸エステルの光分解で発生せしめたアルコキシルラジカルが分子内二重結合に付加し、単一のスピロ型テトラヒドロフラン環を生成すると報告した。著者は、新たに合成したビスホモアリルアルコールをモデル基質として本付加反応を詳細に検討し、環の生成は、アルコキシルラジカルを経由せず、次亜ヨウ素酸エステルのヨードニウムイオンのイオン環化によるものであることを種々の実験事実から明らかにした。著者はまた、Krausらの合成したスピロ型ケタールは、ジアステレオマーの混合物であることを明らかにした。さらに著者はアルキル次亜ヨウ素酸エステルの分子内イオン付加反応が室温、中性の条件における不飽和アルコールからテトラヒドロフラン誘導体の高効率合成に極めて有力な手段となり得ることを明らかにしている。

これを要するに著者は、アルコキシルラジカル β -開裂反応を有機合成に応用して、生理活性分子を含む多数の新分子を合成するとともに、不飽和アルコールの次亜ヨウ素酸エステルの分子内反応に関して新知見を見出しており、有機合成化学の進歩に寄与するところが大である。よって著者は、博士（工学）の学位を授与される資格のあるものと認める。