

氏名・(本籍)	しま だ かず あき 嶋 田 和 明
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理博第 722 号
学位授与年月日	昭 和 56 年 3 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) 化学第二専攻
学位論文題目	ゲルマクラジエン誘導体の生合成的渡環反応
論文審査委員	(主査) 教 授 伊 東 徹 教 授 吉 越 昭 教 授 高 瀬 嘉 平

## 論 文 目 次

### 第一章 序 論

第二章 ヘジカリオール類の立体配座とエネモール類への変換の速度論的検討

第三章 ヘジカリオールフェニルスルフィド類の閉環反応

第四章 ゲルマクラ-1,6-ジエン誘導体の合成と酸転位反応

# 論文内容要旨

## 第一章

trans または cis ファルネシルピロホスフェートの閉環によって生合成されるゲルマクラン骨格は、分子内にシクロデカ-1,5-ジエン構造を有するためにさらに渡環反応を行ってオイデスマン、エレマン、グワイアン、カジナン骨格など数多くの多環性セスキテルペン骨格を与える重要な生合成中間体である。これらの生体内での反応は高度の立体特異性を有している。生合成経路を実験室で再現したり天然型炭素骨格を生合成類似の経路によって合成するためにゲルマクラジエン類の渡環反応は種々試みられているが、一般にこれらの試みは天然物あるいはその誘導体を用いているため、渡環反応の立体要請をあまねく解明することはできない。

著者の属する研究室では陰イオンによる分子内閉環反応を用いた大環状テルペノイドの合成法が確立され、ヘジカリオール<sup>1</sup>の4種類の幾何異性体のすべて(1~4)、およびそれらのフェニルチオ誘導体(5~8)の合成が達成されている。著者はこれらを利用してカジナン型への渡環反応を行い、天然物では達成されない反応の立体要請の解明を行おうとした。また1~4の基底状態の立体配座をNMRおよび分子力場計算によって検討するとともに、エレマン型への渡環反応の遷移状態の立体配座を速度論的方法によって確認することを検討した。

## 第二章

1~4は立体配座を規定する置換基(ヒドロキシイソプロピル基)を1個しか持たないため、ゲルマクラジエン類の渡環反応における立体化学的要請を解明する上で理想的な化合物である。当研究室における1~4のオイデスマン(9)およびエレマン型(10)への渡環反応の生成物の立体構造を検討した結果は、両者の反応とも同じ立体配座から反応が起きていることが明らかとなっている(1:CC, 2:CC, 3:CC および CT, 4:TT)。著者は速度論的な検討から熱力学的パラメータを求め、それから遷移状態の形を推定しようとした。

まず1~4の合成経路のうち脱硫の段階を改良し、高収率で合成を達成し、脱水によって天然物ヘルミントゲルマクレン11を合成した。

1~4の熱反応速度は、溶媒にn-ヘプタデカン、またはn-オクタデカンを用い、追跡は1の場合はNMR、2~4の熱反応はGLCによって行った。3~4の熱反応は直線関係を示さなかったため0時に補正して速度定数を求めた。その結果、[表-1]に示す活性化パラメータが得られた。[表-1]に示す1,2の活性化パラメータは、イス型の遷移状態をとる12のものと同様であり、1,2の遷移状態がイス形、すなわち1a(CC)、2a(CC)であることは明らかである。3,4に関しては得られたデータの信頼性は高くないが、舟型、すなわち4a(TT)の遷移状態を経由している可能性が大きい。

次に遷移状態に対応して1~4の基底状態の立体配座を求めようとした。1,2の<sup>13</sup>C-核磁気

共鳴スペクトルを温度を変えて測定した。スペクトルはいずれもかなりの温度依存性が見られたが、解析は不可能であった。そこで1～4について分子力場計算(MMI)を行い、各コンホマーの安定性(生成熱)と25°Cにおける存在比を求めた。その結果、いずれの異性体においても2個の二重結合が平行になったT型の立体配座が優先していること(1b:TC<sub>2</sub>(59.46%), 2b:TC(52.69%), 3a:TC(49.42%), 4a:TT(65.45%)), 遷移状態の立体配座であるCCの存在比がいずれも小さく、基底状態と遷移状態の立体配座にあまり関連が見られないことがわかった。これは基底状態においては分子のひずみや原子間の立体的反発などが立体配座に影響を与えるのに対し、遷移状態では2個の二重結合の $\pi$ 電子軌道の重なりが重要な要素となってくるためであると考えられる。

### 第三章

ゲルマクラン骨格からカジナン骨格への生合成経路を実験室的に再現し、さらにC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>の二重結合の幾何異性が渡環反応の立体化学に与える影響、という問題を検討するために、生合成中間体に相当するアリルカチオン13をフェニルスルフィド5～8から発生させようとした。

まずスルフィド類をメチル化してスルホニウム塩とし、その脱離によって13を発生させようとし、5～8にヨウ化メチルを常温で作用させたところ、少量生成したスルホニウム塩の脱離によって副生したヨウ化水素が渡環反応を引きおこす、という予期しない反応が進行してオイデスマン骨格を有する生成物を与えた。しかし、5～8は1～4とは異なりかさ高い置換基(フェニルチオ基)を持つため、渡環反応は1～4とは異なった立体配座から進行し、5からは14, 15, 6からは16～18, 7からは19, 8からは主に20, 21, その他に少量の16～18, 22が得られた。これらの多くが他の反応によっては生成しない立体構造を持っているのを利用して、柑橘類から得られるパラジシオール脱水生成物23, シロアリの防御物質24のほか、オイデスマールの可能なすべての立体異性体が合成された。またこれらの反応と1～4の酸による渡環反応の相違を反応にあずかる立体配座に基づいて論じた。これらのフェニルスルフィドがヨウ化メチルと反応しないのは立体障害によると考えられる。

ヨウ化メチルとチオエーテルのイオウ原子との反応がきわめておそいことがわかったので、次にイオウ原子と親和性の大きいHg<sup>2+</sup>, Ag<sup>+</sup>を用いて5～8のフェニルチオ基を脱離させ、アリルカチオン13を発生させることを検討した。その結果、水銀イオンの場合に5が優先的に二重結合と反応してオイデスマン型に閉環した(25)以外、6～8ではすべて脱硫反応が優先的に進行した。生じたアリルカチオン13のうち6からのものはカジナン骨格に閉環して26～31を与えたが、7, 8からのものはただちに求核種(OH<sub>2</sub>, PhS<sup>-</sup>)と反応し、10員環の生成物32～34が得られた。銀イオンの場合には非極性溶媒中では、5からエピオイデスマン型の化合物14が得られる以外、すべて脱硫反応を起こした。また含水溶媒中ではすべての化合物(5～8)で脱硫が進行した。その生成物はHg<sup>2+</sup>の場合ときわめて似ている。これらの金属イオンによる反応は、

(1)5～8のC-S結合が二重結合の $\pi$ 電子と直交する場合には金属イオンは二重結合を攻撃し、これらが平行の場合にはC-S結合の切断が起こる。(2)二重結合への反応性は  $\text{Hg}^{2+} > \text{Ag}^+$  (無水)  $> \text{Ag}^+$  (含水), の順に減少する。(3)生成したアリルカチオンの寿命は比較的短い。(4)7, 8から発生したカチオン13は(a)金属イオンの配位による二重結合の求核性の減少, (b)二重結合とカチオン部の $\pi$ 電子軌道の方向が不都合なために、渡環反応が進行せず、10員環生成物を生じたとして説明できる。

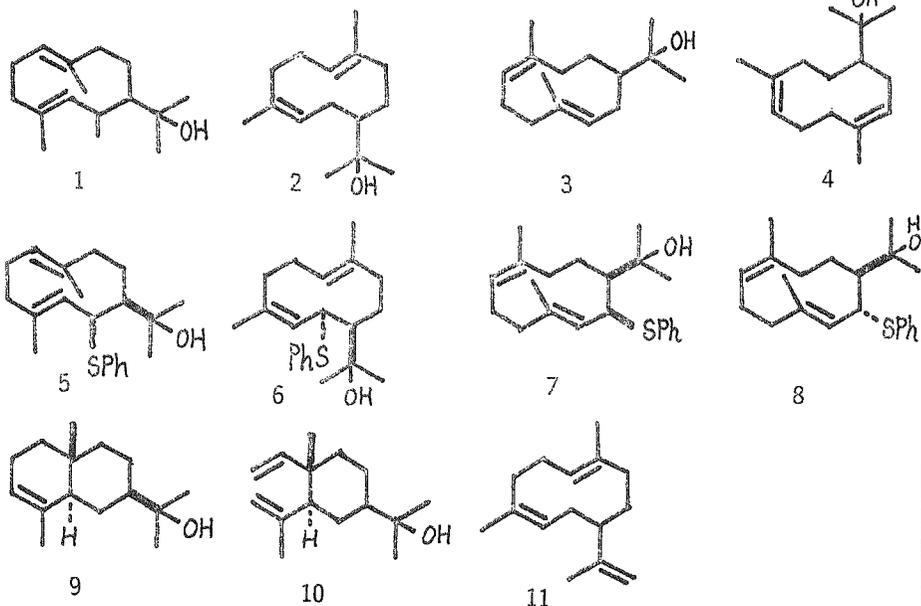
#### 第四章

一般にアリルスルホキシドはアリルスルフェネートとの間に平衡が存在し、この平衡混合物にイオウ原子と親和性の大きな試薬を作用させることによって高収率でアリルアルコールに変換される。この種の反応を5～8に適用し、まずアリルアルコールとして、このものに酸処理を行うことによってアリルカチオン13を発生させようとした。

5を過ヨウ素酸ナトリウムで処理して得た2種のスルホキシドのエピマー混合物をジエチルアミンと加熱還流すると72%の収率でアリルアルコール39が得られた。39は6を同様に処理しても得られる(収率65%)。同様の反応で7からは32が64%, 8からは33が76%の収率で得られた。39, 32, 33のCMRと分子模型の検討から、32, 33では $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 二重結合の回転のエネルギー障壁がかなり大きいことが認められた。

39の酸処理を(1)80%酢酸, (2)3N-硫酸, (3)10%過塩素酸, (4)p-TsOH, を用いて検討し、4つの生成物26～29が得られた。すなわち完全に立体特異的に渡環反応を達成した。これらの生成物の構造はX線結晶解析, 化学的変換, スペクトルの比較によって確立した。渡環反応にあずかるカチオン13の立体配座は13aである。32, 33を39同様, 酸処理した。生成物は複雑であるが、33の場合の主生成物(52%)はアモルファン型40と推定され、したがって介在するアリルカチオンは13bの立体配座をもつと考えられる。32の場合は主に31が得られた。立体構造は未決定であるが、31は6とギ酸との反応によっても得られることなどから、ムーロラン型の立体構造(41)を推定し、従ってアリルカチオンは13cと思われる。

以上、本論文において著者はヘジカリオール類の基底状態の立体配座を推定し、これらのエレモール類への変換における遷移状態の配座を推定し、ヘジカリオールフェニルスルフィド類からオイデスマン類への変換、カジナン類への変換を実現した。

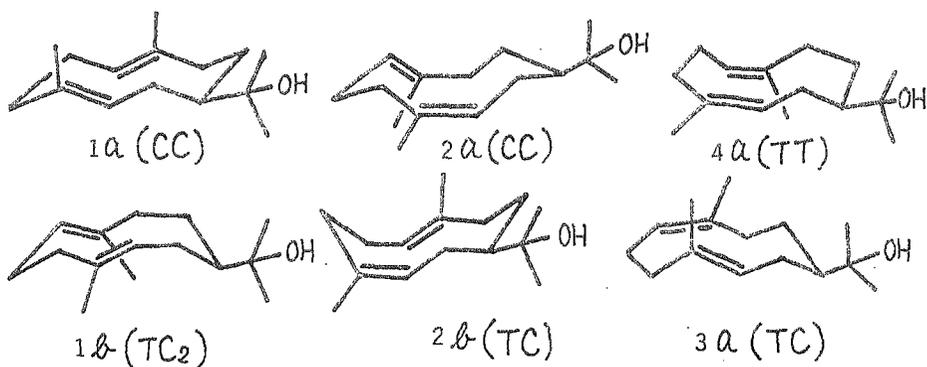


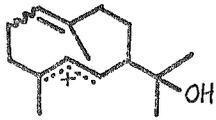
[表-1]

	1	2	3	4
$E_a$ (Kcal/mol)	$23.2 \pm 0.5$	$30.3 \pm 1.7$	$17.2 \pm 0.0$	$29.5 \pm 0.9$
$\Delta H_{523}^\ddagger$ (Kcal/mol)	$22.2 \pm 0.5$	$29.1 \pm 1.7$	$16.1 \pm 0.0$	$28.5 \pm 0.9$
$\Delta S_{523}^\ddagger$ (e, u)	$-20.1 \pm 1.0$	$-9.0 \pm 3.4$	$-43.6 \pm 0.0$	$-22.8 \pm 1.8$
$\Delta G_{523}^\ddagger$ (Kcal/mol)	$32.7 \pm 0.2$	$33.8 \pm 0.5$	$38.9 \pm 0.0$	$40.4 \pm 0.1$

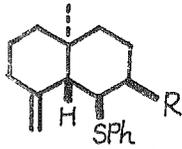


12



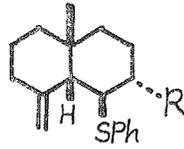


13



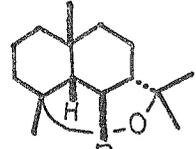
14 (R = )

15 (R = )



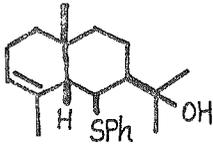
16 (R = )

17 (R = )

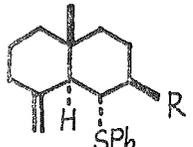


18 (R = SPh)

24 (R = H)

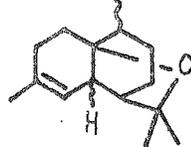


19

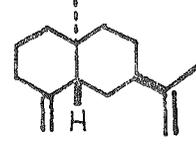


20 (R = )

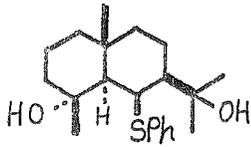
21 (R = )



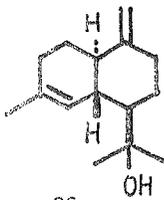
22



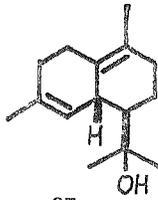
23



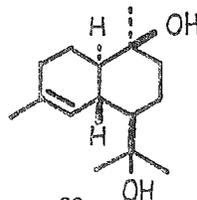
25



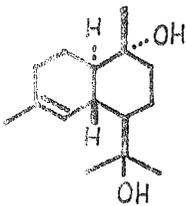
26



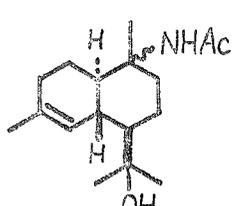
27



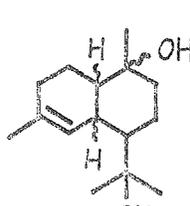
28



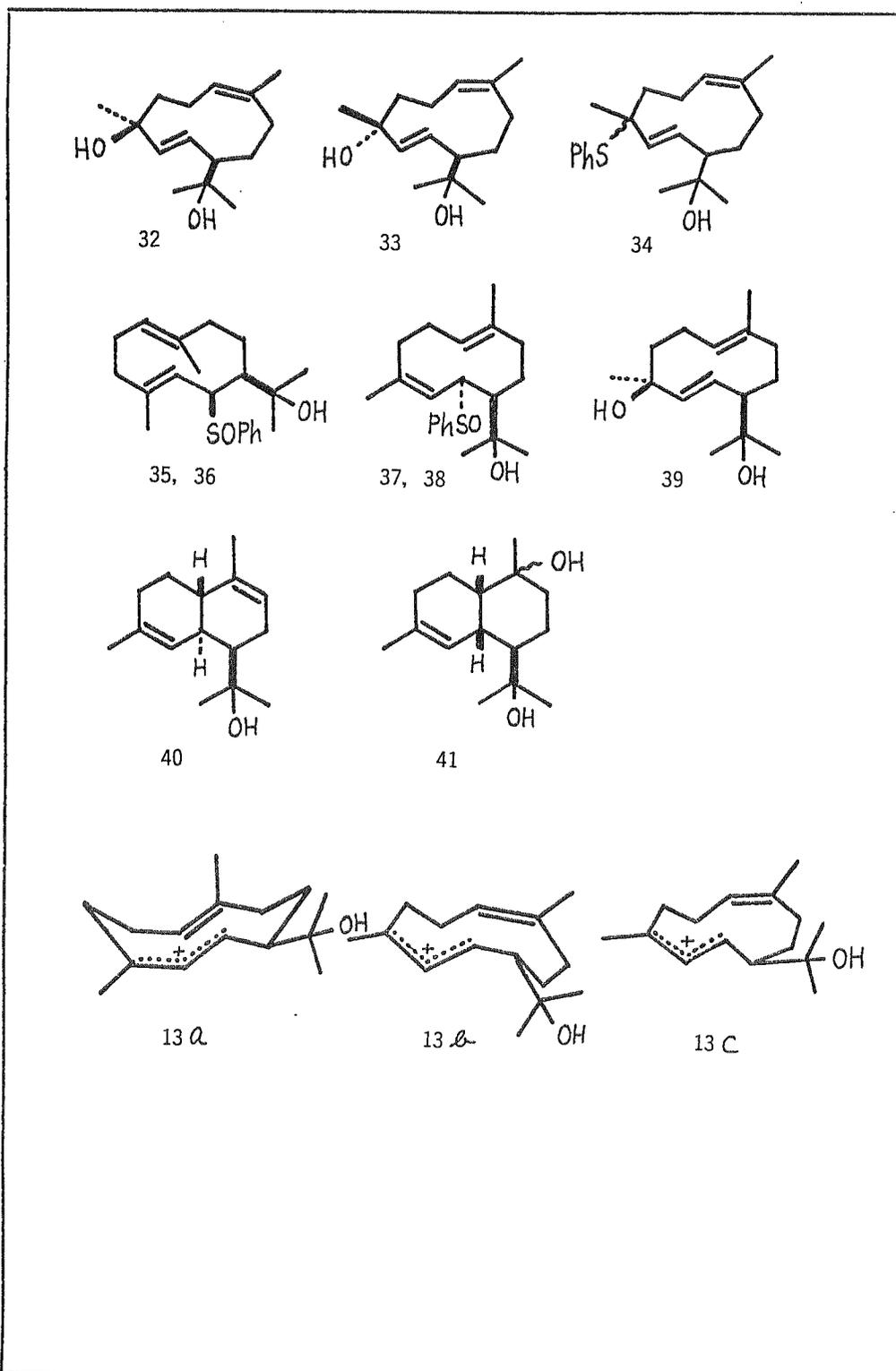
29



30



31



## 論文審査の結果の要旨

生体内で物質が生成する生合成の過程の解明は生化学的に重要なばかりでなく、反応の選択性を求める有機化学的な立場からもきわめて重要である。後者の一つの方法として生合成過程にしたがった天然物の合成や変換が近年さかんに論じられている。本論文はセスキテルペノイドの生合成において中心的役割をはたしている単環性のゲルマクラジエン類から双環性化合物への渡環反応の立体化学的経路を解明せんとしたものである。

本論文において著者はこの方面の有機化学を概説し、研究の目的を明確に述べた後、まず、ゲルマクラジエン類の最も基本的な化合物であるヘジカリオールおよびその幾何異性体の合成について以前の研究者の方法を若干改良し、4種のヘジカリオール幾何異性体について Cope 転位の遷移状態についての知見を得るべく、速度論的検討を行った結果、少なくとも2種について椅子形、1種について舟形の遷移状態を経ることを知った。一方、基底状態の立体配座については、核磁気共鳴により知見が得られなかったため、分子力場計算を行い、夫々の配座の生成熱と配座平衡時の濃度を算出した。これによると基底状態でのヘジカリオールの安定な配座は反応の遷移状態における配座とは全くことなっている。

次に著者はゲルマクラジエン骨格からカジナン骨格への生合成的変換を目指していくつかの反応を行った。最初ヘジカリオール類の合成中間体であるフェニルスルフィド4種をメチルスルホニウム塩とし、フェニルメチルスルフィドの脱離により生成するアリルカチオンの閉環における立体要請を知るために上記スルフィド類をヨー化メチルと反応させたところ、いずれの場合も所期の反応はおこらず、フェニルチオ基を保存したセリナン型化合物が得られた。この反応の立体化学は多くの場合フェニルチオ基がないヘジカリオールの同様な渡環反応とはことなっており、これによってセリナン型天然物2種と、オイデスマール立体異性体3種を合成した。またこの反応がスルホニウム塩の脱離により副生するヨー化水素によっておこることを証明した。

次に銀イオン、水銀イオンが硫黄原子と親和性が大きいことに着目し、上記スルフィド類を各種の条件でこれらのイオンと反応させたところ、多くの場合フェニルチオ基の脱離がおこり、2種のチオエーテルからカジナン型へ変換することができた。実験結果からこれらのイオン類の反応の特質を論じ、脱硫反応における立体化学的要請を解明した。

さらに上記スルフィドがアリルスルフィドであることを利用してアリルアルコールに変換し、後者の酸との反応でアリルカチオンを発生させることを検討した。こうして4種のスルフィドから3種のアリルアルコールが得られた。これらの酸との反応を行った結果すべての場合、双環性化合物への変換を達成した。1種については立体化学は完全に解明され反応の立体要請が高いことが示された。他の2種については生成物の立体構造を推定した。

以上、著者はいくつかの反応によってゲルマクラジエンからカジナン型への変換を達成する

と共にセリナン型，エレマン型への変換に新しい知見を加え，渡環反応の立体要請の解明に貢献した。これらの結果は天然物化学のみならず，有機反応機構論にも寄与すること大であり，本論文によって著者は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。

よって嶋田和明提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。