

氏名・(本籍)	さい 斎	とう 藤	ひろ 洋	あき 昭
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	理博第	890	号	
学位授与年月日	昭和59年6月27日			
学位授与の要件	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	熱反応を用いるクアドロンおよびシッカニンの合成アプローチ			
論文審査委員	(主査)			
	教	授	吉	越
			昭	
	教	授	伊	東
	教	授	高	瀬
	助	教	加	藤
			紀	元

論 文 目 次

第1章 序 章

第2章 クアドロンの合成研究

第1節 7a-メタリルヒドロインデンジオン誘導体の合成とトリシクロ[4,3,2,0^{1,5}]ウンデカン体への誘導の試み

2.1.1. 合成計画

2.1.2. 2-メタリル-1,3-シクロペンタンジオンの合成

2.1.3. 7a-メタリルヒドロインデンジオン誘導体の合成と分子内エン反応を利用する環化の試み

第2節 β , γ -ジ置換 δ -ラクトン誘導体合成の検討

2.2.1. 合成計画

2.2.2. 2-(フェニルチオ)-2-ペンテノリドの γ 位のアルキル化およびアシル化の検討

2.2.3. γ -ホルミル-2-ペンテノリド誘導体合成の検討

2.2.4. γ 位にアシル基あるいはその等価基をもつ δ -ラクトン誘導体の合成

第3章 シッカニンの合成研究

第1節 合成計画

第2節 2-置換クロモン誘導体の合成

3.2.1. 共役エナミノンを経由する2-置換クロモン誘導体の合成

3.2.2. γ -ピロン環のカルボニル基還元を試み

3.2.3. 関連化合物の合成と熱反応

論文内容要旨

第1章 序論

Diels-Alder 反応として知られる熱反応は顕著な位置特異性および立体選択性を示すことから、非常に有用な手段とみなされ、種々の天然物がこの方法を用いて合成されている。また熱反応による環化は分子内で水素の1,5-移動による環化反応(分子内エン反応)なども知られている。ここで著者はこれらの熱反応を用いて、次に示す2つの天然物クアドロン(1)およびシッカニン(2)の高選択的合成を目指した。クアドロン(1)は、*Aspergillus terreus* の培養液が鼻中隔上皮ガンの培養細胞に強力な抗腫瘍活性を示すことを手掛りにしてこの培養液から単離され、またその合成は S. Danishefsky らなど6グループにより報告されている。いずれの合成もオレフィンカルボン酸(3)から1へと導く方法がとられている。そこで著者は熱反応を鍵工程としてこれらと全く異なった合成を試みることにした。第2章でこの詳細について述べる。つぎに著者が注目した天然物はシッカニン(2)であり、2は石橋らによって *Helmintosporium siccans* から単離され、白せん菌に対し強い発芽阻止作用を示すことで著名である。この全合成は吉越らによってなされたが、著者はより簡便な別途ルートとして分子内 Diels-Alder 反応を利用する方法を考案し、一工程で四環性化合物を形成する合成法を試みた。第3章で、この方法で得られた結果について述べる。

第2章 クアドロンの合成研究

第1節 7a-メタリルヒドロインデンジオン誘導体の合成とトリシクロ[4.3.2.0^{1,5}]ウンデカン体への誘導の試み

2.1.1. 合成計画

最初に分子内エン反応により、クアドロン(1)の合成に必要な基本骨格の合成を試みた。すなわち、ジケトン(4)からアヌレーション反応によりエノン(5)を得て、5の熱反応によってトリシクロ[4.3.2.0^{1,5}]ウンデカン体(6)に導くことを試みた。

2.1.2. 2-メタリル-1,3-シクロペンタンジオン(4)の合成

アセト酢酸メチルから出発してケトエステル(7)を合成し、環化によりジケトン(4)に変換した。

2.1.3. 7a-メタリルヒドロインデンジオン(10)誘導体の合成と分子内エン反応を利用する環化の試み

ジケトン(4)にメチルビニルケトンを作用させトリケトン(9)に導き、ついで環化によりエノン(10)を合成した。しかし10の分子内エン反応は複雑な混合物を与えるのみで望む化合物(11)は得られなかった。さらに11から導かれるアルコール、あるいは TBS エーテル(12)でも望む化合物は得られなかった。以上の結果から分子内エン反応による骨格合成の試みは放棄するに至った。

第2節 β, γ -ジ置換 δ -ラクトン誘導体合成の検討

2.2.1. 合成計画

クアドロン(1)のレトロ合成では β, γ -ジ置換 δ -ラクトン(14)が前駆体であり、 δ -ラクトン(15), (16), (17)が14を導く重要な化合物である。そこでこれら一連の δ -ラクトンの合成を試みることにした。

2.2.2. 2-(フェニルチオ)-2-ペンテノリドの γ 位のアルキル化およびアシル化の検討

スルフィドあるいはスルホキシド(15)に動力学的条件下でアルキル化およびアシル化を検討したがいずれも14に関連した γ -置換体を得ることは不成功に終わった。

2.2.3. γ -ホルミル-2-ペンテノリド誘導体合成の検討

γ -ホルミル-2-ペンテノリド(16)の合成を(i)分子内アシル化による方法および(ii)シクロペンタン誘導体の Baeyer-Villiger 反応を利用する方法を試みた。しかし、20および21は目的の環化生成物を与えず、また27の酸化では複雑な混合物を与え、目的の16を与えなかった。

2.2.4. γ 位にアシル基あるいはその等価基をもつ δ -ラクトン誘導体の合成

そこで共役二重結合を後に導入することにして、 γ 位にアシル基を持つ飽和の δ -ラクトンの合成を目指した。これには(i)分子内エポキシ環開裂の方法、(ii)Claisen 反応を利用する方法、(iii)吉草酸誘導体を用いる方法、(iv)(エチレンジチオ)酢酸エステルから出発する方法をそれぞれ試みた。(i)ではエポキシエステル(29)が塩基触媒存在下でエポキシアルコール(31)を与え、環化生成物(30)は得られなかった。また(ii)ではアルデヒド(34)までは比較的高収率であったもののラクトン化の収率が低く、また再現性も悪いため合成上限界があった。一方(iii)ではビスラクトン(38)またケタール(39)を導くことには成功したものの γ -ラクトン部の開裂が進行せず断念した。一方(iv)では活性メチン水素をもつ(エチレンジチオ)酢酸エステル(42)が良い Michael 共与体であることがわかり、エノンとの共役付加と続くヒドロキシメチル化を行うことによりヒドロキシエステル(43)が高収率で合成できた。ついで酸触媒による δ -ラクトンの形成も高収率で成功し、望む γ -アシル- δ -ラクトン(44)を得ることに成功した(表1)。次に共通の Michael 供与体として(フェニルチオ)酢酸メチルを選び、この活性メチレン基のモノアルキル化によりメチン基に変換してのち同一フラスコ内でヒドロキシメチル化を行ない、 α, β, γ -トリ置換 δ -ラクトンを2段階で合成することに成功した(表2)。また δ -ラクトンの立体化学は nmr から図(i), (ii)のように決定された。しかし核間にアルキル基を持つ δ -ラクトン類については反応機構から環融合をトランスと推定している。つぎに置換基のチオケタールあるいはチオフェニル基の還元的脱硫を検討した。この結果を表3にして示したが、いずれも高収率で望む β, γ -ジ置換 δ -ラクトンおよび α, β, γ -トリ置換 δ -ラクトン(49)を得ることができた。以上、要約するとこれら一連の反応を用いることから γ -アシル- δ -ラクトンを容易に得る方法が確立し、これを利用することからクアドロン(1)の合成への展望が開けた。

第3章 シッカニンの合成研究

第1節 合成計画

著者は従来の吉越らの方法と異なる分子内 Diels-Alder 反応を鍵工程として用いるルートの検討を行なった。ビニルクロモン(50)の還元で得られるアルコール(51)をカルボン酸(52)でエステル化することにより、トリエン(53)を得る。つぎに53の分子内 Diels-Alder 反応を行ない前駆体(54))を導こうとするものである。

第2節 2-置換クロモン誘導体の合成

3.2.1. 共役エナミノンを経由する 2-置換クロモン誘導体の合成

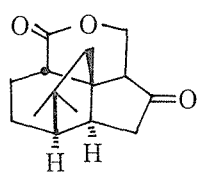
3.2.2. γ -ピロン環のカルボニル基還元を試み

ビニルクロモン(50)はアルデヒド(55)から4段階で得られた。しかし、50からアルコール(51)への変換は種々の条件で検討したが、いずれも失敗におわり、51は合成できなかった。この結果は還元生成物の水酸基の脱離がクロモン特有のベンゾピリリウム型(68)の寄与により容易におこるためと推定された。

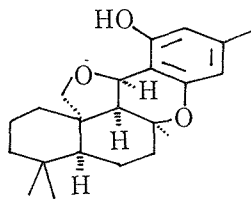
3.2.3. 関連化合物の合成と熱反応

そこで関連した合成ルートの検討としてトリエン(58)あるいは(61)の合成を試み、これらの Diels-Alder 反応を検討することにした。58はジェノール(56)が不安定のため得られず、また61は60から誘導できたものの熱反応による環化は起こらず、目的の付加体(62)は得られなかった。一方、この系を単純化したエステル(63)を合成し、63の熱反応を検討したが、65を与えるのみであった。以上の実験事実はシクロヘキセン環のジメチル基がこれら Diels-Alder 反応の遷移状態の達成にかなりの立体障害を与えていること、また親ジエン部のカルボニル基は二重結合と完全に共役し得ないコンホメーションをとるため反応が起こりにくいことを示している。これらの結果から、目的の付加体が得られなかったため、この種の熱反応によるシッカニンの合成ルートを断念せざるを得なかった。

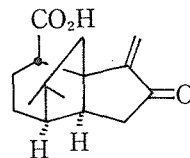
第1章



クアドロン(1)



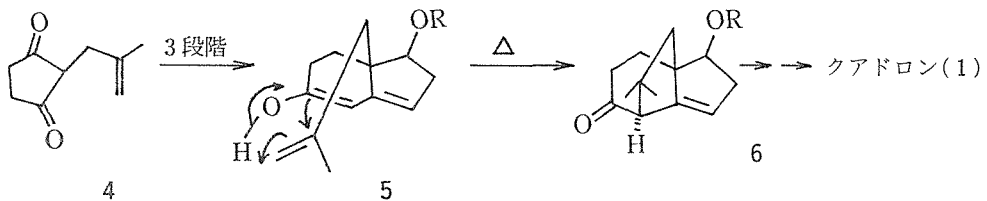
シッカニン(2)



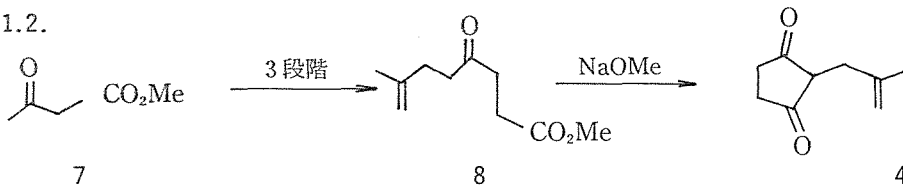
3

第2章

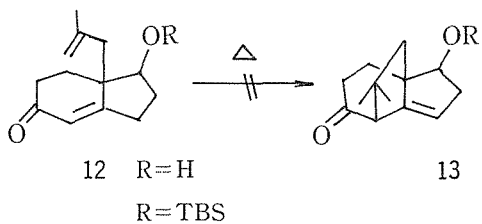
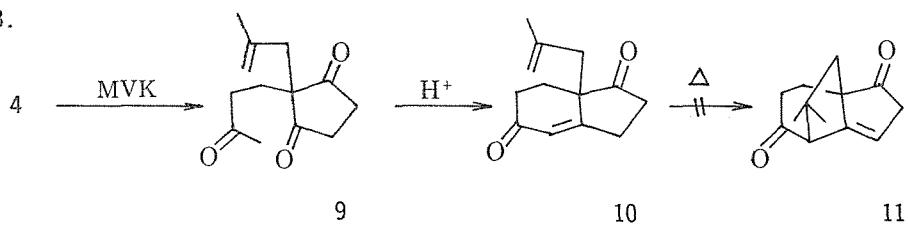
2.1.1.



2.1.2.

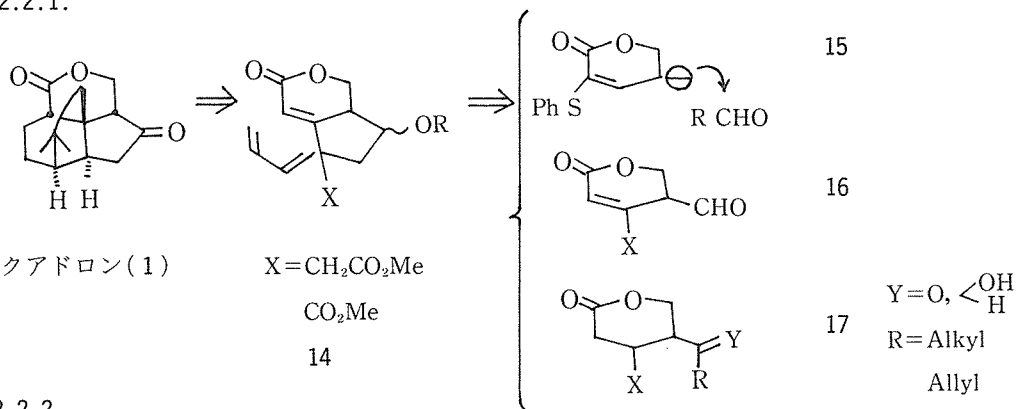


2.1.3.

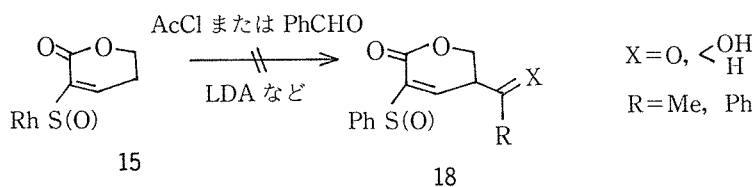


第2節

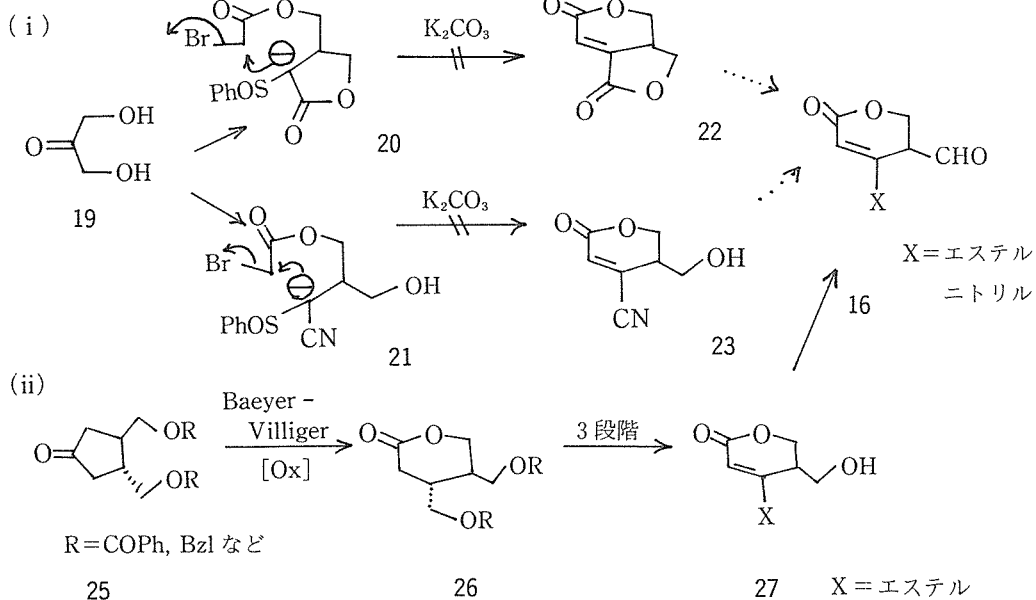
2.2.1.



2.2.2.

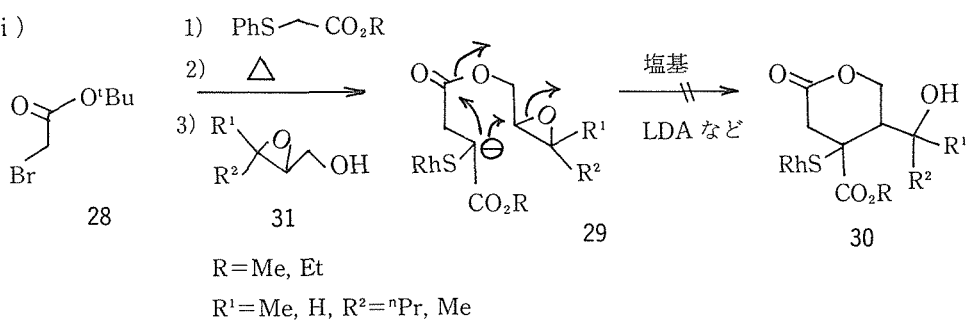


2.2.3.

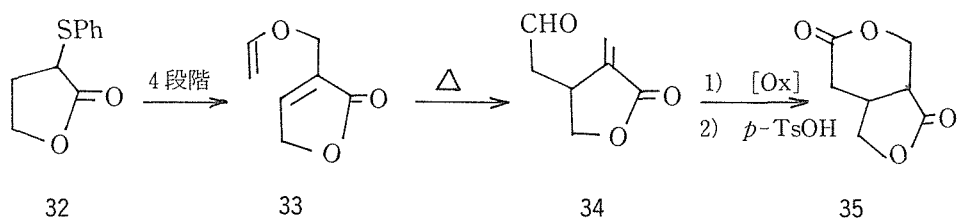


2.2.4.

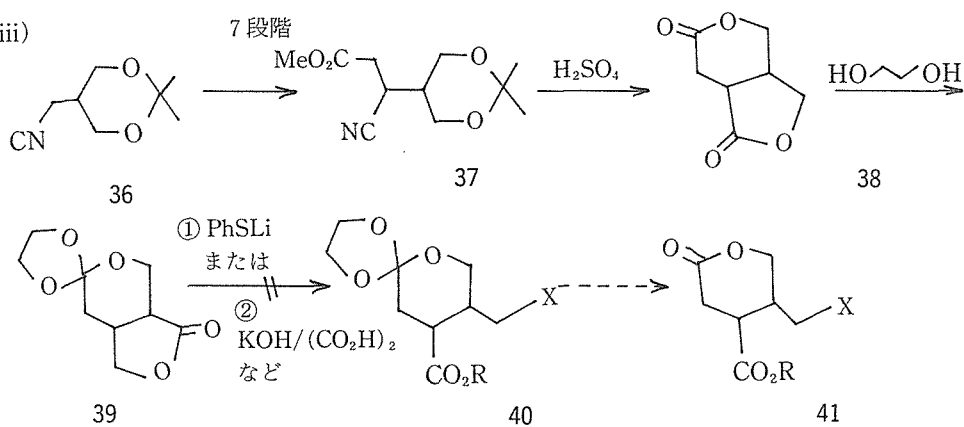
(i)



(ii)



(iii)



(iv)

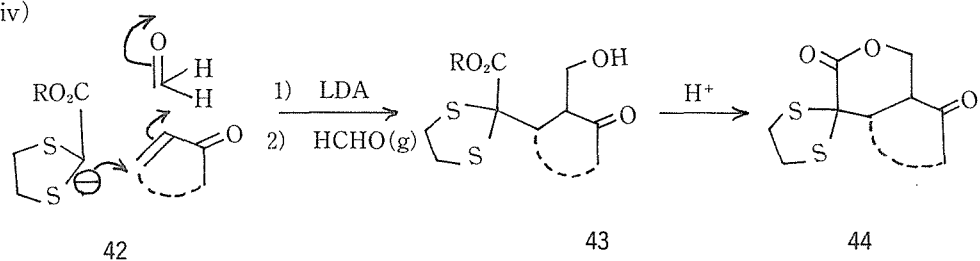


表 1

	43	44
$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{O} \\ \diagup \\ \text{R}^1 \end{array}$	$\begin{array}{l} \text{R}^1 = \text{Me, Et, Pr} \\ \text{R}^2 = \text{H, OMe} \end{array}$	47~79%
$\text{R}^1\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_3-, -(\text{CH}_2)_2-$	51~62%	49~64%

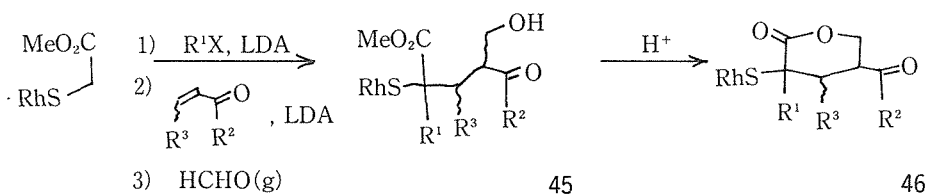
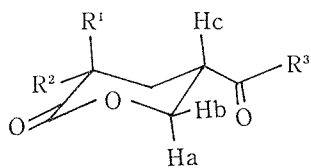
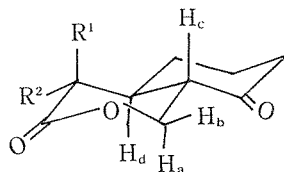


表 2

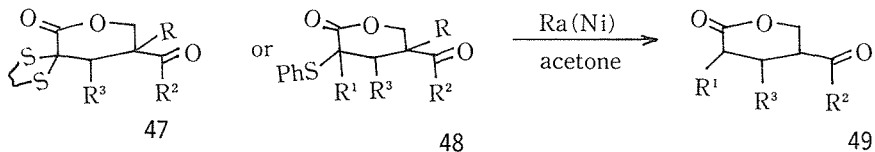
	45	46
$\text{R}^1 = \text{Me, } \text{Cyclopropyl, Bzl}$ $\text{R}^2 = \text{Me, Et, R}^3 = \text{H}$ $\text{R}^2\text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_3-$	42~64%	47~91%



(i) $J_{ab} = 10.6 - 11.4 \text{ Hz}$
 $J_{ac} = 9.0 - 11.4$
 $J_{bc} = 4.6 - 5.9$

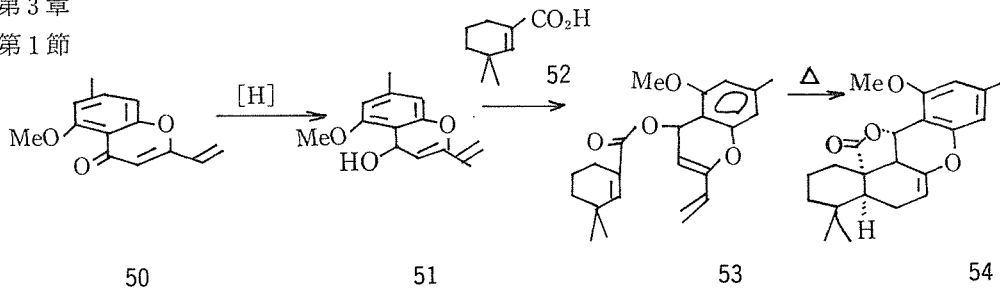


(ii) $J_{ab} = 12.2 \text{ Hz}$
 $J_{ac} = 10.5 - 10.6$
 $J_{bc} = 4.6 - 5.9$
 $J_{cd} = 10.6$

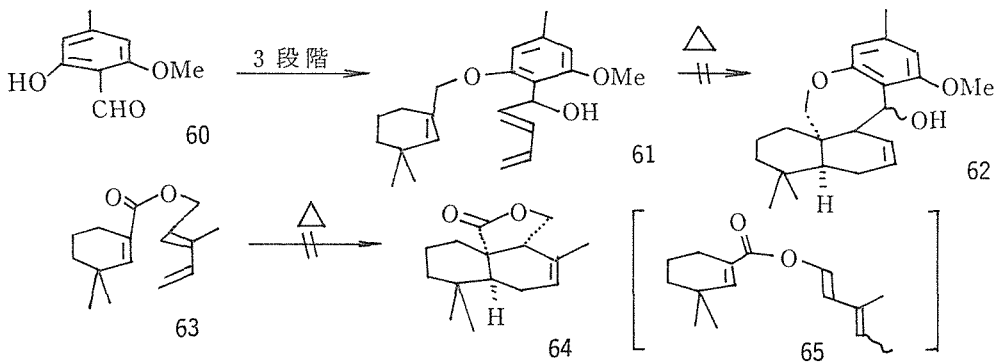
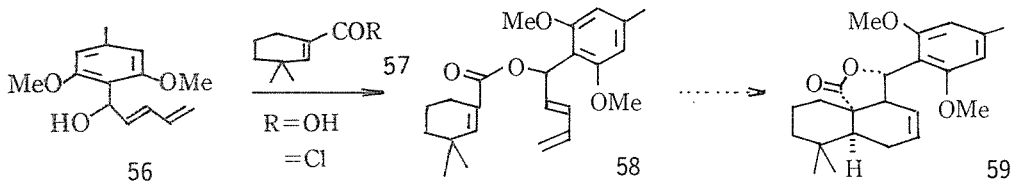
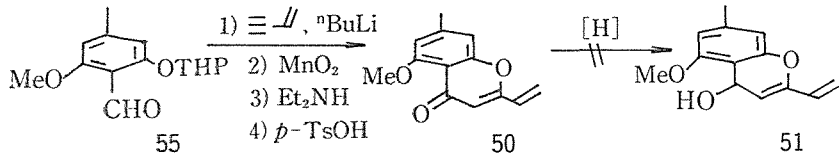


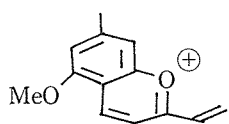
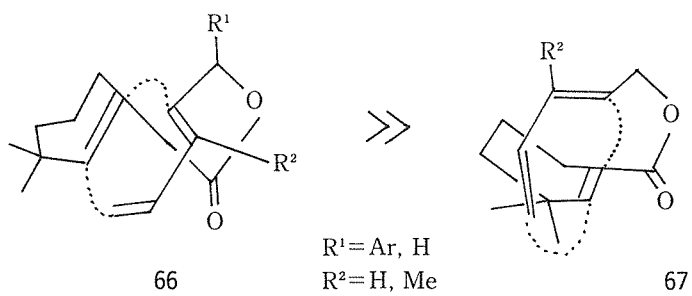
	49
$\text{R} = \text{H, Me}$ $\text{R}^1 = \text{H, Me, Et}$ $\text{R}^2 = \text{Me, Et, R}^3 = \text{H}$ $\text{R}^2\text{R}^3 = -(\text{CH}_2)_3-$	56~91%

第3章
第1節



第2節
3.2.1, 3.2.2





ベンゾピリリウム型 (68)

論文審査の結果の要旨

斎藤洋昭提出の論文は熱反応を鍵反応として抗生物質クアドロンおよびシッカニンの合成を試みた研究であり、つぎの3章からなっている。

第1章序論につづき、第2章ではクアドロンの基本炭素骨格を合成するためにエン反応を用いることを計画し、そのための基質として2,3,6,6a-テトラヒドロ-7a-(2-メチル-2-プロペニル)インデン-1,4(5H)-ジオンおよびその2,3の誘導体を合成し、その熱反応を行ったが複雑な生成物のみを与え、期待したエン反応生成物を分離するに至らなかった。つぎに分子内 Diels-Alder を利用してクアドロン骨格の構築を計画した。必要な基質を得るためにはガンマ位にアシル基をもつデルタラクトンを合成しなければならなかったが、良い一般的方法が知られていなかったため、その方法の開発を行った。すなわちアルファ位にメチン基をもつエステルのリチウムエノラートを α, β 不飽和ケトンに共役付加させ、それを同一フラスコ内でホルムアルデヒドと縮合させるとヒドロキシエステルが得られ、温和な条件でラクトン化して期待する γ -アシル- δ -ラクトンを得る一般的合成法を見出すことができた。使用するエステルとしてはエチレンジオ酢酸エステルが良好な結果を与えた。また(フェニルチオ)酢酸エステルをモノアルキル化し、同一フラスコ内で上記の反応を行い、つぎにラクトン化しても γ -アシル- δ -ラクトンが得られ、これらの含硫ラクトンから各種の γ -アシル- δ -ラクトンを導いた。

第3章では分子内 Diels-Alder 反応を利用した抗生物質シッカニンの合成を試みた。予定した鍵反応のジエン部分を得るために、オルシノールから5-メトキシ-7-メチル-2-ビニルベンゾ「2,3-b」-1,4-ピロンを効率良く合成することができたが、これとジエノフィル部分とを結合することに成功しなかった。また別途の様式の分子内 Diels-Alder も試みたが目的物は得られず、これらは遷移状態におけるひずみが大きいと考えられる。

以上、著者のクアドロンおよびシッカニンの熱反応による合成に関する研究は天然物化学に有用な知見を与えるものであり、このことは著者が独立して研究を行うの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。よって斎藤洋昭提出の論文は理学博士の学位論被として合格と認める。