ビニルシリル基をテザーに用いるラジカル反応: C2 ユニットの立体選択的導入法の開発と5配位ケイ素ラジカル遷移状態を経由する新規ラジカル環拡大反応

周 東 智*
杉 本 勇
松 田 彰

Reactions with a Vinylsilyl Group as a Radical-acceptor Tether: The Stereoselective Introduction of C2-Units and the Ring-enlargement Reaction of (3-Oxa-2-silacyclopentyl)methyl Radicals into 4-Oxa-3-silacyclohexyl Radicals via a Pentavalent Silicon-Bridging Radical Transition State

Satoshi Shuto,* Isamu Sugimoto, and Akira Matsuda

We developed a regio- and stereoselective method for introducing 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, and vinyl groups at the position β to a hydroxyl group in halohydrins or α -phenylselenoalkanols using an intramolecular radical cyclization reaction with a dimethyl- or diphenylvinylsilyl group as a temporary connecting radical-acceptor tether (Scheme 14). Thus, when a vinylsilyl ether of halohydrins or α -phenylselenoalkanols (**A**) was subjected to the radical reaction with $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$, the selective introduction of both 1-hydroxyethyl and 2-hydroxyethyl groups can be achieved, depending on the concentration of Bu_3SnH in the reaction system, via a 5-*exo*-cyclization intermediate **E** or a 6-*endo*-cyclization intermediate **F**, respectively, after oxidative ring-cleavage by treating the cyclization products under Tamao oxidation conditions. A vinyl group can also be introduced by photo-irradiating the vinylsilyl ether **A** in the presence of $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$, and then treating the resulting atom-transfer 5-*exo*-cyclization product **I** with fluoride ion. The mechanistic studies showed that the kinetically favored 5-*exo*-cyclized radical **C**, formed from radical **B**, was trapped when the concentration of Bu_3SnH was high enough to give **E**. At lower concentrations of Bu_3SnH and higher reaction temperatures, radical **C** rearranged into the more stable ring-enlarged 4-oxa-3-silacyclohexyl radical **D**, which was then trapped with Bu_3SnH to give **F**. The ring-enlarging rearrangement was experimentally proved to occur via a pentavalent-like silicon-bridging transition state **X** (Scheme 9). This radical reaction with a vinylsilyl tether has been successfully applied to the synthesis of biologically important 4'-branched-chain sugar nucleosides and C-glycosides.

Key words: C-glycoside, conformational restriction, nucleoside, radical reaction, ring-enlargement, silicon tether, Tamao oxidation, transition state, tributyltin hydride

はじめに

筆者らは、細胞内 Ca^{2+} -動員セカンドメッセンジャーである *myo*-イノシトールトリリン酸(IP_3)受容体リガンド¹⁾ならびに修飾ヌクレオシドを用いるアンチセンス法の開発研究²⁾を行っている。その過程で、*myo*-イノシトールのミミックとしてD-グルコース骨格を利用する新規 IP_3 受容体リガンドであるC-グリコシドトリリン酸 **1** を、一方、アンチセンス核酸合成用のヌクレオチドユニットとして4'-分枝糖ヌクレオチド **2** をそれぞれ合成ターゲットとして設定した(図1)。しかし、既存法の応用ではこれら、特に4'-分枝糖ヌクレオチド **2** を効率的に合成することは困難であり、新しい方法の開発が必要と判断した。この2つの合成ターゲット **1** および **2** は共にC2 ユニットの導入されたC-グリコシドとい

Fig. 1 Structures of IP_3 receptor ligand **1** and a nucleotide unit **2** for antisense oligonucleotides.

う基本構造を有することから、共通の合成法が適用しう。これらのC2 ユニット結合部位(グルコース1位およびヌクレオシド4'-位)ではラジカルが発生可能であり、かつその隣接 *cis*-位に水酸基が存在することから、この水酸基にテザーを導入した分子内ラジカル反応により炭素鎖の立体選択的な導入が可能と推論した。

筆者らは、ラジカル受容テザーとしてビニルシリル基が有効と考え、このテザーを用いるC2 ユニット導入反応を開発し、さらに **1** および **2** の合成に応用することを計画した。ハロヒドリンまたは α -セレンアルカノー

* 北海道大学大学院薬学研究科

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

ルの水酸基にビニルシリル基を導入した基質 I から生じるラジカル II が、6-endo 環化すれば III が得られ、さらに玉尾らの方法³⁾により酸化的に開環することにより cis- 位に 2-ヒドロキシエチル基が導入された生成物 IV が得られるものと推定した(スキーム 1)。ヘキセニルラ

Scheme 1

ジカルは通常選択的に 5-exo 環化することが知られている (Baldwin-Beckwith rule)⁴⁾ が、この反応系ではケイ素上のかさ高い置換基が立体障害となり、ケイ素に隣接する位置での 5-exo 環化は抑制され 6-endo 環化が優先することを期待した。また、アルケンへの炭素ラジカル付加反応は、ラジカルが付加した炭素に隣接する炭素が陰電荷を帯びる遷移状態を経て進行すると考えられているが⁵⁾、ビニルシリル基へラジカルが 6-endo 付加・環化した遷移状態では、この陰電荷を隣接ケイ素が安定化し 6-endo 環化を有利にするのではないかと考えた。

種々検討した結果、その反応機構は当初の予想とは異なったものの、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチルあるいはビニル基等の C2 ユニットの位置および立体選択的導入法の開発に成功し、さらに、上述の目的物質の合成に応用した。また、その研究過程で従来知られていなかった反応種である 5 配位ケイ素ラジカルを経る新規環拡大反応を見いだした。本稿ではこれらの研究結果^{2,6-16)}を他のシリコンテザーを用いるラジカル反応に関する研究¹⁷⁾とともに以下に述べる。

1. シリコンテザーを用いるラジカル反応

西山ら^{17a)}および Stork^{17b)}らによりプロモメチルシリル基をテザーに用いるラジカル反応が報告されて以来、シリコンテザーを利用するラジカル反応は盛んに研究され、現在では炭素鎖の立体および位置選択的な導入法として有機合成化学における重要な手法の 1 つとなっている¹⁷⁾。これまでに知られているシリコンテザーを用いるラジカル反応について、ここで簡単にまとめる。

西山らはプロモメチルシリル基から発生するラジカルの環化反応を用いる立体選択的な 1,3-ジオールの合成法を開発した(スキーム 2a-d)^{17a)}。アリルアルコールより合成したプロモメチルシリルエーテル 3 を水素化トリブチルチン/ AIBN で処理すると環化体 4 が生成し、続いて玉尾酸化すると 1,3-ジオール 5 が得られる。シリルエーテル 6 を基質とした場合、環化反応は立体選択

的に進行し単一のジアステレオマーとしてジオール 7 のみが生成する。シリルエーテル 8 を基質とした場合は 5-exo 環化だけでなく 6-endo 環化も進行し、1,3-ジオール 9 および 10 と 1,4-ジオール 11 の混合物が生成する。ケイ素原子を含まないヘキセニルラジカルの環化反応の場合、一般に 5-exo 環化が優先するが⁴⁾、ケイ素原子を含むこの反応系で 6-endo 環化体かなりの割合で生成するのは、Si-C 結合の長さやケイ素原子が環化遷移状態を安定化する極性効果などが関与しているものと推測される。シクロヘキセニルエーテル 12 を基質としたラジカル反応ではシス環化のみが進行し、さらに酸化することによりジオール 13 に変換することで水酸基の α -位にヒドロキシメチル基を立体選択的に導入できる。Stork らはステロイド等の多環式アリルアルコールにプロモメチルシリル基を導入した基質を用いるラジカル反応を種々検討し、化合物 14 のような多環性アリルアルコールを基質とした反応では、縮環部の立体を *trans* に制御できることを見いだしている(スキーム 2e)^{17b)}。一方、Koreeda らはステロイド 16 の環化では 6-endo 環化体 17 のみが得られる(スキーム 2f)^{17c)}という興味深い反応を報告しているが、この結果もケイ素

Scheme 2 Radical reactions with a bromomethylsilyl group as a temporary tether.

原子の特性を反映したものと考えられる。

玉尾らはプロモビニルシリル基をテザーとするラジカル環化反応について検討し、アリルアルコールの立体選択的なアシル化およびビニル化法を見いだした(スキーム 3)^{17d)}。すなわち、化合物 18 を水素化トリブチルす

Scheme 3 Radical reactions with a 1-bromovinylsilyl group as a temporary tether.

ず/トリブチルボランで処理すると、立体および位置選択的にラジカル環化反応が進行して環化体 19 を主生成体として与え、それを単離せずにアセチル体 20 あるいはビニル体 21, 22 および 23 へ容易に変換することができる。

一方、シリコンテザーをラジカル受容基として用いる反応も報告されている。アルキニルシランは良好なラジカル受容基であり、Stork らはフェニルエチニルシリル基をテザーとするラジカル環化反応を有効に用いて、ピラノースのアノマー位へスチレニル基を立体選択的に導入することに成功した(スキーム 4a, b)^{17e)}。2-位水酸基

Scheme 4 Radical reactions with alkynyl- and allylsilyl groups as a temporary tether.

にエチニルシリル基を持つ 1-フェニルセレノグルコース誘導体 24 から生成したラジカルは 5-*exo* 環化し、そのシリル基を除去するとアノマー位にスチレニル基を有

する α -C-グリコシドが得られる(スキーム 4a)。同様に、3-位水酸基にテザーを有するグルコース誘導体からは β -C-グリコシドを立体選択的に合成できる(スキーム 4b)。

Chattopadhyaya らはアリルシリル基を用いる 2'-および 3'-分枝糖ヌクレオシドの合成を報告している^{17f)}。例えば 2'-位水酸基にアリルシリル基を導入したチミジン誘導体 28 からは 7-*endo* 環化が優先して進行し、引き続き玉尾酸化することで対応する 3'-分枝糖チミジン 29 を与える(スキーム 4c)。

ビニルシリル基を用いる反応もいくつか報告されている。Hiemastra らはジメチルビニルシリルエーテル 30 に対するラジカル反応により 5-*exo* 環化体 31 を得、さらに *N*-Boc-スタチン 32 へ誘導している(スキーム 5a)^{17g)}。Skrydstrup らはグリコシルフェニルスルホン

Scheme 5 Radical reactions with vinylsilyl groups as a temporary tether.

を基質として、ヨウ化サマリウムによる還元的なアノマー位ラジカルが発生を経る C-グリコシル化を種々検討した。ビニルシリル基をラジカル受容テザーに用いるとグルコースアノマー位へエチル基が導入できることを見いだしているが(スキーム 5b)^{17h)}、この反応が 5-*exo* あるいは 6-*endo* 環化のいずれを経由しているかは不明である。ジフェニルビニルシリル基を導入したプロモヒドリン 35 のラジカル反応は 5-*exo* 環化体 36 および 6-*endo* 環化体 37 の混合物を与える(スキーム 5c)ことを Curran らが報告しているが¹⁷ⁱ⁾、ここで得られた 6-*endo* 環化体は後述するような筆者らの見いだしたラジカル環拡大反応を経由している可能性が高い。大罵らは、2-ヨードビニルシリルアセタール 38 の 5-*exo*-選択

的ラジカル環化に続くアリル基の導入を最近報告している(スキーム 5d)^{17j)}。

この他にもシラアセタール型のテザー等、シリコンテザーを用いるラジカル反応は多数報告されているが、ここでは誌面の都合上省略する。詳しくは優れた総説^{17k, l)}を参照いただきたい。

2. ビニルシリル基をテザーとするラジカル反応

2.1 O-ビニルシリルインダノール誘導体を基質とする反応: 1- および 2-ヒドロキシエチル基の立体選択的導入⁶⁾

筆者らはまず、取り扱いの容易な市販の 2-ブロモインダノールの水酸基にジフェニルビニルシリル基を導入した反応基質 41 を合成し、水素化トリブチルすず/AIBN (またはトリエチルボラン) によるラジカル反応をベンゼンを溶媒として検討した(スキーム 6, 表 1)⁶⁾。

Table 1 Radical reactions of O-diphenylvinylsilyl-2-bromoindanol (41).

entry	substrate concn (M)	Bu ₃ SnH	temp (°C)	yield (%)	ratio (44:45)
1	0.002	dropwise, 7 h	80	71	15:1
2 ^a	0.01	dropwise, 4 h	26	91	1:11
3	0.01	@excess	80	84	1:17

^aEt₃B was used as an initiator.

ラジカル反応生成物は精製することなく玉尾酸化した後、収率を求めた。基質のベンゼン溶液還流下、水素化トリブチルすず(1.1 等量)/AIBN のベンゼン溶液をゆっくり滴下後、玉尾酸化すると 6-endo 環化体 42 由来の目的物 44 が主生成物として得られた(entry 1; 収率 71%, 44 : 45 = 15 : 1)。従って、期待したように、このビニルシリルテザーを用いるラジカル反応により 2-ヒドロキシエチル基の位置および立体選択的導入が可能となった。ところが、同様のラジカル反応を室温下で行ったところ選択性が完全に逆転し、5-exo 環化体由来の 45 が主生成物として得られた(entry 2; 収率 91%, 44 : 45 = 1 : 11)。さらに、3 等量の水素化トリブチルすず共存下の反応では、ベンゼン還流下であっても 45 が高選択的に得られた(entry 3; 収率 84%, 44 : 45 = 1 : 17)。ラジカル環化は通常速度論支配の反

応であり、環化体の生成比は反応系内の還元剤の濃度に関係なく一定となる。しかし、この系では水素化トリブチルすずの濃度が低い場合に 6-endo 環化体 42 が、高い場合に 5-exo 環化体 43 がそれぞれ主生成物であることから、水素化トリブチルすずの濃度が低くかつ高温の反応条件で多く生成する 6-endo 環化体 42 は、熱力学支配下での生成物であることが示唆された。環化前駆体において発生するラジカルの隣接位にラジカルを共役安定化するシアノ基やカルボニル基のような不飽和結合が存在する場合には、環化が可逆反応となる結果、熱力学的に安定な 6-endo 環化体が主生成物となる例¹⁸⁾が知られているが、筆者らの反応系にはあてはまらない。この不可解な 6-endo 環化体の生成機構に興味を持ち、その解明を試みることにした。

2.2 反応機構の解析

2.2.1 重水素ラベル化実験による環化機構解析: 新規ラジカル環拡大反応^{6, 7)}

まず、重水素化トリブチルすずを用いてインダノール基質 41 との反応を行い、生成物が重水素ラベルされる位置を ¹H NMR スペクトルより調べ、反応機構の解析を試みた。先の entry 1 と同様な低濃度の還元剤存在下の反応では、6-endo 環化体のケイ素 β-位が重水素化された 42_D(重水素化率、約 100%) が主生成物として得られた。

一方、entry 3 と同様な過剰の還元剤が存在する反応条件下ではメチル基が重水素化された 43_D(重水素化率、約 100%) が主生成物として得られた(スキーム 7)⁶⁾。

Scheme 7 Deuterium-labeling reaction of O-diphenylvinylsilyl-2-bromoindanol (41) with tributyltin deuteride.

以上の結果から、このラジカル反応では速度論的に有利な 5-exo 環化したラジカル C' がまず生成し、水素化トリブチルすず高濃度下または水素化トリブチルすず低濃度下であっても反応温度が低い場合には、C' が還元されて 5-exo 環化体 43 が主生成物となるもとの考えられる。一方、水素化トリブチルすずが低濃度でかつ加熱下では、ラジカル C' が環拡大して熱力学的により安定な二級ラジカル D' が生成した後、還元を受けて 6-endo 環化体 42 を主生成物として与えることが示唆された(スキーム 7)。

2.2.2 (3-オキサ-2-シラシクロペンチル)メチルラ

ジカルの直接的発生による環拡大反応^{12, 13)}

先の 6-*endo* ラジカル D' および 5-*exo* 環化ラジカル C' の前駆体となる 46 および 47 を合成し、本ラジカル反応経路を調べた(スキーム 8)。化合物 47 のベンゼン溶

Scheme 8 Kinetics of the novel radical ring-enlargement reaction.

液還元下、水素化トリブチルスズ/AIBN のベンゼン溶液を 4 時間かけて滴下すると予想通り環拡大反応が進行し、環拡大生成物 42 が還元体 43 とともに得られた(収率 70%, 42 : 43 = 91 : 9)。一方、化合物 46 を同様の条件で処理した場合の生成物は 42 のみであった。このように 5-*exo* 環化ラジカル C' を直接発生させた場合にも環拡大反応が進行したことから、重水素ラベル実験で示唆された反応機構を改めて確認できた。また、逆反応に当たる縮環反応(D' → C')は進行しないことも分かった。このラジカル環拡大反応はもとより、ケイ素が炭素上から隣接する炭素へ移るこのようなラジカル 1, 2-転位反応は文献上知られていなかった¹⁹⁾。

2.2.3 (3-オキサ-2-シラシクロペンチル)メチルラ

ジカル環拡大反応の速度論的解析¹²⁾

5-*exo* 環化ラジカル C' の前駆体となる 47 を基質として、トリストリメチルシランを還元剤に用いてこの新規ラジカル環拡大反応を速度論的に解析した。トリストリメチルシランによる一級および二級炭素ラジカルの還元速度定数(k_H , k_H')は既知であるので、フリーラジカルクロック法により速度論的パラメータを求めることが可能である²⁰⁾。トルエン中 80 °C で基質濃度を一定にして、様々なトリストリメチルシランの濃度下での反応を行った。トリストリメチルシランの濃度に対して、反応産物 42 と 43 の生成比をプロットして得られた直線の傾きよ

り、同温度でのこの環拡大反応の速度定数($k_1 = 6.1 \times 10^4$ /s)が算出された。この時、y 切片がほぼ 0 であることから、この環拡大反応は不可逆であることが確認された。さらに、トリストリメチルシランの濃度一定下で、反応温度を変化させた場合の 42 と 43 の生成比をもとに、Arrhenius パラメーター $\log k_1 = (11.4 \pm 1.0) - (10.6 \pm 1.4)\theta$ (ただし $\theta = 2.3$ RT kcal/mol) を導いた。これより、80 °C でのこの環拡大反応の活性化エネルギーは 10.6 kcal/mol と算出された。

2.2.4 ラジカル環拡大反応の機構：5 配位ケイ素ラ

ジカル遷移状態の経由¹³⁾

本環拡大反応機構として、1) 5-*exo* 環化ラジカル (C) から、ケイ素の配位数が 5 価に拡大した 3 員環様遷移状態 (X)²¹⁾ を経て、協奏的に環拡大反応が進行する経路 (path x) と、2) 5-*exo* ラジカルの β 脱離を経てシリルラジカル (Y) が生じた後、再環化して 6-*endo* ラジカル (D) が生成する経路 (path y) が考えられる(スキーム 9)。

Scheme 9 Possible reaction pathways for the novel radical ring-enlargement reaction.

ケイ素上にメチル基およびフェニル基を有する基質 48a およびその立体異性体 48b を用いて、この環拡大反応の解析を試みた(スキーム 10)。これらの化合物から生じたラジカル ia および ib の環拡大反応において、転位反応が協奏的に進んでいるならば (path x または x'), ケイ素上の立体化学が保持された生成物 50a あるいは 50b をそれぞれ与える。一方、シリルラジカルを経由しているならば (path y, y'), 一部のシリルラジカルは立体反転した後に再環化するために、生成物はケイ素上の立体配置の異なる異性体の混合物を与えるはずである²²⁾。

化合物 48a を基質として、ベンゼン還元下水素化トリブチルスズ/AIBN をゆっくり滴下しラジカル反応を行った結果、いずれもケイ素上の立体配置を保持した環拡大生成物 50a と直接の還元生成物 49a のみが生成し、立体反転は起こらないことが明らかとなった。さらに、ケイ素上の立体配置が逆のジアステレオマー 48b の反応でも同様にケイ素上の立体が保持されて環拡大反応が進行し、化合物 50b が 49b とともに生成した。この結果は、本ラジカル環拡大反応が 5 配位ケイ素を含む 3 員

Scheme 12 1, 2-Rearrangements of β -silyl radicals likely to occur via a pentavalent-silicon radical transition state.

素ラジカルを経て進行すると考えると都合がよい。

一方、最近ケイ素上でのラジカル置換反応が幾つか報告されている²⁸⁾。Gieseらはスキーム12bに示すように5配位ケイ素ラジカルを遷移状態とする反応機構を提唱しているが^{28a)}、今回の筆者らの結果は、彼らが推定した反応機構が妥当であることを示唆する。

2.4 ラジカルアトムトランスファー環化反応を経る

ビニル基導入法の開発^{10, 15, 16)}

上述のラジカル反応機構から、この反応をラジカルアトムトランスファー条件下²⁹⁾で行えば、ビニル基のone-pot導入に展開可能と考えた。すなわち、スキーム13に示すように、基質Aの還元剤非存在下でのラジカ

Scheme 13

ル反応では、5-*exo*環化ラジカルがヨウ素またはセレンでトラップされたIが生成し、続いてフッ素イオン処理することで β -脱離が起こり、ビニル基が導入できると推定し検討した(表2)。ヘキサブチルジチン存在下、2-ヨードインダノール誘導体41bのベンゼン溶液に高圧水銀灯を照射すると、期待したアトムトランスファー環化反応が進行し、さらに環化体を単離することなくフッ化テトラブチルアンモニウムで処理すると、 β 脱離した目的のビニル体57が収率82%で得られた。この反応は2-ブromo体41cまたはフェニルセレン体41aを基質とした場合は進行しなかったが、ラジカルがベンジル位に発生する54ではフェニルセレン基が脱離基であっても進行した。さらに、シクロペンタノールおよびシクロヘキサノール誘導体を基質とした場合も対応するビニル体を得られた。従って、このビニル基の導入法は様々なヨードヒドリン類への応用が可能であることが示された。その後、この反応は光照射下でなくとも、AIBNをラジカル開始剤として行えることも明らかとなった¹⁵⁾。

Table 2 Introduction of a vinyl group via radical atom-transfer cyclization reaction with a diphenylvinylsilyl group as a temporary tether.

entry	substrate	product	yield (%)
1	41b: X = I	57	82
2	41c: X = Br		0
3	41a: X = SePh		0
4	54 SePh	58	53
5	55 O-SiPh ₂	59 OBz	58
6	56 O-SiPh ₂	60 OBz	52

2.5 生理活性物質合成への応用

以上述べた結果から、スキーム14に示すように、ビ

Scheme 14 Regio- and stereoselective introduction of 1-hydroxyethyl, 2-hydroxyethyl, and vinyl groups by the radical reactions with a vinylsilyl group as a temporary tether.

ニルシリル基をテザーとする本ラジカル反応は、反応条件を選択することで1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、またはビニル基を任意に立体選択的に導入可能であり、合成化学上有用な反応であることが明らかとなった。このラジカル反応を、以下に述べるような医薬化学的に興味深いC-グリコシド類および分枝糖ヌクレオシド類の合成法開発に応用した。

2.5.1 C-グリコシド型新規 IP₃ 受容体リガンドの合成^{11, 14)}

グリカール 61 より誘導した基質 63 の熱力学的条件下のラジカル反応の後、玉尾酸化すると望みの α -C-グリコシド 64 が単一生成物として得られた (スキーム 15)。

Conditions: (a) 1) dimethyldioxirane, CH₂Cl₂, 2) PhSeH, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) diphenylvinylchlorosilane, Et₃N, DMAP, toluene, 56% from 61; (c) Bu₃SnH, AIBN, chlorobenzene, 2) H₂O₂, NaHCO₃, aq. MeOH/THF, 52%; (d) TBDPSCl, imidazole, DMF, quant; (e) Ac₂O, DMAP, MeCN, quant; (f) TBAF, AcOH, THF, 92%; (g) xylene *N,N*-diethylphosphoramidite, tetrazole, CH₂Cl₂, then *m*-CPBA, 77%; (h) 1) H₂, Pd-C, MeOH, 2) TFA, MeOH, 3) aq. NaOH, 84%.

Scheme 15 Synthesis of IP₃ receptor ligand 1 using the radical reaction with a dimethylvinylsilyl group as the key step.

基質 63 のようにピラノースの 3,4-位 *trans*-ジオール上にかさ高いシリル基を導入するとシリル基間の立体反発により ¹C₄ いす型配座が有利となることが知られているが³⁰⁾, この反応の進行には基質配座をこのように ¹C₄ 型に制御することが重要であった。すなわち、通常の ⁴C₁ いす型配座を有する水酸基をベンジル基で保護した 69 を基質とした反応では、*exo* 環化に続いて 5-位水素の引き抜き反応が進行するために、5 種類の α -C-グリコ

Scheme 16

シド 70-74 の混合物を与え、目的の α -C-グリコシド 70 は低収率であった (スキーム 16)。 α -C-グリコシド 64 の保護基の変換後、リン酸基をホスホラミダイト法により導入し、脱保護を経て目的物 1 を合成することができた (スキーム 15)。この化合物 1 はラット小脳細胞で IP₃ 様の Ca²⁺-動員活性を示すことが明らかとなった。

2.5.2 分枝糖ヌクレオシドの合成^{2, 7-10, 15, 16)}

チミジンより誘導した 4'-フェニルセレン体 75 の 3'-水酸基にビニルシリル基を導入してラジカル反応基質 76 を得た。76 のラジカル反応を水素化トリブチルすず/AIBN を用いて行い、引き続き玉尾酸化することにより 4'-分枝糖チミジン 77 が得られた⁸⁾。一級水酸基をアミノ基に変換、保護の後、アミノホスフィニル基を導入した (スキーム 17)。化合物 2 は DNA 自動合成器用のア

Conditions: (a) dimethylvinylchlorosilane, DMAP, Et₃N, toluene, 95%; (b) 1) Bu₃SnH, AIBN, PhH, 2) H₂O₂, KF, KHCO₃, aq. MeOH/THF, 87%; (c) 1) BzCl, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, 2) TBSOTf, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 3) K₂CO₃, MeOH, 70%; (d) 1) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 2) NaN₃, DMF; (e) TBAF, THF, 86%; (f) 1) H₂, Pd-C, MeOH, 2) CF₃CO₂Et, Et₃N, MeOH, 72%; (g) *i*-Pr₂NP(=O)(Cl)O(CH₂)₂CN, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂, 91%.

Scheme 17 Synthesis of nucleoside unit 2 for the antisense study using the radical reactions with a dimethylvinylsilyl group as the key step.

ミダイトブロックとして利用可能であり、2 を導入したオリゴヌクレオチドはアンチセンス法に有用であることが明らかとなった²⁾。

一方、82 のアトムトランスファー環化反応による 4'-位へのビニル基の導入を経て合成した 4'-ビニルチミジン 84 および 4'-エチニルチミジン 85 は抗 HSV-1 および抗

Scheme 18 Synthesis of antiviral 4'-branched thymidines **84** and **85** using the radical reactions with a diphenylvinylsilyl group as the key step.

HIV-1 作用を有することが分かった⁹⁾。特に、これらがアジドチミジン耐性の HIV-1 に対しても有効なことは非常に興味深い。

詳細は省くが、このラジカル反応を用いてさらに 2'-および 1'-分枝糖ヌクレオシドの簡便な合成法を開発した^{15, 16)}。

おわりに

以上述べたように、ラジカル受容テザーとしてビニルシリル基を用いるラジカル反応を種々検討した結果、反応条件を選択することで 1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、またはビニル基を任意に立体選択的に導入する方法を開発することができた。この研究過程で、(3-オキサ-2-シラシクロペンチル)メチルラジカルから 3-オキサ-4-シラシクロヘキシルラジカルへの新規環拡大反応を見だし、この反応が 5 配位ケイ素遷移状態を経由し、協奏的に進行することを明らかにした。さらに、新規 IP₃ 受容体リガンド **1**、アンチセンス核酸合成用のヌクレオチドユニット **2**、および抗ウイルス作用を有する分枝糖ヌクレオシド **84** および **85** を、今回開発したラジカル反応を鍵段階に利用して合成した。

今回開発した炭素鎖導入法は、今後他の生物活性物質合成への応用も期待される。一方、見いだした 5 配位ケイ素ラジカルは、ケイ素化合物の様々なラジカル反応の理解に有効と考えられる。化合物 **1**, **2**, **84**, および **85** は興味深い生物活性を有することから、現在さらなる生物学的検討を進めている。

本研究は、北海道大学薬学研究科薬化学研究室で行われたもので、金崎真紀子さんをはじめとする学生・大学院生の努力の成果です。ここに記して感謝します。また、本研究への文部省科学研究費助成に対して感謝いたします。

(2000 年 12 月 27 日受理)

文 献

- (a) K. Tatani, S. Shuto, Y. Ueno, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5065 (1998); (b) S. Shuto, K. Tatani, Y. Ueno, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **63**, 8815 (1998); (c) H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2391 (2000); (d) M. Kashiwayanagi, K. Tatani, S. Shuto, A. Matsuda, *Eur. J. Neurosci.*, **12**, 606 (2000); (e) S. Shuto, M. Terauchi, Y. Yahiro, H. Abe, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4151 (2000); (f) H. Abe, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **65**, 4315 (2000)
- M. Kanazaki, Y. Ueno, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2422 (2000) およびその引用文献
- K. Tamao, N. Ishida, M. Kumada, *J. Org. Chem.*, **48**, 2122 (1983)
- (a) J. E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 734; (b) A. L. J. Beckwith, *Tetrahedron*, **37**, 3073 (1981)
- J. W. Wilt, *Tetrahedron*, **41**, 3979 (1985)
- S. Shuto, M. Kanazaki, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **62**, 5676 (1997)
- S. Shuto, M. Kanazaki, S. Ichikawa, N. Minakawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **63**, 746 (1998)
- Y. Ueno, Y. Nagasawa, I. Sugimoto, N. Kojima, M. Kanazaki, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **63**, 1660 (1998)
- I. Sugimoto, S. Shuto, S. Mori, S. Shigeta, A. Matsuda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 385 (1999)
- I. Sugimoto, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **64**, 7153 (1999)
- Y. Yahiro, S. Ichikawa, S. Shuto, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5527 (1999)
- I. Sugimoto, S. Shuto, A. Matsuda, *Synlett*, 1999, 1766
- S. Shuto, I. Sugimoto, H. Abe, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1343 (2000)
- S. Shuto, Y. Yahiro, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **65**, 5547 (2000)
- M. Sueda, S. Shuto, I. Sugimoto, S. Ichikawa, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **65**, 8988 (2000)
- (a) T. Kodama, S. Shuto, M. Nomura, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3643 (2000); (b) *idem*, *Chem. Eur. J.*, in press
- (a) H. Nishiyama, T. Kitajima, M. Matsumoto, K. Itoh, *J. Org. Chem.*, **49**, 2298 (1984); (b) G. Stork, M. J. Sofia, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6826 (1986); (c) M. Koreeda, I. A. George, *ibid.*, **108**, 8090 (1986); (d) K. Tamao, K. Maeda, T. Yamaguchi, Y. Itoh, *ibid.*, **111**, 4984 (1989); (e) G. Stork, H. S. Suh, G. Kim, *ibid.*, **113**, 7054 (1991); (f) Z. Xi, P. Agback, J. Plavec, A. Sandström, J. Chattopadhyaya, *Tetrahedron*, **48**, 349 (1992); (g) W.-J. Koot, R. van Ginkel, M. Kranenburg, H. Hiemastra, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 401 (1991); (h) D. Mazeas, T. Skrydstrup, O. Doumeix, J.-M. Beau, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 1383 (1994); (i) D. P. Curran, P. S. Ramamoorthy, *Tetrahedron*, **49**, 4841 (1993); (j) H. Shinokubo, K. Ohshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 2255 (1997); (k) M. Bols, T. Skrydstrup, *Chem. Rev.*, **95**, 1253 (1995); (l) L. Fensterbark, M. Malacria, S. M. Sieburth, *Synthesis*, 1997, 813
- M. Julia, *Pure Appl. Chem.*, **15**, 167 (1967)
- 従来知られているラジカル環拡大反応は総説に詳しくまとめられている: F. Dowd, W. Zhang, *Chem. Rev.*, **93**, 2091 (1993)
- (a) C. Shatgilialoglu, J. Dickhaut, B. Giese, *J. Org. Chem.*, **56**, 6399 (1991); (b) M. Newcomb, *Tetrahedron*, **49**, 1151 (1993)
- 当初, X は中間体である可能性も考えられたが, *ab initio* 計算の結果から遷移状態であることが示唆された。
- ケイ素ラジカルはピラミダルでその立体配置は比較的安定であることが知られているが, 文献既知のケイ素ラジカルの立体反転速度と 6-endo 環化速度を考慮すると, Y が立体を保持したまま再環化することは考えにくい。
- 二次同位体効果を考慮する必要があるが, 末端を重水素で置

換したアルケンへのラジカル付加は、置換しない場合より若干速くなることが知られている: A. Feld, A. P. Stefani, M. Szwarc, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 4451 (1962)

- 24) 芳香環ビラジカルにおいて、トリメチルシリル基が芳香環炭素上を1, 2-転位する高温下(> 450 °C)の気相反応が1例知られている: G. C. Johnson, J. J. Stofko Jr., T. P. Lockhart, D. W. Brown, R. G. Bergman, *J. Org. Chem.*, **44**, 4215 (1979)
- 25) β -シリル酸素ラジカル1, 2-転位: Y.-M. Tsai, C.-D. Cherng, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 3515 (1991)
- 26) β -シリル窒素ラジカル1, 2-転位: (a) R. West, P. Boudjouk, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3938 (1973); (b) J. M. Harris, J. C. Walton, B. Maillard, S. Grelier, J.-P. Picard, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 2119; (c) B. P. Roberts, A. R. Vazquez-Perseaud, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1087
- 27) β -シリル硫黄ラジカル1, 2-転位: C. G. Pitt, M. S. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1928 (1968)
- 28) (a) K. J. Kulicke, C. Chatgililoglu, B. Kopping, B. Giese, *Helv. Chim. Acta*, **75**, 935 (1992); (b) K. Miura, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2348 (1993). (c) A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 462 (1998)
- 29) D. P. Curran, C. Chang, *J. Org. Chem.*, **54**, 3140 (1986)
- 30) (a) T. Hosoya, Y. Ohashi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 663 (1996); (b) C. Walford, R. F. W. Jackson, N. H. Rees, W. Clegg, S. L. Heath, *Chem. Commun.*, **1997**, 1855; (c) S. Ichikawa, S. Shuto, A. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10270 (1999); (d) S. Shuto, M. Terauchi, Y. Yahiro, H. Abe, S. Ichikawa, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 4151 (2000)

PROFILE

周東 智 北海道大学大学院薬学研究科・助教授

〔経歴〕1982年北海道大学大学院薬学研究科修了, 1982-92年東洋醸造(株)並びに旭化成工業(株)・医薬品研究所研究員, 1988年薬学博士, 1992年より北海道大学助教授, この間1998-99年英国バース大学客員教授。〔専門〕医薬化学, 有機化学, 有機合成化学

杉本 勇 小野薬品工業(株)・医薬品化学研究所研究員

〔経歴〕1999年北海道大学大学院薬学研究科修士課程修了。1999年より小野薬品工業(株)・医薬品化学研究所研究員。〔専門〕医薬品化学, 有機化学。〔連絡先〕

松田 彰 北海道大学大学院薬学研究科・教授 薬学博士

〔経歴〕1972年北海道大学薬学部卒, 1977年北海道大学大学院薬学研究科博士課程修了。1978-79年カリフォルニア大学サンフランシスコ校博士研究員, その後, スローン・ケタリング癌研究所研究員を経て, 1985年北海道大学薬学部助手, 1986年同助教授, 1991年から現職。〔専門〕核酸有機化学, 医薬化学, 有機合成化学。〔連絡先〕

会員の皆様の声をお寄せ下さい

本誌は、投書欄を設けて、会員諸氏のご意見を編集面に反映させてまいりたいと思います。

本誌に対するご意見以外に、本会の行事(講習会, シンポジウム等)や有機化学分野での事項等, 何でも結構です。本誌をよりアトラクティブで親しみのもてる雑誌に育てたいと考えておりますので、建設的なご投稿をお待ち申し上げております。

なお投書欄への投稿資格は、本会会員に限らせていただきます。また、原則として記事は実名で掲載させていただきますが、編集委員会です承された場合は匿名掲載のケースもあります。

社団法人 有機合成化学協会 編集委員会
e-mail: sny.org.chem@tokyo.email.ne.jp