

氏名・(本籍)	バルール・ザイエド・ Bahlul Zayed Sh. Awen	アウエン
学位の種類	博 士 (理 学)	
学位記番号	理博第1315号	
学位授与年月日	平成5年3月25日	
学位授与の要件	学位規則第4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	Synthetic Study of Natural Products Using (1 <i>R</i> , 5 <i>S</i>) - (+) -Nopinone as a Chiral Source ((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i>) - (+) -ノピノンを不斉源とする天然物の 合成研究)	
論文審査委員	(主査) 教授 原田 宣之	教授 山本 嘉則 教授 平間 正博 助教授 加藤 紀元

論 文 目 次

第1章 序論

第2章 (1*R*) - 4 - アルキルノピノン類の合成とシクロブタン環開環

第1節 *gem*-ジメチル橋とトランスの (1*R*) - 4 - アルキルノピノン類の合成

第2節 (1*R*) - 4, 4 - ジアルキルノピノン類の合成

第3節 *gem*-ジメチル橋とシスの (1*R*) - 4 - アルキルノピノン類の合成

第4節 シクロブタン環開環

第5節 (+) - エレマン - 8 β, 12 - オリドの合成

第3章 (1*R*, 5*S*) - 4 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 3 - (フェニルスルホニル) ビシクロ [3. 1. 1] ヘプト - 3 - エン - 2 - オンの環外立体制御によるアルキル化と (-) - カンションAの合成

第1節 (1*R*, 5*S*) - 4 - エチル - 6, 6 - ジメチル - 3 - (フェニルスルホニル) ビシク

ロ [3. 1. 1] ヘプト-3-エン-2-オンの環外立体制御によるアルキル化

第2節 (-)-カンションAの合成

第4章 (1*R*)-(+)-ノピノンから(1*S*)-4,4-ジアルキル-6,6-ジメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-エン-2-オン類の効率的合成と不斉合成に適したキラルビルディングブロックの合成

第1節 合成スキーム

第2節 (+)-アポベルベノンを経由する(-)-ベルベノンおよびそのC(4)アルキル同族体の合成

第3節 (1*S*)-4-アルキル-6,6-ジメチル-3-(フェニルチオ)ビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-エン-2-オン類合成への応用

第4節 (1*S*)-4-アルキル-4,6,6-トリメチルビシクロ [3. 1. 1] ヘプト-3-エン-2-オン類の合成とマイクロブタン環開環

論文内容要旨

第1章 序論

容易に入手可能なモノテルペンを不斉源とする天然物合成の一環として、著者は(1*R*, 5*S*)- α -ピノン(1)を不斉源として選び、1の不斉合成における有用性を検討した。この背景は、1の持つシクロブタン環の開環では、生成物がラセミ化することが知られていたが、最近、著者の研究室では三フッ化ホウ素を用いる反応条件が光学純度を損なうことなく開環生成物を与えることを見いだしたことにある。そこで1から天然物合成に適した各種誘導体を合成すること、次に、これらのシクロブタン環開環により不斉合成に必要なビルディングブロックを合成すること、最後にこれらを用いて天然物の効率的合成を行い、不斉合成の分野における1の有用性を実証した。

第2章 <第1節>

1のフェニルスルフィニル化により2を合成し、次に2のpummerer反応と過酸酸化により3を経由してスルホン4を導いた。4は各種のGrignard試薬による1,4-付加により、*gem*-ジメチル橋とトランスに置換基が導入された5を与えた。これは4と求核試薬の反応では、試薬が立体障害の少ない*gem*-ジメチル橋と逆の面から攻撃する、ピナン化合物に特徴的な反応性を利用したものである。5は脱スルホン化により6を与えた。(図1)

<第2節>

3と臭化メチルマグネシウムにより1,4-付加体7を合成し、7のPummerer反応と過酸酸化により8を導いた。8の各種Grignard試薬による1,4-付加反応は9を与え、9の脱スルホン化により4,4-ジアルキルノピン10を合成した。(図2)

<第3節>

第1節では4- α -アルキルノピノンの合成について述べたが、この節では4位置換基の立体化学が逆の4- β -アルキルノピノンの合成を検討した。これにはベルベノン同族体の接触還元が効果的で、11は好収率で12を与えた。さらに、側鎖部に二重結合を持つ11の同族体を合成し、共役エノン系の選択的還元についても検討を加えた。(図3)

<第4節>

前節までに得られた4-モノ(6および12)、および4,4-ジ置換ノピン体10のシクロブタン環の開環を検討した。これには無水酢酸中、酢酸亜鉛の存在下に三フッ化ホウ素を用いた。その結果、6および12は各々13および14、15および16の混合物を与えた。また、10は17を単一生成物として与えた。この結果、この開環反応はアルキルノピン体の置換度および置換基の立体配位に依存することが判り、これはシクロブタン環開環の際に生成するイソプロピルカチオンに対する脱プロトンとアセトキシイオンの攻撃の競争反応が、隣接の置換基の立体障害で制御されたものと理解される。(図4)

<第5節>

前節で得られた17 ($R=CH=CH_2$) を用いて天然物の光学活性体合成を行った。標的化合物はエレマン-8 β , 12-オリド (18) で、この天然物の光学活性体の全合成に初めて成功した。この全合成は酢酸残基の位置および立体選択的導入、 γ -ラクトン環の構築と α -メチレン- γ -ラクトン体への誘導を含む高立体選択的な6段階合成で完結した。(図5)

第3章 <第1節>

この節では前述のピナン系化合物に特徴的な反応性を利用することにより、環外立体制御による環側鎖のキラル発現について検討した。ノピノンから数段階で得られるスルホン19のアルキル化を検討したところ、炭酸カリウムを塩基として用いてアセトニトリル中で加熱するとアルキル化は位置選択的に γ 位でおこり、しかも立体選択的に *R*-配置の20を主生成物として与えた。さらに、この反応では少量の炭酸セシウムを添加することにより室温で反応が進行することを見いだすとともに、その立体選択性が著しく改善されることを見いだした。この反応はトランス-エチリデン基をもつエノレート22に求電子試薬が *gem*-ジメチル橋と逆面から攻撃する機構で説明される。(表1)(図6)

<第2節>

前節で得られた20 ($R=CH_2CH=CH_2$) を用いて漢方薬のカンショウコウの成分である (-) -カンション A (23) の高立体選択的合成を行った。この合成は十段階で完成されたが、この中には共役エノンに対するジメチル銅酸リチウムの位置および立体選択的付加による24の合成、三環性エノン25の合成とシクロブタン環開環による二環性エノールアセテート26への誘導および側鎖部のイソプロベニル基からイソプロピルアルコール基への変換が含まれる。(図7)

第4章 <第1節および第2節>

標的天然物の絶対構造の立場から、不斉合成に適した中間体を得る目的で、第二章で合成した17およびその前駆体18の鏡像体合成を検討した。(+) -ノピノン(1)のフェニルセレネニル化により27を導き、続いてセレノキシドのシン-脱離により (+) -アポベルベノン (28) を好収率で得た。28とアルキルリチウムの1, 2-付加はアリルアルコール類29を与え、ピリジニウムクロクロメートの酸化的転位反応により30を好収率で与えた。(図8)

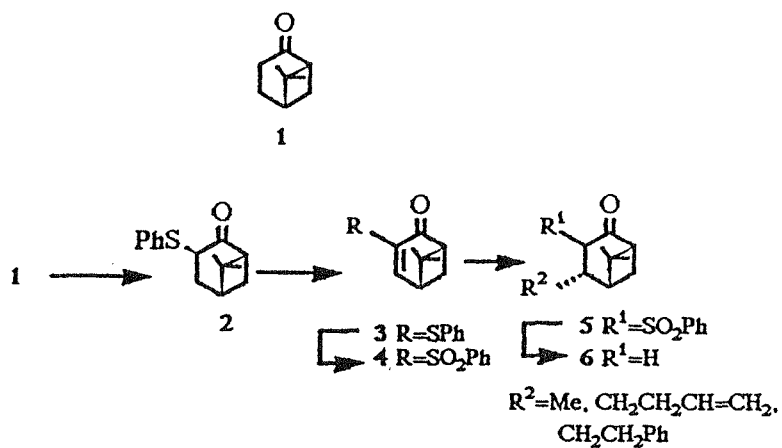
<第3節>

先に合成した3から出発し、前節で用いたアルキルリチウムの1, 2-付加とピリジニウムクロクロメートの酸化的転位により31を中程度の収率で合成することができた。31は第3章で述べた合成の鏡像体合成に有用な化合物である。(図9)

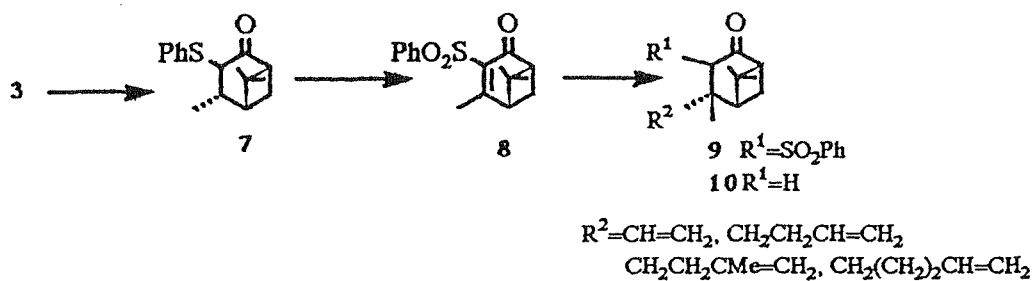
<第4節>

第2節で合成した30から出発し、第2章で用いた Grignard 試薬の1, 4付加、続いてシクロブタン環の開環を行い目的のエノールアセテート体32を導いた。32はキラルビルディングブロッ

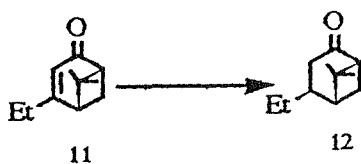
クとして不斉合成に利用されることが期待される。一方, 32 ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}=\text{CH}_2$) の合成は (-) - β -エレメン (33) および (-) -エレマン-8 α , 12-オリド (34) の形式的全合成を意味する。(図10)



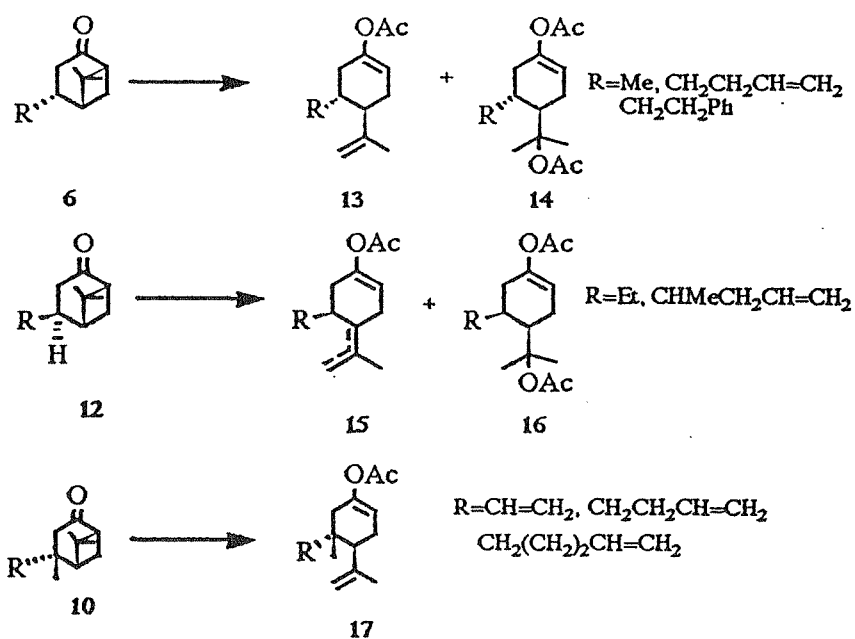
(图 1)



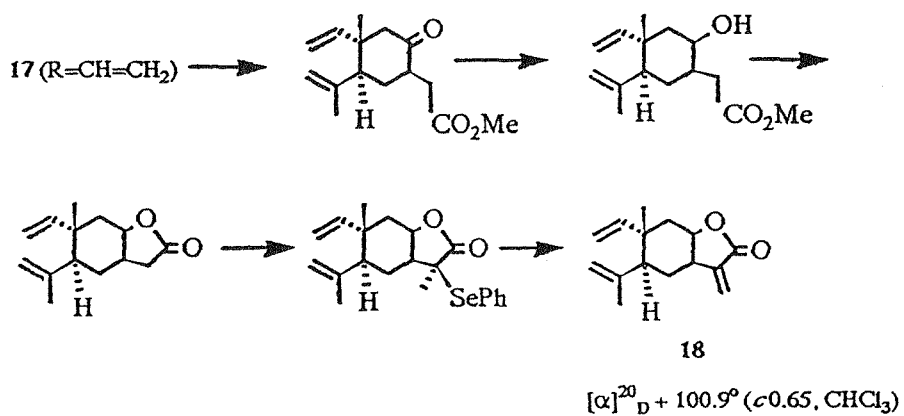
(图 2)



(图 3)



(图 4)



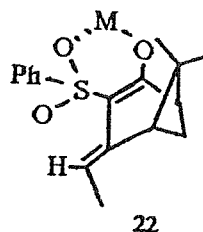
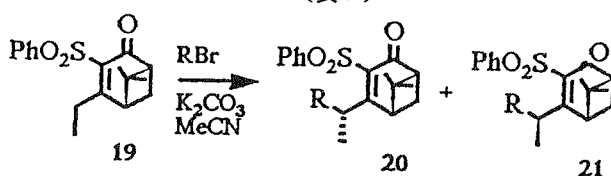
(图 5)

$\frac{R-Br}{R}$	yield, % and ratio	
	20+21	20/21
CH ₂ CH=CH ₂	68	10 : 1 (20 : 1) ^a
CH ₂ CH=CMe ₂	62	7 : 1 (12 : 1)
CH ₂ C≡CH	60	13 : 1
CH ₂ Ph	87	18 : 1
CH ₂ CO ₂ Me	65 ^b	—

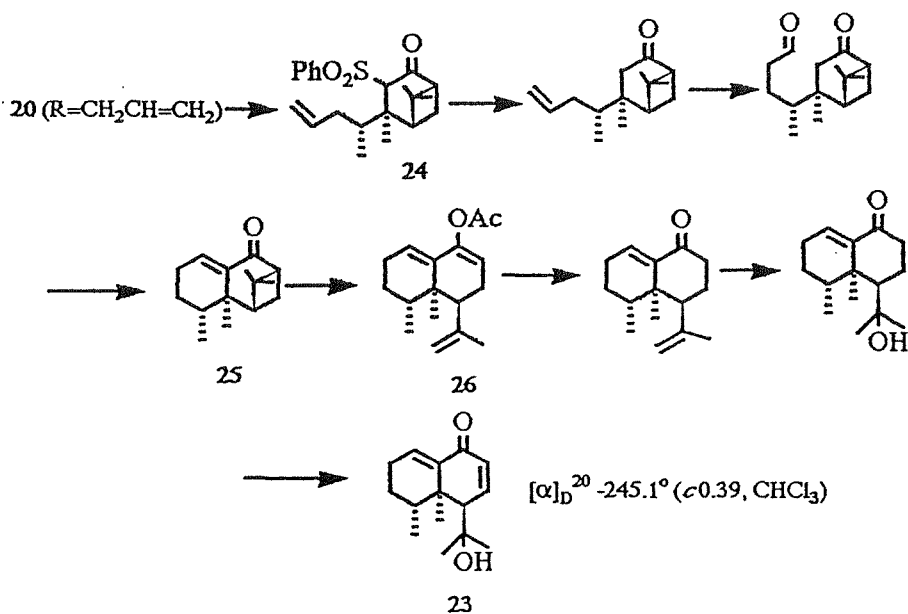
a) Ratio obtained under the conditions of K₂CO₃-Cs₂CO₃ (9 : 1)

b) A single product (20, R = CH₂CO₂Me)

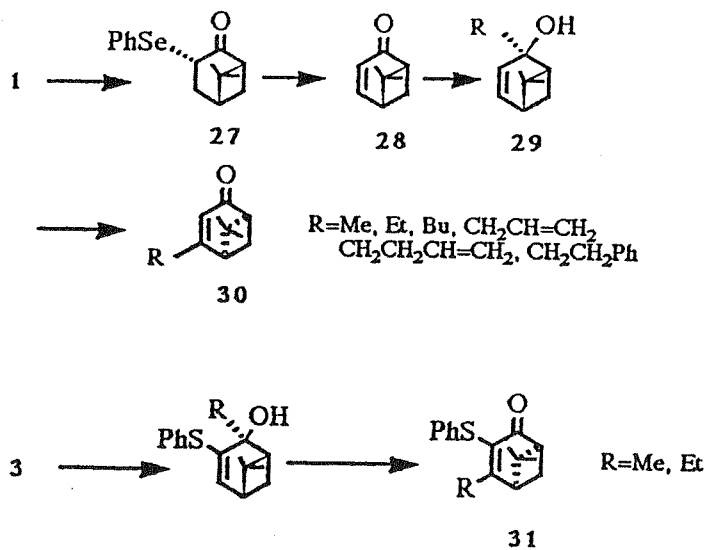
(表 1)



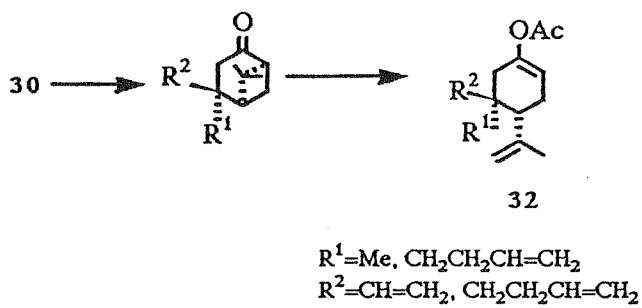
(图 6)



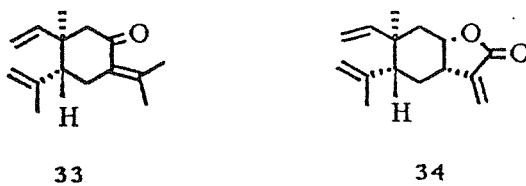
(图 7)



(图 8)



(图 9)



(图 10)

論文審査の結果の要旨

Bahlul Zayed Sh. Awen の提出の論文は、天然物の不斉合成の一環として、容易に入手できる (+) -ノピノンから種々の有用合成中間体を合成し、これらを用いて二、三のエレマンおよびナルドシナン型セスキテルペンの合成を研究したものである。この研究の特色は、構造上の特殊性から不斉合成への利用に限界があった (+) -ノピノンから、三フッ化ホウ素を用いる位置および立体選択的シクロブタン環開環により、光学純度を損なうことなく、種々のシクロヘキサン型合成中間体を導くこと、この際、天然物の持つ絶対構造の立場から、上述の合成中間体の鏡像体も同一不斉源から求めるものであり、不斉源としての (+) -ノピノンの有用性を実証したものである。本論文は序論に続いて三つの章からなっている。

第二章では、ノピノンの C(4)位に置換基を導入する一般的合成法を確立し、これを用いて *gem*-ジメチル橋とシスおよびトランスの置換基を持つ (1*R*)-4-アルキルノピノン類の立体選択的合成、および (1*R*)-4-, 4-ジアルキルノピノン類の効率的合成を行った。次にこれら誘導体のシクロブタン環開環を行い、置換基の立体配位およびその置換度と開環成績体の関係を検討し、その反応機構を考察した。また、生成物の一つである (4*S*, 5*S*)-1-アセトキシ-4-イソプロペニル-5-メチル-5-ビニル-1-シクロヘキサノンから出発し、(+)-エレマン-8β, 12-オリドの合成に成功した。

第三章では、ピナン系化合物に特有な反応性を巧みに利用して、これまで未検討の、環外立体制御による環側鎖のキラル発現の開環に成功したことを述べている。すなわち、(+)-ノピノンから導かれる (1*R*, 5*S*)-4-エチル-6-, 6-ジメチル-3-(フェニルスルホニル)ピシクロ[3.1.1]ヘプト-3-エン-2-オンと臭化アルキルとの反応は、環外立体制御により環側鎖(エチル基)のα位で*R*配位を持つアルキル化体を選択的に与えた。この反応を詳細に検討し、その機構と一般性を考察した。またこの反応を利用して、漢方薬のカンショウコウの成分である(-)-カンションAの高選択的合成に成功した。

第四章では、天然物の持つ絶対構造の立場から、(+)-ノピノンを同一不斉源として、第二章で合成した各種合成中間体の鏡像合成を行った。これには、(+)-アポベルベノンの効率的合成と、これに続くアルキルリチウムの1-, 2-付加および酸化的転位反応が含まれ、この結果(1*S*)-4-アルキル-および(1*S*)-4-, 4-ジアルキルノピノン類、およびこれらのシクロブタン環開環体の合成に成功した。この中には各種エレmanoイドの形式的合成を意味する化合物も含まれている。

これらの研究成果は、本人が独立して研究を行うに必要な高度の研究能力と学識を持つことを示すものであり、よって、Bahlul Zayed Sh. Awen 提出の論文は博士(理学)として合格と認める。