

学位論文題名

Molecular Transformations based
on Selective Fragmentation
of Alkoxy Radicals as the Key Step

(アルコキシルラジカルの選択的フラグメンテーションを基軸とする分子変換)

学位論文内容の要旨

反応性に富むフリーラジカルは、有機化学反応における重要な中間体であり、基礎有機化学反応の分野のみならず、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に重要な役割を果たしてきた。

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するにもかかわらず、有機合成への応用研究は必ずしも多くなかった。しかし最近の有機化学工業におけるスペシャリティーケミカルズ指向の中で、ラジカル反応を用いる有機合成の新手法の開発の研究は次第に活発となり、その有機合成における有用性が広く認められるようになった。特に、ラジカル反応は、中性、温和な条件下で進行し、高い選択性を有することが次第に明らかになりつつある。

本論文は、アルキル次亜ヨウ素酸エステルの光分解により発生させたアルコキシルラジカルの選択的 β -開裂反応をキーステップとする、ステロイドから18-ノルステロイド、18-官能基置換ステロイドへの変換の新しい手法の開発、環状 α, β -不飽和ケトンと環状シリルエノールエーテルとの[2+2]光シクロ付加によって合成したシクロブタノール誘導体の位置選択的ラジカル開裂反応によるピシクロ環合成の新手法の開発とセスキテルペン的一种である α -ヒマチャレンの合成への応用についての研究に関するものである。

本論文は4章から構成されている。第1章においては、本研究の目的、意義を記した。第2章においては、自然界より単離された初めての18-ノルステロイドであるフクジュソノロンを、天然ステロイドであるプレグネノロンを出発分子とし、アルコキシルラジカルの位置選択的 β -開裂反応をキーステップとして、10段階の反応により合成した結果を記した。すなわち著者は、プレグネノロンの3位の水酸基と5位の二重結合を保護した6 β -メトキシ-3 α ,5-シクロプレグナン-20-オンを、Bouvault-Blanc還元によって6 β -メトキシ-3 α ,5-シクロプレグナン-20 α -オールに導いた。ついでその亜硝酸エステルを光分解することにより(Barton反応)、その13位のメチル基にヒドロキシイミノ基を導入した。さらにヒドロキシイミノ基を加水分解し、6 β -メトキシ-18,20 α -エポキシ-3 α ,5-シクロ-5 α -プレグナン-18-オールに変換した。この18,20 α -エポキシ-18-オールを次亜ヨウ素酸エステルとし、光分解してアルコキシルラジカルを発生せしめると、13-18位の炭素-炭素結合の位置選択的 β -開裂により18-ノル-13-エン-20 α -オールギ酸エステルが得られた。得られたギ酸エステルを加

水分解して相当するアルコールとし、PCCによって酸化し、相当するケトンとした後、A, B環の保護基を除き12-デオキソフクジュソノロンの合成に成功した。

第3章においては、アルコキシルラジカルの β -開裂を応用したステロイド骨格における13 β -メチル基への官能基導入、ならびにステロイドD環の6員環への環拡大についての成果を記した。すなわち、プレグネノロンの3 β -ヒドロキシル基と5位の二重結合を保護した6 β -メトキシ-3 α ,5-シクロ-5 α -プレグナン-20-オンを光分解すると、Norris II型反応により18,20-シクロプレグナン-20-オールが得られた。このシクロブタノール誘導体を次亜ヨウ素酸エステルとし、光分解してアルコキシルラジカルを発生せしめると、17-20位の炭素-炭素結合が位置選択的に開裂し、13 β -メチル基にヨウ素が導入された18-ヨード-17 β -アセトキシステロイド、及び同基にアセチル基が導入された18-アセチル-17 β -ヨウ化ステロイドが得られた。一方、相当する亜硝酸エステルの光分解では、18-アセチル-17-オンオキシムを生成した。同オキシムを常法により加水分解し、保護基を除き、18位-官能基置換ステロイドである18-アセチル-5-プレグネン-3 β -オール-17-オンを合成した。一方、上に述べた18-ヨード-17 β -アセトキシステロイドを水素化アルミニウムリチウムによって相当するアルコールとし、さらにPCCで酸化して相当するケトンとした後、アゾビスイソブチロニトリルの存在下に水素化トリブチルスズにより18位にラジカルを発生させると、高収率で6員環への環拡大が起こり、ステロイドD環の6員環化が達成された。

最後に、第4章では、環状 α , β -不飽和ケトンと環状シリルエノールエーテルの[2+2]光シクロ付加により得られたシクロブタノール誘導体からアルコキシルラジカルを発生させ、位置選択的 β -開裂反応によってビシクロアルカン骨格を合成する新手法の開発とそのビシクロ[5.4.0]ウンデカン骨格を有するセスキテルペンである α -ヒマチャレン合成への応用についての成果を記した。すなわち、2-シクロヘキセン-1-オンと2-メチル-1-トリメチルシロキシ-1-シクロペンテンの[2+2]光シクロ付加により縮合シクロブタノール構造を有する2-ヒドロキシ-6-メチルトリシクロ[5.4.0.0^{2,6}]ウンデカン-8-オンを合成した。ついで2段階の反応でシクロブタノール誘導体である8- ϵ -ブチルジメチルシロキシ-6-メチルトリシクロ[5.4.0.0^{2,6}]ウンデカン-2-オールに変換し、次亜ヨウ素酸エステルの光分解によりアルコキシルラジカルを発生させ、縮合位の炭素-炭素結合を位置選択的に開裂せしめ、官能基を有するビシクロ[5.4.0]ウンデカン骨格に導いた。さらにそれを3段階で6,6-ジメチルビシクロ[5.4.0]ウンデカン-8-オール-2-オンへ変換し、2位のカルボニル基をウイティッヒ反応によりエキソメチレン基とした後3段階の反応により6,6-ジメチル-9-エトキシカルボニル-2-メチレンビシクロ[5.4.0]-8-ウンデセンを得た。ついで9位のエトキシカルボニル基を還元してメチル基へと変換し、 α -ヒマチャレンを合成した。

以上のように著者は、アルコキシルラジカルの位置選択的 β -開裂反応をキーステップとして、温和な条件下での分子変換法を開発し、それをセスキテルペン合成に応用するなど、有機合成におけるラジカル反応の有用性を明らかにした。

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

学 位 論 文 題 名

Molecular Transformations based on Selective Fragmentation of Alkoxy Radicals as the Key Step

(アルコキシルラジカルの選択的フラグメンテーションを基軸とする分子変換)

反応性に富むフリーラジカルは、有機化学反応における重要な中間体であり、基礎有機化学の分野のみならず、有機化学工業において重要な役割を果たしてきた。

ラジカル反応は温和な条件下で分子変換を達成することができ、合成反応として数々の利点を有し、高い選択性を示すことが次第に明らかになりつつある。最近の有機化学工業におけるスペシャリティーケミカルズ指向の中で、ラジカル反応を用いる有機合成の新手法の開発の研究は次第に活発となっている。

本論文は、アルキル次亜ヨウ素酸エステルの光分解により発生させたアルコキシルラジカルの選択的開裂反応をキーステップとして、有益な特異的分子変換の手法の開発とそのステロイドから18-ノルステロイド、18-官能基置換ステロイド等への変換、セスキテルペン合成への応用についての研究成果をまとめたものである。

本論文は4章から構成されている。第1章においては、本研究の目的、意義が記されている。第2章においては、自然界より単離された初めての18-ノルステロイドであるフクジュソノロンのデオキシ体を、プレグネノロンから10段階の反応により合成した結果が記されている。すなわち著者は、プレグネノロンから誘導された20-アルコールの亜硝酸エステルを光分解することにより、その13位のメチル基にヒドロキシミノ基を導入した。さらにヒドロキシミノ基を加水分解し、18,20 α -エポキシプレグナン-18-オールに変換した。この18-オールを次亜ヨウ素酸エステルとし、光分解してアルコキシルラジカルを発生せしめ、位置選択的 β -開裂により18-ノル-13-エン-20 α -オールギ酸エステルを得た。ギ酸エステルからさらに3段階の反応により、12-デオキシフクジュソノロン

の合成に成功した。

第3章においては、アルコキシルラジカルの β -開裂を応用したステロイド骨格における13 β -メチル基への官能基導入、ならびにステロイドD環の6員環への環拡大についての成果が記されている。すなわち、プレグネノロンのヒドロキシル基と二重結合を保護したプレグナン-20-オン誘導体を光分解すると、分子内水素引き抜き反応により18,20-シクロプレグナン-20-オールが得られた。このシクロブタノール誘導体を次亜ヨウ素酸エステルとし、光分解してアルコキシルラジカルを発生せしめると、位置選択的開裂反応により、18-ヨード-17 β -アセトキシステロイド及び18-アセチル-17 β -ヨウ化ステロイドが得られた。一方、相当する亜硝酸エステルの光分解では、18-アセチル-17-オン オキシムを生成した。同オキシムから2段階で、18位-官能基置換ステロイドを合成した。一方、上に述べた18-ヨード-17 β -アセトキシステロイドを相当するアルコールとし、さらに酸化して相当するケトンとした後、AIBNの存在下に水素化トリブチルスズにより18位にラジカルを発生させると、高収率で6員環への環拡大が起こり、ステロイドD環の6員環化が達成された。

最後に、第4章では、環状 α , β -不飽和ケトンと環状シリルエノールエーテルの[2+2]光シクロ付加により得られたシクロブタノール誘導体からアルコキシルラジカルを発生させ、位置選択的 β -開裂反応によってビスクロアルカン骨格を合成する新手法の開発とそのビスクロ[5.4.0]ウンデカン骨格を有するセスキテルペンである α -ヒマチャレン合成への応用についての成果が記されている。すなわち、著者は該手法により、まず[2+2]光シクロ付加により縮合シクロブタノール構造を有する2-ヒドロキシ-6-メチルトリシクロウンデカン-8-オンを合成した。ついで2段階の反応でシクロブタノール誘導体に変換し、アルコキシルラジカルを発生させ、縮合位の炭素-炭素結合を位置選択的に開裂せしめ、官能基を有するビスクロ[5.4.0]ウンデカン骨格に導き、さらに8段階の反応を経て、 α -ヒマチャレンを合成した。

これを要するに著者は、アルコキシルラジカルを用いる新しい分子変換法により複雑な天然物の全合成を行うなど有機合成化学における優れた新知見を得ており、有機合成化学の進歩に貢献するところ大なるものがある。よって著者は、北海道大学博士(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。