

| | |
|---------|--|
| 氏名・（本籍） | こ ばやし とよ ひこ 小 林 東 洋 彦 |
| 学位の種類 | 理 学 博 士 |
| 学位記番号 | 理第 5 2 3 号 |
| 学位授与年月日 | 昭和 5 2 年 4 月 2 7 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 5 条第 2 項該当 |
| 最終学歴 | 昭和 4 5 年 3 月 金沢大学大学院薬学研究科 (修士課程)薬品製造化学専攻修了 |
| 学位論文題目 | 数種のプレニル酸塩化物の分子内 アシル化反応に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 高瀬 嘉平 教授 伊 東 徹 教授 吉越 昭 助教授 加藤 忠弘 |

論 文 目 次

第一章 緒 論

第二章 ゲラニル酸塩化物のアシル化反応

第三章 ファルネシル酸塩化物のアシル化反応

第四章 ゲラニルゲラニル酸塩化物のアシル化反応

第五章 ネオセンブレン及び類縁化合物のシロアリに対する道しるべ活性

第六章 実験の部

論文内容要旨

第一章 緒 論

各種環状テルペノイド類が、直鎖のプレニル前駆体から生合成される際の環化様式は次の3種のタイプに分類できると思われる。

- I) X^+ がポリイソプレノイドの末端イソプロピリデン基に付加して閉環が起きる場合
- II) H^+ によって末端エポキシドが開環すると同時に閉環が起きる場合
- III) C-1位に生成したカルボニウムイオンと分子内の二重結合が炭素-炭素結合を形成する場合

I, II)の仮説を考慮した実験室的な天然物の合成研究は数多くなされているがIII)の生合成仮説を考慮した天然物の合成に関する報告は少なく、しかも殆んどの場合において収率及び選択性の面で問題があり、III)の生合成仮説による天然物の合成は反応のコントロールが非常に困難であるとされてきた。

筆者はIII)のタイプの仮説を考慮した天然物の合成に着目し、各種酸塩化物の分子内アシル化反応を行い、好収率で期待する単環性化合物を合成する事が出来た。これらの結果についてのべる。

第二章 ゲラニル酸塩化物のアシル化反応

シスゲラニル酸塩化物(8a)を塩化メチレン中塩化アルミニウム又は塩化第二スズで処理すると約80%の収率で(9), (10)の混合物を与えた。これらの構造は図示した化学変換によって確認した。

トランスゲラニル酸塩化物(8b)を同様条件下で反応させても(9), (10)は得られず、分子間アシル化反応が起きたと思われる構造未確認の重合体が得られたのみであった。従ってこの反応条件ではシス-トランス異性化が起きない事が確認された。

第三章 ファルネシル酸塩化物のアシル化反応

セスキテルペンの生合成仮説においてピサボラン骨格(13)及びゲルマクラン骨格(14)はいずれも重要な生合成中間体と考えられており、ペレゾン(15), アコラゲルマクロン(16)はその好例である。従ってファルネシル酸塩化物(12a), (12b)の分子内アシル化反応は非常に興味深いものがある。

2,3-シスファルネシル酸塩化物(12a)にゲラニル酸塩化物(8a)の場合と同様に塩化第二スズを作用させると71%の収率で(17), (18), (19)の混合物が得られた。これらの化合物の構造は図示した反応によって既知化合物(21)へ誘導する事によって確認した。Archerらは

別途合成した(21)からジヒドロペレゾン(22)の合成を行っているので、筆者は(22)の合成にも成功した事になる。

2,3-トランスファルネシル酸塩化物(12b)の場合には10位の二重結合にアシル化して(23)の様な化合物が得られると期待されたが、種々の反応条件で環化反応を試みたが、重合体が主生成物であり、分子内アシル化反応生成物を得る事はできなかった。

さらに、6,7-シス体(24)・6,7-ジドロ体(25)についても環化反応を試みたが、10員環化合物を単離する事は出来なかった。

第四章 ゲラニルゲラニル酸塩化物のアシル化反応

ゲラニル酸及びファルネシル酸塩化物の結果からゲラニルゲラニル酸塩化物の分子内アシル化反応では2,3-シス体(26a)の場合にはC-6位の二重結合にアシル化して(27)の様なアルテミセン骨格が生成し、又、トランス体(26b)からはC-10位へアシル化するよりも、立体的に無理のないC-14位の二重結合にアシル化反応して(28)のセンブラン骨格が得られると期待される。

2,3-シス体(26a)をファルネシル酸塩化物の場合と同様に反応させたところ89%の収率でジクロル体(29)とモノクロル体(30)を1:8の比で得た。(29)及び(30)の構造はシスファルネシル酸塩化物の環化反応生成物と同様の反応を行い、その比較からアルテミセン骨格を有している事を証明した。

トランスゲラニルゲラニル酸塩化物(26b)を塩化メチレン中 -78°C において塩化第二スズで処理するとクロルケトン体(31)を71%の収率で得た。(31)の構造は図示した反応によって文献記載の飽和ケトン体(32)に誘導し、センブラン骨格を有している事を確認した。

クロルケトン体(31)にAIBNの存在下 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ を作用させムクロン(33)を定量的に得た。ついで(33)を LiAlH_4 還元しジドロケトン体(34)及びアルコール体(35)及びそのエピマー(36)を各々50, 28.8%の収率で得た。アルコール体(35)の物理データはS. Devより送られた天然のムクロールのデータとよく一致していた。ムクロール(35)及びエピマー(36)の脱水反応を行いセンブレン(37)を得た。

クロルケトン体(31)をDMF中塩化リチウムで脱塩酸反応を行うと(38)と(39)を与えた。ケトン体(38)を LiAlH_4 還元しアルコール体(40)と(41)を得た。一方(39)を同様に LiAlH_4 還元した後 SiO_2 カラムにて分離精製したところジドロケトン体(42)と転移アルコール(43)が1:1の比で得られた。

アルコール体(40)及び(41)をアセテート(44)、(45)とした後、無水エチルアミン中金属リチウムで還元を行い、ネオセンブレン(46)を51%の収率で得た。

合成した(±)-ネオセンブレン(46)の物理データは天然のネオセンブレンのデータとよく一

致し、白アリに対する生理活性も存在した。

以上の様に筆者はゲラニルゲラニル酸塩化物(26b)より、生合成仮説に基いたカチオン反応によって、センブラン骨格を有する化合物を高収率で合成する事に成功し、さらに(±)-ムクロール(35)、センブレン(37)及び(±)-ネオセンブレン(46)に誘導する事によってこれらの合成をも完了した。

次に4種のケトン体(31)、(33)、(38)及び(39)とムクロール(35)をはじめとするアルコール体(36)、(40)及び(41)の立体化学について考察を行った。

イソプロピリデンケトン体(39)について(47)の様な構造が考えられ、 ^{13}C -NMRの比較から4種のケトン体のケトン付近の立体化学は(48)の様な各々類似した立体構造を有していると考えられた。

ムクロール(35)及びエピマア- (36)のC-1位付近の ^1H -NMRのスピンデカップリング及びNOEの測定結果から(35)及び(36)は各々(49)、(50)のニューマンモデルに近い立体構造を有していると考えられた。(35)(36)の ^{13}C -NMRの温度可変測定の結果からこれらの化合物は-30℃~80℃ではコンフォメーションの変化はなく安定な一つの立体構造をとっていると考えられた。

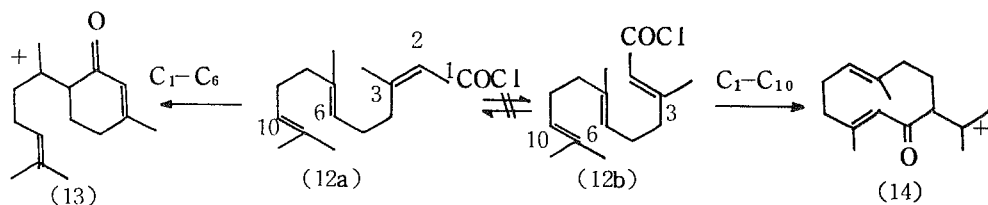
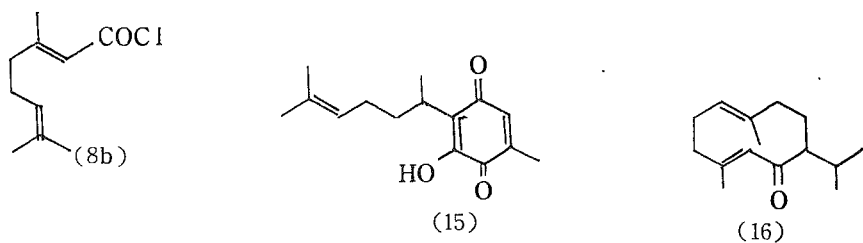
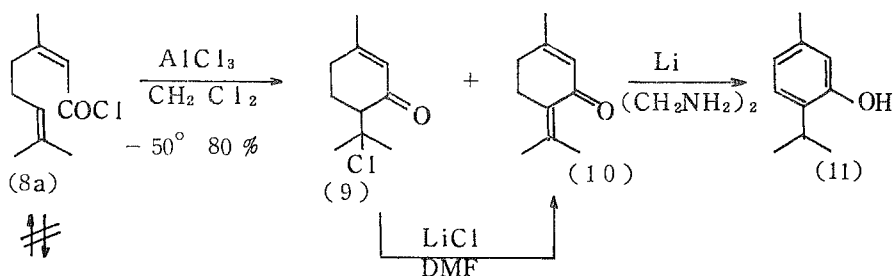
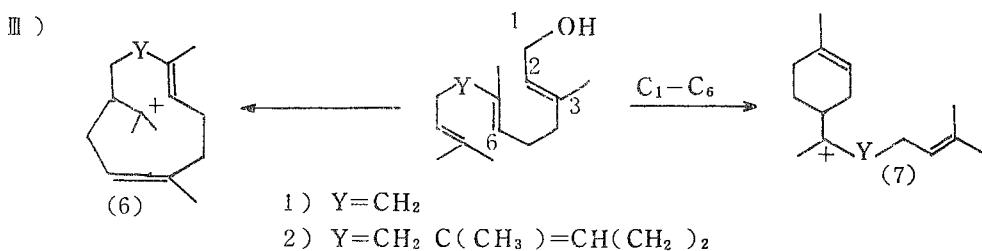
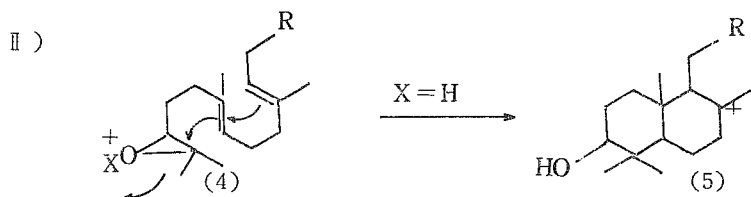
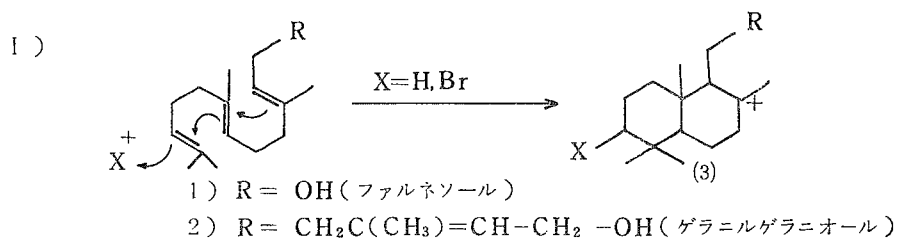
さらに(35)、(36)の立体構造にダイヤモンド格子構造モデル(DLCM)が適用しうるか否かの可能性についても検討を行った。

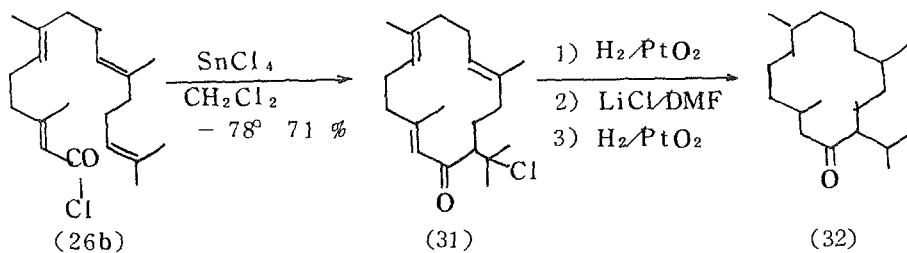
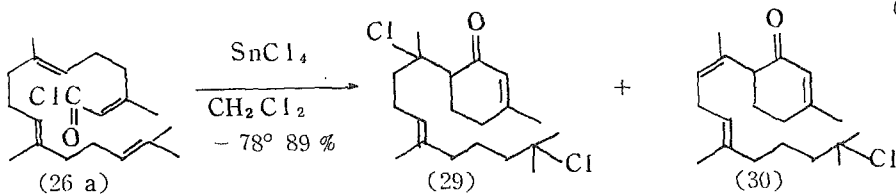
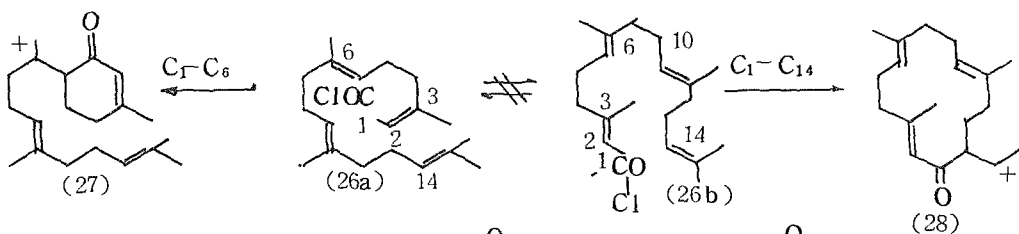
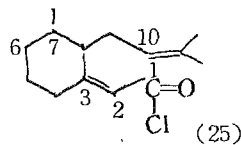
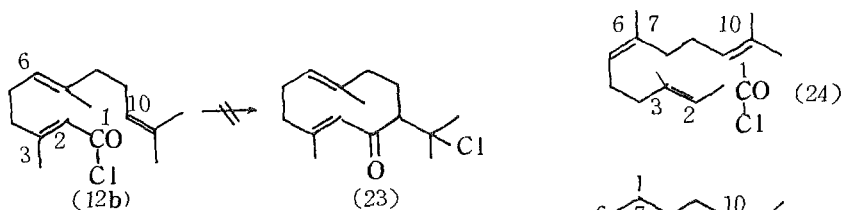
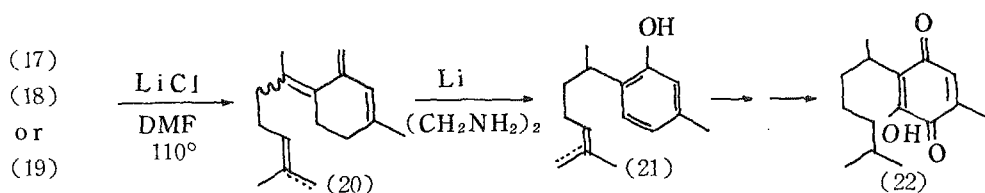
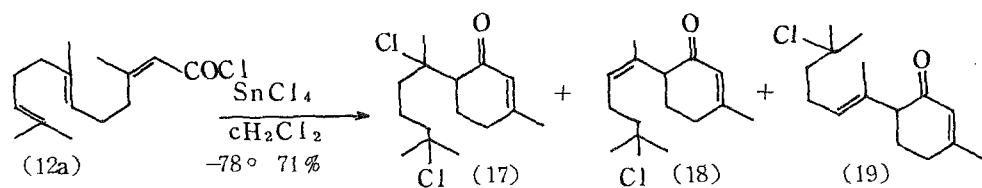
第五章 ネオセンブレン及び類縁化合物のシロアリに対する道しるべ活性

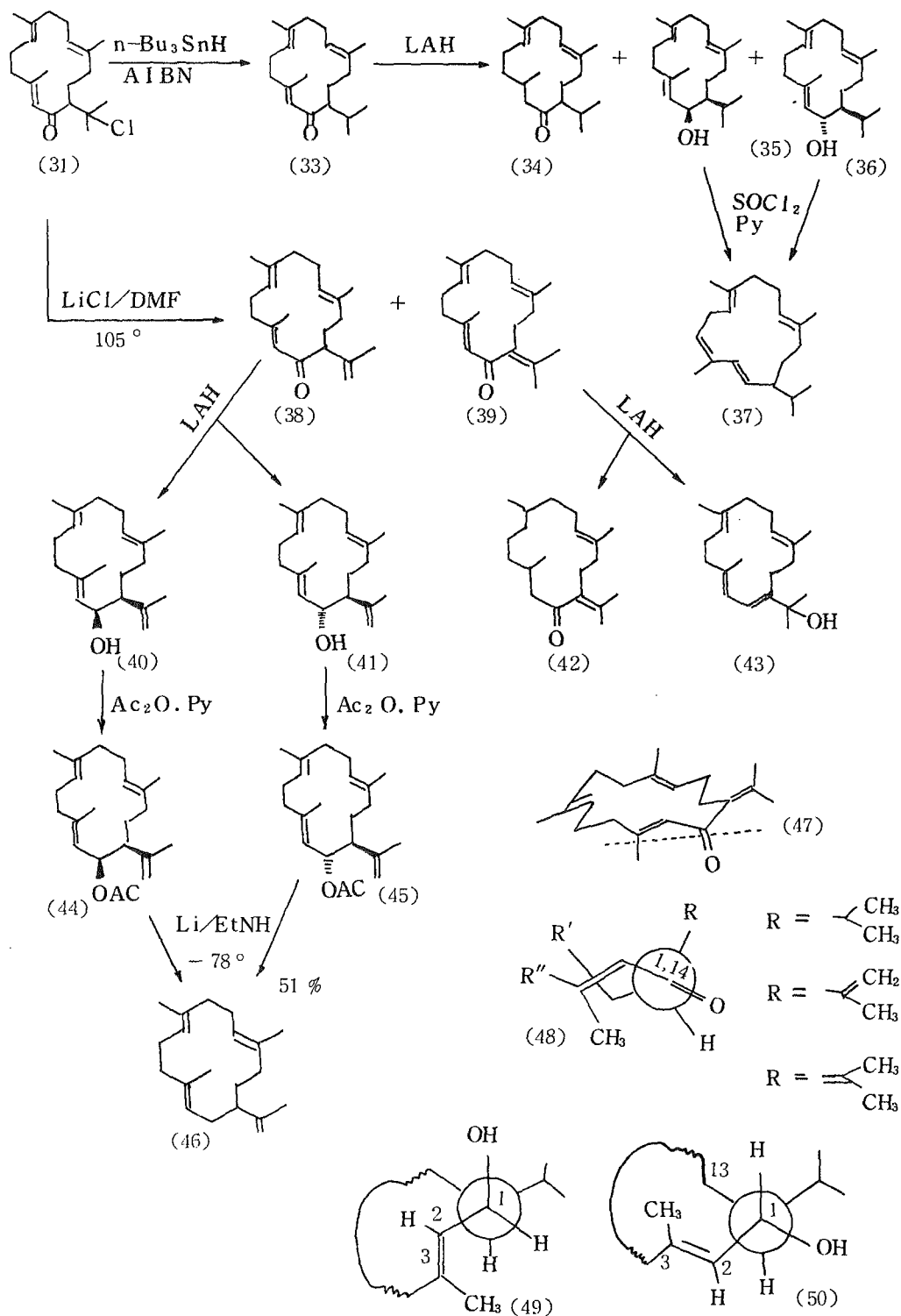
ネオセンブレン(46)はB. P. Mooreによってオーストラリアに生息している*Nastitermes exitiosus*の道しるべ物質として単離された物質であるが、筆者の合成した(±)-ネオセンブレン及び光学活性の+体、-体はオーストラリアの*Nastitermes*族3種の白アリに対し、いずれも天然品と同程度の活性を示す事がわかった。

一方、筆者の合成したセンブラン骨格を有する化合物すべてについて日本産イエシロアリに対する生理活性試験を行った。

その結果、ネオセンブレン(46)は日本のイエシロアリに対してもかなり強い道しるべ活性を有している事、さらに同じ炭化水素であるセンブレン(37)にも相当強い活性が見られ、その他アセテート(44)、ケント体(42)などにも弱いながら誘引作用の見られる事がわかった。







論文審査の結果の要旨

小林東洋彦提出の学位論文は炭素数 10, 15, および 20 からなるプレニル酸塩化物の分子内アシル化反応に関する研究であり、六章から成っている。

第一章においてはテルペノイドの生合成と本研究との関連性について述べており、分子内アシル化反応が生合成類似の機構に基づいてテルペノイドを合成する際の有効な方法の一つになり得ることを予測している。

第二章においてはモノテルペンの前駆体であるゲラニル酸塩化物の分子内アシル化反応の結果について記述している。シス体からは期待通り容易に炭素-炭素形成反応が起るがトランス体からは分子内アシル化反応によって生じた生成物が得られないことを見出しており、天然物合成を目的としたアシル化反応の一般的実験条件として、塩化第二スズが優れていることを見出している。

第三章においてはセスキテルペン合成を目的としてファルネシル酸塩化物の反応を検討し、2,3-シス体から好収率でビザボラン骨格に誘導し得ること、およびトランスの場合にはゲルマクラン骨格が形成し難いことを見出している。

第四章においては、ジテルペンの基本前駆体であるゲラニルゲラニル酸塩化物のアシル化反応を実験し、本反応により容易にかつ高収率で14員環センブレン骨格が合成し得ることを発見している。センブレン骨格をもつ天然物は自然界から多数単離されており、特異な生理活性を有するものも少なくないが、この骨格を合成する方法として分子内アシル化反応が優れていると記している。事実センブレン型天然物であるムクロール、センブレンおよびネオセンブレンを効果的に合成している。センブレン骨格の可能な立体化学についても検討を加えており、CMRを駆使することにより一つのコンホメーションのみが選択的に優先することを明らかにしている。

第五章においてはシロアリの道しるべフェロモンであるネオセンブレンおよびその類似体の道しるべフェロモン活性を調べており、ネオセンブレンのみならず、その誘導体もフェロモン活性を有することを見つけている。

第六章は、本研究に関する詳細な実験結果の記述であり、本研究の際に開発された新手法についても記載している。

本研究によって得られた知見は天然物有機化学に貢献する所多大であり、これは小林東洋彦が独立して研究活動を行なうために必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。よって小林東洋彦提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。