

氏名・（本籍）	いちのせ 一ノ瀬	いさお 功
学位の種類	理	学 博 士
学位記番号	理博第	6 1 9 号
学位授与年月日	昭和54年	3月27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） 化学第2専攻	
学位論文題目	ポリエンの選択的臭素化反応	
論文審査委員	（主査） 教授 高瀬 嘉平 教授 瀬戸 秀一 教授 伊東 檉 助教授 加藤 忠弘	

論 文 目 次

第1章	序 論
第2章	Lewis 酸共存下でのTBCOとゲラニルシアニドの反応
第3章	TBCOによるポリエンのブロモヒドリン化反応およびプロモエーテル化反応
第4章	TBCOによるポリエンのジブrom化反応およびプロモクロル化反応
第5章	TBCOによる臭素化閉環反応
第6章	天然物合成へのTBCOの応用
第7章	実 験
	文 献
	謝 辞

論文内容要旨

第1章

海洋天然物有機化学の発展に伴い、各種動植物から数多くの含ハロゲン化合物が単離、構造決定されてきており、これらの中には特異な骨格を有するものや生理活性の面から興味深いものが多い。特に、数量も多く、構造的多様性に富む一群として含臭素テルペンが挙げられる。これらはいずれもブロムカチオン(Br^+)の関与によって生合成されると考えられ、その構造や官能基に基づいて臭素化様式を分類すると臭素化閉環反応(式-1)、プロモエーテル化反応(式-2)、プロモクロル化反応(式-3)がある。一方、これら含臭素テルペン類の合成例は非常に少なく、筆者はこれら含臭素テルペン類の合成、特に、生合成仮説を考慮した合成に興味をもち、実験室的に選択的臭素化を可能にする試薬(系)の開発を含めて本研究を行った。その際、天然物として見出されていた2,6-ジブロモシクロヘキサジエノン誘導体(1)にヒントを得て、臭素化剤として2,4,4,6-テトラブロモシクロヘキサジエノン(TBCO)を想定した。

第2章

TBCOはその構造から推定して、適当な酸により Br^+ の遊離が促進されると考えられる。ポリエンとしてゲラニルシアニド(2)を用い、またLewis酸として臭化アルミニウムと塩化アルミニウムを用いての反応を行った所、閉環体(3; a, X=Br; b, X=Cl)が得られることがわかった。尚、従来の臭素化剤(N-ブロモスクシイミド(NBS)-水、臭素)と(2)との反応では閉環体は得られない。

第3章

ポリエンの選択的酸化法の一つとしてNBS-水系によるプロモヒドリン化を経てのエポキシ化が知られており、TBCOの反応性を詳細に知る目的でTBCO-水系による同様のプロモヒドリン化反応を、スクアレノ、シス-およびトランス-ファルネシル酸メチル、ファルネシルアセテートを用いて行った。その結果、TBCOにより、NBSと同様にポリエンの末端二重結合が選択的に臭素化されることがわかった(式-4, $\text{R}'=\text{H}$)。また、水の代わりにアルコールを共存させることにより、末端二重結合が選択的にプロモエーテル化され、さらに、分子内の適当な位置に水酸基やケトン基を有する δ 、 ϵ -不飽和アルコール(4; $\text{R}=-\text{H}$, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$)、 γ 、 δ -不飽和ケトン(5; $\text{R}=-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$, $-\text{CH}_2(-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CMeCH}_2)_2\text{H}$)の場合6員環エーテル(6)、(7)が優先して生成することがわかった(式-5, 式-6)。これより、TBCOによるプロモエーテル天然物の合成が期待される。

第4章

TBCOが有効な Br^+ 源となることがわかったので、系内に Br^- を適当な塩の形で共存させることにより、末端二重結合を選択的にジブロム体として官能化することが可能と考えられた。はじめに、アルカリブロミド(LiBr , NaBr)を Br^- 源とし、ジメチルスルホキシド(DMSO)中での、TBCOと(2)の反応を行った所、期待したジブロム体(8)の他、エポキシド(9)の生成がみられた。ここで興味深いことに、アルカリブロミドを共存させない場合においても、生成比は異なるがジブロム体(8)とエポキシド(9)が得られ、この他スルフィド(10)も確認された。エポキシド(9)の生成とDMSOとの関連を明らかにするため、塩化メチレン(CH_2Cl_2)中TBCOと(2)の反応を行った所、ジブロム体(8)が定量的に得られた。さらに、この反応の一般性を調べるために種々のオレフィン(11), (12), (13, $\text{R} = -\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CH}_2\text{OAc}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CMe}=\text{CHCH}_2\text{CN}$)を用いて反応を行った。(13, $\text{R} = -\text{CO}_2\text{Me}$, $-\text{CH}_2\text{OAc}$)ではアリルブロミド(14), (15)が主生成物となったが、いずれの場合もジブロム体(16)が得られた。この臭素化反応の機構を知る目的で二種のTBCO類縁体(17; a, $\text{X}=\text{Y}=\text{Cl}$, $\text{Z}=\text{Br}$; b, $\text{X}=\text{Y}=\text{Br}$, $\text{Z}=\text{CH}_3$)を用いて(2)との反応を行い、ここで得られた知見を基にその反応機構を考察した。さらに、有機溶媒に可溶性な Br^- 塩として四級アンモニウム塩が有効であることがわかり、式-7に示した条件下で反応を行うと、非常に選択的なジブロム化が起こる。また、アンモニウムクロリド共存下で、TBCOとポリエンの反応(式-8)を行うとMarkownikoff則に従った付加体(18)が比較的高い割合で生成することがわかり、第1章で記述したブロモクロル化された天然物の合成へのTBCOの応用が期待される。

第5章

含臭素テルペンの中には閉環を伴った臭素化物が多く見い出されており、これらの合成を目的としたTBCOの反応性を検討した。シス-ファルネシル酸メチル(19)にTBCOを作用させると、単環性臭素化閉環体(20)と二環性臭素化閉環体(21)がそれぞれ70~80%, ~9%前後生成することがわかった。(20)は二重結合に関して三種の異性体の混合物であるが、これらの生成比は反応溶媒により大きく影響される。 CH_2Cl_2 中で反応を行うとエキソ二重結合体(22)が主生成物となり、63%の収率で単離された。また、ニトロメタン(CH_3NO_2)を用いると、四置換体(23)が主生成物となり、これを結晶として30%で得ることができた。

第6章

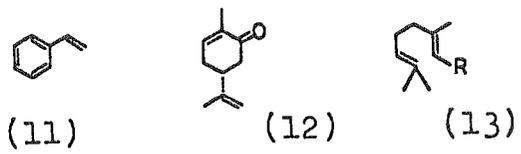
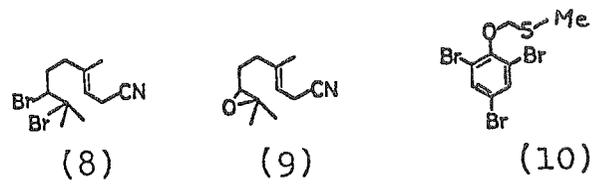
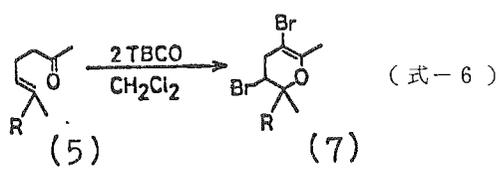
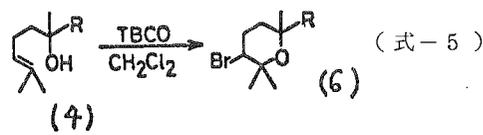
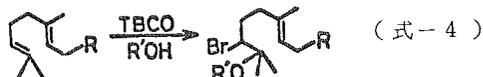
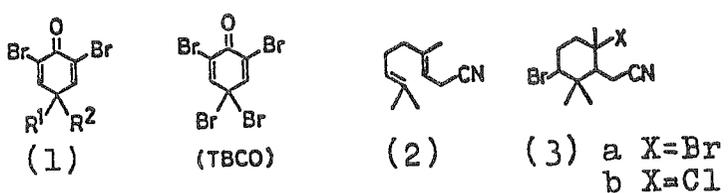
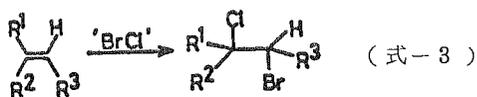
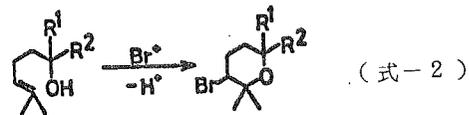
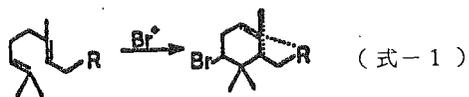
TBCOが有効な臭素化剤であることがわかり、含臭素テルペン合成に応用した。

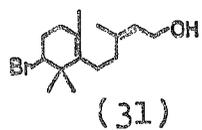
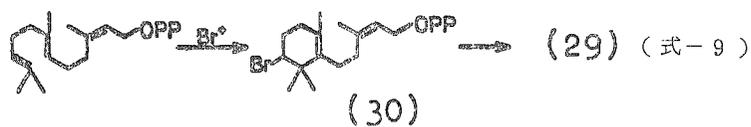
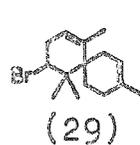
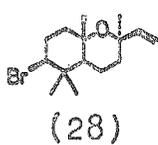
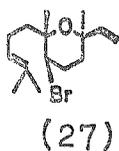
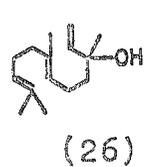
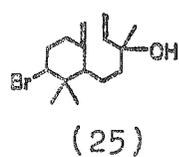
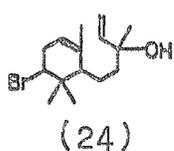
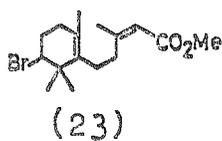
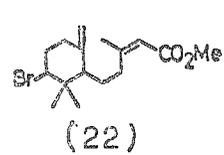
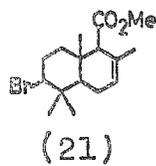
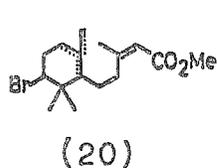
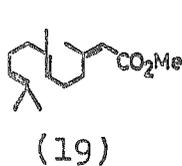
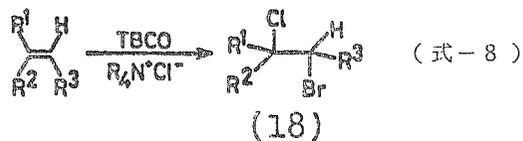
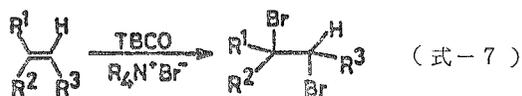
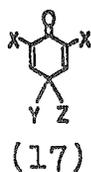
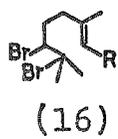
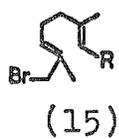
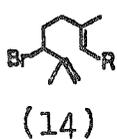
α -, および β -スニデロール(24), (25)はLaurencia属の海藻から単離されたセスキテルペンで、式-1で示した臭素化閉環反応により生合成されたと考えられる。そこで、出発物質として直接の生合成前駆体であるネロリドール(26)を用いて、 CH_2Cl_2 中TBCOを作用させると、(24), (25)

をそれぞれ2%, 3%で一挙に合成することができた。また, 反応主生成物であるエーテル成分の一つとしてプロモエーテル(27)が単離され, 類似骨格を有する天然物(28)の生成も期待される。

10-ブロモ- α -カミグレン(29)も *Laurencia* 属の海藻から単離されたセスキテルペンで, 特異なスピロ骨格を有し, 他の二環性含臭素セスキテルペンの重要な前駆体と考えられるものである。この生合成経路を式-9に示した。出発原料としてシス-フェルネシル酸メチル(19)を用い, 5章に記述した CH_3NO_2 中の反応により, 四置換体(23)を得て, さらにアルミニウムヒドリド (AlH_3) で還元すると, 結晶性のアリルアルコール(31)を78%で純粋に得た。(31)は式-9に示した生合成中間体(30)に対応する化合物である。

次に(31)にベンゼン中ヨウ素を作用させ, 生成物を詳細に分離すると, 6%の収率で期待した10-ブロモ- α -カミグレン(29)が得られた。この合成品のNMR, IR, MSは天然物のそれらと完全に一致し, 従って生合成経路に沿っての10-ブロモ- α -カミグレン(29)の合成に成功したことになる。





論文審査の結果の要旨

一ノ瀬功提出の論文は含臭素テルペノイドの合成を目的としたポリエンの選択的臭素化反応に関するものであり、七章から構成されている。第一章では、含臭素天然物について概説し、天然物からヒントを得て2,4,4,6-テトラブロモシクロヘキサジエノン(TBCOと略)をポリエンの臭素化剤として考察したこと、また、実際の含臭素テルペノイドの合成においては天然物の生合成経路を考慮して行なうのが最も効果的であること等について議論している。二章においては、ポリエンのモデル化合物としてゲラニルシアニドを用い、一章で考察したTBCOを AlX_3 ($X = Cl, Br$)存在下作用させると期待通り臭素化閉環反応が起ることを見出し、TBCOの有用性について述べている。三、四章においては、ポリエンにTBCOを作用させるとポリエンの特定の二重結合が位置選択的に反応に関与し、反応系に水やアルコールが存在する場合には相当するブロモヒドリンやブロモエーテル化反応が起ること、および反応系に臭素や塩素陰イオンが共存する場合には位置選択的なジブロム化やブロモクロル化が起ることを見出している。これらの反応は含臭素天然物の合成に利用し得る新反応である。五章はTBCOによるポリエンの臭素化閉環反応に関するものである。シスファルネシル酸メチルにTBCOを作用させると高収率で生合成類似の反応による臭素化閉環体が得られることを見出している。第六章においてはTBCOを用いる天然物の合成について述べている。本研究によって明らかにされたTBCOの反応性を利用して含臭素セスキテルペノイドである α -、および β -スニデロールを相当する生合成前駆体から一挙に、また、スピロ骨格をもつ特異な天然物であるブロモ α -カミグレンの合成にも成功している。七章は二章から六章までの詳細な実験の記述である。このように、本論文はプレニル前駆体が新しい試薬系、TBCOによって選択的に臭素化されることを明らかにし、同時に数種の含臭素テルペノイドの合成にも成功している。これらのことは著者が自立して研究活動を行う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、一ノ瀬功提出の論文は、理学博士の学位論文として合格と認める。