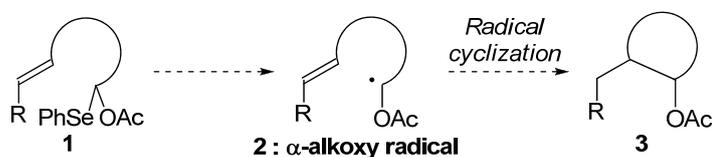


天然には酸素官能基が密集した炭素骨格を有する生物活性物質が数多く存在する。このような天然物の全合成経路の確立において、効率的炭素骨格構築は最重要課題である。染谷あゆみは、高い反応性を有しかつ中性条件下で炭素-炭素結合形成が可能な化学種としてラジカル反応に着目した。すなわち、O,Se-アセタールから発生する α -アルコキシラジカルを酸素官能基化された炭素ラジカル種と捉え、本ラジカルを利用した炭素-炭素結合形成による新規炭素骨格構築の開発を計画した(Scheme 1)。また彼女は、本方法を応用し、酸素官能基化された炭素骨格を有する天然物の効率的全合成を目指した。

Scheme 1. Radical cyclization using O,Se-acetal as intermediate



1. Se-Pummerer 反応を用いた O,Se-アセタールの合成

Table 1. Scope and limitation of Se-Pummerer reaction

$$\begin{array}{ccc}
 \text{R} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{SePh} & \xrightarrow[m\text{-CPBA (1.1 eq)}]{-78^\circ\text{C}} & \text{R} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{SePh} \\
 \text{4} & & \text{5} \\
 & & \xrightarrow[80^\circ\text{C}]{\text{NaOR (10 eq), R}_2\text{O}} \\
 & & \text{R} \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{SePh} \\
 & & \text{6}
 \end{array}$$

entry	selenide	R =	product	entry	selenide	R =	product
1		Ac		7		Ac	
2	TBDPSO(CH ₂) ₃ SePh	Bz	TBDPSO(CH ₂) ₃ SePh	8		Ac	
3	TBDPSO(CH ₂) ₃ SePh	Piv	TBDPSO(CH ₂) ₃ SePh OR	9		Ac	
	4a		6a : 85% ^a	10		Ac	
4		Ac					
	4b		6b : 78%				
5		Ac					
	4c		6c : 76%				
			7 : 5%				
6		Ac					
	4d		6d : 87% ^b				

^a Reaction was performed in the presence of 5 eq. of the corresponding acid anhydride in toluene at 120 °C.

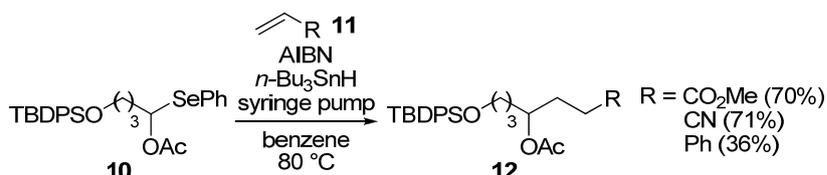
^b **6** was obtained as a 1 : 1 diastereomeric mixture.

まず染谷は、Se-Pummerer 反応を利用した O,Se-アセタールの効率的合成法を開発した(Table 1)。セレニド **4** の *m*-CPBA 酸化によって生じるセレノキシド **5** は、脱離によってオレフィンを容易に与える。そこで、オレフィン形成を最少限に抑えるため **5** を即座に酸無水物によりアシル化し、その後、高温下に付すことにより O,Se-アセタール **6** を高収率で合成した。本手法は従来法と比較し、基質の適応範囲が広く、Ac 基、Bz 基、および Piv 基で保護された O,Se-アセタールも合成できることを明らかにした(entry 1~3)。特に、オレフィンが形成し易いと予想される基質や(entry 4, 5)、酸性条件下に不安定な官能基を有する基質においても高収率にて O,Se-アセタールを与えた(entry 6, 7)。また、立体的に込み入ったセレニドについても Se-Pummerer 反応は進行し、O,Se-アセタールが得られた(entry 8)。一方で、 α -セレニルケトンや β -セレニルケトンでは中間体であるセレノキシドの速やかな脱離が進行し、 α , β -不飽和ケトンを与えた(entry 9, 10)。

2. α -アルコキシラジカルを用いた炭素-炭素結合形成

染谷は、合成した O,Se-アセタールから生じる α -アルコキシラジカルを分子間反応に応用した(Scheme 2)。O,Se-アセタール **10** を AIBN 存在下、80°C にて *n*-Bu₃SnH を用いた還元的ラジカル条件に付したところ、**10** から生じた α -アルコキシラジカルはアクリル酸メチルやアクリロニトリルなどの電子不足オレフィンと速やかに付加反応を起こすことを明らかにした(Scheme 2)。さらに、ラジカル受容体として反応性が低いスチレンに対する付加反応も低収率ながら進行した。

Scheme 2. Intermolecular radical reaction using O,Se-acetal **10**



3. O,Se-アセタールを中間体としたデカリン骨格の構築

続いて染谷は、O,Se-アセタールを中間体とした酸素官能基化されたデカリン骨格の構築を検討した。Se-Pummerer 反応を利用して合成した環化基質(**13**)に対して、室温下、Et₃B を開始剤として *n*-Bu₃SnH を用いたラジカル反応を行なった(Table 2)。その結果、電子不足オレフィンを有する **13a** および **13b** においては速やかにラジカル環化が進行し、炭素環上に酸素官能基を有するデカリン **14a** および **14b** を高収率にて得ることに成功した(Table 2)。特に不安定な官能基である α,β -不飽和ジエステルを有する **13b** においても **14b** を与えたことから、本反応の官能基許容性の高さを明らかにした。一方で、より不安定なオレフィンを有する **13c** を用いた反応ではデカリンを全く得られず、還元が進行した **15** を与えた。また、電子求引基で活性化されていないエキソオレフィンを有する **13d** においても本反応は円滑に進行し、デカリン **14d** が得られた。以上のように染谷は、O,Se-アセタールから発生する α -アルコキシラジカルによる分子内反応は穏和な条件下で進行し、ジエステルなどの有機合成化学的に有用な官能基を損なうことなく、酸素官能基を有する炭素環が得られることを明らかにした。

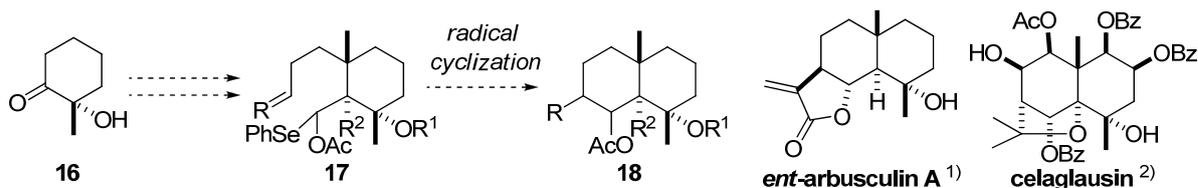
Table 2. Synthesis of oxygenated decaline

entry	R =	product (diastereomer ratio)	entry	R =	product (diastereomer ratio)
1		 14a : 97% (1:0.9:0.4)	3		 15 : 73%
2		 14b : 92% (1:0.2:0.7)	4		 14d : 90% (1:1:1:0.9)

4. O,Se-アセタールを鍵中間体とした arbusculin A および celaglausin の合成研究

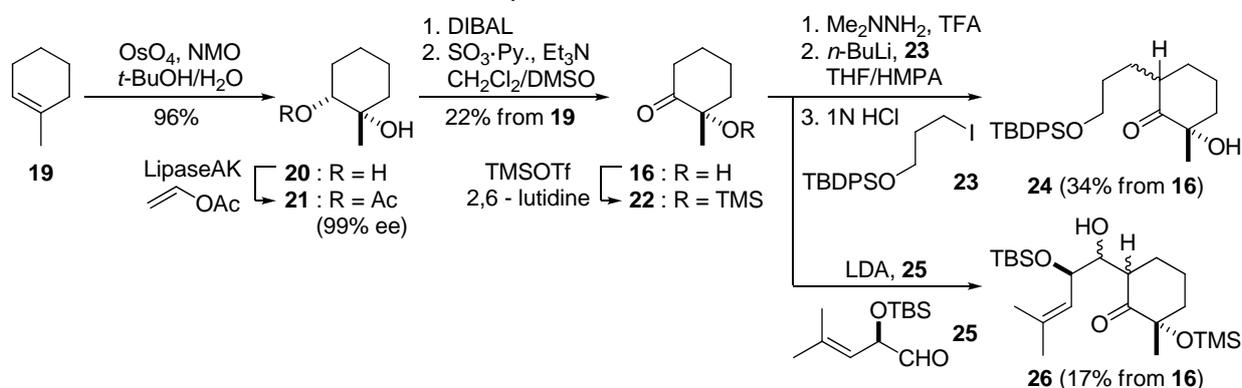
さらに染谷は、開発したラジカル反応を応用した、トランスデカリンを有する arbusculin A および celaglausin の全合成研究を展開した(Scheme 3)。

Scheme 3. Synthetic plan of natural compounds using O,Se-acetal



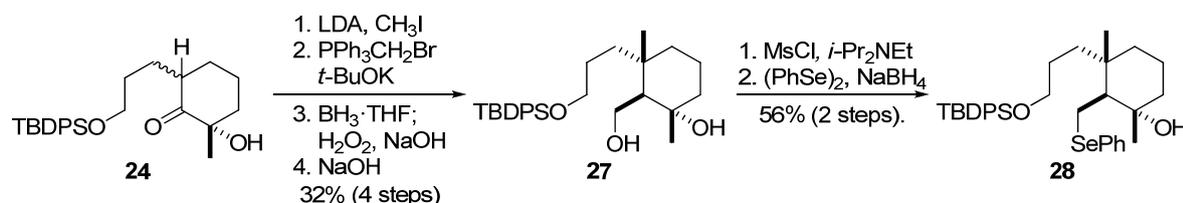
arbusculin A および celaglausin の共通中間体となる光学活性な α -ケトアルコール **16** を合成した(Scheme 4)。 **19** をジヒドロキシル化しジオール **20** とした後、リパーゼ AK を用いた速度論的分割により光学活性アルコール **21** を得た(99% ee)。 **21** のアセチル基の除去と続く水酸基の酸化により **16** を合成した。 **16** から arbusculin A および celaglausin の中間体となる **24** および **26** をそれぞれ誘導した。すなわち、 **16** のケトンにヒドラゾンへと変換後、 **23** への S_N2 反応による炭素鎖伸長を経て **24** とした。一方、 **16** の水酸基を TMS 基で保護した後、別途 7 段階で市販原料から合成したアルデヒド **25** と **22** のアルドール反応により **26** を合成した。

Scheme 4. Synthesis of common intermediate **16**



24 をメチル化し、3 工程を経てケトンにヒドロキシメチル基へと変換し **27** とした。その後、 **27** の水酸基をセレンニル基へと変換し **28** を合成した(Scheme 5)。

Scheme 5. Synthesis of selenide **28**



以上のように染谷は、Se-Pummerer 反応を用いた一般性の高い O,Se-アセタールの合成法を見出し、さらに O,Se-アセタールから発生させた α -アルコキシラジカルを利用した分子間反応および分子内環化反応を開発した。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。