



Title	6-置換trans-2-DECALYL TOSYLATESの合成並びに加溶媒分解に関する研究
Author(s)	山本, 貞雄
Citation	大阪大学, 1973, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/30909">https://hdl.handle.net/11094/30909</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【13】

氏名・(本籍)	やま	もと	さだ	お
	山	本	貞	雄
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	2909	号	
学位授与の日付	昭和48年9月1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	<b>6-置換 trans-2-DECALYL TOSYLATES の合成並びに加溶媒分解に関する研究</b>			
論文審査委員	(主査)	教授 田村 恭光		
	(副査)	教授 池原 森男		
	教授	教授	吉岡	一郎
	教授	枅井雅一郎		

## 論文内容の要旨

〔緒言〕

ステロイド分子でたびたび見出されている遠隔置換基効果はその化学構造と反応性に関して多くの興味ある問題を含み、論争の激しいテーマである。この遠隔置換基効果の主な支配因子として i) inductive effect i) electrostatic field effect i) conformational transmission 等が現在まで提唱されつつある。

著者はこの問題をさらに明確にするためにステロイド分子に比べ化学構造が簡単で、しかも立体配座が明確な trans-decalin 系を選んだ。反応基から炭素-炭素結合5ヶ以上離れた炭素に置換基を導入した 6-置換-2-tosyloxy-trans-decalin 誘導体を新たに合成した。

反応性を調べるための反応として反応機構が比較的明確で、化学構造の微妙な変化に対しても反応速度定数に差が生じ易く、しかも電子効果をより鋭敏に反映する加溶媒分解を用い、さらにその効果を広範囲から検討するため、溶媒のイオン化能及び求核性を考慮し、トリフルオル酢酸(一部ギ酸)、酢酸及びエタノール中で行なった。

さらにC<sub>6</sub>位置換基エピマーによるC<sub>2</sub>位反応点の反応速度に及ぼす影響、axial, equatorial-tosylate の反応性の差、及び trans-decalin 分子内に存在する二重結合の反応基(tosyloxy 基)に対する関与(participation)も同時に検討した。

I. 6-置換 trans-2-Decalol の合成

I-I. 6-置換 trans-2-Decalol の合成並びにスペクトル的研究

6置換(H, CH<sub>3</sub>O, Cl, CN, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CO, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)-trans-2-Decalol 誘導体は次に示す反応経路で合成した(chart 1 ~ chart 7)。

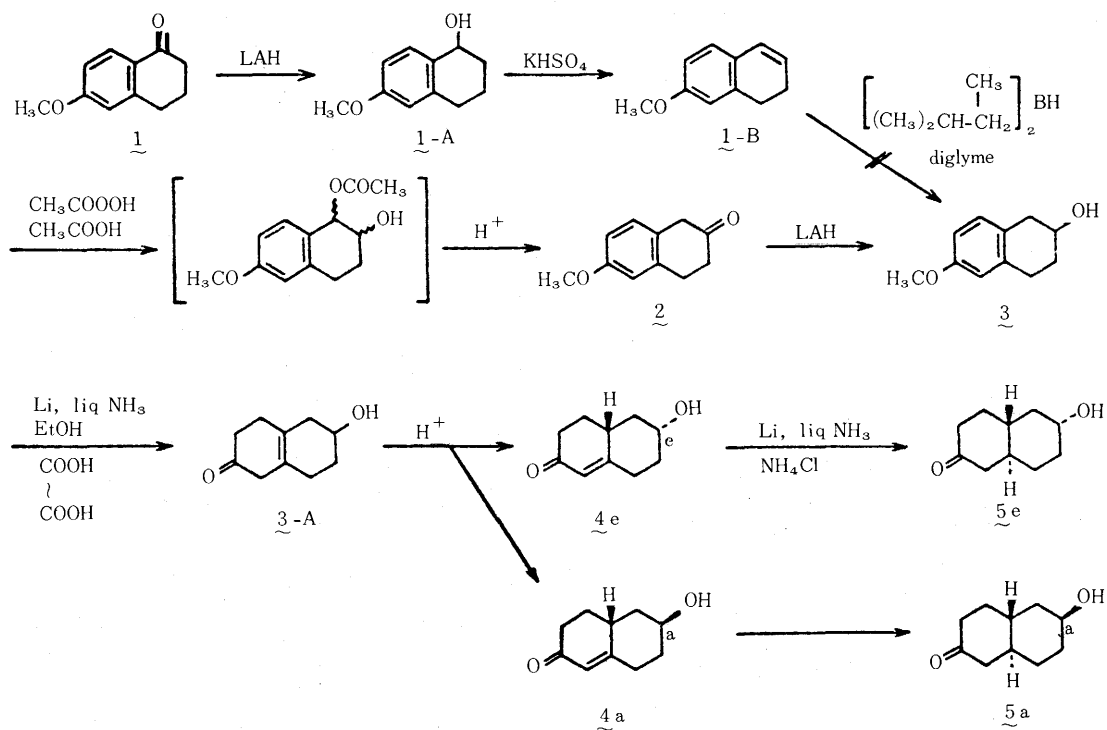


Chart 1

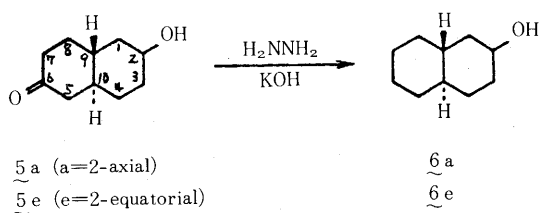


Chart 2

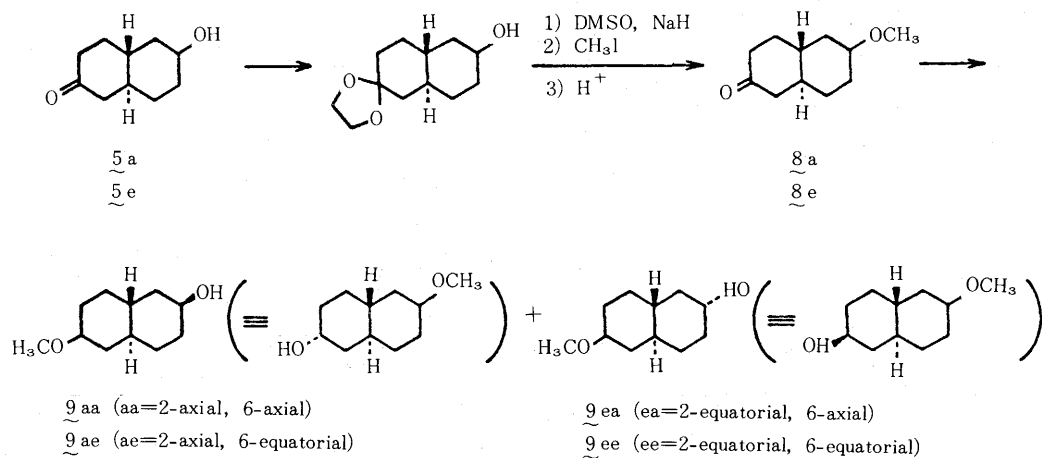


Chart 3

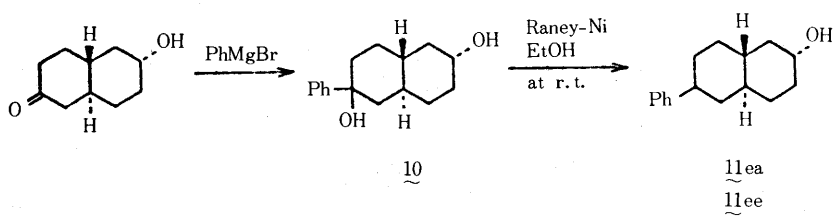


Chart 4

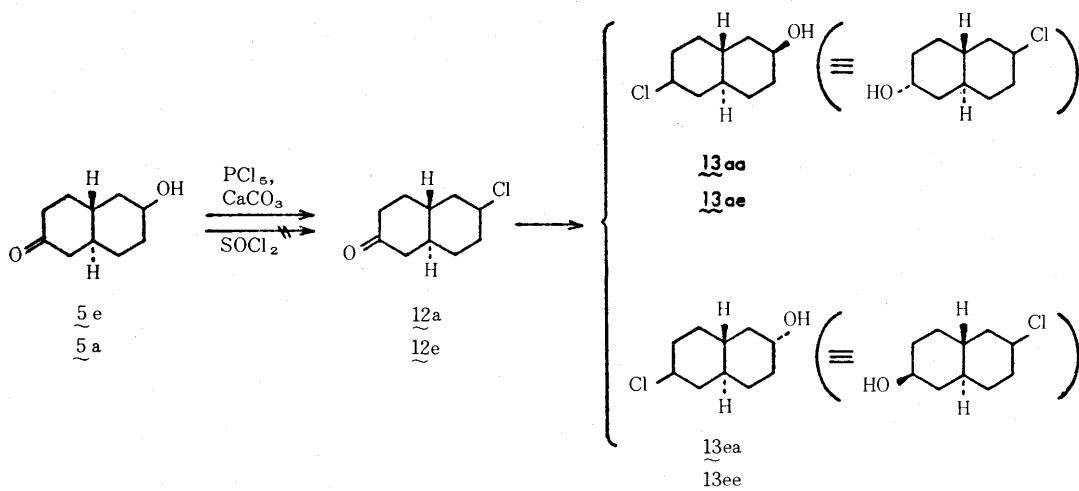


Chart 5

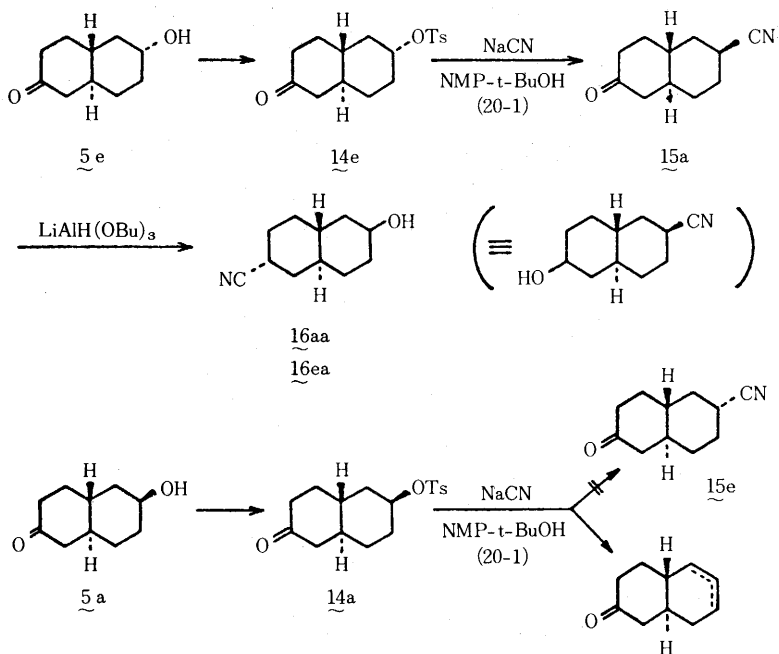


Chart 6

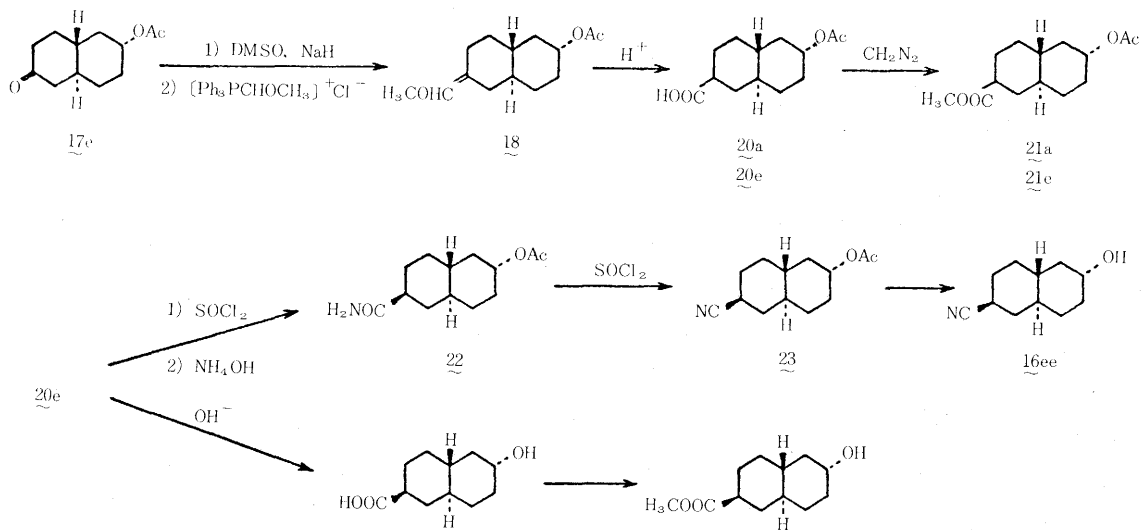


Chart 7

一連の 6-置換 trans-2-decalol の化学構造は NMR 及び IR スペクトルにより決定した。特に、trans-2-decalol (6a 及び 6e) の二つのエピマーの構造確認は常磁性シフト試薬  $Eu(DPM)_3$  を応用し、junction proton  $C_9-H$ ,  $C_{10}-H$  を他の環プロトンから区別し、それらのシフト値の大きさ、シグナルの multiplicity、及び spin-decoupling 実験等を基にして decalin の junction は trans である事を確認した。また、trans-decalin に導入された各置換基 OH, OAc,  $OCOCF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $C_6H_5$ , Cl, CN,  $COOCH_3$  の立体配位に基づくスペクトル挙動を検討した結果、規則性を有する特徴的な知見が得られた。

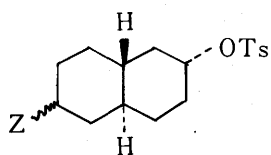
## I-2. 2,6-二置換 trans-2-Decalol 誘導体のガスクロマトグラフィー

I-1 で得た 31 種の 6-置換 trans-2-decalol 誘導体のガスクロマトグラフィーを無極性 (OV-1)、極性 (Carbowax 20M) カラムで行ない、その保持容量を Kováts index で整理した。いくつかの置換基 (OH,  $OCH_3$ , Cl, OAc, CN,  $CO_2CH_3$ ,  $C_6H_5$ ) の increment ( $\Delta I$ ) に特徴的な値を有する事を見出した。この  $\Delta I$  値の組合せで得られた実験式は trans-decalin に配位する種々の置換基及びその立体異性体の構造推定に有効な手段となり得る事を示唆するものである。

## II. 6-置換 trans-2-Decalyl Tosylate の加溶媒分解

### II-1. 6-置換 trans-2 $\alpha$ -Decalyl Tosylate の加溶媒分解における遠隔置換基効果

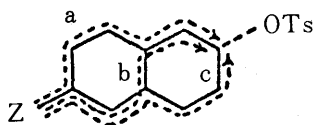
6-置換 trans-2 $\alpha$ -decalyl tosylate の加溶媒分解をトリフルオル酢酸、酢酸、及びエタノール中で行なった。



- |  |   |
|--|---|
| $\underline{6}e\text{-OTs}$ , Z=parent H (1)                           | $\underline{13}ea\text{-OTs}$ , Z=ax-Cl (7)                               |
| $\underline{9}ee\text{-OTs}$ , Z=eq-CH <sub>3</sub> O (2)              | $\underline{16}ee\text{-OTs}$ , Z=eq-CN (8)                               |
| $\underline{9}ea\text{-OTs}$ , Z=ax-CH <sub>3</sub> O (3)              | $\underline{16}ea\text{-OTs}$ , Z=ax-CN (9)                               |
| $\underline{11}ee\text{-OTs}$ , Z=eq-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (4) | $\underline{25}ee\text{-OTs}$ , Z=eq-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (10) |
| $\underline{11}ea\text{-OTs}$ , Z=ax-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (5) | $\underline{13}ee\text{-OTs}$ , Z=eq-Cl (6)                               |
| $\underline{13}ee\text{-OTs}$ , Z=eq-Cl (6)                            | $\underline{5}e\text{-OTs}$ , Z=CO (11)                                   |
- (\* = Figure 1~5で使用了した numbers)

$\underline{6}e\text{-OTs}$  (parent comp.),  $\underline{9}ee\text{-OTs}$ ,  $\underline{9}ea\text{-OTs}$ ,  $\underline{11}ee\text{-OTs}$ ,  $\underline{11}ea\text{-OTs}$ ,  $\underline{13}ee\text{-OTs}$ ,  $\underline{13}ea\text{-OTs}$ ,  $\underline{16}ee\text{-OTs}$ ,  $\underline{25}ee\text{-OTs}$ , 及び  $\underline{5}e\text{-OTs}$  の加トリフルオル酢酸分解速度の 50° での相対比 (k<sub>Z</sub>/K<sub>H</sub>) はそれぞれ 1.00,  $1.25 \times 10^{-1}$ ,  $9.85 \times 10^{-2}$ ,  $4.58 \times 10^{-1}$ ,  $6.23 \times 10^{-1}$ ,  $1.33 \times 10^{-1}$ ,  $2.22 \times 10^{-1}$ ,  $5.49 \times 10^{-2}$ ,  $4.04 \times 10^{-2}$ ,  $1.50 \times 10^{-1}$ , 及び  $1.57 \times 10^{-2}$  であった。加酢酸分解速度の相対比はそれぞれ 1.00,  $4.50 \times 10^{-1}$ ,  $3.58 \times 10^{-1}$ ,  $5.76 \times 10^{-1}$ ,  $5.19 \times 10^{-1}$ ,  $3.16 \times 10^{-1}$ ,  $2.49 \times 10^{-1}$ ,  $2.96 \times 10^{-1}$ ,  $1.59 \times 10^{-1}$ ,  $5.88 \times 10^{-1}$ , 及び  $1.49 \times 10^{-1}$  であった。加エタノール分解速度の相対比はそれぞれ 1.00,  $7.91 \times 10^{-1}$ ,  $6.68 \times 10^{-1}$ ,  $8.11 \times 10^{-1}$ ,  $6.35 \times 10^{-1}$ ,  $5.77 \times 10^{-1}$ ,  $5.43 \times 10^{-1}$ ,  $3.95 \times 10^{-1}$ ,  $7.80 \times 10^{-1}$ , 及び  $6.28 \times 10^{-1}$  であった。100° での加酢酸分解生成物は主に  $\Delta^1$  及び  $\Delta^2$  オレフィンと立体配位が反転したアセテート (立体配位保持のアセテートも少量含む) の混合物であった。

得られた擬一次反応速度定数 (k<sub>1</sub>) と multiple-path 法の取扱いによって得た総括置換基定数 ( $\Sigma\sigma_i^*$ , 図参照) を Hammett-Taft 式で整理した結果良好な直線結果が得られた。その図を Figure 1~5 に示す。



$$\Sigma\sigma_i^* = \sigma^* [a^l + b^m + c^n + \dots]$$

a, d, c, ... are the attenuation factors appropriate to each bond path and l, m, n, ... are the numbers of unit groups comprising the bond path; 0.500 for one methylene and 0.508 for one ethylene were used as the attenuation factors.

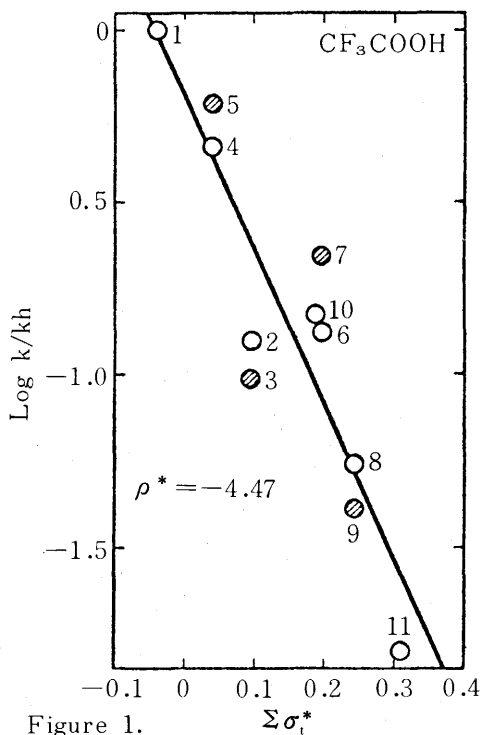


Figure 1.

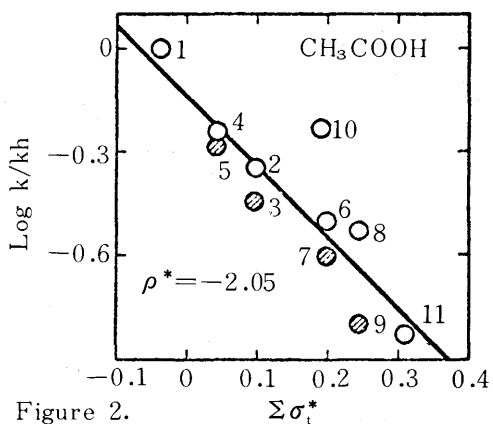


Figure 2.

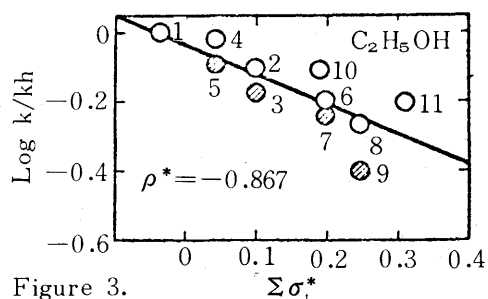


Figure 3.

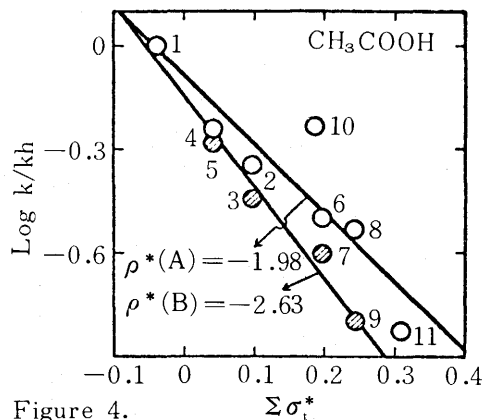


Figure 4.

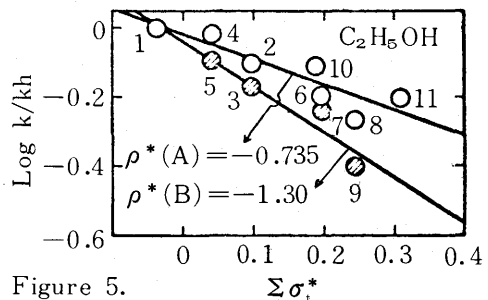
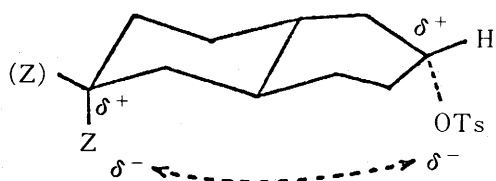


Figure 5.

この直線関係は  $C_6$  位極性置換基の直線自由エネルギーの関係が成り立つ事を意味する。すべての tosylate に対して得られた  $\rho^*$  値は Figure 1~3 に示す通りである。これらの結果は  $C_6$  位置置換基と  $C_2$  位反応点との間の炭素-炭素結合を介して働く long-range inductive effect で説明される。

$C_6$ -equatorial (置換基) 化合物及び  $C_6$ -axial 化合物のみに対してプロットした値 (それぞれ、 $\rho^*(A)$  及び  $\rho^*(B)$  値) は酢酸、エタノール中 でかなり異なった  $\rho^*$  値を与えた。加酢酸分解では、 $C_6$ -equatorial 化合物に対して  $-1.98$ , axial-化合物に対して  $-2.63$  であり、加エタノール分解では  $-0.735$  ( $\rho^*(A)$ ),  $-1.30$  ( $\rho^*(B)$ ) であった。この差は  $C_6$  位置置換基と  $C_2$  位反応点との空間を介しての dipole-dipole interaction で説明されると考えた。

一般に、ステロイド分子は核間メチル基、多環性に基づく立体因子、及び各位置での反応性の異り



等の複雑な因子が多く含まれるため遠隔置換基効果を支配する主要因の探索が trans-decalin 誘導体に比べ困難である。それ故、ここで得た結論はステロイド等のより複雑な構造を有する化合物の反応挙動を理解する上に重要な知見を与えるものである。

## II-2, trans-2-Decalyl Tosylate の加溶媒分解における立体配座の影響

trans-2(axial 及び equatorial)-decalyl tosylate (6 a-, 6 e-OTs), 6-keto-trans-2 (axial 及び equatorial)-decalyl tosylate (5 a-, 5 e-OTs), 6-keto- $\Delta^{5(10)}$ -trans-2 (axial 及び equatorial)-decalyl tosylate (4 a-, 4 e-OTs) のトリフルオル酢酸、ギ酸、酢酸、及びエタノール中で加溶媒分解を行ない、その反応速度定数及び酢酸中での生成物を検討した。

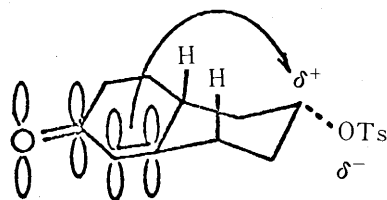
6-及び5-OTs における axial 及び equatorial-tosylate の相対速度比 (kax/keq) は溶媒のイオン化能及び求核性の変化にかかわらず 50° で 3.0~5.0 の範囲で一定である (Table I)。axial tosylate のより高い反応性を究明するために溶媒の関与及び加溶媒分解のデータから得た熱力学的パ

Table I

Compound	CF <sub>3</sub> COOH	HCOOH	CH <sub>3</sub> COOH	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH
<u>6</u> -OTs	3.67	4.36	3.01	4.35
<u>5</u> -OTs	2.78	3.05	3.82	4.96
<u>4</u> -OTs	—	0.902	0.888	1.29

ラメータから種々検討した結果 axial tosylate のより高い反応性は基底状態での立体的な混み合いのために equatorial tosylate よりエネルギー状態が高く遷移状態に達するエネルギーが少なくすむためであると考えるのが最も簡単な解釈であると判断した。

4-OTs において、その相対速度比の大きな減少 (kax/keq < 1) は前述の Hammett-Taft 式の適用等から equatorial tosylate の反応速度が異常に加速されている事が判った。この加速現象は C<sub>2</sub> 位反応点への二重結合の関与 (participation) によるものである。さらに加溶媒分解生成物の解析から、4 e-OTs から生成するアセートの立体配位保持/反転比 (2.80) は他の tosylate (通常 30~150) に比べて異常に低い。この生成物分布からも二重結合の関与を考えるのが妥当である。この現象は equatorial tosylate のみで、C<sub>2</sub> 位反応点でのイオン化に、背後に位置する二重結合の P<sub>z</sub> 軌道が関与し、その結果炭素陽イオン電荷の非局在化が起こり中間体が安定化するためであると解釈される。



## 論文の審査結果の要旨

ステロイド分子等で数箇の炭素-炭素単結合を通してI効果が伝わると云う現象が認められているが、本研究はこれを証明することを目的としたものである。即ち、約10種の新しく合成した 6-置換-2-tosyloxy-trans-decalin 誘導体の加溶媒分解反応の反応速度を測定することにより、上記化合物のC<sub>6</sub>位置換基とC<sub>2</sub>位反応点との間に炭素-炭素単結合を介しての long range inductive effect (遠隔置換基効果) の存在することを証明した。

よって、薬学博士の学位論文として十分価値あるものと認める。