

氏名・（本籍）	つみ 堤	けんたろう 憲太郎
学位の種類	理	学 博 士
学位記番号	理博第	590号
学位授与年月日	昭和53年10月25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 （博士課程） 化学専攻	
学位論文題目	$\beta$ -ビニルブテノリッドと1,3-ジカルボニル化合物との反応およびその合成的利用に関する研究	
論文審査委員	（主査） 教授 吉越 昭 教授 瀬戸 秀一 教授 向井 利夫	

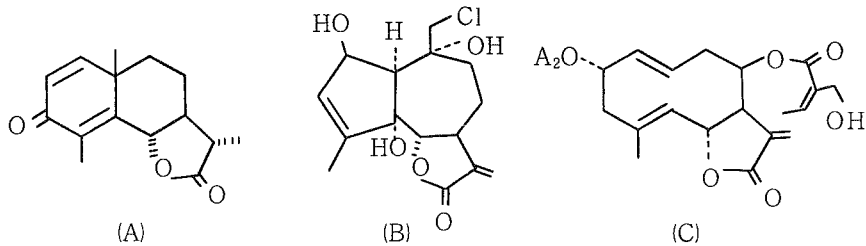
## 論 文 目 次

第一章	序 論
第二章	$\beta$ -ビニルブテノリッドの合成と1,6-Michael 付加反応の検討
第一節	$\beta$ -ビニルブテノリッドの合成
第二節	$\beta$ -ビニルブテノリッドの1,6-Michael 付加反応の検討
第三章	$\beta$ -ビニルブテノリッドと $\beta$ -ケトエステル類とのアニレーション反応
第一節	$\alpha$ -メチルアセト酢酸エチルと $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応
第二節	環状 $\beta$ -ケトエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応
第三節	結 論
第四章	2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンと $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応
第一節	2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンと $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応
第二節	Germacranolide 前駆体合成の試み
第三節	ヒドロアズレンラクトン骨格への変換
第四節	Eudesmanolide 合成の試み
第五章	$\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応

# 論文内容要旨

## 第一章 序 論

セスキテルペンラクトン類は植物成分として多数見出されており、これらのうちには、古くから回虫駆除剤として使用されている $\alpha$ -サントニン(A)をはじめ種々の生物活性を示すものが多いことから注目されている。また最近 Kupchan らの研究により、抗腫瘍活性、抗白血病活性を示すセスキテルペンラクトン類が多数発見され注目を集めている。例えば eupachlorin(B), eup-aserrin (C)などである。

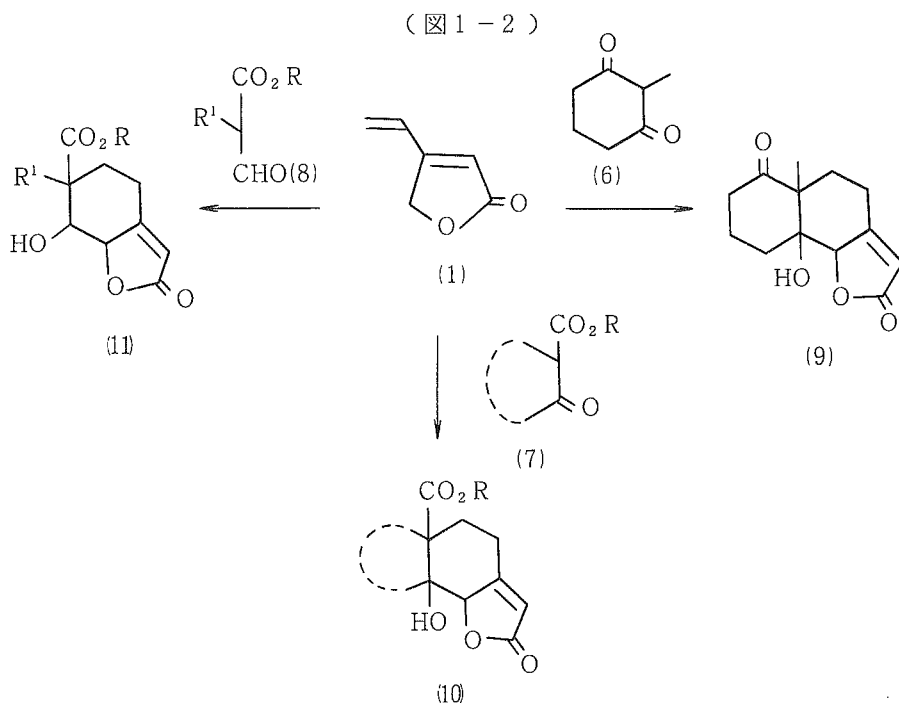
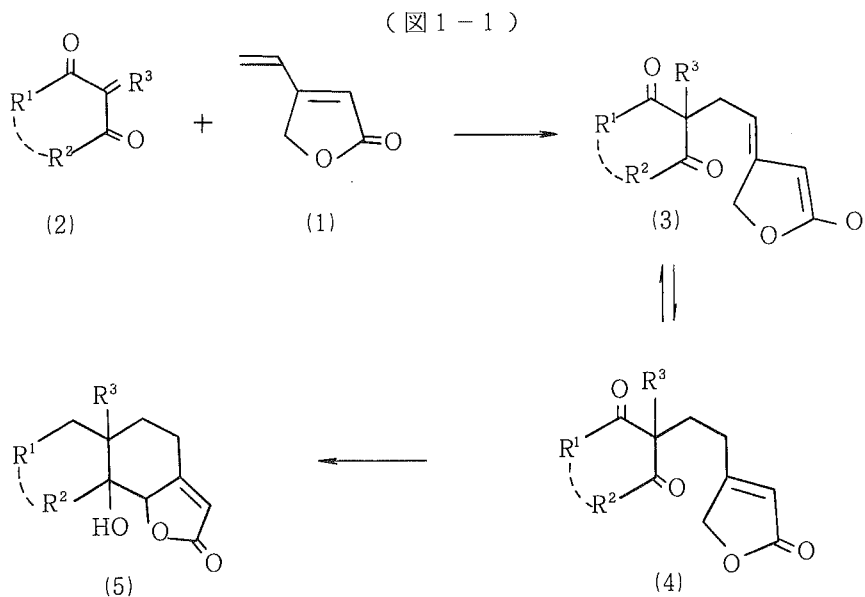


これらセスキテルペンラクトン類の合成例はあまり多くはないが、ほとんどの場合順次に環を組立ててゆく方法が多く採用されている。しかし著者は、このような従来の方法とは異って、新しい骨格合成法を開発する目的で研究を行った。次にその合成計画の概要を(図1-1)に示す。すなわち、セスキテルペンラクトンのA環に相当する部分に1,3-ジカルボニル化合物(2)をB環と $\gamma$ -ラクトン環に相当する部分として $\beta$ -ビニルブテノリッド(1)を使い、両者の1,6-Michael付加反応と、それに続くアルドール型の閉環によりセスキテルペンラクトン類の母核を一般階処理で合成する方法である。1,3-ジカルボニル化合物としては、(図1-2)に示したように1,3-ジケトン(例えば2-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオン(6)、 $\beta$ -ケトエステル類(7)、 $\alpha$ -ホルミルエステル類(8)を選んだ。(1)による(6)、(7)、(8)のアニレーション反応が成功して(9)、(10)、(11)の型の化合物が得られると、これらはセスキテルペンラクトン類の良い合成中間体になり得ると思われる。(9)の化合物は先に藤下により(1)と(6)から得られているが、著者はさらにこの反応条件の検討および(9)を用いた反応についても詳細に検討した。

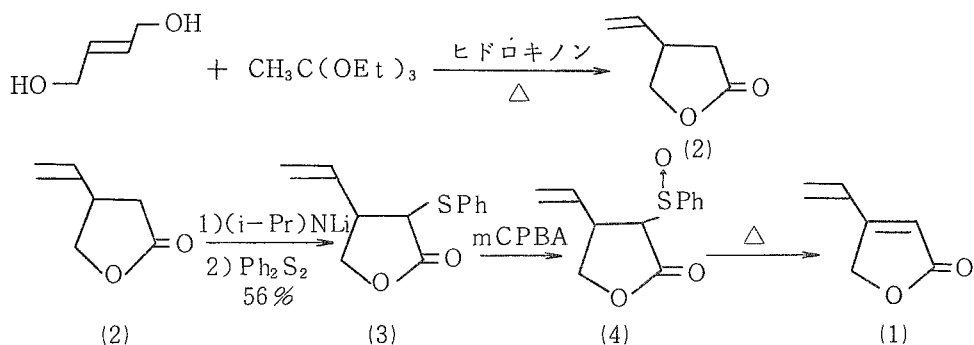
## 第二章 $\beta$ -ビニルブテノリッドの合成と1,6-Michael付加反応の検討

### 第一節 $\beta$ -ビニルブテノリッドの合成

$\beta$ -ビニルブテノリッド(1)の合成については、最近、吉越、宇田らにより二つの合成法が報告された。しかしこれらの方法は、工程も長く、全収率も必ずしも良くないので、著者は新たに次のような合成法を検討した。最近、近藤および森は、 $\beta$ -ビニルブチロラクトン(2)がトランスブ



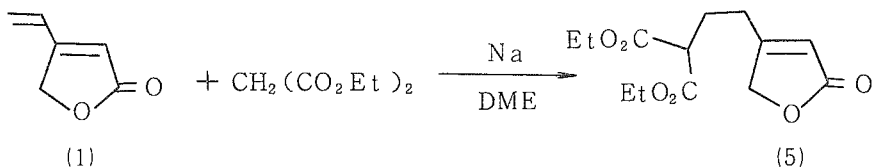
テン-1,4-ジオールとオルト酢酸エチルから収率良く合成されることを報告している。そこでこの(2)を用いて以下に示したように4段階でβ-ビニルブテノリッド(1)を合成した。



すなわち、(2)をリチウムジイソプロピルアミドでエノレートとし、これをジフェニルジスルフィドでスルフェニル化すると、56%の収率でスルフィド体(3)が得られた。(3)をメタクロル過安息香酸で酸化して相当するスルホキシド(4)とし、これをトルエン中加熱して、目的としたβ-ビニルブテノリッド(1)を(3)から90%の収率で得た。以上のようにこのβ-ビニルブテノリッドの合成法は、これまでの方法に比べて段階数も短く、全収率(45%)も良いので、(1)を得るには実用的である。

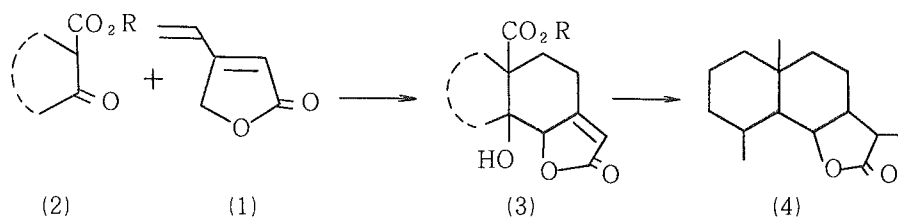
### 第二節 β-ビニルブテノリッドの1,6-Michael付加反応の検討

先の合成計画を行うにあたり、まず予備実験として、β-ビニルブテノリッド(1)とマロン酸ジエチルの1,6-Michael付加反応をみた。その結果、ナトリウムの存在下、反応を行うと52%の収率で(5)が得られた。このことから、β-ビニルブテノリッド(1)が1,6-Michael付加反応を行うことが明らかとなった。



### 第三章 β-ビニルブテノリッドとβ-ケトエステル類とのアニレーション反応

第一章で述べた合成計画に基き、まずβ-ビニルブテノリッド(1)とβ-ケトエステル類とのアニレーション反応および生成物の立体化学について検討した。



すなわち、 $\beta$ -ケトエステル類(2)と(1)の反応により(3)の型の化合物が得られれば、(3)から eudesmanolide 骨格(4)へ導くことが可能と思われる。

#### 第一節 $\alpha$ -メチルアセト酢酸エチルと $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応

まず鎖状の $\beta$ -ケトエステルとして、 $\alpha$ -メチルアセト酢酸エチルを選び $\beta$ -ビニルブテノリッド(1)でアニレーション反応を行った。すなわち Na の存在下、(5)と(1)を THF 中 55°C に加熱しながら 15 時間反応を行ったところ(6)が単一生成物として得られた。この反応は、1,6-Michael 付加反応がおこり、(A)で示した中間体を経て環化し、生成物(6)が得られたものと考えられる。(式 3-1)

生成物(6)の立体化学については以下のように検討した。すなわち、NMR スペクトルにおいて、水酸基のつけねのメチル基とブテノリッド環の $\alpha$ 位の水素との間に 17% の N. O. E. が観測されたのでシスの関係にあると思われる。またエステル基のつけねのメチル基とブテノリッド環の $\alpha$ 位の水素の間には、N. O. E. は観測されなかったのでトランスの関係にあると思われる。以上のことから生成物の立体化学は(6a)であると考えるのが妥当である。

#### 第二節 環状 $\beta$ -ケトエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドの反応

2-カルベトキシシクロヘキサノンと(1)を DME 中ナトリウムを用いて室温で反応を行うと、やはり環化生成物(7a)と(7b)が 5 : 2 の比率で得られた。(式 3-2)

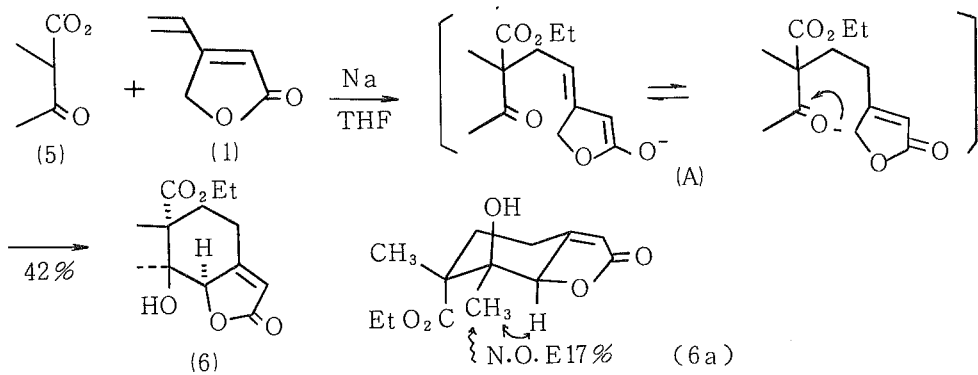
生成物の立体化学および生成機構については、以下のように検討した。

NMR スペクトルにおいて、 $C_6$ 位の水素は、(7a)に比べて(7b)の方が低磁場に現れることから、核間の水酸基と $C_6$ 位の水素は、(7a)ではトランス、(7b)ではシスの関係にあると思われる。このことはさらにシフト試薬を用いて同一条件下で測定した場合に(7a)においては $\Delta\delta - 0.1$ に対し(7b)では $\Delta\delta - 0.4$ という結果を得たことから明らかである。この反応を加熱して行うと(7b)が単一の生成物として得られる事実から化合物(7a)と(7b)の生成機構を考察した。すなわち Michael 付加体からアルドール型閉環を行う際に、遷移状態(8)を経てステロイド型の(7a)が生成し、(7a)から $C_6$ 位の水素のエピ化によりステロイド型の(7b)が生成する経路と、(9)を経て直接ステロイド型の(7b)が生成する経路とが考えられる。しかし(9)は(8)にくらべて立体障害が大きくこの遷移状態はとりにくいと思われるので、この反応は(8)→(7a)→(7b)の経路で進行すると考えるのが妥当であろう。事実(7a)にも t-BuOK を作用させると、容易に(7b)に変換したこともこの推定を支持している。従って、(7a)は速度論支配の生成物であり、(7b)は熱力学支配の生成物である。以上の生成物の立体化学および生成機構は、以下に試みたアニレーション反応についても同様な現象が見られ、一般的なことと思われる。

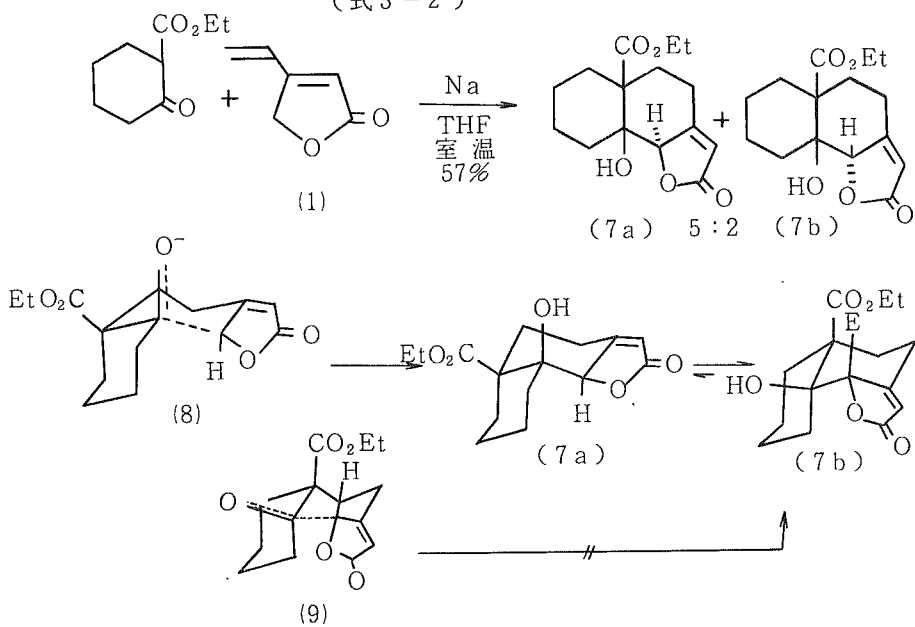
2-カルボメトキシ-4-エチレンジオキシシクロヘキサノン(10)と $\beta$ -ビニルブテノリッド(1)との反応を行った場合にも、2種の生成物(11a)(11b)が 3 : 10 の比率で得られた。(式 3-3)

次にセスキテルペンラクトン類と同じ炭素数を有する合成中間体を得るために、(12)および(13)を

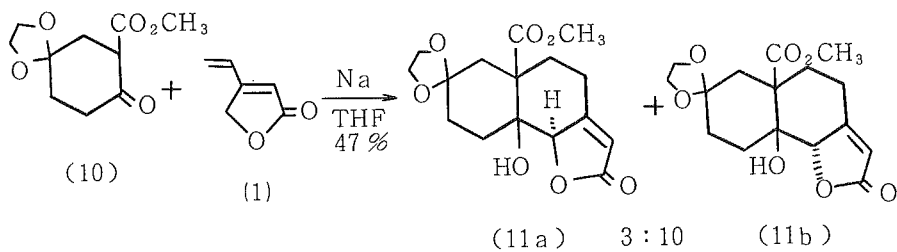
(式 3-1)



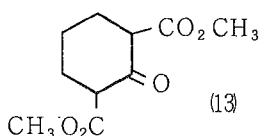
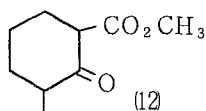
(式 3-2)



(式 3-3)



用いてアニレーション反応を行った。



(12)と(1)の反応を室温で行うと、(14a)と(14b)が2 : 1の比率で得られた。(式3-4)

この反応を加熱して行うと(14b)が単一の生成物として得られる。(14a)に(12)のエノレートを作用させると、異性化がocこり(14b)へ変換した。(14a)(14b)のコンホメーションおよびC<sub>6</sub>位の立体化学は、(11a)(11b)の場合と同様に検討した。この場合、新たに問題となるのはC<sub>4</sub>位の立体化学であるが、(14a)から(14b)に異性化が起ることを考えると、C<sub>4</sub>位のエピ化は不可能と思われるので、C<sub>6</sub>位のエピ化により(14b)が生成しなければならない。すなわち、(14a)と(14b)のC<sub>4</sub>位のメチル基は同じ配向であり、(14b)が熱力学的に安定な生成物であるから、メチル基は(14b)ではβ-エクアトリアルである。従って(14a)ではβ-アキシヤルである。さらに明らかにするために、(14a)を脱水して(15a)とし(式3-5)、NMRで(15a)のC<sub>4</sub>-MeをデカップリングしてC<sub>4</sub>-Hの半値巾を見たところ7Hzであったので、エクアトリアル水素とわかった。従ってメチル基はアキシヤルである。また(15a)は、ピリジン中ピリジン塩酸塩により安定な(15b)に異性化する。2,6-ジカルボメトキシシクロヘキサノン(13)と(1)との反応は、室温で行うと、(14)で反応は止まるが、加熱して長時間反応すると(17)が得られる。C<sub>4</sub>位の立体化学は、C<sub>4</sub>-HがNMRでアキシヤル水素であることを示唆していることから(17a)で示される構造を有しているものと思われる(式3-6)。五員環のβ-ケトエステル(18)と(1)の反応でも、室温ではMichael付加体(19)が単離され、アニレーション生成物(20a)(20b)が12 : 1の比率で得られた。この反応を加熱して行うと(20b)が単一生成物として得られる(式3-7)。

### 第三節 結 論

以上述べたように、β-ケトエステル類とβ-ビニルブテノリッドとのアニレーション反応は容易にocこり、目的としたアニレーション生成物を得ることができた。

## 第四章 2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンとβ-ビニルブテノリッドの反応

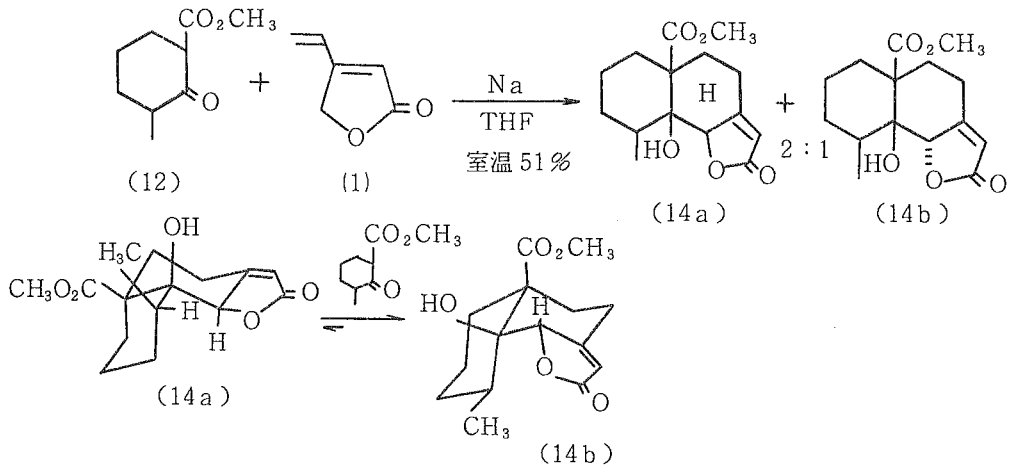
### 第一節 2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンとβ-ビニルブテノリッドの反応

この反応は、先に藤下により行われ、アニレーション生成物(2)と(3)が得られることが報告されている(式4-1)。しかし反応条件の検討は不十分であったので再検討を行った結果、KF-DMSO系が最適条件であることが明らかとなった。

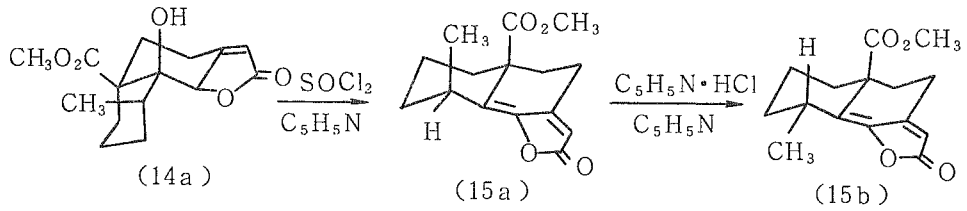
### 第二節 Germacranolide 前駆体合成の試み

主成物(2)からまずgermacranolide前駆体に導くことを検討した。(2)を白金触媒を用いて接触還元することにより高収率で(4)と(5)をほぼ1 : 1の比率で得た(式4-2)。(4)、(5)は室温で、

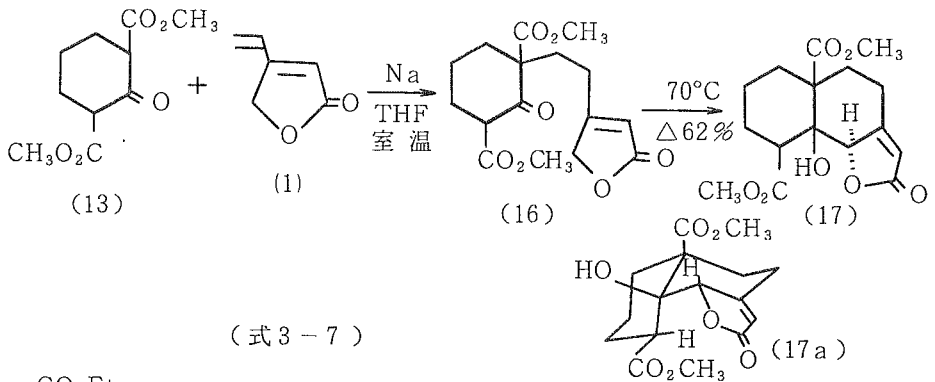
(式 3-4)



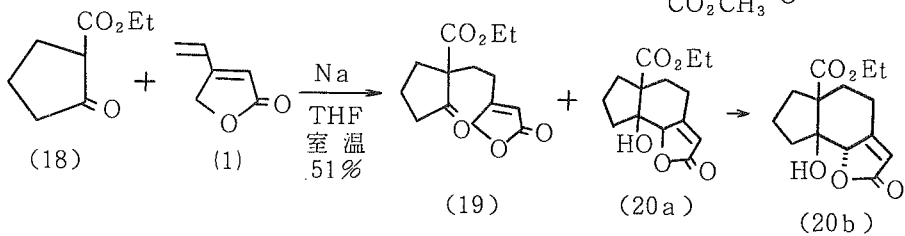
(式 3-5)



(式 3-6)



(式 3-7)





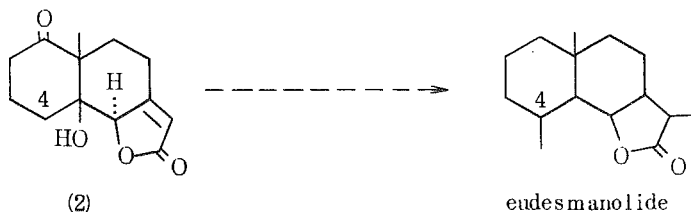
NMR を測定すると、システカリン骨格の特徴であるコンホマー間の速い反転のため、巾広いピークを与えるが、 $-10^{\circ}\text{C}$ では微細構造がみられた。(4)、(5)のとり得るコンホメーションは(4a) (4b) (5a) (5b)の4種類であるが、 $-10^{\circ}\text{C}$ でのNMRの測定結果を基に、(4)については、 $\text{CDCl}_3$ 中では(4a)、ピリジン中では(4b)の構造であることを明らかにした。また(5)については、ピリジン中でも $\text{CDCl}_3$ 中でも(5a)の構造であることが明らかとなった。ジオール体(4)と(5)を常法によりメシル化して得たメシル体(6)、(7)は、メシル基のためにコンホメーションが固定され、NMRの測定結果から、それぞれ目的とするフラグメンテーション反応に適したエクアトリアルメシルオキシ基を有していることがわかった(式4-3)。しかし、メシル体(6)、(7)を用いて、フラグメンテーション反応を種々の条件下で試みたが、成功しなかった。今後ラクトン環を保護してフラグメンテーション反応を行う必要があると思われる。

### 第三節 ヒドロアズレンラクトン骨格への変換

化合物(2)から(式4-4)に示したようにヒドロアズレンラクトン骨格へ変換した。すなわち(2)を脱水して(8)とし、(8)をTHF中 $\text{NaBH}_4$ 還元を行うと、試薬は選択的に立体障害の少ない $\alpha$ 側から攻撃して(9)が得られた。(9)を常法によりメシル体(10)とした後、Marshall や吉越らによって行われている酢酸カリウム-酢酸の系で加溶媒転位反応を行ったところ、目的とした(11)と(12)が得られた。さらに(13)を原料として、同様な経路でヒドロアズレンラクトン(17)を合成した(式4-5)。以上のように化合物(2)から目的としたヒドロアズレンラクトン骨格を持つ化合物(11)、(12)、(17)を得ることができた。

### 第四節 Eudesmanolide 合成の試み

アニレーション生成物(2)から eudesmanolide に導くための最も重要な問題は、 $\text{C}_4$ 位のメチル基の導入である。

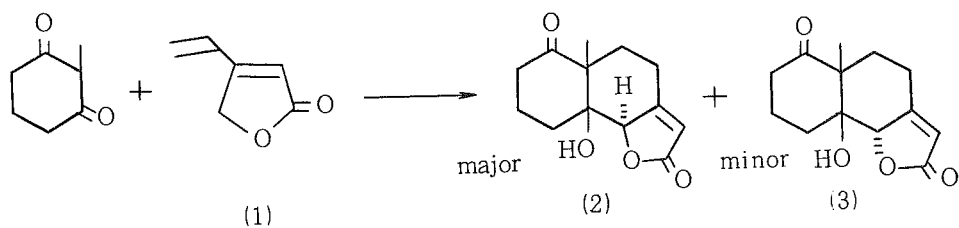


そこで(2)から、まず $\text{C}_4$ - $\text{C}_5$ 位に二重結合を導入し、この二重結合を手がかりとして、将来メチル基を導入しようと種々の方法を検討した(図4-1)。しかし、いずれの場合もB環に二重結合が生成してしまい、目的としたA環の $\text{C}_4$ - $\text{C}_5$ 位に二重結合を導入することができなかった。その他種々の方法で $\text{C}_4$ 位へのメチル基の導入を試みたが、まだ成功しておらず、eudesmanolide骨格へ導くことはできなかった。

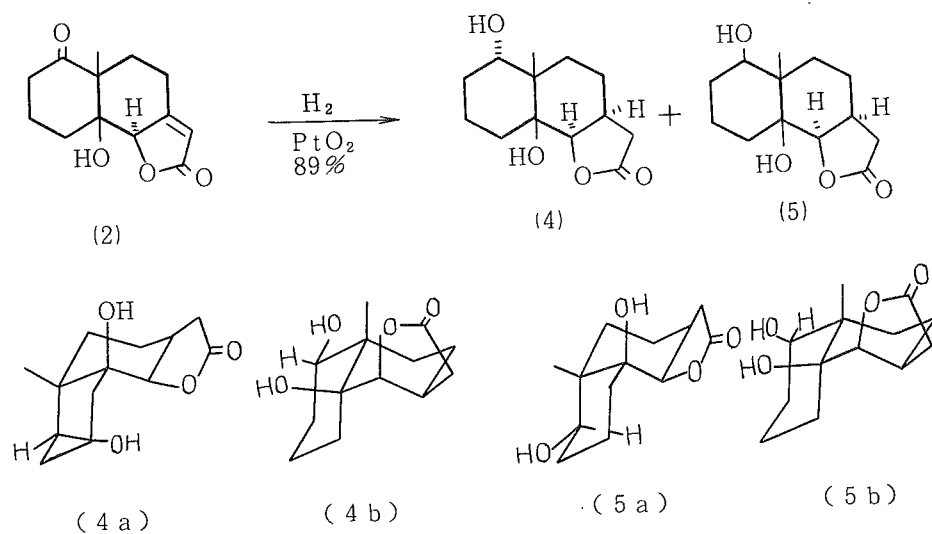
## 第五章 $\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応

$\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとのアニレーション反応を検討した。この

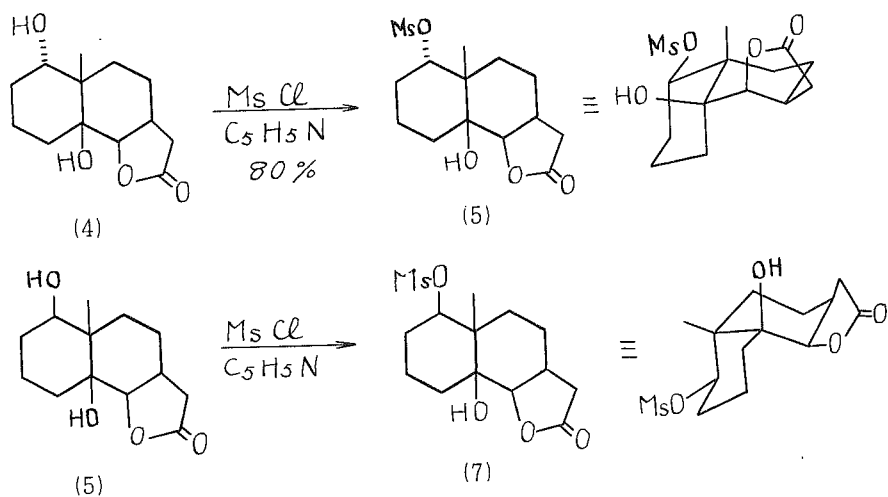
(式4-1)



(式4-2)

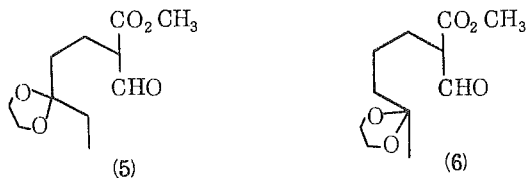


(式4-3)



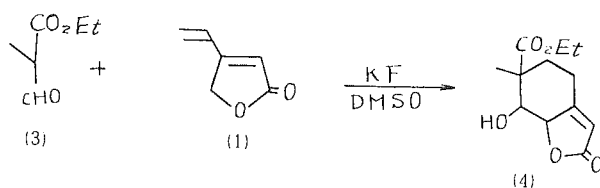


DMSO中フッ化カリウムを用いて反応を行うと、89%の高収率でアニレーション生成物(4)が得られた(式5-1)。さらに eudesmanolide 合成に応用できる合成中間体を得るために、ホルミル化合物(5), (6)を合成し、(1)との反応を行った(式5-2)。その結果、いずれの場合も高収率

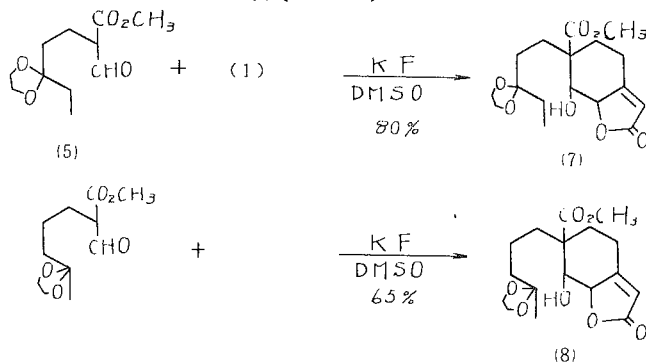


でアニレーション生成物(7)と(8)が得られた。そこで(7)(8)からA環部分を形成を試みるべく、つぎのように検討した。すなわち、アニレーション生成物(7)からは、つぎに示す二つの方法を検討し

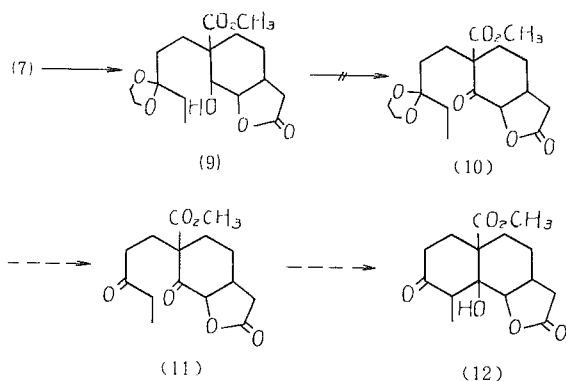
(式5-1)



(式5-2)



(図5-1)



た。第一の方法(図5-1)は、分子内アルドール型の閉環を行って(10)へ導く方法であるが、この経路では、化合物(9)に対する酸化反応が進行せず、(10)が得られなかった。第二の方法として、(10)の分子内1,6-Michael付加反応を種々の条件で試みたが、(10)は得られなかった(図5-2)。

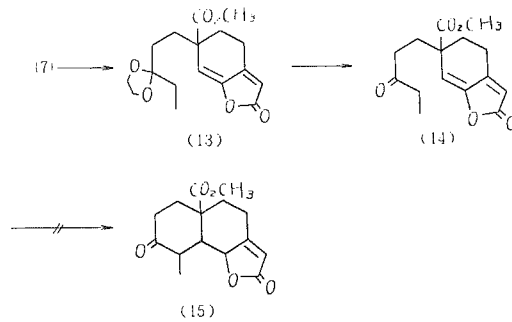
また化合物(8)を(10)へ導き、A環部分の閉環を行うことを計画(図5-3)したが、(10)を得る方法を見出すことができなかった。

以上、 $\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとのアニレーション反応は、高収率で進行することは、明らかとなり、目的とした生成物(7)と(8)が得られたが、A環の閉環反応には成功しなかった。

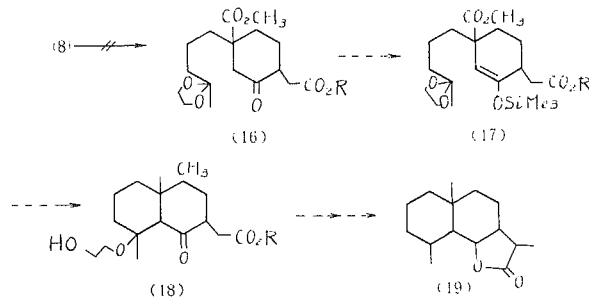
### (結論)

各章に記述したように、1,3-ジカルボニル化合物と $\beta$ -ビニルブテノリッドとのアニレーション反応は容易に起り、それぞれ目的としたアニレーション生成物が得られた。このアニレーション反応は、セスキテルペンラクトン類の基本骨格を短い段階で合成するための良い反応であり、 $\beta$ -ビニルブテノリッドはセスキテルペンラクトン類合成のための良いアニレーション試薬と思われる。

(図5-2)



(図5-2)



## 論文審査の結果の要旨

堤憲太郎提出の論文は $\beta$ -ビニルブテノリッドを用いる1,3-ジカルボニル化合物の新アヌレーション反応の展開と、それを利用したセスキテルペンラクトン合成の新しいアプローチを探究した研究であって、五章から成っている。

第一章序論につづいて、第二章では $\beta$ -ビニルブテノリッドの合成法について検討し、短い工程で収率良く合成できる方法を見出し、この反応の実用性の基礎を確立した。

第三章では、鎖状および環状の $\beta$ -ケートエマテル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応を研究した結果を述べている。すなわち金属ナトリウムを塩基として用い、良い収率でアヌレーション生成物を得ることができ、さらに生成物の構造も明らかにした。とくに6位にメチル基あるいはエステル基をもった2-メトキシカルボニルシクロヘキサノン類から得られる生成物は、オイデスマノリッド合成の極めて有用な合成中間体となりうることを示した。

第四章では、環状 $\beta$ -ジケトンである2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンと $\beta$ -ビニルブテノリッドの反応について詳細に検討し、ジメチルスルホキシド中でジメチルスルホキシドのアニオンを触媒として用いると最も良い結果をあたえることを見出している。この反応の生成物を利用し、グアヤノリッドならびにゲルマクラノリッド合成の試みを行い、グアヤノリッド合成の新しいアプローチができることを示した。ゲルマクラノリッド合成については、さらに検討が必要であることを述べている。

第五章では、 $\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドの反応について述べている。この場合、他の1,3-ジカルボニル化合物よりも高い収率でアヌレーション生成物を得ることができる。この反応生成物はA-セコ型セスキテルペンラクトン合成の原料となりうるものであるが、さらに生成物の閉環によってオイデスマノリッド型化合物への変換も種々検討している。

これらの研究は $\beta$ -ビニルブテノリッドを用いた1,3-ジカルボニル化合物の新しいアヌレーション反応の展開であり、かつセスキテルペンラクトン類合成の新しいアプローチである。よって堤憲太郎提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。

氏名・（本籍）	つみ 堤	けんたろう 憲太郎
学位の種類	理	学 博 士
学位記番号	理博第	590号
学位授与年月日	昭和53年10月25日	
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当	
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 （博士課程）	化学専攻
学位論文題目	$\beta$ -ビニルブテノリッドと1,3-ジカルボニル化合物との反応およびその合成的利用に関する研究	
論文審査委員	（主査） 教授 吉越 昭 教授 瀬戸 秀一 教授 向井 利夫	

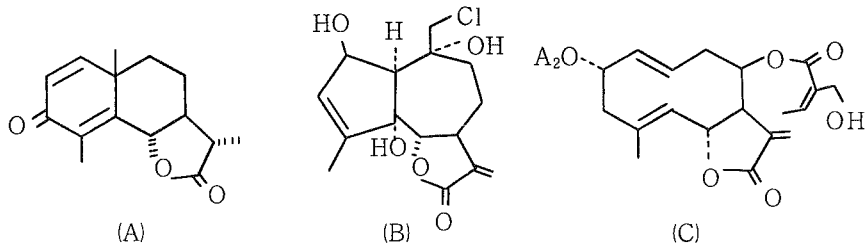
## 論 文 目 次

第一章	序 論
第二章	$\beta$ -ビニルブテノリッドの合成と1,6-Michael付加反応の検討
第一節	$\beta$ -ビニルブテノリッドの合成
第二節	$\beta$ -ビニルブテノリッドの1,6-Michael付加反応の検討
第三章	$\beta$ -ビニルブテノリッドと $\beta$ -ケトエステル類とのアニレーション反応
第一節	$\alpha$ -メチルアセト酢酸エチルと $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応
第二節	環状 $\beta$ -ケトエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応
第三節	結 論
第四章	2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンと $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応
第一節	2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンと $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応
第二節	Germacranolide前駆体合成の試み
第三節	ヒドロアズレンラクトン骨格への変換
第四節	Eudesmanolide合成の試み
第五章	$\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応

# 論文内容要旨

## 第一章 序 論

セスキテルペンラクトン類は植物成分として多数見出されており、これらのうちには、古くから回虫駆除剤として使用されている $\alpha$ -サントニン(A)をはじめ種々の生物活性を示すものが多いことから注目されている。また最近 Kupchan らの研究により、抗腫瘍活性、抗白血病活性を示すセスキテルペンラクトン類が多数発見され注目を集めている。例えば eupachlorin(B), eup-aserrin (C)などである。



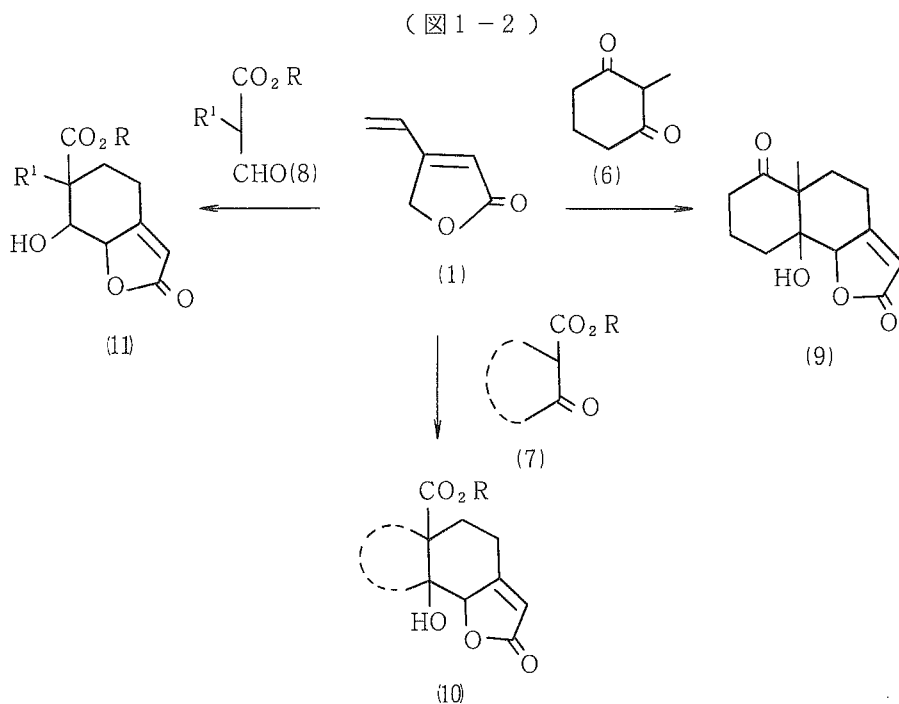
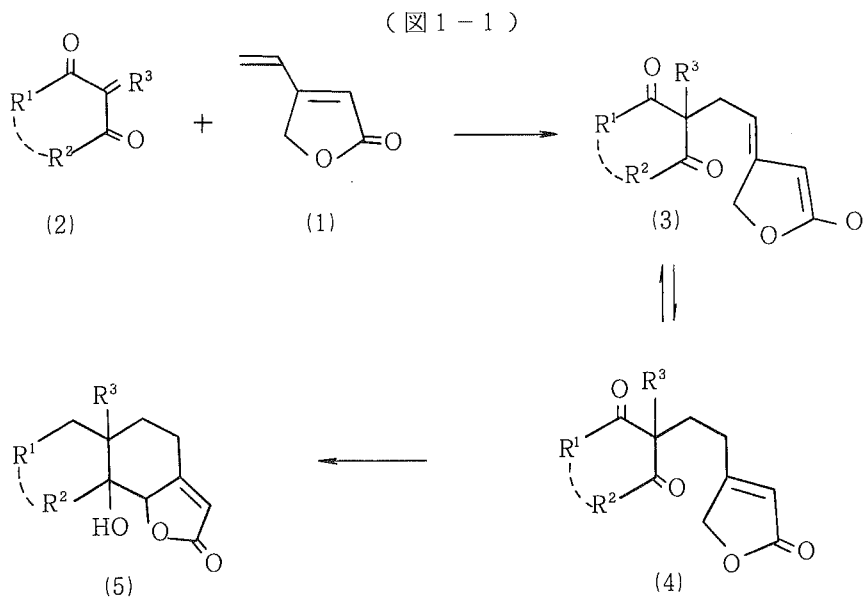
これらセスキテルペンラクトン類の合成例はあまり多くはないが、ほとんどの場合順次に環を組立ててゆく方法が多く採用されている。しかし著者は、このような従来の方法とは異って、新しい骨格合成法を開発する目的で研究を行った。次にその合成計画の概要を(図1-1)に示す。すなわち、セスキテルペンラクトンのA環に相当する部分に1,3-ジカルボニル化合物(2)をB環と $\gamma$ -ラクトン環に相当する部分として $\beta$ -ビニルブテノリッド(1)を使い、両者の1,6-Michael付加反応と、それに続くアルドール型の閉環によりセスキテルペンラクトン類の母核を一般階処理で合成する方法である。1,3-ジカルボニル化合物としては、(図1-2)に示したように1,3-ジケトン(例えば2-メチルシクロヘキサン-1,3-ジオン(6)、 $\beta$ -ケトエステル類(7)、 $\alpha$ -ホルミルエステル類(8)を選んだ。(1)による(6)、(7)、(8)のアニレーション反応が成功して(9)、(10)、(11)の型の化合物が得られると、これらはセスキテルペンラクトン類の良い合成中間体になり得ると思われる。(9)の化合物は先に藤下により(1)と(6)から得られているが、著者はさらにこの反応条件の検討および(9)を用いた反応についても詳細に検討した。

## 第二章 $\beta$ -ビニルブテノリッドの合成と1,6-Michael付加反応の検討

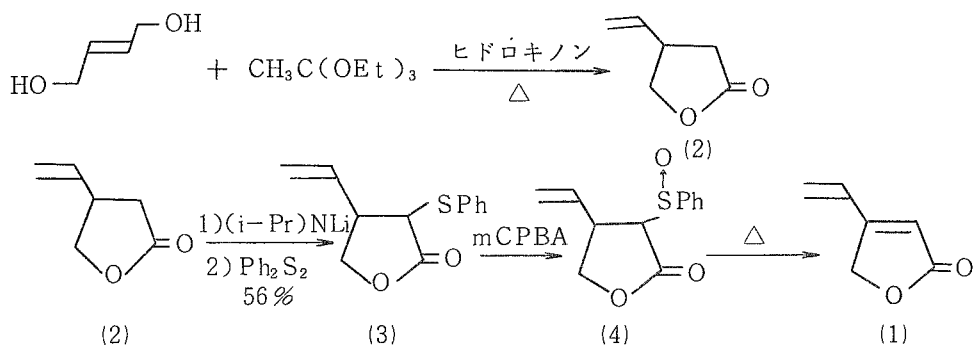
### 第一節 $\beta$ -ビニルブテノリッドの合成

$\beta$ -ビニルブテノリッド(1)の合成については、最近、吉越、宇田らにより二つの合成法が報告された。しかしこれらの方法は、工程も長く、全収率も必ずしも良くないので、著者は新たに次のような合成法を検討した。最近、近藤および森は、 $\beta$ -ビニルブチロラクトン(2)がトランスブ





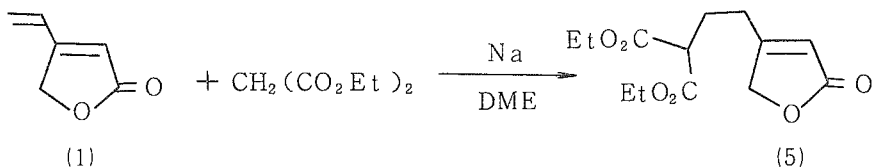
テン-1,4-ジオールとオルト酢酸エチルから収率良く合成されることを報告している。そこでこの(2)を用いて以下に示したように4段階でβ-ビニルブテノリッド(1)を合成した。



すなわち、(2)をリチウムジイソプロピルアミドでエノレートとし、これをジフェニルジスルフィドでスルフェニル化すると、56%の収率でスルフィド体(3)が得られた。(3)をメタクロル過安息香酸で酸化して相当するスルホキシド(4)とし、これをトルエン中加熱して、目的としたβ-ビニルブテノリッド(1)を(3)から90%の収率で得た。以上のようにこのβ-ビニルブテノリッドの合成法は、これまでの方法に比べて段階数も短く、全収率(45%)も良いので、(1)を得るには実用的である。

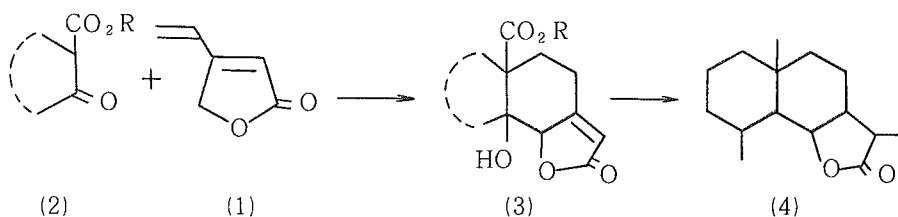
## 第二節 β-ビニルブテノリッドの1,6-Michael付加反応の検討

先の合成計画を行うにあたり、まず予備実験として、β-ビニルブテノリッド(1)とマロン酸ジエチルの1,6-Michael付加反応をみた。その結果、ナトリウムの存在下、反応を行うと52%の収率で(5)が得られた。このことから、β-ビニルブテノリッド(1)が1,6-Michael付加反応を行うことが明らかとなった。



## 第三章 β-ビニルブテノリッドとβ-ケトエステル類とのアニレーション反応

第一章で述べた合成計画に基き、まずβ-ビニルブテノリッド(1)とβ-ケトエステル類とのアニレーション反応および生成物の立体化学について検討した。



すなわち、 $\beta$ -ケトエステル類(2)と(1)の反応により(3)の型の化合物が得られれば、(3)から eudesmanolide 骨格(4)へ導くことが可能と思われる。

#### 第一節 $\alpha$ -メチルアセト酢酸エチルと $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応

まず鎖状の $\beta$ -ケトエステルとして、 $\alpha$ -メチルアセト酢酸エチルを選び $\beta$ -ビニルブテノリッド(1)でアニレーション反応を行った。すなわち Na の存在下、(5)と(1)を THF 中 55°C に加熱しながら15時間反応を行ったところ(6)が単一生成物として得られた。この反応は、1,6-Michael 付加反応がおこり、(A)で示した中間体を経て環化し、生成物(6)が得られたものと考えられる。(式3-1)

生成物(6)の立体化学については以下のように検討した。すなわち、NMR スペクトルにおいて、水酸基のつけねのメチル基とブテノリッド環の $\alpha$ 位の水素との間に17%の N. O. E. が観測されたのでシスの関係にあると思われる。またエステル基のつけねのメチル基とブテノリッド環の $\alpha$ 位の水素の間には、N. O. E. は観測されなかったのでトランスの関係にあると思われる。以上のことから生成物の立体化学は(6a)であると考えるのが妥当である。

#### 第二節 環状 $\beta$ -ケトエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドの反応

2-カルベトキシシクロヘキサノンと(1)を DME 中ナトリウムを用いて室温で反応を行うと、やはり環化生成物(7a)と(7b)が5:2の比率で得られた。(式3-2)

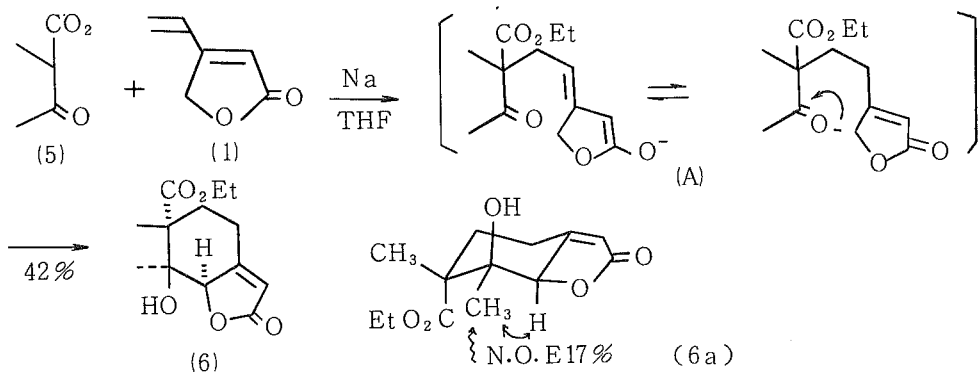
生成物の立体化学および生成機構については、以下のように検討した。

NMR スペクトルにおいて、 $C_6$ 位の水素は、(7a)に比べて(7b)の方が低磁場に現れることから、核間の水酸基と $C_6$ 位の水素は、(7a)ではトランス、(7b)ではシスの関係にあると思われる。このことはさらにシフト試薬を用いて同一条件下で測定した場合に(7a)においては $\Delta\delta - 0.1$ に対し(7b)では $\Delta\delta - 0.4$ という結果を得たことから明らかである。この反応を加熱して行うと(7b)が単一の生成物として得られる事実から化合物(7a)と(7b)の生成機構を考察した。すなわち Michael 付加体からアルドール型閉環を行う際に、遷移状態(8)を経てステロイド型の(7a)が生成し、(7a)から $C_6$ 位の水素のエピ化によりステロイド型の(7b)が生成する経路と、(9)を経て直接ステロイド型の(7b)が生成する経路とが考えられる。しかし(9)は(8)にくらべて立体障害が大きくこの遷移状態はとりにくいと思われるので、この反応は(8) $\rightarrow$ (7a) $\rightarrow$ (7b)の経路で進行すると考えるのが妥当であろう。事実(7a)にも t-BuOK を作用させると、容易に(7b)に変換したこともこの推定を支持している。従って、(7a)は速度論支配の生成物であり、(7b)は熱力学支配の生成物である。以上の生成物の立体化学および生成機構は、以下に試みたアニレーション反応についても同様な現象が見られ、一般的なことと思われる。

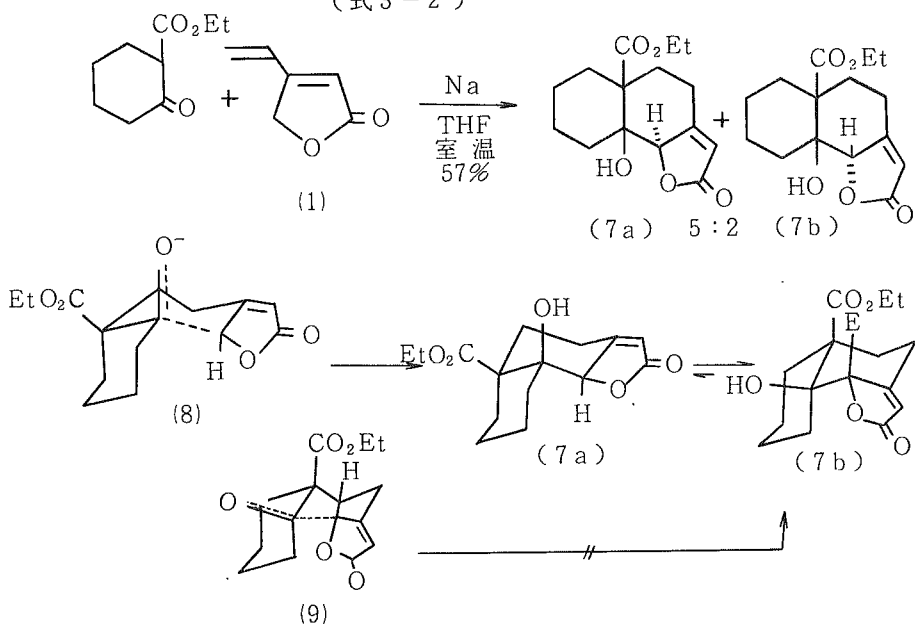
2-カルボメトキシ-4-エチレンジオキシシクロヘキサノン(10)と $\beta$ -ビニルブテノリッド(1)との反応を行った場合にも、2種の生成物(11a)(11b)が3:10の比率で得られた。(式3-3)

次にセスキテルペンラクトン類と同じ炭素数を有する合成中間体を得るために、(12)および(13)を

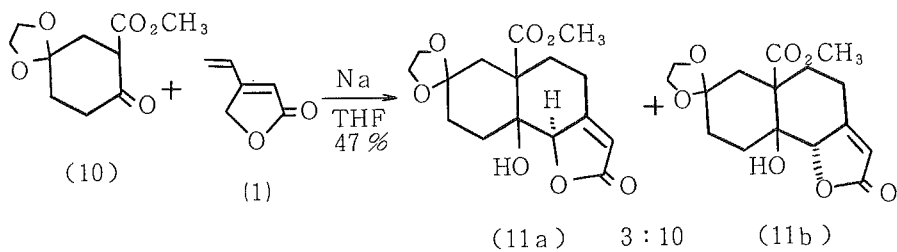
(式 3-1)



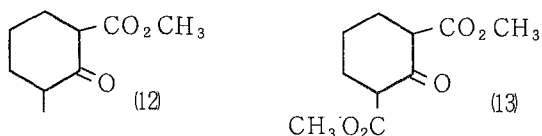
(式 3-2)



(式 3-3)



用いてアニレーション反応を行った。



(12)と(1)の反応を室温で行うと、(14a)と(14b)が2 : 1の比率で得られた。(式3-4)

この反応を加熱して行うと(14b)が単一の生成物として得られる。(14a)に(12)のエノレートを作用させると、異性化が起こり(14b)へ変換した。(14a)(14b)のコンホメーションおよびC<sub>6</sub>位の立体化学は、(11a)(11b)の場合と同様に検討した。この場合、新たに問題となるのはC<sub>4</sub>位の立体化学であるが、(14a)から(14b)に異性化が起ることを考えると、C<sub>4</sub>位のエピ化は不可能と思われるので、C<sub>6</sub>位のエピ化により(14b)が生成しなければならない。すなわち、(14a)と(14b)のC<sub>4</sub>位のメチル基は同じ配向であり、(14b)が熱力学的に安定な生成物であるから、メチル基は(14b)ではβ-エクatorialである。従って(14a)ではβ-アキシアルである。さらに明らかにするために、(14a)を脱水して(15a)とし(式3-5)、NMRで(15a)のC<sub>4</sub>-MeをデカップリングしてC<sub>4</sub>-Hの半値巾を見たところ7Hzであったので、エクatorial水素とわかった。従ってメチル基はアキシアルである。また(15a)は、ピリジン中ピリジン塩酸塩により安定な(15b)に異性化する。2,6-ジカルボメトキシシクロヘキサノン(13)と(1)との反応は、室温で行うと、(14)で反応は止まるが、加熱して長時間反応すると(17)が得られる。C<sub>4</sub>位の立体化学は、C<sub>4</sub>-HがNMRでアキシアル水素であることを示唆していることから(17a)で示される構造を有しているものと思われる(式3-6)。五員環のβ-ケトエステル(18)と(1)の反応でも、室温ではMichael付加体(19)が単離され、アニレーション生成物(20a)(20b)が12 : 1の比率で得られた。この反応を加熱して行うと(20b)が単一生成物として得られる(式3-7)。

### 第三節 結 論

以上述べたように、β-ケトエステル類とβ-ビニルブテノリッドとのアニレーション反応は容易におこり、目的としたアニレーション生成物を得ることができた。

## 第四章 2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンとβ-ビニルブテノリッドの反応

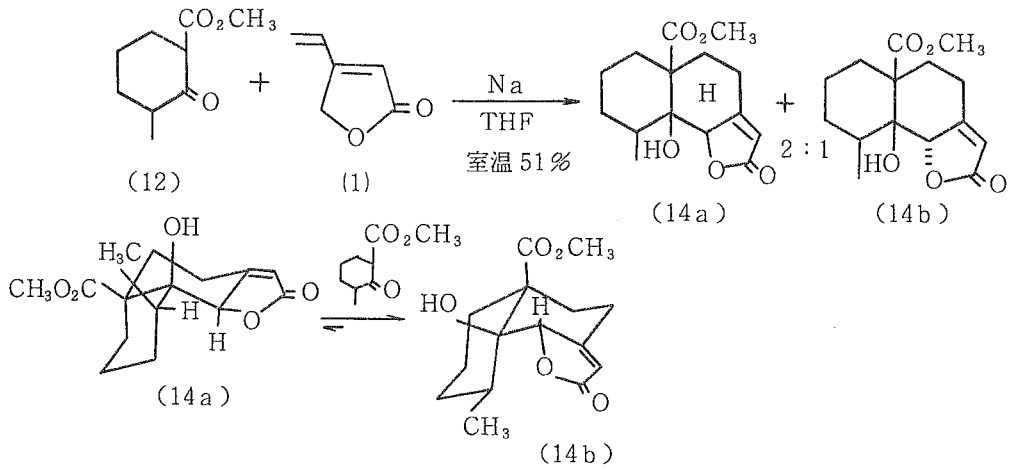
### 第一節 2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンとβ-ビニルブテノリッドの反応

この反応は、先に藤下により行われ、アニレーション生成物(2)と(3)が得られることが報告されている(式4-1)。しかし反応条件の検討は不十分であったので再検討を行った結果、KF-DMSO系が最適条件であることが明らかとなった。

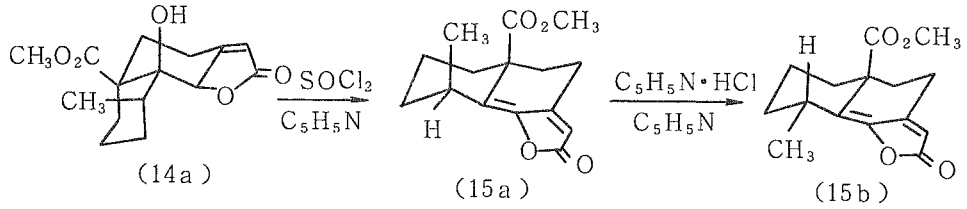
### 第二節 Germacranolide 前駆体合成の試み

主成物(2)からまずgermacranolide前駆体に導くことを検討した。(2)を白金触媒を用いて接触還元することにより高収率で(4)と(5)をほぼ1 : 1の比率で得た(式4-2)。(4)、(5)は室温で、

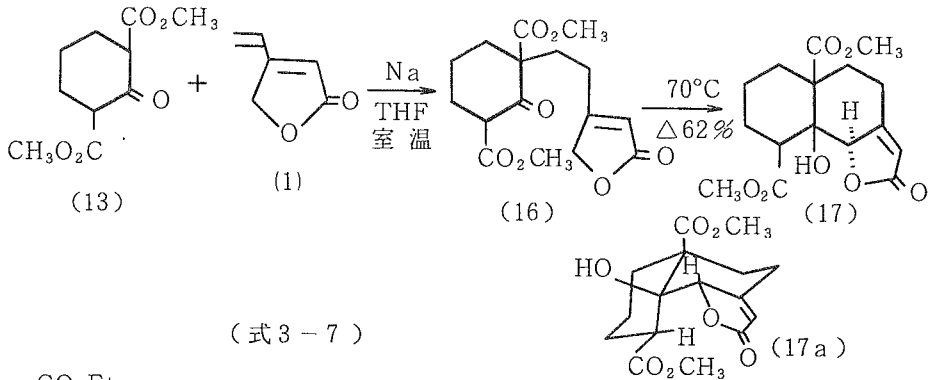
(式 3-4)



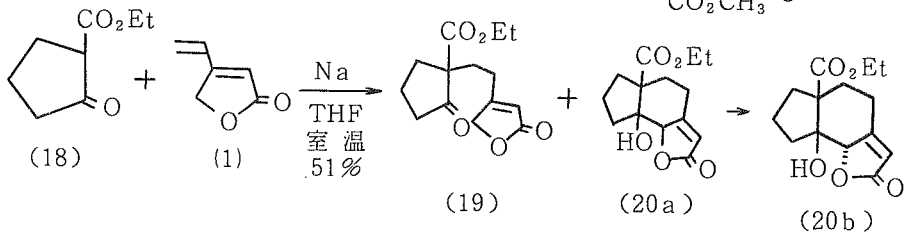
(式 3-5)



(式 3-6)



(式 3-7)



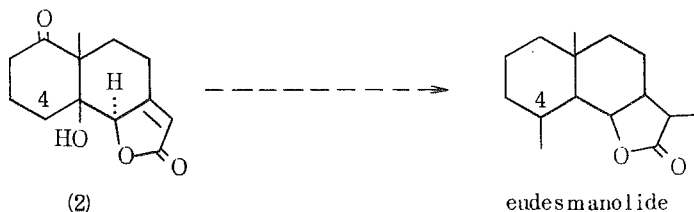
NMR を測定すると、システカリン骨格の特徴であるコンホマー間の速い反転のため、巾広いピークを与えるが、 $-10^{\circ}\text{C}$ では微細構造がみられた。(4)、(5)のとり得るコンホメーションは(4a)(4b)(5a)(5b)の4種類であるが、 $-10^{\circ}\text{C}$ でのNMRの測定結果を基に、(4)については、 $\text{CDCl}_3$ 中では(4a)、ピリジン中では(4b)の構造であることを明らかにした。また(5)については、ピリジン中でも $\text{CDCl}_3$ 中でも(5a)の構造であることが明らかとなった。ジオール体(4)と(5)を常法によりメシル化して得たメシル体(6)、(7)は、メシル基のためにコンホメーションが固定され、NMRの測定結果から、それぞれ目的とするフラグメンテーション反応に適したエクアトリアルメシルオキシ基を有していることがわかった(式4-3)。しかし、メシル体(6)、(7)を用いて、フラグメンテーション反応を種々の条件下で試みたが、成功しなかった。今後ラクトン環を保護してフラグメンテーション反応を行う必要があると思われる。

### 第三節 ヒドロアズレンラクトン骨格への変換

化合物(2)から(式4-4)に示したようにヒドロアズレンラクトン骨格へ変換した。すなわち(2)を脱水して(8)とし、(8)をTHF中 $\text{NaBH}_4$ 還元を行うと、試薬は選択的に立体障害の少ない $\alpha$ 側から攻撃して(9)が得られた。(9)を常法によりメシル体(10)とした後、Marshall や吉越らによって行われている酢酸カリウム-酢酸の系で加溶媒転位反応を行ったところ、目的とした(11)と(12)が得られた。さらに(13)を原料として、同様な経路でヒドロアズレンラクトン(17)を合成した(式4-5)。以上のように化合物(2)から目的としたヒドロアズレンラクトン骨格を持つ化合物(11)、(12)、(17)を得ることができた。

### 第四節 Eudesmanolide 合成の試み

アニレーション生成物(2)から eudesmanolide に導くための最も重要な問題は、 $\text{C}_4$ 位のメチル基の導入である。

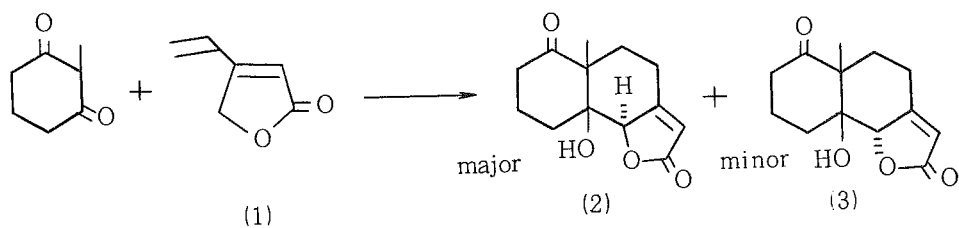


そこで(2)から、まず $\text{C}_4$ - $\text{C}_5$ 位に二重結合を導入し、この二重結合を手がかりとして、将来メチル基を導入しようと種々の方法を検討した(図4-1)。しかし、いずれの場合もB環に二重結合が生成してしまい、目的としたA環の $\text{C}_4$ - $\text{C}_5$ 位に二重結合を導入することができなかった。その他種々の方法で $\text{C}_4$ 位へのメチル基の導入を試みたが、まだ成功しておらず、eudesmanolide骨格へ導くことはできなかった。

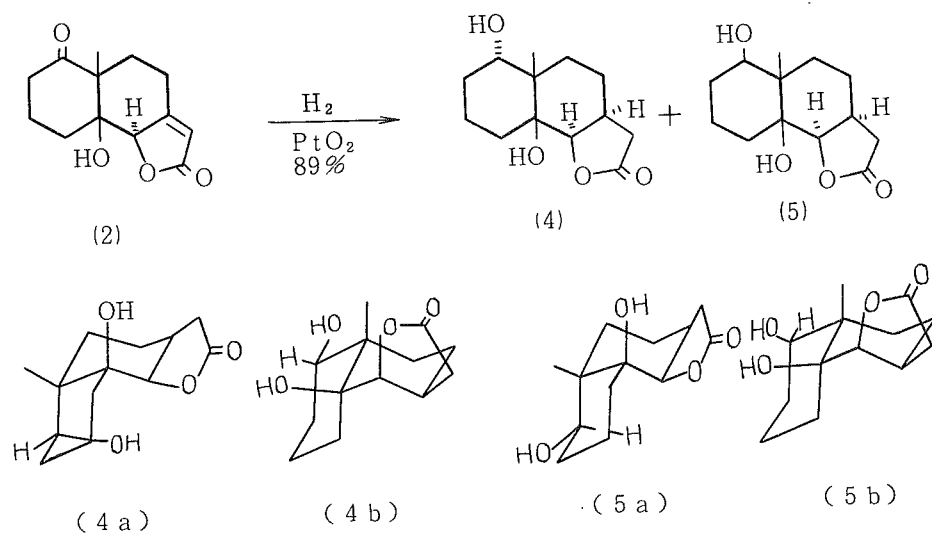
## 第五章 $\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応

$\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとのアニレーション反応を検討した。この

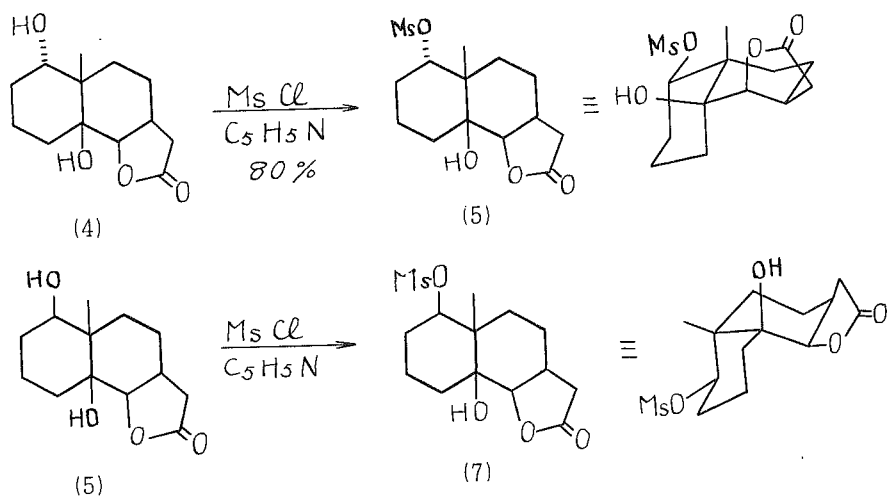
(式4-1)



(式4-2)



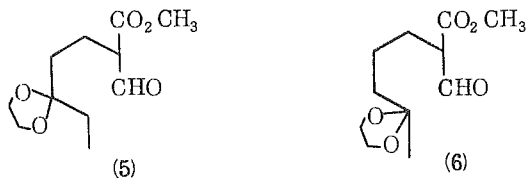
(式4-3)





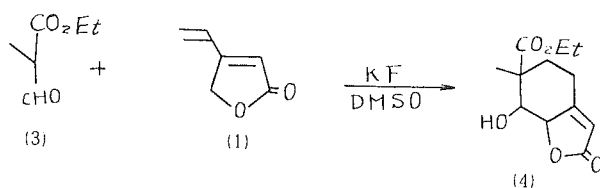


DMSO中フッ化カリウムを用いて反応を行うと、89%の高収率でアニレーション生成物(4)が得られた(式5-1)。さらに eudesmanolide 合成に応用できる合成中間体を得るために、ホルミル化合物(5), (6)を合成し、(1)との反応を行った(式5-2)。その結果、いずれの場合も高収率

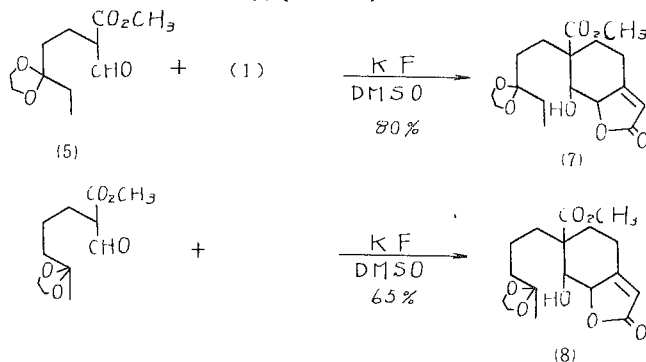


でアニレーション生成物(7)と(8)が得られた。そこで(7)(8)からA環部分を形成を試みるべく、つぎのように検討した。すなわち、アニレーション生成物(7)からは、つぎに示す二つの方法を検討し

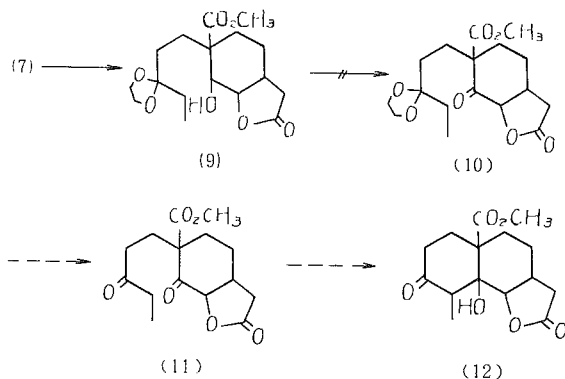
(式5-1)



(式5-2)



(図5-1)



た。第一の方法(図5-1)は、分子内アルドール型の閉環を行って(10)へ導く方法であるが、この経路では、化合物(9)に対する酸化反応が進行せず、(10)が得られなかった。第二の方法として、(10)の分子内1,6-Michael付加反応を種々の条件で試みたが、(10)は得られなかった(図5-2)。

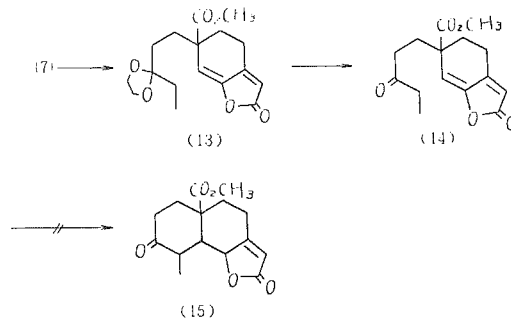
また化合物(8)を(10)へ導き、A環部分の閉環を行うことを計画(図5-3)したが、(10)を得る方法を見出すことができなかった。

以上、 $\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとのアニレーション反応は、高収率で進行することは、明らかとなり、目的とした生成物(7)と(8)が得られたが、A環の閉環反応には成功しなかった。

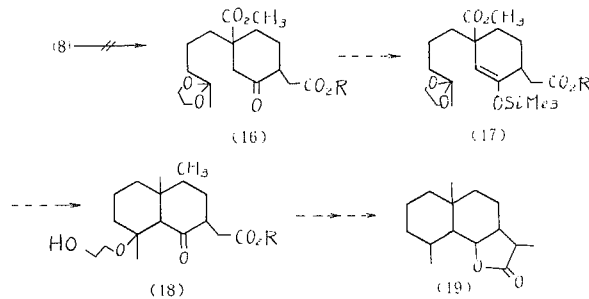
### (結論)

各章に記述したように、1,3-ジカルボニル化合物と $\beta$ -ビニルブテノリッドとのアニレーション反応は容易に起り、それぞれ目的としたアニレーション生成物が得られた。このアニレーション反応は、セスキテルペンラクトン類の基本骨格を短い段階で合成するための良い反応であり、 $\beta$ -ビニルブテノリッドはセスキテルペンラクトン類合成のための良いアニレーション試薬と思われる。

(図5-2)



(図5-2)



## 論文審査の結果の要旨

堤憲太郎提出の論文は $\beta$ -ビニルブテノリッドを用いる1,3-ジカルボニル化合物の新アヌレーション反応の展開と、それを利用したセスキテルペンラクトン合成の新しいアプローチを探究した研究であって、五章から成っている。

第一章序論につづいて、第二章では $\beta$ -ビニルブテノリッドの合成法について検討し、短い工程で収率良く合成できる方法を見出し、この反応の実用性の基礎を確立した。

第三章では、鎖状および環状の $\beta$ -ケトエマテル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドとの反応を研究した結果を述べている。すなわち金属ナトリウムを塩基として用い、良い収率でアヌレーション生成物を得ることができ、さらに生成物の構造も明らかにした。とくに6位にメチル基あるいはエステル基をもった2-メトキシカルボニルシクロヘキサノン類から得られる生成物は、オイデスマノリッド合成の極めて有用な合成中間体となりうることを示した。

第四章では、環状 $\beta$ -ジケトンである2-メチルシクロヘキサノン-1,3-ジオンと $\beta$ -ビニルブテノリッドの反応について詳細に検討し、ジメチルスルホキシド中でジメチルスルホキシドのアニオンを触媒として用いると最も良い結果をあたえることを見出している。この反応の生成物を利用し、グアヤノリッドならびにゲルマクラノリッド合成の試みを行い、グアヤノリッド合成の新しいアプローチができることを示した。ゲルマクラノリッド合成については、さらに検討が必要であることを述べている。

第五章では、 $\alpha$ -ホルミルエステル類と $\beta$ -ビニルブテノリッドの反応について述べている。この場合、他の1,3-ジカルボニル化合物よりも高い収率でアヌレーション生成物を得ることができる。この反応生成物はA-セコ型セスキテルペンラクトン合成の原料となりうるものであるが、さらに生成物の閉環によってオイデスマノリッド型化合物への変換も種々検討している。

これらの研究は $\beta$ -ビニルブテノリッドを用いた1,3-ジカルボニル化合物の新しいアヌレーション反応の展開であり、かつセスキテルペンラクトン類合成の新しいアプローチである。よって堤憲太郎提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。