

氏名・(本籍)	みや　した　まさ　あき 宮　下　正　昭
学位の種類	理　学　博　士
学位記番号	理　第　3　9　7　号
学位授与年月日	昭和　4　8　年　4　月　2　5　日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最　終　学　歴	東北大学大学院理学研究科 修士課程化学専攻
学位論文題目	Stereoselective Total Synthesis of (±) -Longipinenes ( (±)-ロンジピネンの立体選択的全合成 )
論文審査委員	(主査) 教　授　吉越　昭 教　授　北原　喜男 教　授　向井　利夫

## 論　文　目　次

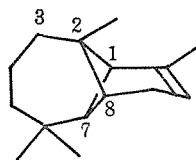
- 第1章 序　　論
- 第2章 ホロネート・フラグメンテーションを用いた 1, 5-シクロデカジエンの合成
- 第3章 8, 8, 10-トリメチル-トランス- $\Delta^3$ -2-オクタロンエノールエーテルのシス体  
への光異性化
- 第4章 1, 7, 7-トリメチル-トランス, トランス-1, 5-シクロデカジエン-4-オンお  
よび 1, 7, 7-トリメチル-4-メチレン-1, 5-シクロデカジエンの合成
- 第5章 1, 7, 7-トリメチル-トランス, トランス-1, 5-シクロデカジエン-4-オンの  
光反応
- 第6章 1, 7, 7-トリメチル-4-メチレン-1, 5-シクロデカジエンの分子内光閉環反応
- 第7章 (±)-ロンジピネンの合成

# 論文内容要旨

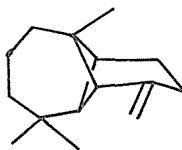
## 第1章 序 論

15個の炭素原子からなるセスキテルペンはジテルペンやトリテルペンにくらべて組成は簡単であるが、構造的にみた場合ジテルペンおよびトリテルペンの基本骨格が比較的少数であるのに対して、著しく多種類の基本骨格をもっている。そのため構造決定も難しいことが多く、また合成を行なう場合にもそれぞれの骨格を合成する新しい方法を確立してゆかなければならない。したがってセスキテルペンの合成は困難な問題ではあるが、合成を志す有機化学者にとっては非常に興味深い分野となっている。

$\alpha$ -ロンジピネンはスコットランド産の松あるいはスウェーデン産の松に含まれている微量のセスキテルペン炭化水素であり、その構造は1967年Westfeltにより(1)のように決定された。また $\beta$ -ロンジピネン(2)はごく最近Andersenによって単離されたことがわかった。これら $\alpha$ -および $\beta$ -ロンジピネンはトリシクロ〔5.4.0.0<sup>2,8</sup>〕ウンデカン骨格を有している唯一の天然物であり、未だその全合成は報告されていなかったが、著者は分子内光閉環反応を用いることにより、これらの天然物の立体選択的全合成に成功した。



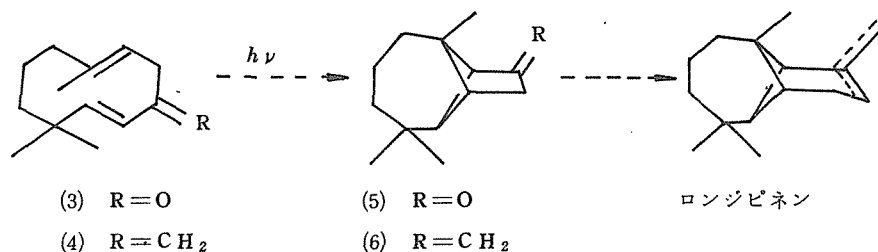
(1)  $\alpha$ -ロンジピネン



(2)  $\beta$ -ロンジピネン

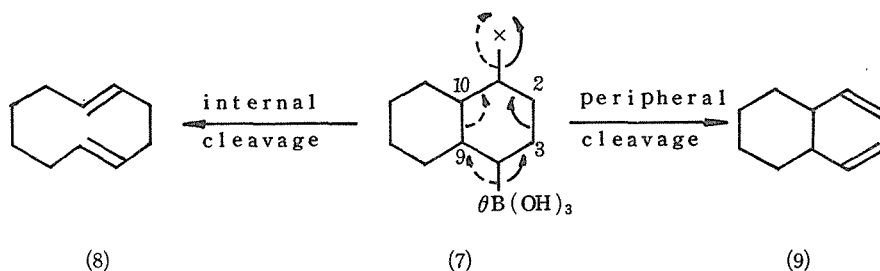
鎖状非共役ジエンの光反応については数多くの報告がある。これら非共役ジエンの中で1,5-ジエンおよび1,6-ジエンの光反応については、1,5-ジエンは光照射により二重結合がクロスに閉環したビシクロ〔2,1,1〕ヘキサン誘導体のみを高収率で与えるのに対して、1,6-ジエンの場合にはパラレル閉環したビシクロ〔3,2,0〕ヘプタン誘導体のみを与え、クロスに閉環した生成物を全く与えないという興味ある挙動がみられる。著者はこれら鎖状1,5-ジエンの光照射による特異な挙動に注目して、以下に示すロンジピネンの合成スキームを考えた。すなわち(3)あるいは(4)のような1,5-シクロデカジエン誘導体が合成できれば、鎖状1,5-ジエンと同様に光照射により二重結合がクロスに閉環した生成物(5)あるいは(6)へ導くことが可能であり、さらに環を拡大することによりロンジピネンに導けるものと考えた。

著者は(4)の光照射により高収率で(6)へ導くことに成功したが、これは1,5-シクロデカジエンシステムが光照射によりクロスに閉環した最初の、そして唯一の例である。



## 第2章 ポロネート・フラグメンテーションを用いた1, 5-シクロデカジエンの合成

ロンジピネン合成ルートの最初の課題である(3), あるいは(4)を合成するために, Marshall らが開発したポロネート・フラグメンテーションが利用できないかどうかの検討を行なった。注目すべきことは1, 5-シクロデカジエンシステムの場合にこの方法を利用した場合, 二通りのフラグメンテーションが考えられることである。一つは(7)に示したように, 9-10 bondが開裂して目的とする1, 5-シクロデカジエン(8)を与える場合 (internal cleavage) と, もう一つは2-3 bondが開裂してジビニル誘導体(9)を与える場合 (peripheral cleavage) である。



既知の物質から出発して(10)へ導き, ポロネート・フラグメンテーションを行なったところ60%の収率で単一の生成物を得たが, 生成物はその物理定数および熱処理によって容易に(12)へ変換することから(11)であることがわかった。したがって(10)のポロネート・フラグメンテーションでは internal cleavage のみが起り, peripheral cleavage は全く起っていないことを示している。

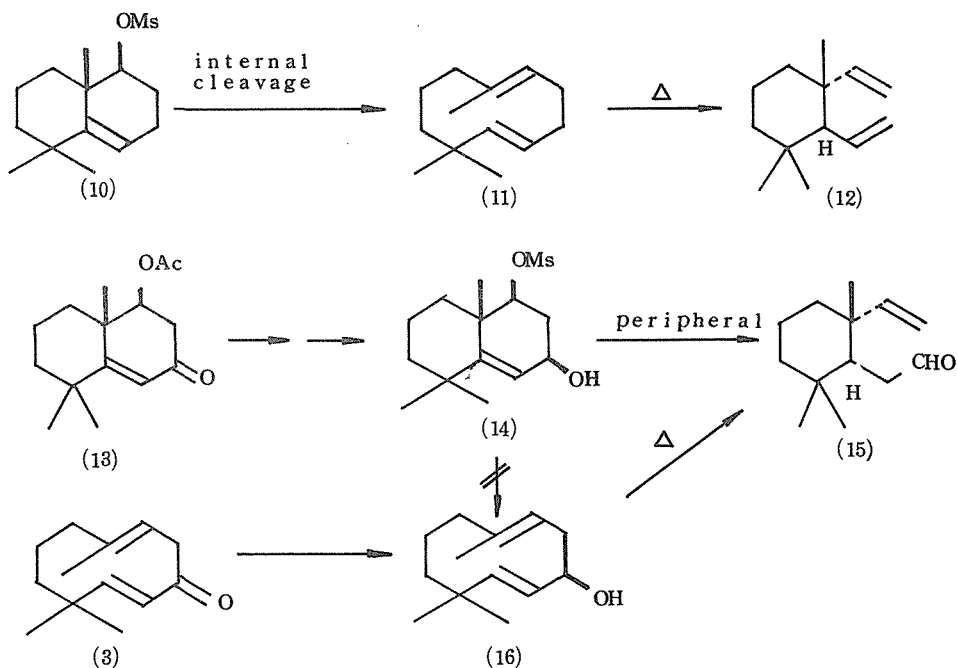
次に目的とする(3)を得るため(13)を出発物質として5段階で(14)へ導き, このものについてポロネート・フラグメンテーションを行なったところ, 40%の収率で単一の生成物を得た。そしてその構造は物理定数から(15)であることが判明した。この構造は第4章にでてくるシクロデカジエン(3)の還元によって得られるアルコール体(16)を熱処理することによって, 高収率で(15)が得られることから確認した。この結果は, (14)のポロネート・フラグメンテーションでは peripheral cleavage のみが起っており, internal cleavage は全く起っていないことを示している。

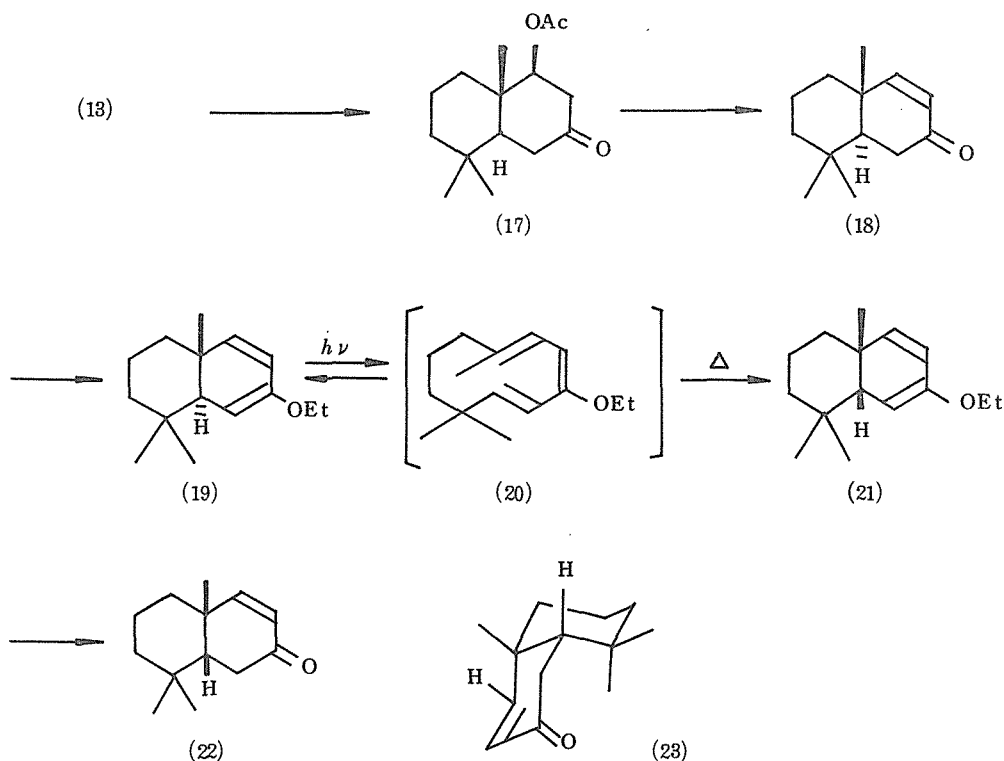
以上の実験事実からボランの $\alpha$ -位に置換基を有していない場合、(10)のボロネート・フラグメンテーションでは internal cleavage のみが起っているのに対して、 $\alpha$ -位に水酸基を有している場合(14)には peripheral cleavage のみが選択的に起っていることを示している。

### 第3章 8, 8, 10-トリメチルトランス- $\Delta^3$ -2-オクタロン エノールエーテルのシス体への光異性化

ボロネート・フラグメンテーションによって目的とするシクロデカジエノン(3)へ導くことができなかったため、別の合成ルートの検策を行なった。その方法は、Corey らの行なったジヒドロコストノライドの合成にみられるように、ヘキサヒドロナフタレン誘導体が光照射によってシクロデカトリエンと平衡状態になることを利用したものである。

既知のオクタロン(13)を出発物質として3段階でエノールエーテル(19)へ導き、このものについて光照射を行なったところ単一の生成物が75%以上の収率で得られた。生成物がシス体のエノールエーテル(20)であることは、その物理定数ならびに加水分解して得られるオクタロン(22)と先のトランスオクタロン(18)との比較から確認した。この実験結果から、トランスエノールエーテル(19)は明らかに光照射によってシクロデカトリエン誘導体(20)になり、これが熱で再び閉環してシス体(21)になったものと考えられる。そこでシクロデカトリエン(20)の検出のため低温下での光照射を試みたが目的とした(20)の単離および検出はできなかった。なお、生成物のシスオクタロン(22)のコンホメーション



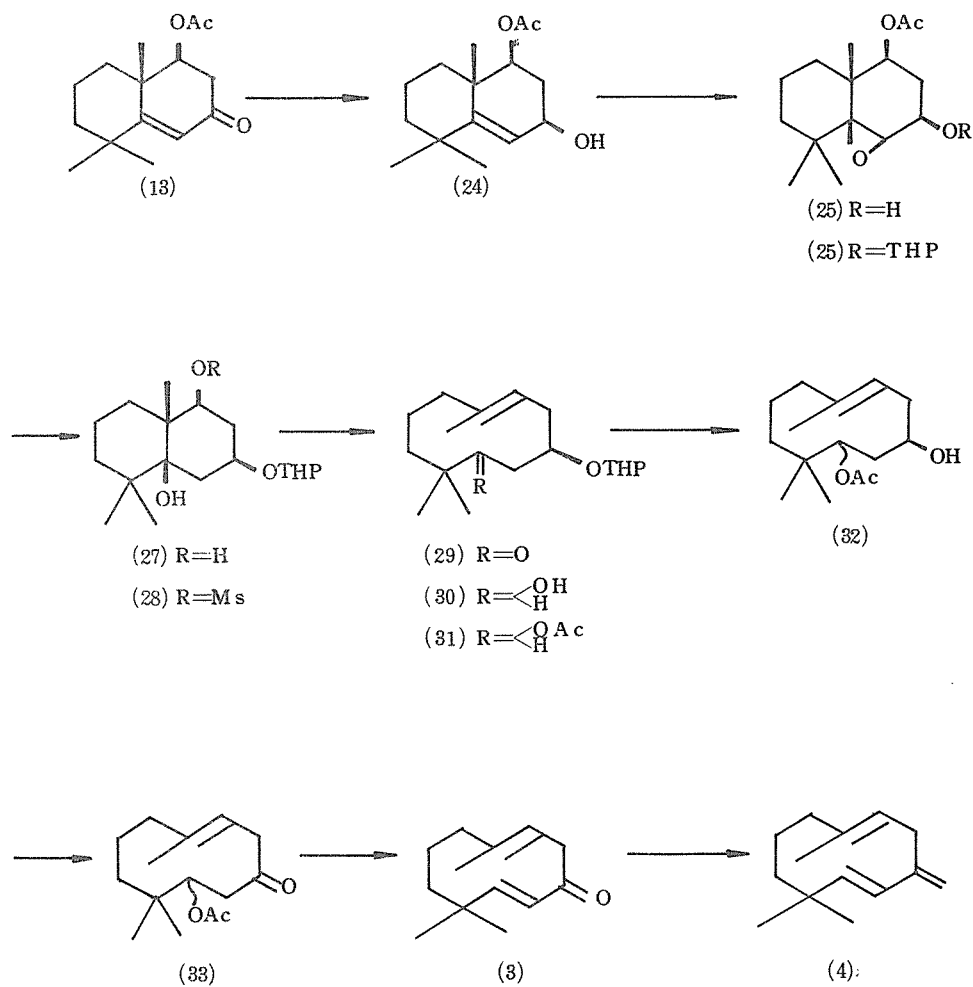


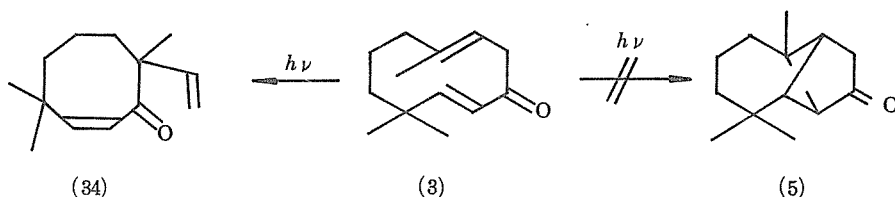
については nmr よりノンステロイド型 (23) をとっていることがわかった。従来知られているヘキサヒドロナフタレン誘導体の光異性化は例が少ないばかりでなく、その数少ない例の全てが環内共役二重結合が通常の炭素-炭素二重結合であって、酸素官能基を有しないものであったが、以上の実験結果はエノール性二重結合であっても光異性化と熱による再環化がきわめて収率よく進むことを示している。さらに通常の接触環元によって 8, 8, 10-トリメチル-システカロン誘導体を得ることは困難であるが、著者の行なったエノールエーテルの光異性化では官能基導入の立場から、また収率のよいことからある種のシスオクタロン誘導体の合成法としても有用であろうと考えられる。

#### 第 4 章 1, 7, 7-トリメチル-トランス, トランス-1, 5-シクロデカジエン-4-オンおよび 1, 7, 7-トリメチル-4-メチレン-1, 5-シクロデカジエンの合成

これまでの方法では、最初の課題である表題の化合物(3)および(4)の合成は成しとげられなかったが、結論的には、以下のべる 1, 3-ジオールモノスルホネートの塩基処理によるフラグメンテーションを用いることによって達成された。既知のオクタロン(13)を出発物質として、これを環元し

てアルコール(24)とし、続いてエポキシ化により(25)、さらにビラニールエーテル(26)に導き、再び環元してジオール(27)としたのちモノメシル化を行なうことによってβ-ヒドロキシメシレート(28)を高収率で得た。(28)を三級ブタノール中三級ブトキッドで処理すると、期待通りフラグメンテーションが起り生成物(29)を与える。また(29)をLiAlH<sub>4</sub>で還元すると対応するシクロデセノール(30)が得られた。一方(28)をDME中LAHと処理するとフラグメンテーションと還元とが同時に起り、高収率で(30)へ導けることがわかった。(30)から常法によりアセチル化、加水分解、酸化を行なうことによって(31)へ導いた。得られたケトアセテート(31)は活性アルミナと処理すると容易に脱酢酸が起り、目的とした1,7,7-トリメチル-4-オノン(3)をほぼ定量的に得ることができた。また(3)を常法に従いWittig反応を行なうことによって、1,7,7-トリメチル-4-メチレン-1,5-シクロデカジエン(4)を高収率で合成した。



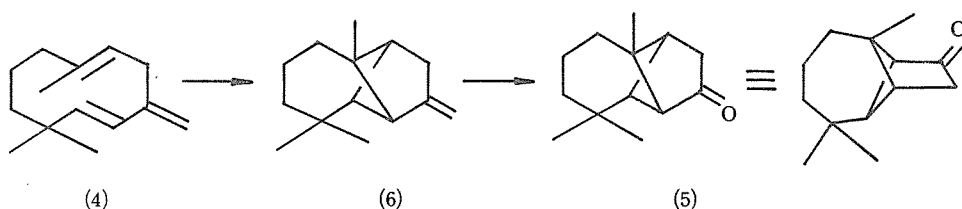


### 第5章 1, 7, 7-トリメチル-トランス, トランス-1, 5-シクロデカジエン-4-オン(3)の光反応

当初の目的であるシクロデカジエン(3)を得ることができたので、次にロンジピネン合成の key stepであるクロス閉環生成物(5)を得るために(3)の光照射を行なったが、目的としたクロス閉環生成物(5)は全く得られず、単離、確認された生成物は13%の収率で得られる(34)のみであった。

### 第6章 1, 7, 7-トリメチル-4-メチレン-1, 5-シクロデカジエン(4)の分子内光閉環反応

シクロデカジエン(3)の光反応では期待した閉環生成物を全く得ることができなかったため、次に(4)の光照射を行なった。すなわち(4)のエーテル溶液をβ-アセトナフテンの存在下、Pyrex フィルター、高圧水銀ランプを用いて光照射を行なったところ85%の収率で生成物を与えたが、得られた生成物は nmr, ir およびマススペクトルより期待したクロス閉環生成物(6)であることがわかった。さらにこの構造は(6)を酸化して得られるケトン(5)の ir がピシクロ〔2, 1, 1〕ヘキサノンの ir とよく一致することからも確認された。

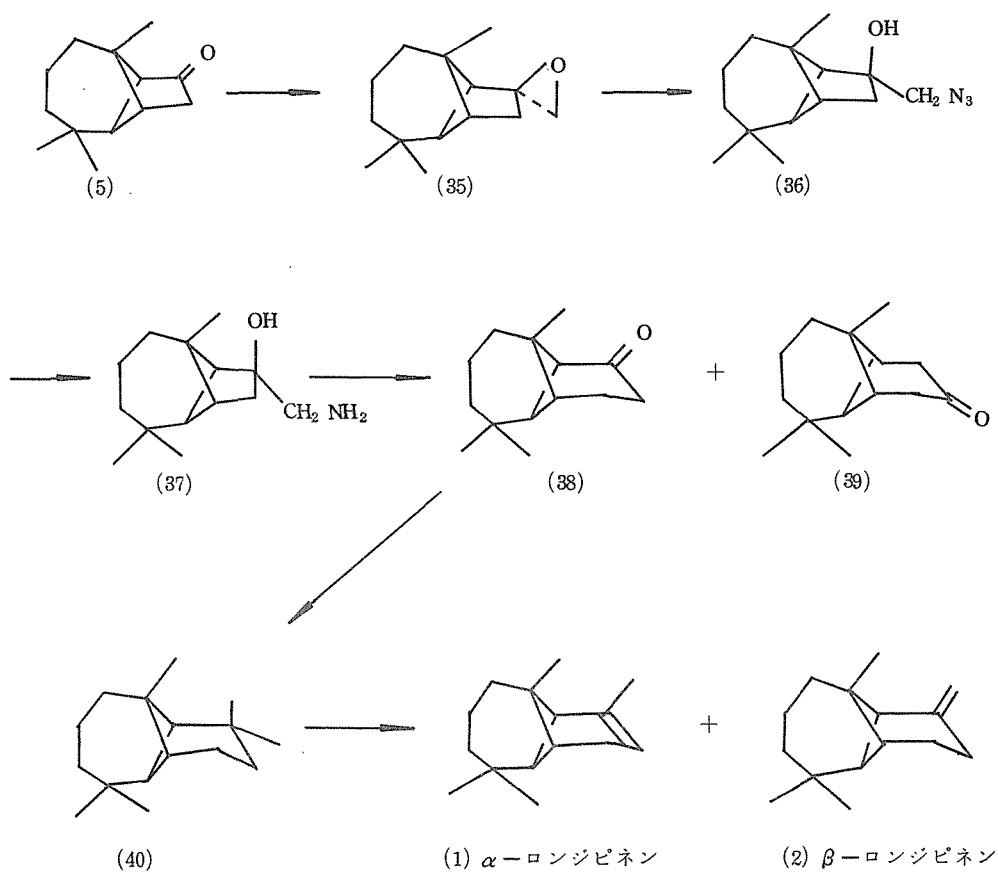


### 第7章 (±)-ロンジピネンの合成

光閉環生成物(5)から目的とするロンジピネン(1)および(2)へ導くために環拡大を行なって炭素ユニットを1コふやさなければならないが、その方法として Tiffeneau-Demjanov 反応を用いた。(5)をジメチルスルホニウムメチリドと処理すると、立体選択的に反応して単一のオキシラン(35)を高収率で与えた。これを DMF 中  $\text{NaN}_3$  と処理することにより(36)へ導き、続いて(36)を AcOH 中アダマス触媒を用いてアミノヒドリン(37)とし、単離することなく Tiffeneau-Demjanov 反応を行

なってケトン(38)と(39)を90%の収率(比率80:10)で得た。主生成物のケトン体は重水素化により(39)であることがわかった。常法により(38)にメチル化を行なうと単一の生成物(40)を80%の収率で与えた。従って、この場合にもメチル化は立体選択的に行なわれていることがわかる。得られた(40)をピリジン中POCl<sub>3</sub>と処理すると5つの生成物を与えるが、48%の収率で得られる主生成物は天然のα-ロンジピネン(1)とglc, irおよびnmrが完全に一致した。また36%の収率で得られる生成物は天然のβ-ロンジピネン(2)と一致した。

ここにロンジピネンの全合成が完結されるとともにこれらの天然物の構造が正しかったことが証明された。





## 論文審査の結果の要旨

ロンジピネンは〔5. 4. 0. 0<sup>28</sup>〕ウンデカン構造を含むセスキテルペンであって、この骨格は数多い天然有機化合物の中にあっても極めて特異である。

本論文提出者宮下正昭はロンジピネンの立体選択的合成法を研究し、 $\alpha$ -および $\beta$ -ロンジピネンの合成に成功した。この合成法のkey stepは10員環状トリエンである1, 7, 7-トリメチル-4-メチレンシクロデカ-1, 5-ジエンの光による交叉閉環反応である。

第一章序論につづいて、第二章では上記の合成中間体の10員環状トリエンの合成の一方法としてボロネート・フラグメンテーションを研究した。この反応はモデル化合物の5, 5, 9-トリメチル- $\Delta^4$ -1-オクタロールのメンラートでは予想のように10員環状化合物をあたえたが、3位に酸素官能基を有する誘導体では、予想に反した方向に開裂した。第三章では8, 8, 10-トリメチルトランス- $\Delta^3$ -2-オクタロンのエノールエーテルの光Cope転位を試みた。予期の反応は起こったが、生成物は直に熱閉環して、シスヘキサリン誘導体となった。第四章では1, 3-ジオールのモノスルホナートの塩基による開裂を検討した。5, 5, 9-トリメチル- $\Delta^4$ -1-オクタロールから誘導した置換10-ヒドロキシ-1-デカリールメンラートは期待のように開裂し、10員環状化合物をあたえた。これより中間体の10員環状ケトジエン、さらにトリエンを得た。第五、第六章ではこれら10員環化合物に光をあて、トリエンから交叉閉環生成物を高収率で得ることができた。このような10員環状1, 5-ジエンの光交叉閉環反応の例は他にない。第七章ではこの光閉環生成物の環拡大によって $\alpha$ -および $\beta$ -ロンジピネンの立体選択的合成を述べている。

以上のように、宮下正昭提出の論文は、緻密な合成計画と高度の実験技術によって、困難な研究を完成し、テルペノイド化学に対する寄与は極めて大きい。

よって宮下正昭の論文は理学博士の学位論文として合格と認めた。