



Title	イソプレノイド側鎖に不整中心をもつ天然フェノール性化合物の合成とその絶対構造
Author(s)	廣瀬, 良樹
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27716
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名・（本籍）	ひろ 廣	せ 瀬	よし 良	き 樹
学位の種類	理	学	博	士
学位記番号	第	2676	号	
学位授与の日付	昭和47年12月20日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	イソプレノイド側鎖に不整中心をもつ天然フェノール性化合物の合成とその絶対構造			
論文審査委員	(主査) 教授 中川 正澄			
	(副査) 教授 村田 一郎 教授 芝 哲夫			

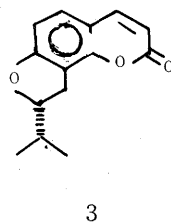
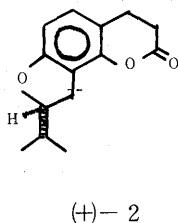
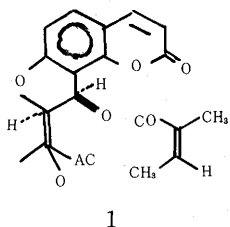
論文内容の要旨

天然にはイソプレノイド側鎖に不整中心をもち、かつ光学的に活性なフェノール性化合物が広く分布している。それは、セリ科植物から主として単離されるクマリン誘導体において特に顕著である。これらの化合物の絶対構造を知ることは、その生合成過程の立体化学ならびに第二次代謝ひいては第一次代謝の作用機序を研究する上で重要なことであり、また多くのこの種化合物が示す種々の薬理作用との関連を見る上でも興味ある問題である。

本研究はこれらの天然フェノール性化合物の光学活性体を、絶対構造既知の中間体を経て全合成するという方法で、あわせてその絶対構造を解明することを試みたものである。

(I) 蛇牀子の成分とエズルチン(1)の絶対構造

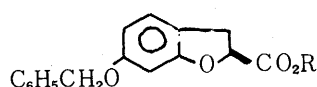
中国産蛇牀子からオストール、インペラトリン、ベルガプテンおよびオロセロンと共に得られた光学活性クマリン体は以前に三橋らによって報告されているエズルチン(1)と同一であることを確認した。さらに1は2'(S)の絶対配置をもつことを、絶対構造既知のロテノンと関係づけることによって明らかにした。即ち1より誘導される(+)-2は、ロテノンよりクマリン体(3)を経て誘導される(R)-(-)-



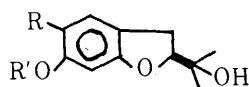
-2と相当量のラセミ体を生成する。1のC_{3'}の絶対配置はC_{2'}の置換基との相対的な関係から3'(R)であるものと推定した。

(II) 光学活性マルメシン(4)の合成とその関連化合物の絶対構造

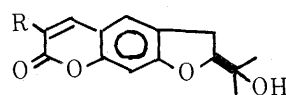
(+)-マルメシン(4)はその対掌体(-)-ノダケネチンと共に直線型ジヒドロフラノクマリンの基本的化合物である。以前に経験則の適用によってその絶対構造が推定されたことはあるが、ここでは4の光学活性体を次に示す中間体を経て全合成するという直接的な方法でそれを解明した。



(S)-(-)-5 : R = H
R = CH₃



R = H, R' = CH₂C₆H₅
R = H, R' = H
R = CHO, R' = H

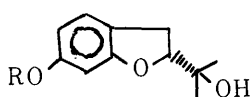


R = CO₂H
(+)-4; R = H

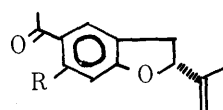
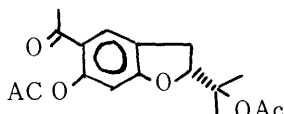
即ち光学活性リンゴ酸との関係づけによって2(S)と絶対構造の判明した(-)-5からその chirality を変えることなく(+)-4を合成することができた。またこの結果を用いて、この種の環結合様式をもついくつかの天然クマリン体の絶対構造を明らかにした。

III 光学活性ヒドロキシトレメトン(6)の合成とその絶対構造

(-)-ヒドロキシトレメトン(6)は高等動物に対し特異な生理作用を示す植物 *Eupatorium urticaefolium* から(R)-(-)-トレメトン(7)と共に単離された化合物で、これらもまたイソプレノイド側鎖に不整中心を有している。(-)-6は先に得た(S)-(-)-5の対掌体(+)-5から次に示す中間体を経て合成することができた。



R = CH₂C₆H₅
R = H

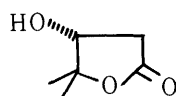


R = OAc
6 : R = OH
7 : R = H

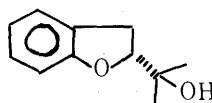
この結果(-)-6は2(R)の絶対配置をもつことが判明した。

IV 光学活性3,4-ジヒドロキシ-4-メチル-バレイラン酸γ-ラクトン(8)の絶対構造

イソプレノイド側鎖に不整中心をもつ天然フェノール性化合物の多くは、ジヒドロフラン環を有する化合物の他ジヒドロピラン環をもつものも、適当な方法によってベンジル位のアシルオキシ基を脱離させた後オゾン分解すると、共通に8(またはその対掌体)を与えるものと推測される。即ち光学活性8はこの種化合物の絶対構造を解明する鍵となる物質である。ここではまず、絶対構造既知の(R)-(-)-9をオゾン分解して化合物8を得、その旋光方向を検べた。



(R)-(+)-8

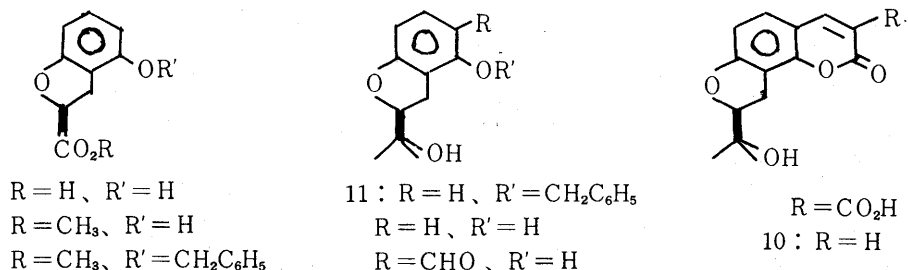


(R)-(-)-9

その結果(R)-8は正の旋光度を有することが明らかとなった。これはNielsen らによる同様の実験結果と一致する。

(V) 光学活性コロンビアネチン(10)の合成

(+)-コロンビアネチン(10)は多くの屈曲型ジヒドロフラノクマリンの基本となる化合物である。その絶対構造はNielsen らおよび(I)の結果によって2'(S)であることが判明しているが、ここでは10の光学活性体を全合成してそれを確認すると共に、それに至る中間体の立体化学的相関性を明らかにした。

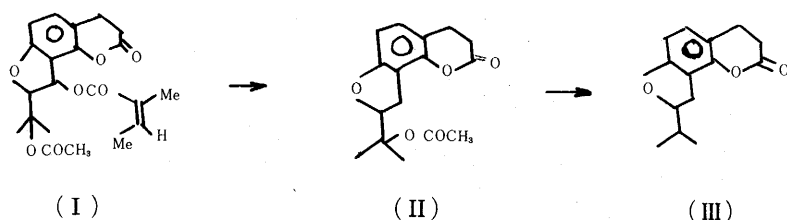


11の絶対構造は上に示した8と関係づけることによりこの(-)-体が2(R)であることを明らかにした。天然物と同じ正の旋光方向をもつ(S)-(+)-10は(S)-(+)-11から誘導することができた。

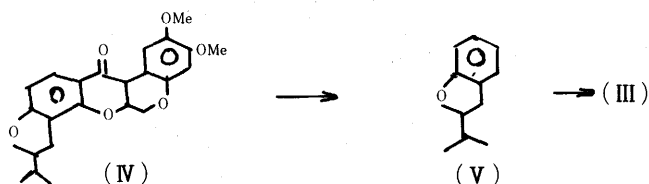
さらに上に得られた結果等をもとに、イソプレノイド側鎖に不整中心をもつ天然フェノール性化合物の絶対構造について、その生合成機構との関連から、総括して考察を加えた。

論文の審査結果の要旨

イソプレノイド側鎖を持つ天然フェノール性化合物は数多く知られているが、その絶対構造については知られる所が少ない。本論文はそれら化合物の合成ならびにキラリティー中心の不整構造の解明に関するものである。セリ科植物蛇牀よりえられるエズルチン(I)の構造を持ち2'-、3'-位に不整炭素を有している。(I)を環元してO-アセチルテトラヒドロオロセロール(II)に変え、これをヘキサヒドロ

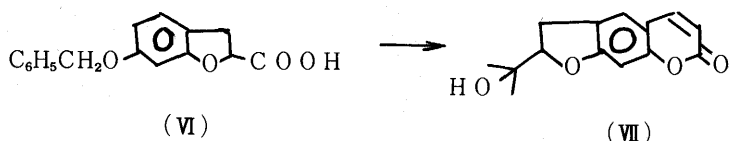


オルセロン(III)に誘導した、一方、すでに絶対構造の解明されているロテノン(IV)を分解しジヒドロツバノール(V)を経て(III)を得た。両者を比較することによりエズルチン(I)のC'-2はSの絶対構造

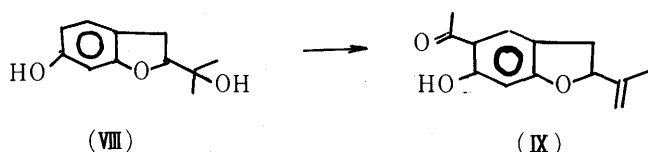


であることを示した。C'-位の絶対構造は脱離反応およびNMRスペクトルからRと推定できる。マ

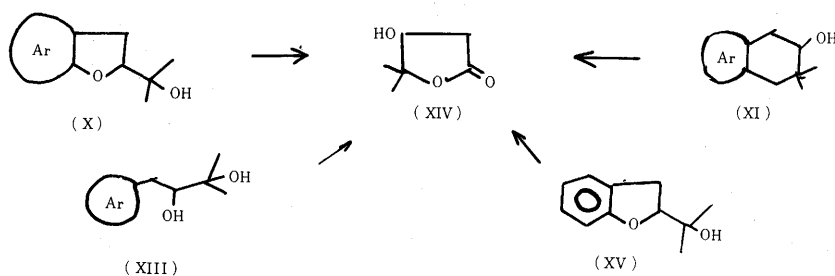
ルメシン(VII)は“のだけ”から得られるノダケニチンの対掌体であってミカン科植物より得られているが、これらの絶対構造は推定の域を出ていなかった。廣瀬君はクマランカルボン酸誘導体(VI)を光学分割し、これをオゾン酸化して光学活性のリンゴ酸をえて(VI)の絶対構造を決定しこれより(VII)を合成することによりマルメシン(VII)が、S、したがってノダケニチンがRの絶対構造を持つことを明らかにした。



次に(VII)の合成中間体である(S)-VIIIを用いてヒドロキシトレメトン(IX)を合成し、天然物が2(R)の絶対構造を持つことを明らかにした。



イソプレノイド側鎖を持つ天然フェノール性化合物は容易に(X)、(IX)に誘導できるが、これらはオゾン酸化により4-メチル-3,4-ジヒドロキシバレリアン酸γ-ラクトン(XIV)を与える。(XIV)はまた開環化合物(XII)からも生成する。したがって(XIV)は絶対構造決定の有力な key substance である。廣瀬君は光学活性のクマラン誘導体(XV)を合成しこれをオゾン酸化して(XIV)



に誘導し、その絶対構造を決定した。廣瀬君はこの結果を用い、ヒドロキシクマラン誘導体(XVI)の絶対構造を先づ(XIV)に誘導することにより決定し、(XVI)を用いてコロンビアネチン(XVII)を合成することによりその絶対構造を確立した。



以上の廣瀬君の研究は極めて正確な実験に基づき天然フェノール性化合物のイソプレノイド側鎖の

絶対構造を決定したものであって、決定された化合物を化学的に関連づけられている多くの化合物の絶対構造もまた解明されたこととなるとともに、生合成機構に対しても示唆する所大である。よって理学博士の学位論文として十分の価値あるものと認める。