

氏名・（本籍）	こ 小	すぎ 杉	ひろ 紘	し 史
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	理	第	550	号
学位授与年月日	昭和53年 4月26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45年3月 東北大学大学院理学研究科 (修士課程)化学専攻修了			
学位論文題目	Application of Photocycloaddition Reaction of $\alpha, \beta$ -Unsaturated Lactones with Olefins to the Synthesis of Some Natural Products ( $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン類とオレフィンとの光環化反応を利用した天然有機化合物の合成研究)			
論文審査委員	(主査) 教授 吉越 昭 教授 向井利夫 教授 伊東 徹			

## 論 文 目 次

1. 序 論
2.
  - 2-1  $\alpha, \beta$ -不飽和ラクトン類とオレフィンとの光環化付加反応
  - 2-2  $\beta$ -置換  $\Delta^{\alpha, \beta}$ -ブテノリド類の合成
3. (±)-グランジソールの合成
4. カナデンソリドの合成研究
5. フォマノシンの合成研究
6. 結 論

# 論文内容要旨

## 1. 序 論

有機合成化学において、炭素-炭素結合形成反応は最も基本的且つ重要な課題である。本論文は、生理活性を有する天然有機化合物であるグランジソール(1)、カナデンソリド(2)、及びフォマノシン(3)を合成の標的化合物として選び、それらの合成に共通して役立つ新規炭素-炭素結合形成反応—特に $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ラクトン類とオレフィンとの光環化反応、及び置換 $\Delta^{\alpha,\beta}$ -ブテノリド類の簡便な一般的合成法—の開発に重点を置いて、それらの合成研究を行って来たものである。

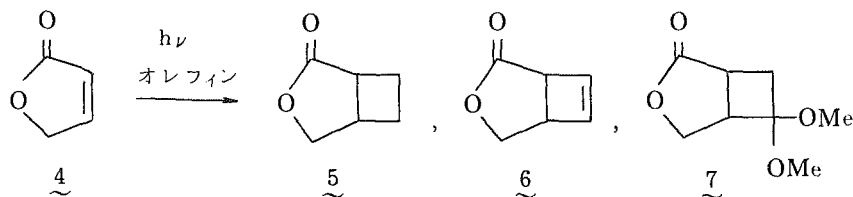
## 2.

### 2-1 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ラクトン類とオレフィンとの光環化付加反応

環状 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンとオレフィンとの光環化付加反応は非常に数多く研究され、有機合成へも広く利用されて来た。一方 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ラクトンとオレフィンとの光環化付加反応は、その反応より期待される生成物が合成上有用である。すなわちそれらが相当するケトン化合物よりも容易に他の化合物に変換出来ると予想されるにもかかわらず前例がない。従って、まず単純な $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ラクトンである $\gamma$ -クロトノラクトン(4)を用いて単純オレフィン(エチレン、アセチレン、1,1-ジメトキシエチレン)との光環化付加反応を検討した。

その結果、この反応は光照射条件に大きく左右され、最適条件としてはエチレンの場合アセトン solvent 兼増感剤として用い、低温下、光照射(500 W 高圧水銀灯、バイコール濾光あるいは直接照射)した場合で、付加体(5)が80%の収率で得られた。アセチレンの場合、同条件下で行うと反応は遅く、副生成物の増加があるため、4が残っている(31%)段階で停止することによって生成物(6)が54%の収率で得られた。1,1-ジメトキシエチレンとの場合は、ベンゼン中直接光照射(15時間、空温)することにより、head-to-tail 型の付加体(7)を26%の収量で得ることが出来た。この他、種々の置換 $\Delta^{\alpha,\beta}$ -ブテノリド及び $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ラクトン、置換オレフィン、溶媒等の検討から、 $\alpha$ 位にアルキル置換基を有するブテノリド以外は、それぞれの基質、オレフィンの種類に応じて適宜溶媒、光源、温度等を選択することにより充分合成反応の一つとして利用出来ることが

図-1



明らかとなった。

## 2-2 $\beta$ -置換 $\Delta^{\alpha,\beta}$ ブテノリド類の合成

置換  $\Delta^{\alpha,\beta}$  -ブテノリド類は、天然有機化合物に広く見出される構造単位であり、また有機合成上有用な合成中間体であるにもかかわらず、その一般的且つ簡便な合成法がなかった。その内でも特に官能基を有する置換基を  $\beta$  位に持つ  $\Delta^{\alpha,\beta}$  -ブテノリドの一般的な合成法はない。5章で述べるフォモシン合成との関連から、種々の反応を検討し、 $\alpha$  位に硫黄置換基を有するブテノリド(8)あるいは(9)とエノレート陰イオンとの Michael 反応、引き続いて脱スルフェン酸による方法により、簡便に  $\beta$ -置換  $\Delta^{\alpha,\beta}$  -ブテノリド類を合成する新しい方法を見出した。すなわち  $\alpha$  位の硫黄官能基は Michael 反応の中間体であるエノレート陰イオンを安定化し、さらに二重結合を導入するための脱離基となる働きをする。この陰イオンの安定化への寄与は、同一の陰イオン種とスルフィド体 8 と母体である 4 との Michael 反応の比較から明らかになった。さらにシクロペンタノン、マロン酸ジエテル、吉草酸エチル、 $\alpha$ -エトキシカルボニルシクロヘキサノンのエノレート陰イオンと 8 及 9 との反応を検討した結果は図-2 に示す如く、隣接する陰イオンへの安定化に対し寄与の大きいスルホキソド体 2 の方が高収率で Michael 付加体を与えた。得られたスルホキソドは、脱スルフェン酸により相当する  $\Delta^{\alpha,\beta}$  -ブテノリドを高収率で与えたが、シクロペンタノンとの Michael 付加体から得られるブテノリド体は不安定で単離出来ない。

## 3. (±)-グランジソールの合成

グランジソール(1)は、雄のワタミゾウムシ (boll weevil) の分泌する性フェロモンの一つの主要成分で、シクロブタン環を有するモノテルペンであり、1自身の合成は別の経路で行われて

図-2

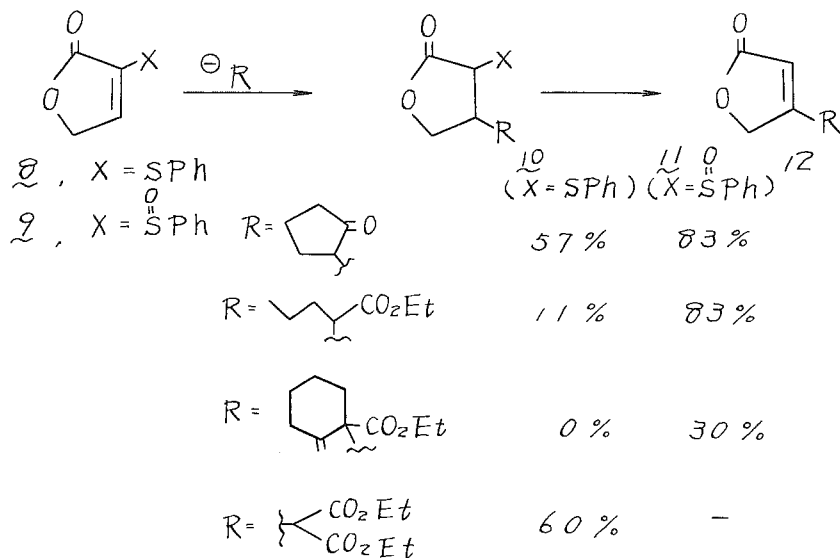
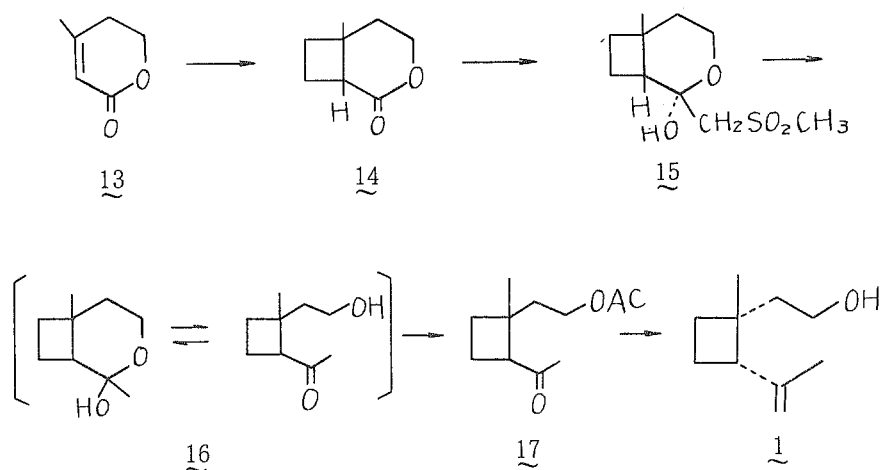


図-3



いたが、多段階を要するか、立体選択性に欠ける。このものは $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和 $\gamma$ -ラクトン(13)とエチレンとの光環化付加体(14) (収率, 70%)を用いれば、容易に合成出来るはずで、事実図-3に示す経路により立体選択的且つ短経路で、(+)-グランジソールに導くことが出来た。

#### 4. カナデンソリドの合成研究

カナデンソリド(2)は、抗カビ性を有する生理活性物質で構造上の特徴はビス- $\gamma$ -ラクトン環を有することである。ビス- $\gamma$ -ラクトン骨格の合成は $\gamma$ -ブチル- $\Delta^{\alpha,\beta}$ -ブテノリド(8)と1,1-ジメトキシエチレンとの光環化付加物(19a) (30%), (19b) (40%)を用い、各々加水分解、Baeyer-Villiger酸化することにより達成することが出来、各々から(21a), (21b)を高収率で導くことが出来た。各々の立体構造はnmrの $J_{Hc_4-Hc_5}$ 値を比較することによって決定した。引き続いてカナデンソリドと同じ立体配位を持つ21aのC-8位へエキソメチレンの導入を試みたが、ラクトン環の開裂が優先し、カナデンソリドへ導くには到らなかった。しかし、この経路は21の様なビスラクトン体へ導けること、またカナデンソリドの構造決定の際、問題となった側鎖のブチル基の配位を21a, 21bで比較することにより明らかにすることが出来たことから意義深い。

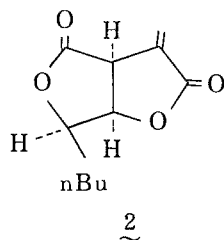
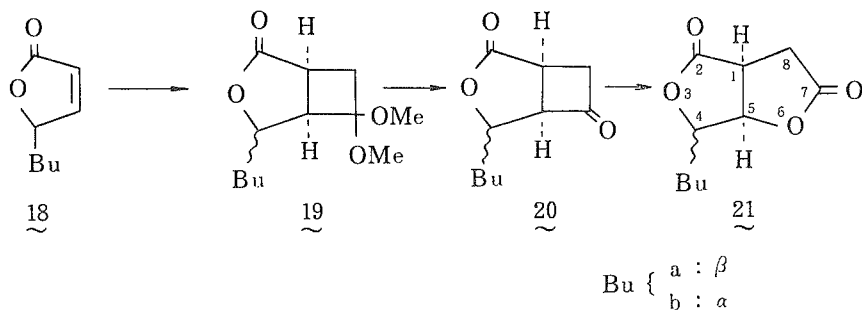


図-4



## 5. フォマノシンの合成研究

フォマノシン(3)は松の根に生棲するネクチダケ (*Fomes annosus*) が産出するセスキテルペン系の毒素で松を壊死させる。このものの構造上の特徴は、シクロブテン環が接合した  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和  $\gamma$ -ラク톤を有することである。3 自身は不安定であるが、そのジヒドロ誘導体 22、23 は安定である。従ってまず 22 あるいは 23 の合成を試み、その経路の妥当性を検討した。合成経路 (図-5) は主として以下に述べる 4 つの段階より成る。

i)  $\beta$ -置換  $\Delta^{\alpha, \beta}$ -ブテノリド 24 の合成: 既に 2.2 で述べたように、この段階は  $\alpha$ -フェニルスルフィニル- $\Delta^{\alpha, \beta}$ -ブテノリド(9)と 3,3-ジメチルシクロペンタノンのエノレート陰イオンとの Michael 付加と、脱スルフェン酸であって、容易に 25 を得ることが出来た。次いで二段階で 24 に導いた。

ii) 光環化付加反応: ブテノリド 24 とエチレンとの光環化付加反応は、2.1 で述べた条件により高収率で環化付加体 26 が得られる。この段階では求める立体配位の (26 a) と共に (26 b) も生成するが、分離は後に述べる段階で行った。

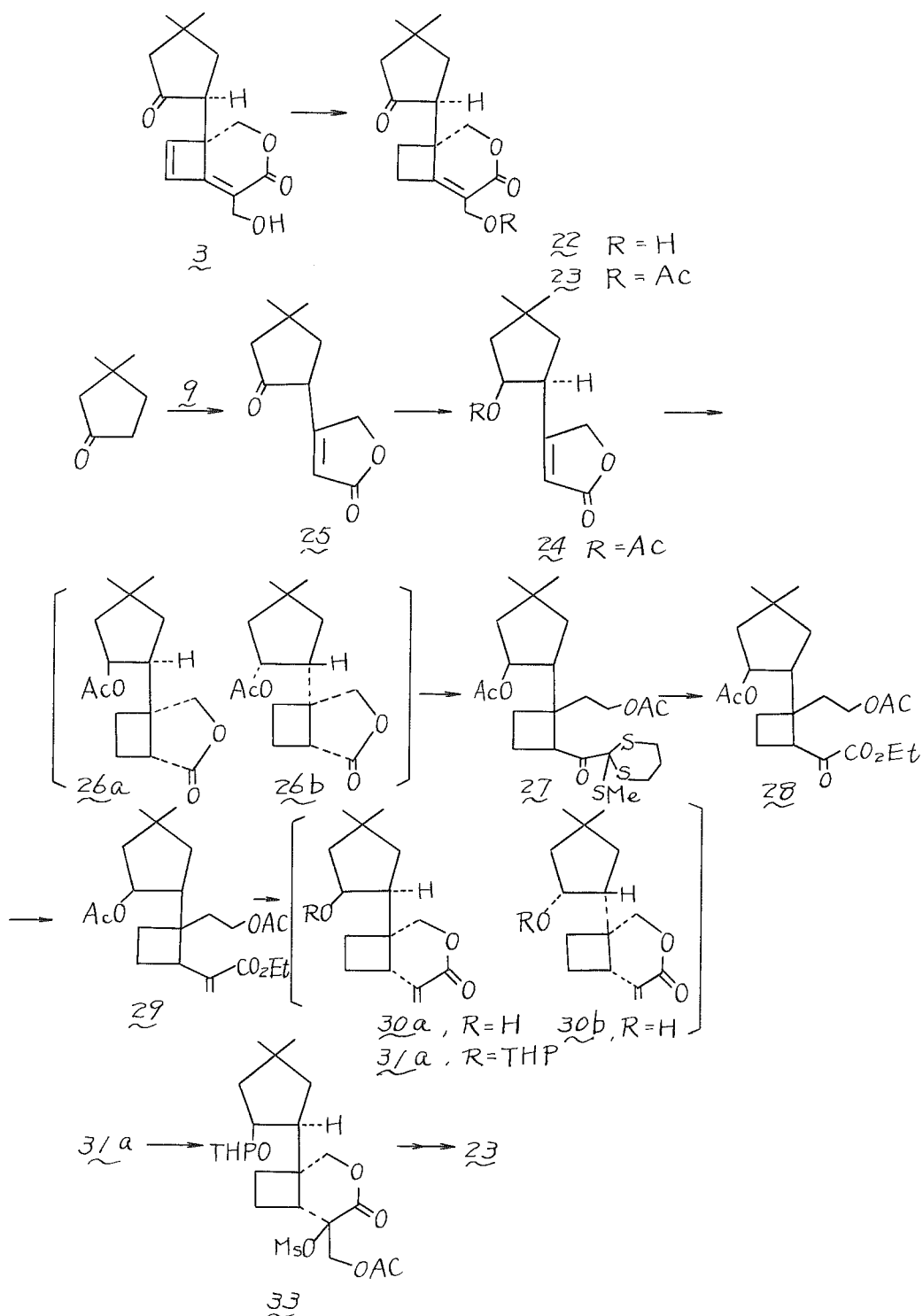
iii)  $\gamma$ -ラクトン体 26 の  $\delta$ -ラクトン体への環拡大反応:  $\delta$ -ラクトン体への変換は既知の方法では満足な結果が得られなかった為、新たに 2-メチルチオ-1,3-ジチアンの陰イオン ( $\ominus \text{CO}_2 \text{R}$  と等価体) を用いるラクトン環の環拡大反応を開発した。この方法により 26  $\rightarrow$  27  $\rightarrow$  28  $\rightarrow$  29  $\rightarrow$  30 が容易にしかも高収率で達成された。なお 29 の段階で二つの立体異性体は分離出来、各々を (30 a)、(30 b) へ導くことによってその nmr スペクトルの比較検討から立体構造を推定した。この推定は後述する経路で正しいことが証明される。

iv) ジヒドロフォマノシンアセテートの合成: iii) で得られた 30 a のアリル位の酸化、次いでアリル転位が進行すれば、ジヒドロフォマノシン骨格が合成出来る。しかし種々の酸化剤を用いて試みたが、いずれの場合も満足出来る結果ではなかった。従って (31 a) をグリコール、次いでアセチル化、メシル化することにより 33 へ導いた。脱メシル化反応は塩化リチウム-炭酸リチウム-D

MFの系を用いることによって成し遂げることが出来た。最後に二級アルコールを酸化して得られた生成物は、天然のフォマノシンより導いた23と完全に一致したことから、ジヒドロフォマノシンアセテートの合成が完成した。この合成品23は天然のフォマノシンと関連付けられた最初の例である。

## 6. 結 論

以上示した例から明らかなように、本研究で見出された $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ラクトン類とオレフィンとの光環付加反応,  $\beta$ -置換  $\Delta^{\alpha, \beta}$ -ブテノリド類の合成法, 並びに $\gamma$ -ラクトン環の $\delta$ -ラクトンへの環拡大反応は, 有機合成化学上, 有力な新しい炭素-炭素結合形成反応であり, 今後の応用や発展が期待される。



## 論文審査の結果の要旨

小杉紘史提出の論文は $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ラクトンとオレフィンが光環化反応によって[2+2]環状付加生成物をあたえること、またこの反応の基質として必要な $\beta$ 置換 $\Delta^{\alpha,\beta}$ -ブテノリドの簡易な合成法を見出したこと、さらにこれらの成果を二、三の天然有機化合物、すなわちグランジソール、カナデンソリドおよびフォマノシンの合成研究に応用したものである。

本論文は6章からなり、第1章序論に続いて、第2章第1節では $\Delta^{\alpha,\beta}$ ブテノリドとオレフィンの光反応で目的とする[2+2]環状付加体をあたえる反応条件を検討し、それを見出すことができた経過を述べている。第2節では、この光付加反応の基質として使用する予定である種々の $\beta$ 置換 $\Delta^{\alpha,\beta}$ -ブテノリドの一般的な合成法の開発について述べ、 $\alpha$ 位にフェニルチオあるいはフェニルスルホキシ基をもつ $\Delta^{\alpha,\beta}$ ブテノリドに種々の求核試薬を反応させ、続いて脱離反応を行い、目的とする $\beta$ 置換 $\Delta^{\alpha,\beta}$ -ブテノリドを得ることができた。

第3章ではワタミゾウムシの性フェロモンで、かつシクロブタン環をもつモノテルペンであるグランジソールの合成について述べている。すなわち $\beta$ -メチルジヒドロ $\alpha$ -ピロンとエチレンとの光付加生成物から短い段階でグランジソールを合成した。

第4章では、抗カビ性天然物であるカナデンソリドの合成研究について述べている。 $\gamma$ -ブチル $\Delta^{\alpha,\beta}$ ブテノリドとケテンアセタールとの光付加生成物からノルカナデンソリドを合成することができた。

第5章ではやはり $\alpha$ -置換ブテノリドとエチレンとの光付加体より出発して、ネクチダケの毒素フォマノシンのジヒドロ体を合成することに成功した経過が述べられている。すなわち $\alpha$ -フェニルスルホキシ $\Delta^{\alpha,\beta}$ ブテノリドにジメケルシクロペンタノンのエノラートを付加させ、脱離反応を行って得られた $\alpha$ -置換ブテノリドにエチレンを光付加させる。付加物のブチロラクトンに環拡大を行い、ジヒドロ $\alpha$ -ピロン環としてジヒドロフォマノシンへ誘導した。

第6章は結論であって、本研究で新たに見出された不飽和ラクトンとオレフィンの光環化反応、新しい $\beta$ -置換 $\Delta^{\alpha,\beta}$ ブテノリドの一般的合成法、および第5章で述べたブチロラクトン環から $\gamma$ -ラクトンへの環拡大反応などは有機合成化学上、有力な新しい手段であることを述べている。

以上、小杉紘史は優れた考察力と巧妙な実験技術によって多くの新知見をもたらしたもので、これは著者が高度の研究能力と学識とを有することを示している。

よって審査員一同は小杉紘史提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。