

[別紙 2]

審査の結果の要旨

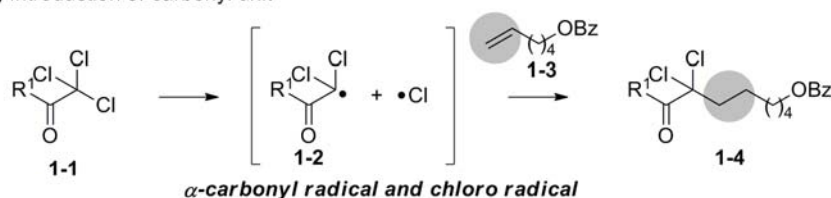
氏名 松村祥子

松村祥子は、「ラジカル反応を利用した高酸化度炭素骨格導入法の開発」のタイトルで、研究を展開し、3種の新反応の開発に成功した。以下に、その詳細を述べる。

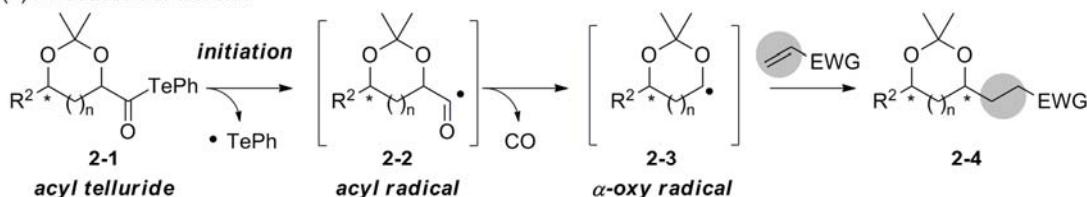
強力な生物活性を有する様々な天然物は、カルボニル基やポリオール構造が炭素骨格上に多数存在する。このような化合物の収束的合成には、高い酸化度を有した炭素ユニット同士でのC-C結合形成反応の開発が必須である。そこで松村は、 α -カルボニルラジカル種と α -オキシラジカル種を利用した sp^2 炭素への高酸化度炭素ユニット導入法の開発を目指した。その結果、カルボニルユニット、ジオールユニット、ヒドロキシメチルユニットの sp^2 炭素への導入を達成した(1-4,2-4,3-4, Scheme 1)。

Scheme 1.

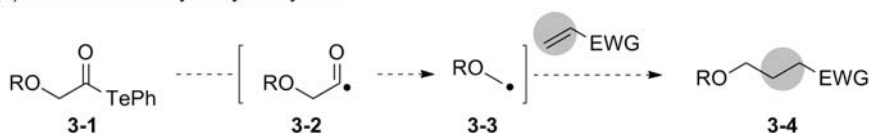
(1) Introduction of carbonyl unit



(2) Introduction of diol unit



(3) Introduction of hydroxymethyl unit



1. α -カルボニルラジカル種による不活性オレフィンへのカルボニルユニットの導入

炭素-ハロゲン結合は結合解離エネルギーが小さいため、炭素ラジカル前駆体として機能する。そこで松村は、ハロゲン化合物 **1-1** から生じる α -カルボニルラジカル種 **1-2** を利用した sp^2 炭素へのカルボニル化合物の導入を計画した(Scheme 1)。

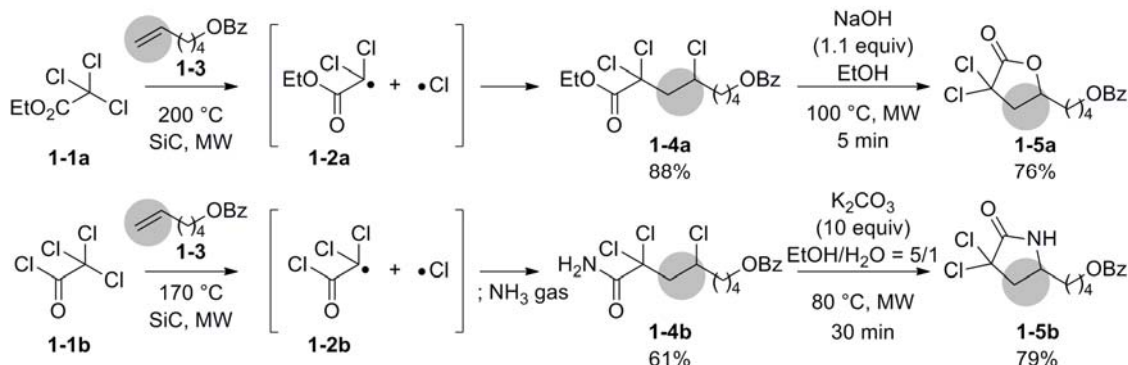
様々な反応条件を検討した結果、マイクロウェーブ照射による加熱のみでトリクロロメチル基から炭素ラジカルを発生できることを見出した(Scheme 2)。本手法を用いて、エステル **1-1a** から生じる α -カルボニルラジカル **1-2a** を高収率で sp^2 炭素に導入した。得られた付加体 **1-4a** は、塩基性条件下での加水分解により、ラクトン **1-5a** に導くことができた。また、酸クロライド **1-1b** から生じる α -カルボニルラジカル **1-2b** を sp^2 炭素に導入した後にアンモニアと反応させると、アミド **1-4b** が得られた。アミド **1-4b** は塩基性条件下、加水分解すると、ラクタム **1-5b** を与えた。以上のように、オレフィン **1-3** の sp^2 炭素を起点とした、3工程以内でのヘテロ環骨格構築を達成した。

2. α -オキシラジカル種による電子不足なオレフィンへのジオールユニットの導入

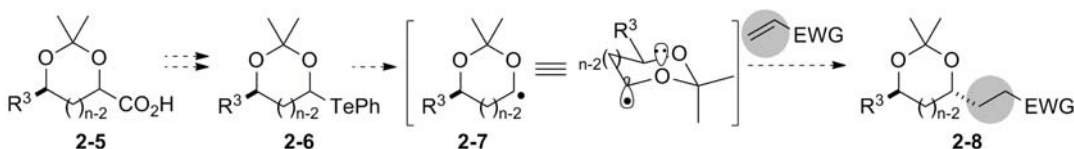
次に松村は、ポリオール構造を有する天然物の収束的合成を視野に入れ、 α -オキシラジカル種を利用した sp^2 炭素へのジオールユニットの導入を目指した。その際、 α -オキシテルリド **2-6** をラジカル前駆体とした、 α -オキシラジカル **2-7** の sp^2 炭素への導入を計画した(Scheme 3)。またジオ

ールを環状保護し、ラジカル中間体の立体配座を固定することで、立体選択的なジオールの導入を目指した。

Scheme 2. Introduction of α -carbonyl radical and construction of heterocyclic structures



Scheme 3. Plan of introducing 1,*n*-diol



まず松村は、酒石酸ジメチルから合成したカルボン酸 **2-9** を用いて、1,2-ジオールを有した α -オキシテルリド **2-11** の調製を試みた(Scheme 4)。しかし、Barton エステル **2-10** が化学的に極めて不安定であったため、 α -オキシテルリド **2-11** を得ることはできなかった。そこで α -オキシラジカル前駆体として、熱や光条件に比較的安定であるアシルテルリドに着目し、その合成を試みた。カルボン酸 **2-9** を酸無水物としたのち、テルロアニオンを付加させることでアシルテルリド **2-13** を合成した。アシルテルリド **2-13** は酸素存在下、トリエチルボランによる活性化によりアシルラジカル **2-14** となり、室温下脱一酸化炭素を伴って α -オキシラジカル **2-12** を与えることを発見した。メチルビニルケトンを経ラジカルアクセプターとした場合、78%で付加体 **2-15** が得られた。このとき α -オキシラジカル **2-12** は、隣接する酸素原子の孤立電子対の寄与による安定化により、アキシャル σ -ラジカルが優先的に反応するため、主生成物はアンチジオール体となった。

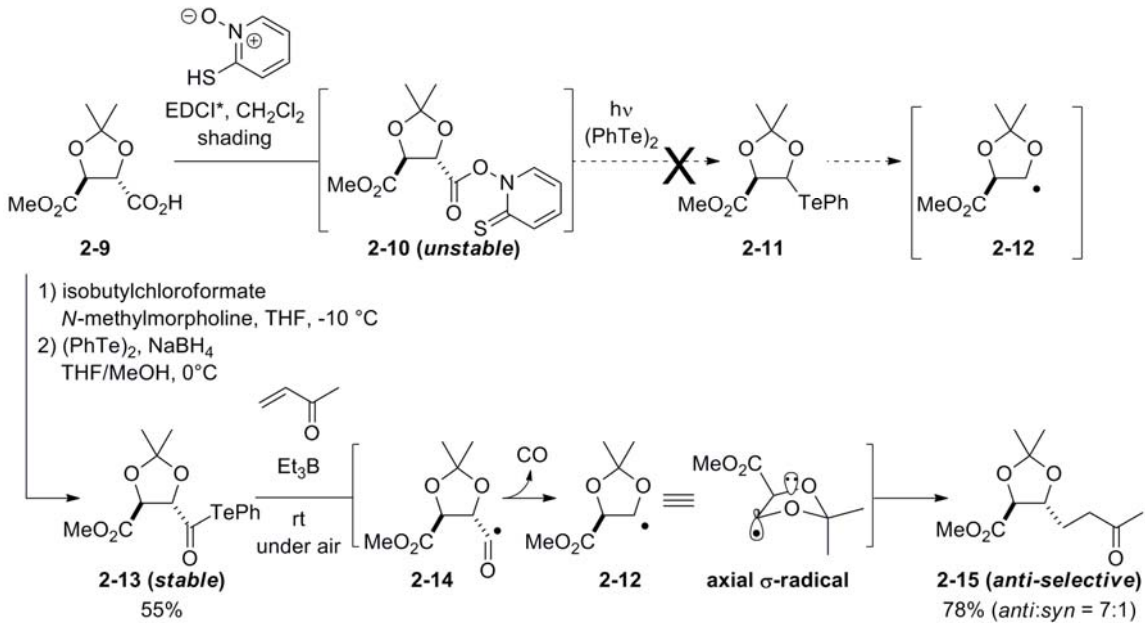
また松村は、ビスアセタール保護されたアシルテルリド **2-17** をカルボン酸 **2-16** から調製し、メチルビニルケトンへの 1,2-ジオールの導入を検討した(Scheme 5)。その結果、アセトニド保護された **2-13** を用いた場合とは異なり、シンジオール体 **2-19** が主生成物として得られた。このシン選択性は、アシルテルリド **2-13** のときと同様に、隣接する酸素原子の孤立電子対の寄与により安定化されたアキシャル σ -ラジカルの反応が、優先的に進行することで説明できる。以上のように、1,2-ジオールの環状保護基を変えることにより、ラジカル付加の立体選択性を制御することに成功した。

3. α -オキシラジカル種を利用した電子不足なオレフィンへのヒドロキシメチルユニットの導入

次に松村は、 α -オキシラジカル種を利用した sp^2 炭素へのヒドロキシメチルユニットの導入を目指した。その際、アシルテルリドを経ラジカル前駆体とした、電子不足なオレフィンへのヒドロキシメチルユニットの導入を計画した(Scheme 6)。

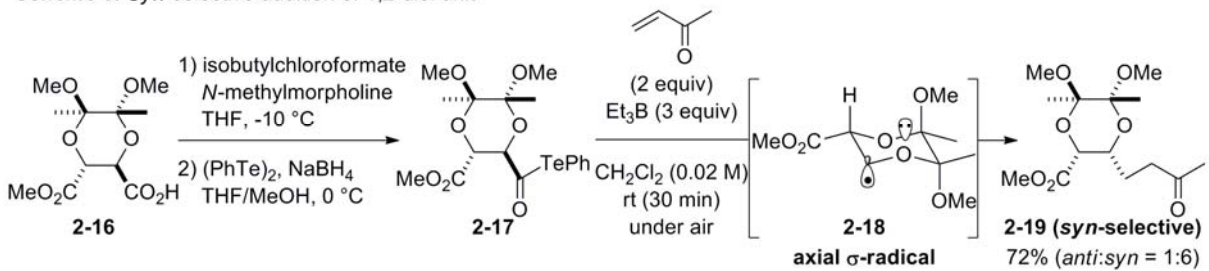
まず松村は、 α -シロキシカルボン酸 **3-5** から、アシルテルリド **3-6** を調製した(Scheme 7)。調製したアシルテルリド **3-6** を用いて、シクロペンテンンへのヒドロキシメチルユニットの導入を試みた。その結果、ヒドロキシメチルラジカル付加体 **3-8** が低収率ながら得られた。アシルテルリドを経ラジカル前駆体としたヒドロキシメチルラジカルの発生と、電子不足なオレフィンへのヒドロキシメチルユニットの導入に成功した。

Scheme 4. Anti-selective addition of 1,2-diol unit

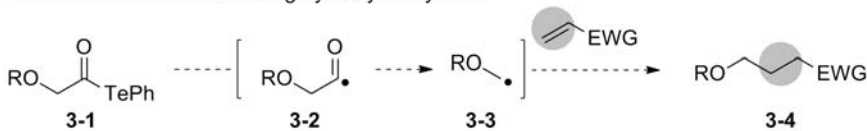


* EDCI = 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

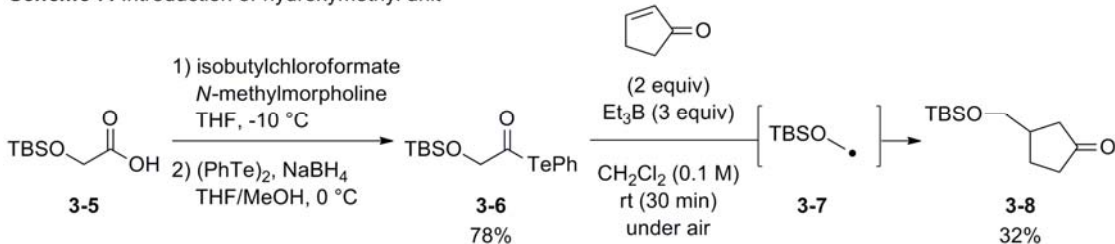
Scheme 5. Syn-selective addition of 1,2-diol unit



Scheme 6. Plan of introducing hydroxymethyl unit



Scheme 7. Introduction of hydroxymethyl unit



以上のように松村は、 α -カルボニルラジカル種と α -オキシラジカル種を利用し、カルボニルユニットとジオールユニットをラジカル的に sp^2 炭素に導入した。これらの反応は、複雑な構造を有した部分構造の C-C 結合形成や天然物の収束的合成への応用が可能であり、合成的に極めて有用である。

この成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。