

論文の内容の要旨

論文題目 有機テルル化合物を使用した新規炭素-炭素(C-C)結合形成反応の開発

氏名 上村 大護

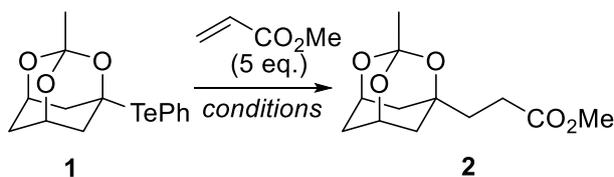
1. 有機テルル化合物をラジカル前駆体とした炭素-炭素結合形成反応の開発

【研究背景】 ラジカル反応は、多置換の炭素環構築に対し有用な反応であり、様々な天然物の全合成に応用されている。天然物合成化学教室(旧 有機反応化学教室)では、高度に酸素官能基化された天然物の合成研究に注力しており、このような天然物を合成するにあたり、O,Se-アセタール化合物を用いた反応開発を行ってきた¹⁾。O,Se-アセタールを用いたエノンへのラジカル付加反応は、その高い有用性の一方で、過剰量の Sn 試薬の使用、高い反応温度および煩雑な実験操作といった課題を残していた。そこで筆者は、上記課題の解決のため、C-Se 結合より結合エネルギーが低く、穏和な条件下でラジカルを発生させることが可能な C-Te 結合に着目し、新規反応開発に着手した。

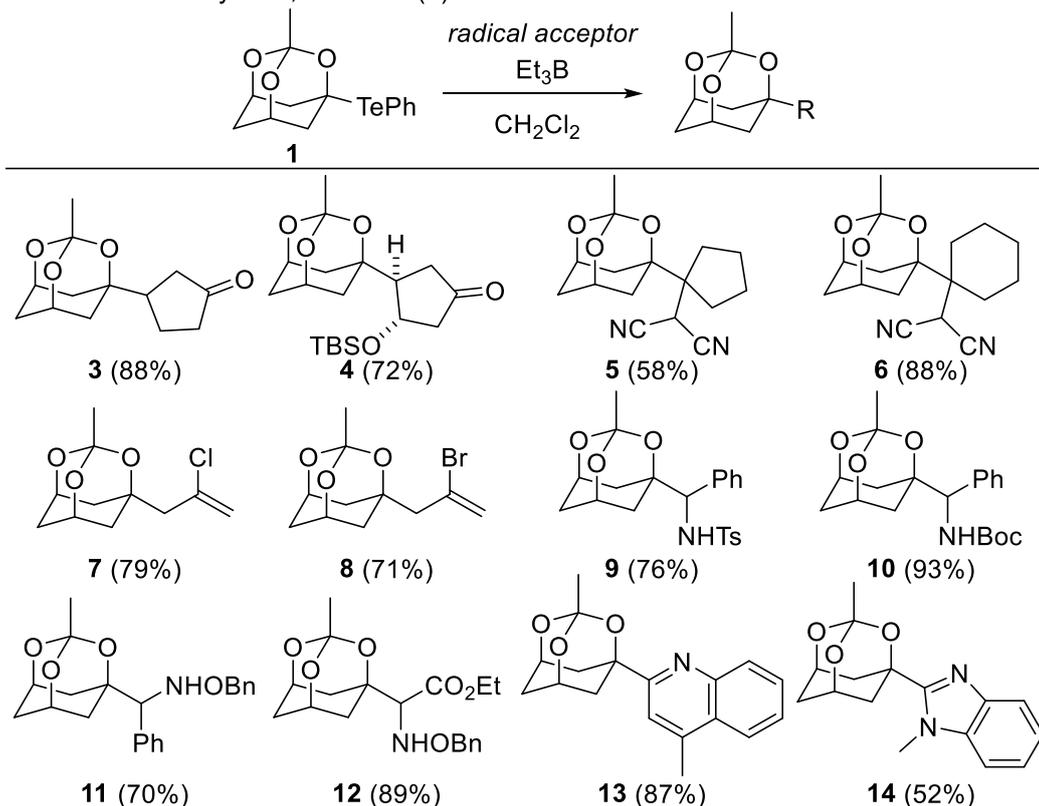
【結果】 種々の検討により、トリオキサアマンタン骨格を有する O,Te-アセタール(**1**)の合成に成功したため、アクリル酸メチルをラジカル受容体として付加反応条件の最適化を実施した(Table 1)。ラジカル開始剤および還元剤の最適化により、V-70 および(TMS)₃SiH を用いることで、Sn 試薬を使用することなく、目的の付加体を71%の収率で得ることができた。しかし、依然としてシリンジポンプによる試薬注入や凍結脱気といった煩雑な実験操作が残されていたため、さらなる検討を実施した。その結果、Et₃B および(TMS)₃SiH を用いた条件で反応を行うことで、76%の収率で目的の付加体を得ることに成功した。本最適条件を使用し、基質一般性の調査を開始した。

シクロアルケノンへの付加反応(**3, 4**)、マロノニトリル誘導体への付加による第4級炭素構築(**5, 6**)、アリルハライド類への S_H2⁺反応(**7, 8**)、各種イミン(**9, 10**)やオキシム(**11, 12**)、および含窒素芳香環の C=N 結合への付加反応(**13, 14**)はいずれも良好な収率で進行した(Table 2)。また、上記のラジカル受容体は、アクリル酸メチルのような不飽和エステル類とは異なり、(TMS)₃SiH は不要であった²⁾。以上の結果から、本反応は良好な基質一般性を示すことが明らかとなった。

Table 1. Optimization of two-component coupling reaction

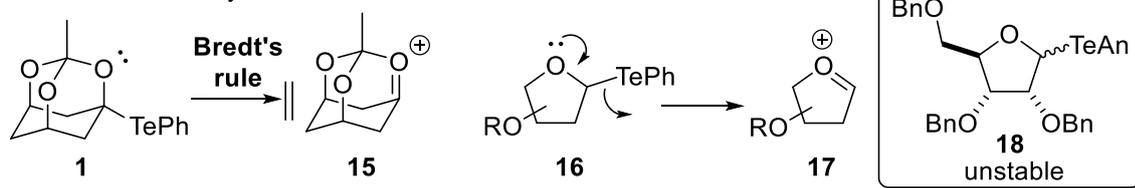
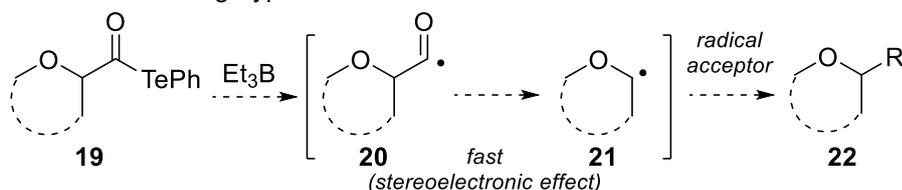


entry	conditions	yield
1	(TMS) ₃ SiH (5 eq.) V-70 (0.5 eq.) Benzene (0.2 M), 60 °C	71%
2	(TMS) ₃ SiH (5 eq.) Et ₃ B in hex (5 eq.) CH ₂ Cl ₂ (0.2 M), rt.	76%

Table 2. Reactivity of O,Te-acetal (**1**)

2. アシルテルリドをラジカル前駆体とした炭素-炭素結合形成反応の開発

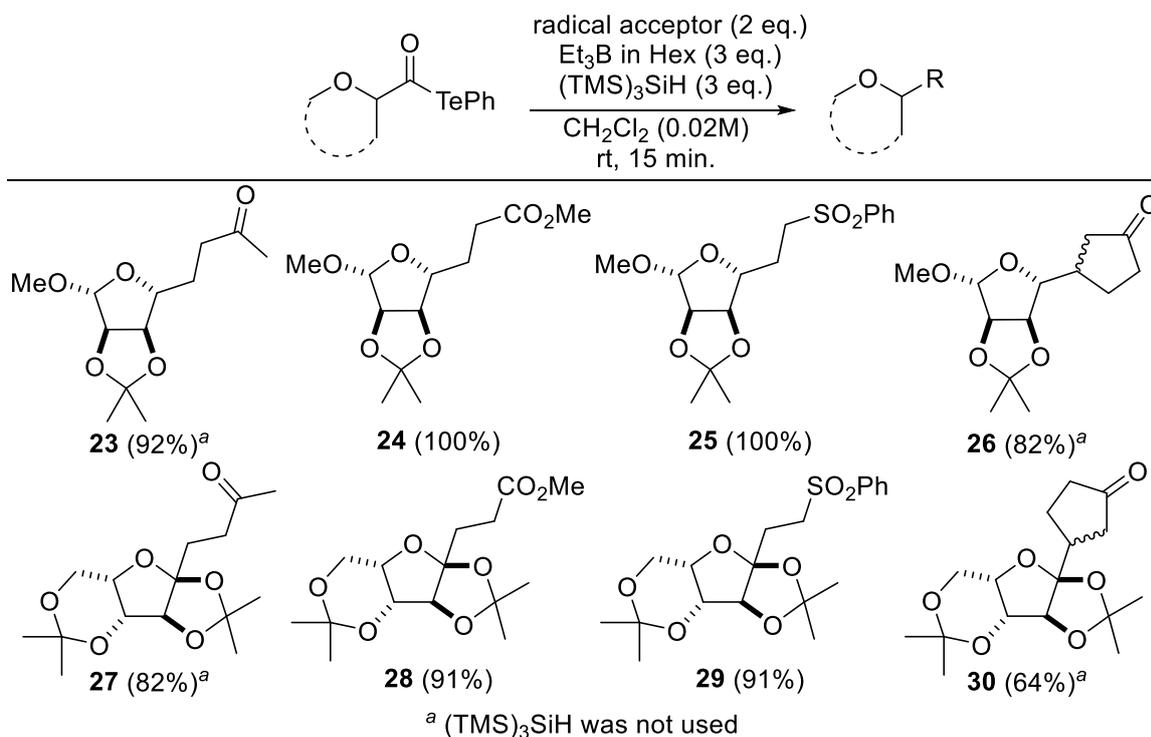
【研究背景】 O,Te-アセタールを用いた反応は、その不安定性により基質が限定される。O,Te-アセタール **1** は Bredt 則に反する橋頭位オキソカルベニウムイオン **15** を与えないため、本手法が有用な反応である一方、糖類のような非架橋構造は、容易にオキソカルベニウムイオン **17** を生じることから不安定であり、本反応の適用に制限がある。実際、東郷らにより糖の O,Te-アセタール **18** は、その不安定性から精製後速やかに使用することが好ましいと報告されている³⁾(Scheme 1)。上記不安定性を解消し汎用性の高い反応を確立するため、筆者は糖類を基質としたアシルテルリド **19** を設計した(Scheme 2)。

Scheme 1. Stability of O,Te-acetal**Scheme 2.** Working hypothesis

本アシルテルリド **19** に対し、ラジカル開始剤を作用させることで、アシルラジカル **20** が生じる。**20** からの脱カルボニルは、立体電子効果により速やかに進行し、炭素ラジカル **21** が生じると仮定すると、**21** は各種ラジカル受容体との反応により **22** となることから、アシルテルリドは、不安定な O,Te-アセタールと同様のラジカル前駆体となることが期待できる。上記仮説に基づき、検討を開始した。

【結果】 アシルテルリドは、対応するカルボン酸から MacMillan らにより報告された手法⁴⁾を参考に合成した。最初にリボース誘導体を用い、糖アシルテルリドの反応性の検討を行った(Table 3)。その結果、各種ラジカル受容体に対し、いずれも非常に良好な収率で、脱カルボニル体のみを立体選択的に得ることに成功した(**23-26**)。次に本反応を用いた四置換炭素の構築を志向し、2-ケト-L-グルロン酸誘導体を基質として選択し反応を行った。本基質においても、先のリボース誘導体と同様、高収率かつ高立体選択的に、目的の脱カルボニル体を得ることに成功した(**27-30**)。他にも、グルコースやガラクトース等の六単糖を用い、その反応性を明らかとした⁵⁾。

Table 3. Investigation of reactivity of sugar derived acyl telluride



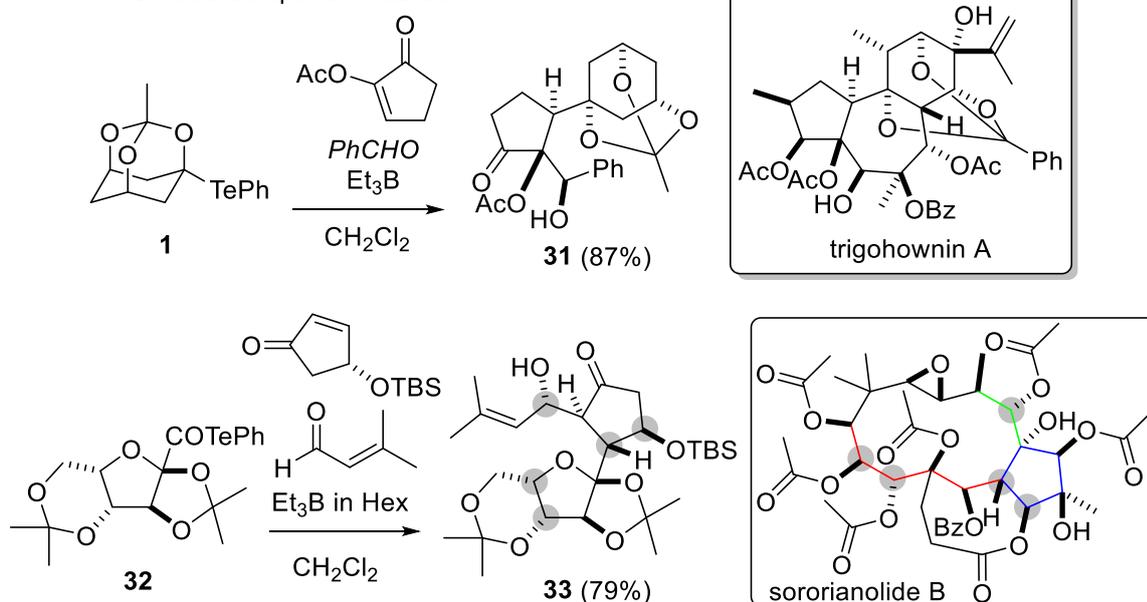
3. ラジカル-極性交差反応による連続反応への応用

【研究背景】 1988年、大島らにより Et₃B を用いたラジカル-極性交差反応による三成分反応⁶⁾が報告された。筆者は、本反応を応用することで、複雑な構造を有する天然物の部分構造を効率的に合成できると考えた。

【結果】 最初に、O,Te-アセタール構造を有するトリオキサアダマンタン誘導体 **1** と、シクロペンテン誘導体およびベンズアルデヒドを用いた三成分反応を検討した(Scheme 3)。その結果、反応は高収

率かつ高立体選択的に進行した。得られた化合物 **31** は、天然物 Trigohownin A⁷⁾の部分構造と良い一致を示した。また、糖アシテルリド **32** を用いた場合においても、脱カルボニルを経た三成分付加体 **33** を高収率かつ高立体選択的に得ることができた。また、三成分付加体 **33** は、超官能基密集型天然物 sororianolide B⁸⁾の部分構造と良い一致を示した。

Scheme 3. Three-component reaction



【総括】 以上筆者は、①O,Te-アセタールの合成法の確立、反応条件の最適化、および本 O,Te-アセタールから生じる α -アルコキシ橋頭位ラジカルの反応性調査を実施し、本反応の有用性を明らかにした。② α -アルコキシアシテルリドをラジカル前駆体として用いることで、アシテルラジカルからの脱カルボニルが穏和な条件下で速やかに進行し、 α -アルコキシ炭素ラジカルが生じること、および本系内にラジカル受容体を共存させることで、種々の付加体が高収率で得られることを明らかとした。③ O,Te-アセタールやアシテルリドの有機テルル化合物をラジカル-極性交差反応による連続反応へ応用することで、高収率かつ高立体選択的に、三成分反応が進行することを明らかにした。

上記の結果から、本反応は、良好な汎用性と穏和な反応条件を併せ持ち、複雑な構造を有する骨格の構築にも応用できることから、天然物合成への応用が期待できる。

【参考文献】 1) (a) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Inoue, M. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4778. (b) Urabe, D.; Yamaguchi, H.; Someya, A.; Inoue, M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3842. 2) Kamimura, D.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 7839. 3) He, W.; Togo, H.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5541. 4) Horning, B. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6442. 5) Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 2765. 6) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1041. 7) Dong, S-H.; Zhang, C. R.; Xu, C-H.; Ding, J.; Yue, J-M. *J. Nat. Prod.*, **2011**, *74*, 1255. 8) Huang, Y.; Aisa, H. A. *Helv. Chim. Acta.*, **2010**, *93*, 1156.