

学 位 論 文 題 名

ラジカル受容型シリコンテザーを用いる反応の開発

—分枝糖ヌクレオシド合成への展開—

学位論文内容の要旨

【序論】

効率的な有機化学反応を実現する方法論として、テザーを用いる反応 (tethered reaction) は有効なアプローチである。テザーを用いる反応は、反応にあずかる分子種 (例えば基質と試薬) をテザーでつなぐことから始まる。その結果反応点が接近し、反応部位が限定されることで、緩和な条件下、位置および立体選択的な反応をおこなうことが可能となる。テザーに求められる要件は、基質に容易に導入できること、テザーでつながれた反応基質が、精製や次の反応の反応条件に耐えうること、そして容易にかつ選択的に取り外すことができることなどがあげられる。ホウ素、ケイ素、リンなどさまざまな原子がテザーとして利用されているが、その中でもケイ素を用いるテザー (シリコンテザー) は上述のテザーに必要な性質を備えていることから、シリコンテザーを利用する反応は非常に数多く報告されている。1969年にBreslowらがテザーを用いる反応の先駆的な研究となる遠隔位置の水素引き抜き反応を報告して以来、テザーはさまざまな反応に利用されてきた。

筆者らの研究室でもテザーを用いる反応に注目し、ビニルシリル基をラジカルアクセプターとする反応に取り組んできた。 α -フェニルセレノアルカノールもしくはハロヒドリンの水酸基にビニルシリル基を導入した基質を用いるラジカル反応により、ヒドロキシエチル基やビニル基を水酸基の隣接位置へ *cis* の立体配置で導入することに成功した。以上のように、テザーを用いる反応は位置選択的、立体選択的に炭素置換基を導入する方法として非常に有効である。そこで筆者は、この方法を代謝拮抗剤として期待される新規2'-デオキシ-2'-リボ型分枝糖ヌクレオシドの合成へ応用するとともに、テザーを利用する新しいラジカル反応の開発に取り組んだ。

【結果と考察】

1. 新規2'-デオキシ-2'-リボ型分枝糖ヌクレオシドの合成

筆者はビニルシリル基をラジカルアクセプターとする反応の中で、アトムトランスファー反応を利用するビニル基の導入反応に注目し、この反応を鍵反応として代謝拮抗剤として設計した2'-デオキシ-2'- α -ビニルシチジンの合成に着手した。ウリジンを出発原料に4工程で3'位水酸基にビニルシリル基を導入した2'-ヨードウリジン誘導体を基質として、 $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ 、AIBN存在下ベンゼン中加熱還流した後、TBAFで処理することで2'-ビニルウリジン誘導体を69%の収率で得た。常法により塩基部をシトシンへと変換することで、標的化合物である2'-デオキシ-2'- α -ビニルシチジンの合成を達成した。

2. エチニルシリル基をラジカルアクセプターとするエチニル基導入反応の開発

ビニルシリル基のかわりにエチニルシリル基を用いてラジカルアトムトランスフ

アー反応をおこなうことで、エチニル基をone-potで導入できるのではないかと考えた。エチニル基の導入反応はこれまでに数多く開発されているが、ほとんどの反応はイオン反応であり、ラジカル反応を利用する系は極めて稀である。そこで、エチニルシリル基をラジカルアクセプターとするラジカルアトムトランスファー反応によりβ-ハロビニルシリル基を構築し、これをTBAFで処理することでエチニル基に変換しようと考えた。エチニルシリル基を導入するための試薬として、Stork、Chattopadhyayaらの方法を参考に、TMSエチニルシリル化試薬を合成した。調製の容易な2-ヨードインダン誘導体を基質として反応を検討したところ、ラジカル開始剤にEt₃B、溶媒にトルエンを用いる反応条件が最適であり、TBAF処理後84%の収率で目的の2-エチニルインダノールが得られた。また、テトラヒドロナフタレン誘導体や含窒素環を基質とした時にも高収率でエチニル体が得られた。さらに、テザーの一般性について検討したところ、エチニル基、プロピニル基、フェネチニル基をラジカルアクセプターとした時も本反応は適用でき、対応するアルキニル基を水酸基の隣接cis位へ位置および立体選択的に導入できた。本反応を鍵反応として代謝拮抗剤として期待される2'-デオキシ-2'α-エチニルシチジンの合成を達成した。

3. ラジカル水素引き抜きー環化反応を利用する炭素鎖導入反応の検討

ラジカル受容型シリコンテザーを用いる反応では、基質にあらかじめヨード基やフェルセレン基のようなラジカル発生基を導入しておき、ラジカル開始剤により基質上に生じたラジカルをテザー上の不飽和基が受容する。この方法では位置選択的な炭素鎖導入が可能であるものの、基質合成に手間がかかる場合や、構造上合成できる基質に制限がある。そこで、筆者は従来のラジカル受容型シリコンテザーに水素引き抜き能を付与することで、基質分子中の特定位置のC-H結合から水素原子を引き抜き、基質上に生じたラジカルをテザー分子上の不飽和基で受容することで、位置および立体選択的な炭素鎖導入ができないか挑戦した。

水素引き抜きーラジカル受容型シリコンテザーとして1-ブロモビニルシリル基および2-ブロモビニルシリル基を考案した。まず、インダン誘導体を基質として反応を検討した。1-ブロモビニルシリル基を導入した基質の反応では、水素引き抜きー環化体の生成は全く観察されなかった。次に2-ブロモビニルシリル基を導入した基質を用いて検討したところ、基質のベンゼン溶液に加熱還流下Bu₃SnH、AIBNの混合ベンゼン溶液を4時間かけて滴下後、玉尾酸化条件で処理すると、水素引き抜きー環化体由来する化合物が20%の収率で得られた。反応温度の上昇とともに収率が向上し、オクタン中還流する条件では45%の収率で水素引き抜きー環化体を得られた。さらに条件検討を重ねたが収率や選択性の改善は見られず、期待したように水酸基の隣接位置に炭素鎖を効率的に導入することはできなかった。そこで、1-ブロモビニルシリル基および2-ブロモビニルシリル基の水素引き抜き能について検証した結果、ビニルラジカルのα位もしくはβ位に存在するケイ素原子がラジカルを安定化するために、水素引き抜き反応の効率が低下しているということがわかった。

【結語】

1. ラジカルアトムトランスファー反応を利用するアルキニル基の効率的な導入反応を開発し、新規2'-デオキシ-2'-リボ型分枝糖ヌクレオシドの合成へ応用した。
2. 1-ブロモビニルシリル基および2-ブロモビニルシリル基を用いるラジカル水素引き抜きー環化反応を検討し、その水素引き抜き能について検証した。

学位論文審査の要旨

主査	助教授	周東	智
副査	教授	松田	彰
副査	教授	高橋	保
副査	助教授	小笠原	正道

学位論文題名

ラジカル受容型シリコンテザーを用いる反応の開発

—分枝糖ヌクレオシド合成への展開—

効率的な有機化学反応の方法論として、テザーを用いる反応は有効なアプローチである。テザーを用いる反応では、ホウ素、ケイ素、リンなどさまざまな原子がテザーとして利用されているが、その中でもケイ素を用いるテザー（シリコンテザー）は上述のテザーに必要な性質を備えていることから、非常に有用である。輔田 真は、以下に述べるシリコンテザーを利用する新しいラジカル反応の開発とその医薬化学的応用研究を展開した。

1. 新規2'-デオキシ-2'-リボ型分枝糖ヌクレオシドの合成

ビニルシリル基をラジカルアクセプターとして用いるアトムトランスファー反応を利用するビニル基の導入反応に注目し、この反応を鍵反応として新規代謝拮抗剤として設計した2'-デオキシ-2'- α -ビニルシチジンの合成を計画した。ウリジンを出発原料に4工程で3'位水酸基にビニルシリル基を導入した2'-ヨードウリジン誘導体を鍵ラジカル反応の基質として合成した。この反応基質を、 $(\text{Me}_3\text{Sn})_2$ 、AIBN存在下ベンゼン中加熱還流した後、TBAFで処理することで2'-ビニルウリジン誘導体を69%の収率で得た。常法により塩基部をシトシンへと変換することで、標的化合物である2'-デオキシ-2'- α -ビニルシチジンの合成を達成した。

2. エチニルシリル基をラジカルアクセプターとする新規エチニル基導入反応

エチニルシリル基をラジカルアクセプターとするラジカルアトムトランスファー反応により β -ハロビニルシリル基を構築し、これをTBAFで処理することでエチニル基に変換する新規反応を考案した。エチニルシリル基を導入するための試薬として、TMSエチニルシリル化試薬を合成し、調製の容易な2-ヨードインダン誘導体を基質として反応を検討した。ラジカル開始剤に Et_3B 、溶媒にトルエンを用いる反応条件が最適であり、TBAF処理後84%の収率で目的の2-エチニルインダノールが得られた。また、テトラヒドロナフタレン誘導体や含窒素環を基質とした時にも高収率でエチニル体を得られた。さらに、テザーの一般性について検討したところ、エチニ

ル基、プロピニル基、フェネチニル基をラジカルアクセプターとした時も本反応は適用でき、対応するアルキニル基を水酸基の隣接 *cis* 位へ位置および立体選択的に導入できた。本反応を鍵反応として代謝拮抗剤として期待される 2'-デオキシ-2'-エチニルシチジンの合成を達成した。エチニル基の導入反応はこれまでに数多く開発されているが、本研究はラジカル反応を利用する点において、新規性が極めて高い。

3. ラジカル水素引き抜きー環化反応を利用する炭素鎖導入反応

従来のラジカル受容型シリコンテザーに水素引き抜き能を付与することで、基質分子中の特定位置の C-H 結合から水素原子を引き抜き、基質上に生じたラジカルをテザー分子上の不飽和基で受容することで、位置および立体選択的に炭素鎖を導入する新規反応の開発に取り組んだ。

水素引き抜きーラジカル受容型シリコンテザーとして 1-ブロモビニルシリル基および 2-ブロモビニルシリル基を考案し、インダン誘導体を基質として反応を検討した。1-ブロモビニルシリル基を導入した基質の反応では、水素引き抜きー環化反応は進行しなかったが、2-ブロモビニルシリル基を導入した基質を用いると、望みの水素引き抜きー環化体が得られることが分かった。さらに、1-ブロモビニルシリル基および 2-ブロモビニルシリル基の水素引き抜き能について検証した結果、ビニルラジカルの α 位もしくは β 位に存在するケイ素原子がラジカルを安定化するために、水素引き抜き反応の効率が低下しているということを明らかにした。

以上の成果について審査の結果、本研究は、有機合成化学及び医薬化学の進展に大いに寄与するもので、薬学博士の学位を授与するに十分に値するとの結論に達した。