

	いとうのぶひこ
氏名	伊藤信彦
授与学位	博士(工学)
学位授与年月日	平成9年3月25日
学位授与の根拠法規	学位規則第4条第1項
研究科、専攻の名称	東北大学大学院工学研究科(博士課程) 生物工学専攻
学位論文題目	イソホロンの反応とカロチノイド代謝産物の合成に関する研究
指導教官	東北大学教授 加藤 紀元
論文審査委員	主査 東北大学教授 加藤 紀元 東北大学教授 宮野 壮太郎 東北大学教授 井上 祥雄

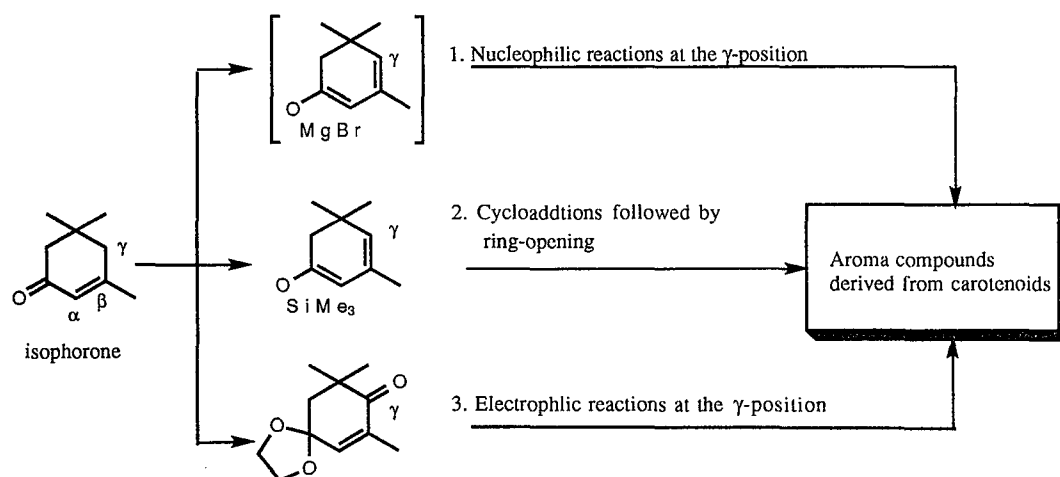
## 論文内容要旨

本論文は6章から構成され、第1章序論では香料としてのカロチノイド代謝産物、イソホロンを出発原料とするカロチノイド代謝産物の合成計画について述べた。

植物の花、果実、葉等には強い特徴的な香気を有するものが多く、昔からそのままあるいは抽出等の加工処理をして広く香料として使用されてきた。香料のほとんどは多数の異なった香気を有する有機化合物から成り立っており、それらが一定のバランスで存在することにより香気が発現されてくる。

カロチノイド代謝産物はカロチノイドの不飽和結合の開裂を伴う代謝(酸化)により生成すると考えられている。カロチノイド代謝産物の中でトリメチルシクロヘキサン環のC-1位に酸素官能基を有する化合物は天然精油等に多種にわたり存在し、香气的に強い芳香を有するものが多く、香料として優れた特性を持っている。しかし、天然には微量成分としてしか存在しない為、有機合成による経済的な取得法に関心が持たれている。

イソホロン(3,5,5-トリメチル-2-シクロヘキセノン)はカロチノイド代謝産物の最小単位の構造を持ち、工業的に安価に入手可能な化合物である(Scheme-1)。トリメチルシクロヘキサン環のC-1位に酸素官能基を



有するその特徴的な構造から、 $\gamma$ -位において炭素-炭素結合が形成されれば、容易に目的物であるC-1位に

酸素官能基を有するカロチノイド代謝産物に誘導が可能となる。

イソホロンからカロチノイド代謝産物の合成法として (1) イソホロンから誘導されるジエノレートアニオンの求核反応を利用する $\gamma$ 位での炭素-炭素形成反応を利用する方法、(2) イソホロンから誘導されるジエノレートの $\gamma$ 位での環状付加反応、それに続く開環反応を利用する方法、(3) イソホロンから誘導されるオキシホロンの求電子反応を利用する $\gamma$ 位での炭素-炭素形成を利用する方法に大別した。

第2章では環状直線系ジエノレートと $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物との反応によるビシクロ[2.2.2]オクタン誘導体の形成、C13カロチノイド代謝産物の合成への応用について述べた。

イソホロンに代表される環状 $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン類の反応性を明らかにする目的で、それらから誘導される直線系ジエノレートアニオンをとりあげ、各種求電子試薬との反応を検討した。その結果、アルキルハライド、アルデヒドとの反応では $\alpha$ 位で結合した反応生成物が独占的に得られたが、 $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物、あるいはその関連化合物を用いた時は $\gamma$ 位との結合関係をもつ、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格を持つ環状付加物が高い立体選択性(エンド体>93%)で得られることが明らかとなった。またその環状付加物の生成機構がMichael-Aldol反応による段階的なものではなく、Diels-Alder反応による協奏的プロセスで進行する可能性を説明づけた。

次に直線系ジエノレートアニオンから誘導されるシリルエーテルと、 $\beta$ 位に脱離基を有する $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物との反応を検討した。その結果、 $\text{AlCl}_3$ 存在下、反応は進行し $\gamma$ 位での反応成績体(見かけ上付加脱離物)が得られた。反応時間を短縮すると、ビシクロ[2.2.2]オクタン骨格をもつ化合物が中間体として得られ、またこの中間体と $\text{AlCl}_3$ との反応で付加脱離物が得られた。このことから上述の反応成績体は $\gamma$ 位でのMichael付加後、 $\beta$ 脱離して生成するのではなく、Diels-Alder反応による環状付加後、開環を伴う $\beta$ 脱離により生成することが明らかになった。なお脱離基を持たない単純な $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物との反応では臭化亜鉛の存在下、対応する環状付加物を得られた。

さらにそれぞれ得られた環状付加物からのC<sub>13</sub>カロチノイド代謝産物への変換を検討し、3-オキシ- $\alpha$ -イオノン1、ブルメノール-C 2、オキサビシクロ[4.4.0]デカノン3の合成に成功した(Figure-1)。

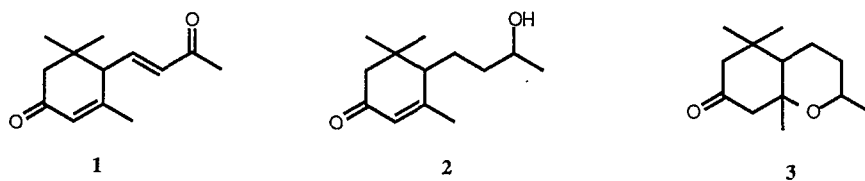


Figure 1

第3章では金属フタロシアニンならびにポルフィリンを用いた $\beta, \gamma$ -不飽和ケトンの酸素酸化、実用的なオキシホロンの合成について述べた。

イソホロンの $\gamma$ 位の求電子反応を検討するため、イソホロンの $\beta$ -イソホロン4への異性化、および $\beta$ -イソホロンの酸素酸化によるオキシホロン(3,5,5-トリメチル-2-シクロヘキセン-1,4-ジオン)5の合成をとりあ

げた(Figure-2)。その結果、異性化反応ではイミダゾリンが、また酸化反応では金属フタロシアニンならびにポルフィリンが触媒活性を示した。酸化反応では特にポルフィリンマンガン(II)または(III)が高い触媒活性(ターンオーバー数=12500)を有することが判った。また同触媒は $\beta$ -イソホロン以外の直鎖の $\beta, \gamma$ -不飽和ケトンに対しても活性を示し、低収率ながら対応するエンジオンを与えるものの基質特異性があることが推測された。



Figure 2

さらにこれらの結果をもとに酸化反応機構を推定し、系内に生成したジエノレートアニオンが酸素に対し不活性なマンガン(III)を活性なマンガン(II)に1電子還元する工程が鍵反応であることを説明づけた。

第4章ではカロチノイド代謝産物、メガスチグマトリエノン同族体の合成について述べた。

オキシホロンの1位のカルボニル基を保護し、残りの4位カルボニル基を手がかりとした、オキシホロンアセタールの $\gamma$ 位の求電子反応を利用したカロチノイド代謝産物の合成をとりあげた。その結果、アルキルリチウムとの反応で得られる3級アルコールをブロム化させた後、DBUを用いると1,4-共役脱臭化水素反応が進行し、4位にエキソ二重結合を有する共役ジエンを得ることに成功した。またこの反応を利用し4位に

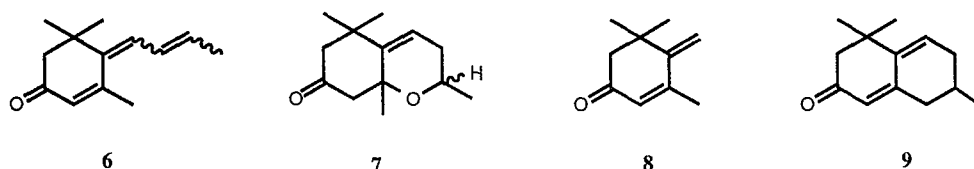
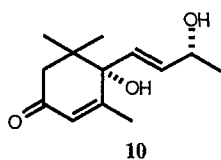


Figure 3

エキソ二重結合を有するカロチノイド代謝産物であるメガスチグマトリエノン6、また更に閉環反応を経由してオキサビシクロ[4.4.0]デセノン7を合成した(Figure-3)。なお、基質によっては1つの反応フラスコ中でブロム化と脱臭化水素反応を同時に行い、対応するジエンを得ることができた。この反応を利用して4-メチレン-3,5,5-トリメチル-2-シクロヘキセノン8、テトラヒドロ-2(6H)-ナフタレノン9を合成した。

第5章では(±)-ブルメノール-Aの合成について述べた。

1-ブチン-3-オールのGrignard試薬置換物とオキシホロンアセタールの反応で得られるcis-アセチレンアルコールの側鎖の水酸基をアセチル化した後、三重結合を水素還元し(Z)-体を得た。次に(Z)-二重結合の光異性化反応で(E)-二重結合が得られることを見出した。この反応はジ- $\pi$ -メタン転移に類似したシクロプロピルアルキルラジカルを経由する機構で説明づけられ、(±)-ブルメノール-A10の合成にうまく適用された(Figure-4)。



**Figure 4**

第6章は総括とした。本研究により、イソホロンからC-1位に酸素官能基を有するカロチノイド代謝産物の実用的で優れた合成が可能となった。また、その中で見出された反応は香料を含む複雑な天然物合成、不斉合成への分野への展開に期待できる。

天然物中に見出されるカロチノイド代謝産物は、微量ではあるが香料として優れた特性を持っているだけでなく抗菌性、生分解性、抗変異原性、生理活性等、機能性分野で注目されており、合成に関する報告も多い。それにも関わらず、商業的段階に到達するものは数少なく、今後、安価なカロチノイド代謝産物の合成法の開発が期待される。

## 審査結果の要旨

生体内でカロチノイド類の代謝により生成する、いわゆるカロチノイド代謝産物は、2-アルキル置換1,1,3-トリメチルシクロヘキサンを母核あるいは部分骨格とする炭素数9、10、13からなる精油成分である。これらの多くは独特な香気を持つが自然界には微量成分の場合が多く、香料としてのニーズを賄うためには有機合成による経済的な供給が必要となる。本論文は多量で安価に得られるイソホロン(3,5,5-トリメチル-2-シクロヘキセン)から出発して、香料として有用なカロチノイド代謝産物の、工業的合成を目的とした効率的合成の研究成果を纏めたもので、全文6章よりなる。

第1章は序論である。

第2章ではイソホロンの持つ共役エノンの塩基よる共役ジエノレートの発現とその位置選択性を論じ、次に環内直線系ジエノレートおよび対応するシリルジエノールエーテルが種々の不飽和共役アルデヒドおよびエステル類とDiels-Alder型反応で進行することを証明し、有機合成の一素反応として位置づけると共に、生成するピシクロ[2.2.2]オクタン類の開環を利用して、香料として有用なブルメノール C、2-オキサピシクロ[4.4.0]デカノン類などを効率的に合成したことを述べている。

第3章では、次章の出発物質として用いるオキシホロンの工業的合成を意図して、イソホロンからβ-イソホロンの実質的異性化法を見だし、後者の金属フタロシアニンおよびポルフィリンを触媒とする酸素酸化を広く検討し、TPP-Mn(III)Clを用いた際にターンオーバー12,500でほぼ定量的にオキシホロン合成に成功したことを、その反応機構と共に明らかにしている。

第4章では、オキシホロンと種々のアルキル金属との位置選択的1,2-付加体を合成し、これから出発して香料として有用なメガスチグマトリエノン類および2-オキサピシクロ[4.4.0]デセノン類の実質的合成を述べている。この中には有機合成の一素反応として1,4-共役脱臭化水素反応による共役ジエン形成法を確立し、また5種の異性体からなるメガスチグマトリエノンの詳細な分析と評価を行っている。

第5章では前章の方法の応用として、1-ブチン-3-オールのアセチリドによる1,2-付加体から出発したブルメノール Aの実質的合成法について述べている。この合成で用いられるトランス二重結合のシス体への光異性化反応が、増感剤の無い条件下で起こる興味ある事実を見出し、この反応がシクロプロピルメチルラジカルを経由する機構を提唱している。

第6章は総括である。

以上要するに本論文は、イソホロンから出発する有用なカロチノイド代謝産物の合成を、有機合成化学の立場から有効な手段を開発すると共に、実用的合成法の確立までを示したもので、有機合成化学および香料化学の発展に寄与するところが少なくない。

よって本論文は博士(工学)の学位論文として合格と認める。