

| | |
|---------|---|
| 氏名・(本籍) | おお うち あき ひ こ 大 内 秋 比 古 |
| 学位の種類 | 理 学 博 士 |
| 学位記番号 | 理博第 893 号 |
| 学位授与年月日 | 昭 和 59 年 11 月 28 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 | β -置換 δ -ラクトン類の合成研究と天然物合成への応用 |
| 論文審査委員 | (主査) 教 授 吉 越 昭 教 授 高 瀬 嘉 平 教 授 伊 東 徹 助 教 授 加 藤 紀 元 |

論 文 目 次

| | |
|-----------|---|
| Chapter 1 | Introduction |
| Chapter 2 | Synthesis of 3-Substituted δ -Lactones |
| Chapter 3 | Synthesis of Natural Products Possessing the δ -Lactone Moiety |
| Chapter 4 | Synthetic Approach to Anisatin |
| Chapter 5 | Conclusion |

論文内容要旨

第1章 序論

δ -ラクトン類は有機化合物の中でも基本的な構造に属し、天然物の骨格に含まれたり、合成の際のビルディングブロックとしても数多く用いられている。従って、 δ -ラクトン骨格への選択的な置換基の導入は重要な合成手段である。 δ -ラクトンの α 位への置換基の導入には数多くの一般的な方法があるにもかかわらず、その β 位への一般的な導入法は知られていない。そこで著者は 2-(フェニルチオ)-2-ペンテン-5-オリド 1 を重要な前駆体とする β -置換 δ -ラクトン類 2, 3, 4, 5 の一般的合成法を開発した(図 1)。

また、この手法を用い、 δ -ラクトン骨格を有する天然物、セコクリスピオリド 6 の合成、およびゲンチアチベチン 7, オリベリディン 8 の合成への応用を検討した。さらにアニサチン 9 の合成の際の重要中間体への利用をも検討した。

第2章 3-置換 δ -ラクトン類の合成

前駆体、2-(フェニルチオ)-2-ペンテン-5-オリド 1 からの 3-置換 δ -ラクトン 2, 3, 4, 5 への変換は図 2 に示したような方法によって行なった。すなわち、1 への Michael 付加により 10 を得たのち還元的脱離により 2 とする。10 をさらに酸化し、スルホキシド 11 としたのち、脱離により 3 を得る。また、11 の無水トリフルオロ酢酸による Pummerer 反応により 4 が得られ、条件によっては 5 が生成する。

1 の調製は図 3 に示したように行なった。

1 から 10 への変換は、 Me_2CuLi , Bu_2CuLi , $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}\cdot\text{CuI}$, $\text{NaCH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ を用いて行い、表 1 に示す収率で 10 を得た。

10 の脱硫により 2 を得る反応は Raney ニッケル W-4 を用いて行なった。R がビニル基の場合のみアセトンで失活した Raney ニッケルを用いて行い、それぞれ表 1 に示す収率で 2 を得ることができた。

10 をメタククロ過安息香酸(mCPBA)で酸化し、スルホキシド 11 としたのち、熱脱離によって 3 を得る反応は、すべて良い収率で進行し、表 1 に示す収率で 3 を得た。

さらに 11 より Pummerer 反応によって 4 を得る反応は表 1 に示した結果を与えた。Pummerer 反応の条件によっては 11 から 5 が得られ、R が Me, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2$ の場合については、それぞれ 59%, 16% の収率であった。

つぎに、 β,β -二置換体の合成を検討した。基質としては 12 を用い、 Me_2CuLi との反応性を調べたが、X にフェニルチオ基がある場合のみ反応が進行し、X が水素の場合には全く反応が進行しないことが判明した(表 2)。

最後に、化合物 13 への共役付加反応について調べた。その結果、1,4-付加体は全く得られず、1,6-付加物 14, 15 のみが得られた(図 4)。

第3章 δ -ラクトン構造を有する天然物の合成

まず1に対するベンジルおよび置換ベンジルマグネシウムブロミド16の1,4-付加について検討した結果を表3に示した。R₁およびR₃が共にメチル基の場合はパラ位で反応した18が主生成物であった。

この結果を図5のようにセコクリスピオリド6の合成に利用した。1より1,4-付加体19を得たのち、この α 位にメチル基を導入して20とした。これをmCPBAでスルホキシド20aとしたのち熱脱離を行うと、セコクリスピオリド6およびその異性体21が1:3の割合で得られた。

つぎにゲンチアチベチン7およびオリベリディン8の合成の検討を行なった。先に得られた22の α 位にアセチル基を導入し、mCPBAで酸化してスルホキシド24を得た。24から25への変換は進行しなかった(図6)。

第4章 アニサチン合成の検討

アニサチン合成については二つの方法を検討した。すなわち、分子内Diels-Alder反応を鍵反応とする方法、および β -ピネンから出発する方法である。

i) 分子内Diels-Alder反応を用いる方法

化合物38の分子内Diels-Alder反応を鍵反応とする合成ルートについて検討を行なった。化合物38の合成は図7に従って行なった。26のジアニオンにベンジルオキシメチルクロリドを反応させ27とした後、ケタール化を行い28とした。これを水素化アルミニウムリチウムで還元してアルコール29に変換し、ついでケトンの脱保護を行い30に導いた。30はテトラヒドロピラニル化により31とした。これに酢酸三級ブチルリチウムエノラートを作用させ、塩酸で処理すると、32が得られた。32は環化により δ -ラクトン33に変換された。33の脱水により得られる34から、ジイソブチルアルミニウムヒドリド還元により、ラクツール35へと導き、ついでWittig反応で36を得た。36の水酸基を臭素に変換して37としたのち、これから導かれるGrignard試薬と酸クロリドとの反応により、合成中間体38を得た。

38の分子内Diels-Alder反応による39への変換は、表4に示した各種条件によっても進行しなかった。

ii) β -ピネンから出発する合成の試み

つぎに β -ピネンを用いた光学活性体の合成について検討した。図8に合成ルートを示したが、これは β -ピネン40より41へと変換し、ついでジアゾケトン42を経て分子内シクロプロパン化により43とする。43の開裂および環縮小により44とし、9へと導く方法である。

まず図9に示した方法により合成を開始した。(+)ヌートカトン合成の際に β -ピネンより合成された45をアルドール反応および四員環開裂を同時に行い41とした。脱塩化水素を行い46とし、ジオール47を経てケトン48へと導いた。しかし、48からカルボン酸49への変換はいずれも進行しなかった。

そこで次に図10に示したルートを検討した。すなわち、41をケタール化して50としたのち、脱

塩化水素、および酸化により51を經由してジオール52, 53へと導いた。しかし、54から56への変換は進行しなかった。

第5章 結 語

以上述べたように、 β -置換 δ -ラクトン類の一般合成法を開発し、それを各種天然物の合成に応用し、またその可能性を検討することを行なった。

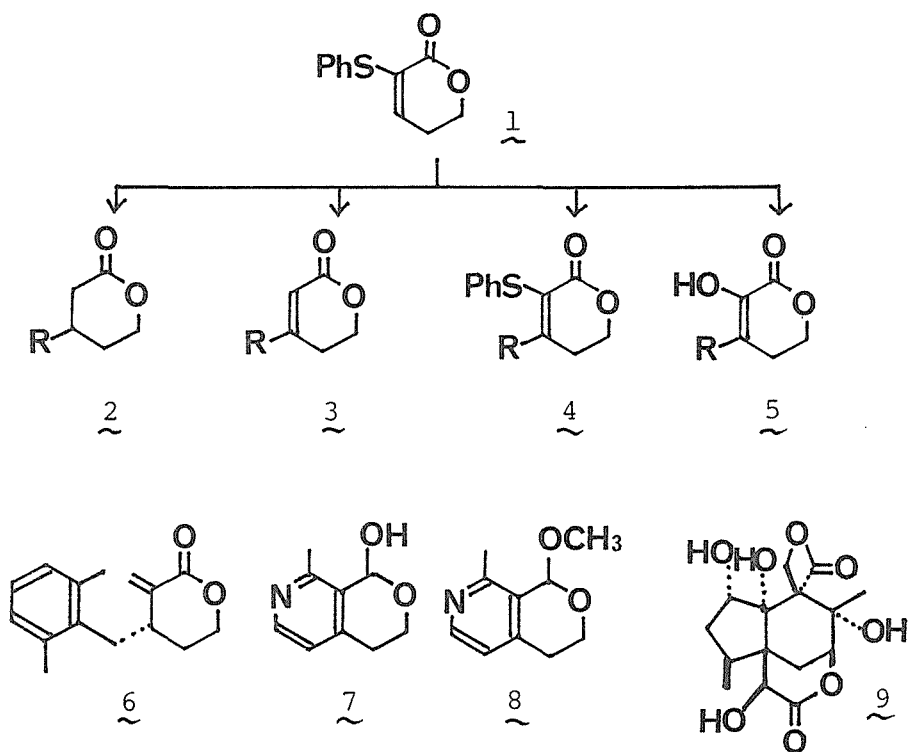


図 1

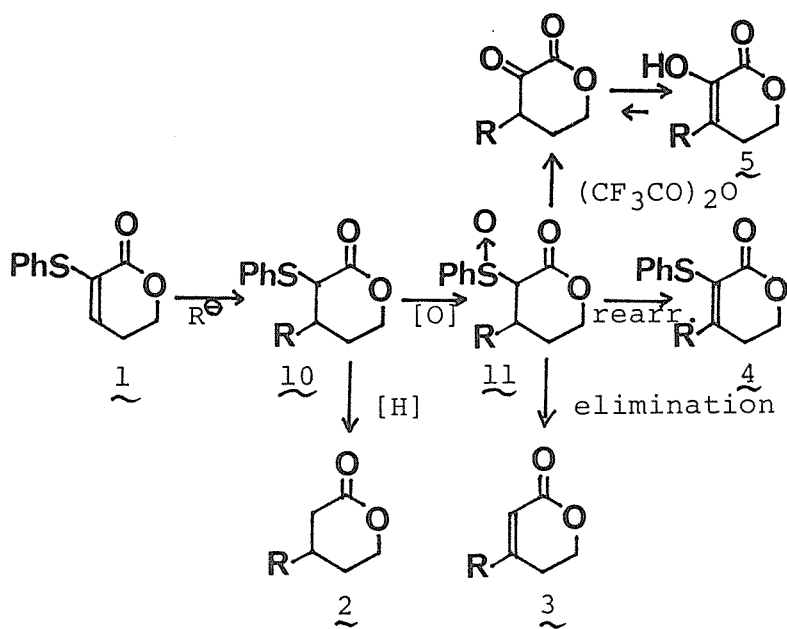


図 2

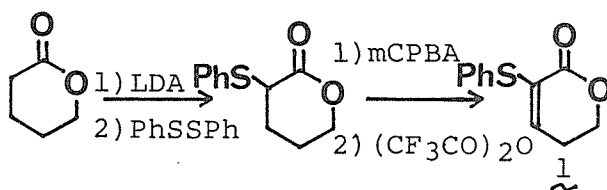


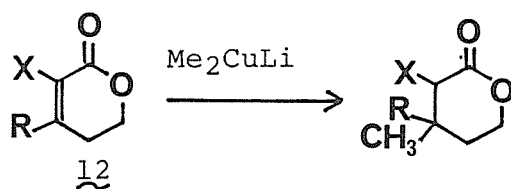
図 3

表1 2-(フェニルチオ)-2-ペンテン-5-オリド(1)を用いた反応

| R | 収 率 (%) | | | | |
|-------------------------------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| | <u>10</u> | <u>2</u> | <u>3</u> | <u>4</u> | <u>5</u> |
| Me | 91 | 74 | 72 | 52 | 59 |
| Bu | 80 | 76 | 79 | 49 | — |
| CH=CH ₂ | 82 | 42* | 73 | 10 | — |
| CH(CO ₂ Me) ₂ | 73 | 56 | 80 | 0 | 16 |

*アセトンで失活した Raney ニッケルを用いた

表2 β,β -二置換 δ -ラクトン合成の検討



| R | X | 収率(%) | 12の回収(%) |
|----|-----|-------|----------|
| Me | H | 0 | 91 |
| Me | PhS | 32 | 38 |
| Bu | H | 0 | 96 |
| Bu | PhS | 24 | 39 |

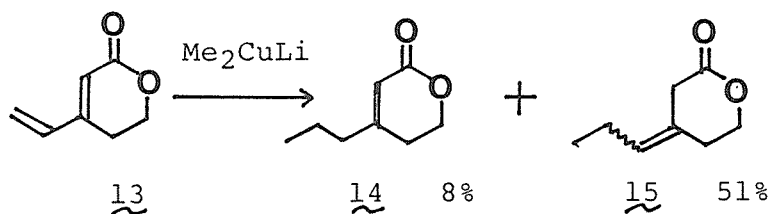
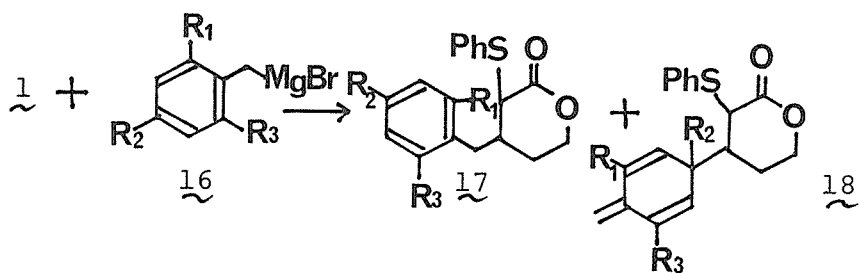


図 4

表3 2-(フェニルチオ)-2-ペンテン-5-オリド(1)と各種ベンジルマグネシウムプロミド(16)との反応



| R ₁ | R ₂ | R ₃ | 収率 (%) | | 17の回収 |
|----------------|----------------|----------------|--------|----|-------|
| | | | 17 | 18 | |
| H | H | H | 82 | 0 | 16 |
| Me | H | H | 62 | 0 | 16 |
| Me | H | Me | 34 | 65 | 0 |
| Me | Me | Me | 6 | 10 | 75 |

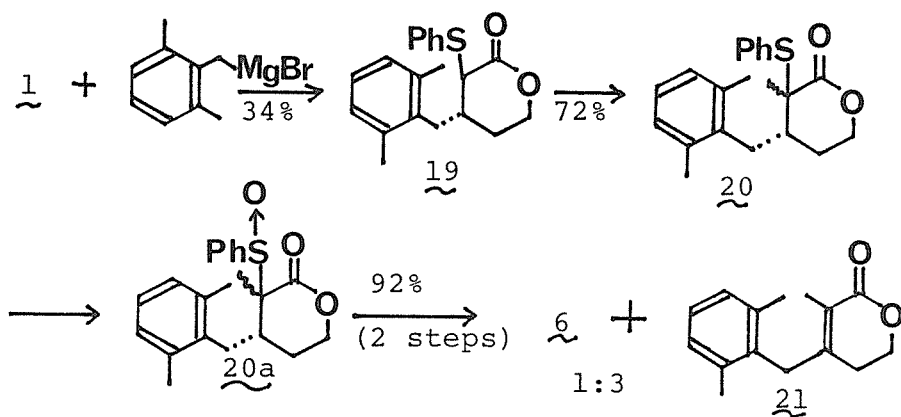


图 5

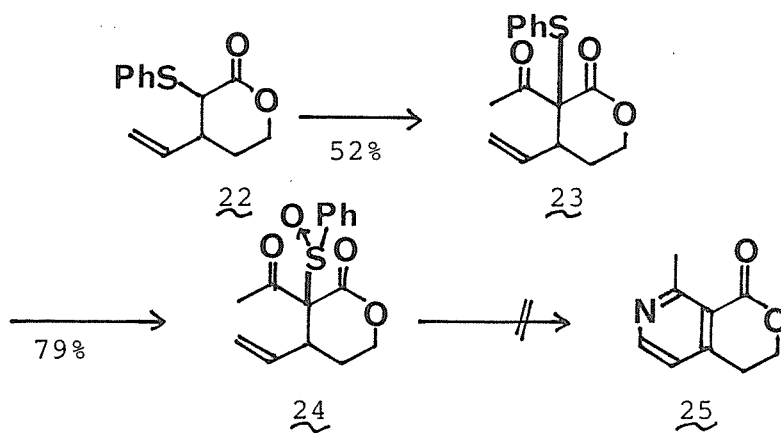


图 6

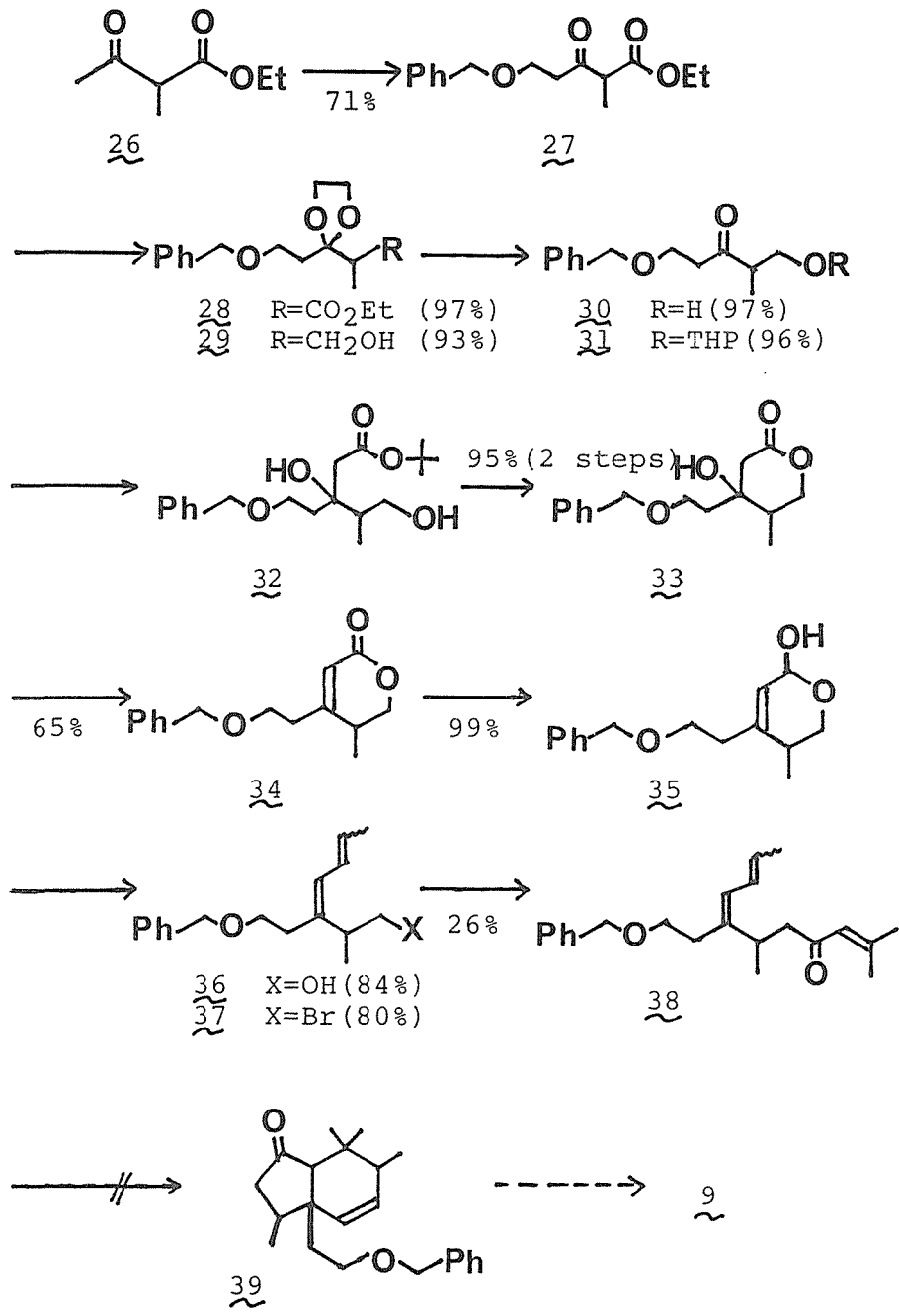


图 7

表 4 分子内 Diels-Alder 反応の検討

| 溶 媒 | 触 媒 | 反 応 条 件 | 結 果 |
|---------------------------------|------------------------------------|---------------|---------------------|
| Et ₂ O | — | reflux, 24h | 原料回収 (98%) |
| THF | — | reflux, 24h | polymer |
| PhH | — | reflux, 14.5h | 原料回収 (99%) |
| Xylene | — | reflux, 66h | polymer, 原料回収 (88%) |
| CH ₂ Cl ₂ | BF ₃ ·Et ₂ O | rt, 14h | polymer |
| CH ₂ Cl ₂ | AlCl ₃ | rt, 13.5h | polymer |
| CH ₂ Cl ₂ | Et ₂ AlCl | rt, 14.25h | 原料回収 |
| CH ₂ Cl ₂ | Et ₂ AlCl | reflux, 70.5h | polymer |

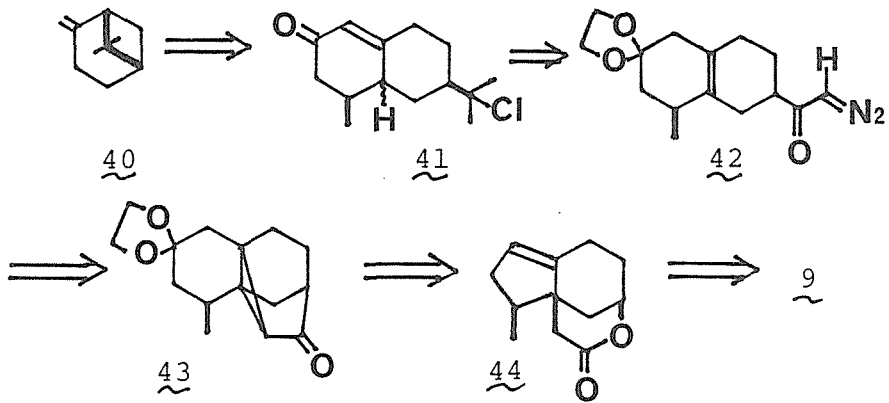


図 8

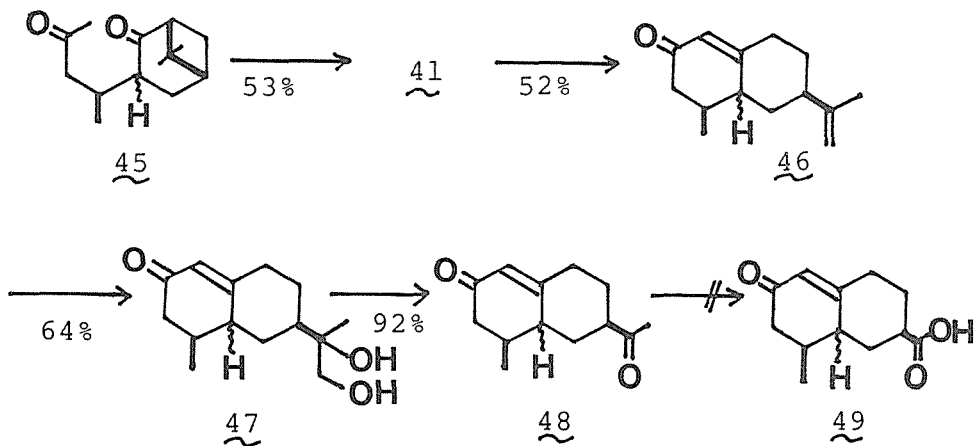


図 9

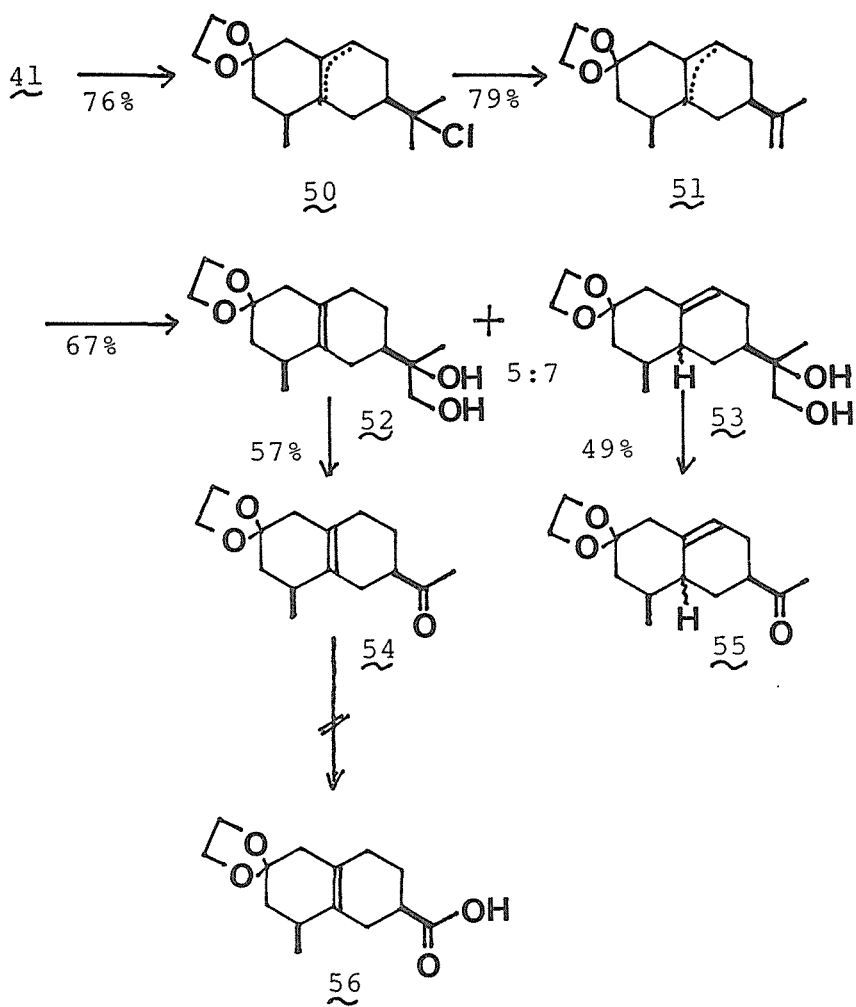


图 10

論文審査の結果の要旨

デルタラクトンは有機化合物の基本的構造の一つであって、天然有機化合物の部分構造としてもしばしば見出されるばかりでなく、それから種々の有機化合物を誘導できるので、有機合成化学においては中間体としての応用性が広い。これと関連して、デルタラクトンに選択的に置換基を導入する方法が重要となってくる。デルタラクトンのアルファ位へ置換基を導入するには種々の方法が知られているが、本論文では、良い方法が知られていないベータ位への置換基導入法を研究し、新 Michael 受容体、2-(フェニルチオ)-2-ペンテン-5-オリドを使用することによって種々のベータ置換基をもつデルタラクトンの一般的合成法を確立している。すなわち上記の化合物に対する炭素求核剤(リチウムジアルキルクプラート、リチウムジビニルクプラート、マロン酸エステルアニオン等)の共役付加が基本的反応であって、共役付加体からベータ置換されたデルタラクトン、共役不飽和デルタラクトン、アルファ位にフェニルチオ基をもつ共役不飽和デルタラクトン、アルファヒドロキシ共役不飽和デルタラクトンなどへと誘導できることを実証した。またベンジル型 Grignard 試薬との反応も検討し、試薬のベンジル位の立体障害が大きいときは、いわゆる異常付加体をあたえるが、付加体は予想したような芳香族化したものではなく、交さ共役したメチレンシクロヘキサジエンであることを明らかにした。この反応の天然物合成への応用として、天然デルタラクトンであるセコクリスピオリドの合成も行った。

天然のデルタラクトンの一つであるアニサチンは、その顕著な生理活性で注目されるテルペノイドであるが、その合成研究も行った。アプローチの一つは分子内 Diels-Alder 反応を鍵段階として基本炭素骨格を立体選択的に構築しようとするものであるが、期待した分子内付加は起きなかった。一方、光学活性なアニサチンの合成をベータピネンから合成する試みも行っている。これはベータピネンの酸化で得られるノピノンに 4-オキソ-2-ペンチル基を導入したのちにシクロブタン環開裂-アルドール閉環を行い、5-デメチルヌートカトンとし、さらにその官能基の変換を経てアニサチンへ導く方法である。しかし、ノルヌートカトンのイソプロペニル基の予定された変換が成功しなかった。

以上の結果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もので、よって大内秋比古の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。