The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	SPIROVETIVANE類の合成研究
Author(s)	山田, 稔
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32775
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【13】

氏名・(本籍)	山田　稔（やまだ　みのる）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5260 号
学位授与の日付	昭和56年3月25日
学位授与の要件	薬学研究科　薬品化学専攻 学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**SPIROVETIVANE類の合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 岩田　宙造 (副査) 教授 北川　勲　教授 冨田　研一　教授 田村　恭光

論文内容の要旨

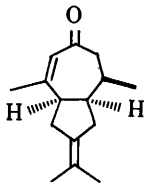
緒論

Marshall 等[1]及び吉岡等[2]により，(−)-β-vetivone 及び (−)-hinesol の構造がそれぞれ hydroazulene 骨格（1及び2）から spirovetivane 骨格（B）（5及び19）に訂正されて以来(Chart 1)，その特異な構造のため多くの合成化学者の標的化合物として注目されて来た[3]。

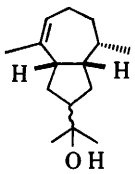
過去25年間に spiro〔4.5〕decane 炭素骨格を持つ多数の sesquiterpene 類が見い出され，これらのspiro−sesquiterpene 類はアルキル置換基の結合位置により次の4種に分類されている[3a 3b]；1）acorane-alaskane 類（A）[e.g.,acorone（3）]，2）spirolaurenone（4），3）spirovetivane 類（B）[e.g.,β-vetivone（5），lubimin（8）]，4）spiroaxane 類 [e.g.,axisonitrile-3（14)]

この中で，特に，phytophoria infestans で罹病したジャガイモ塊茎から phytoalexin として単離された solavetivone（6）及び lubimin 類（7〜13）は植物の抵抗性機構の解明という観点から，植物病理学的に興味深い化合物である[4]。

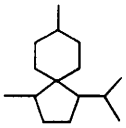
そこで，著者は一連の spirovetivane 類を全合成する目的で，新しく spiro[4.5]decane 骨格合成法を見い出し，その反応を応用して（±)-agarospirol (18)，(±)-hinesol (19)，及び (±)-solavetivone（6）の全合成を行った。



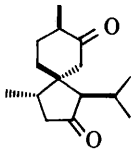
1



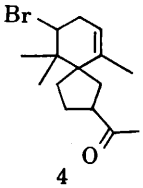
2



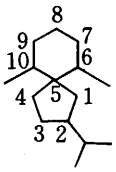
(A)



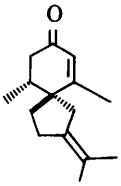
3



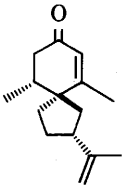
4



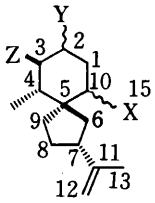
(B)



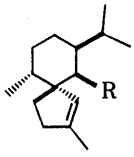
5



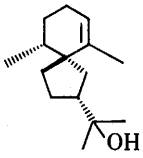
6



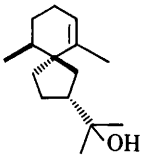
7; X=α-CHO, Y=α-OH, Z=OH
8; X=α-CHO, Y=α-OH, Z=H
9; X=α-CHO, Y=β-OH, Z=H
10; X=α-CH_2OH, Y=α-OH, Z=H
11; X=α-CH_2OH, Y=β-OH, Z=H
12; X=β-CHO, Y=α-OH, Z=H
13; X=β=CH_2OH, Y=α-CH, Z=H



14; R=NC
15; R=NCO
16; R=NCS
17; R=NHCHO



18



19

Chart 1

第一章　SPIRO［4.5］DECANE 炭素骨格の新しい合成[5]

Spirovetivane 類（B）の官能基及び C_2-位の alkyl 置換基に注目して spiro［4.5］deca-6, 9-diene-2, 8-dione 誘導体を合成するため，phenolic α-diazoketone（20）の分子内閉環反応を検討し，spiro〔4.5〕decane 炭素骨格の新合成法を見い出した。

Phenolic α-diazoketone（20）の種々銅塩及び溶媒を変えた閉環反応を行い，spiro-dienone（21）を高収率で得た（Table 1）。副成積体，2，3-dihydroazulene-1,.6-dione（22）を単離し，次のような反応経路を提出した（Chart 2）。

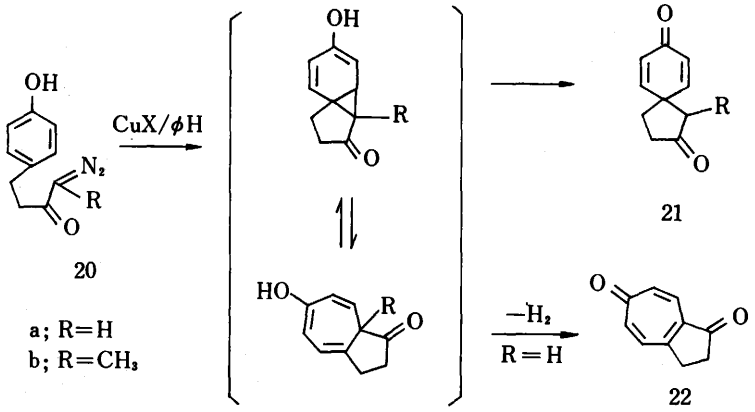


Chart 2

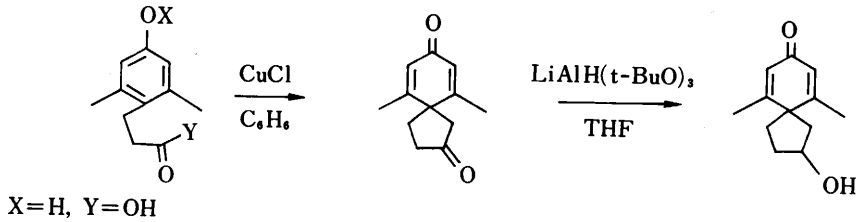
TABLE I. Catalytic Decomposition of Phenolic α-Diazoketones

Diazoketone	Cuprous halide (mol)	Solvent (concentration, mol)	Time (hr)	Spiro[4.5]decane (yield, %)	
20a	CuCl (1)	THF (0.3)	4.5	20a	61
	CuCl (1)	THF (0.16)	4.5		79
	CuCl (1)	C_6H_6 (0.16)	5.5		80
	CuCl (2)	C_6H_6 (0.16)	5.5		72
	CuCl (0.3)	C_6H_6 (0.16)	5.5		67
	CuI (1)	THF (0.16)	4.5		48
	CuI (1)	C_6H_6 (0.16)	5.5		55
20b	CuCl (1)	THF (0.16)	2	20b	60
	CuCl (1)	C_6H_6 (0.16)	2		90

第二章　CROSS-CONJUGATED CYCLOHEXADIENONE（23）の Birch 還元[6]とその成積体の構造

α, β-不飽和 carbonyl 化合物の Birch 還元は良く知られ，数多くの実験例があるにもかかわらず，

その還元に際してβ-位のproton化に及ぼす隣接基関与についての既報例は数少なく，未だ確立されていない[6a]。しかし，cyclohexenone類とは異なり，cross-conjugated cyclohexadienone類のBirch還元において環自体による影響(axialやequatorial)はなく，もしも，隣接基がこのβ-位に何らかの形で反応に関与するとすれば，反応が位置及び立体選択的に進行することが予期される。そこでChart 3に示すようにして合成した隣接水酸基を持つdienone (23) のBirch還元を行ったところ，Chart 4のような比率で相当するdihydro体 (24) 及び (25) を得た。他の立体異性体 (26) 及び (27) の生成はNMRスペクトルから推定し，その生成比を概算した。



X=H, Y=OH
(Ac_2O, $NaOH/H_2O$)
X=Ac, Y=OH
($SOCl_2/C_6H_6$)
X=Ac, Y=Cl
(CH_2N_2/Et_2O)
X=Ac, Y=CHN_2
(Na_2CO_3, $NaHCO_3/CH_3OH$-H_2O)
X=H, Y=CHN_2

Chart 3

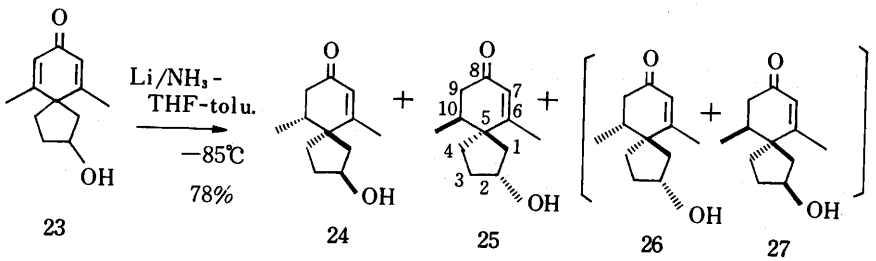


Chart 4

ORTEP view of 24

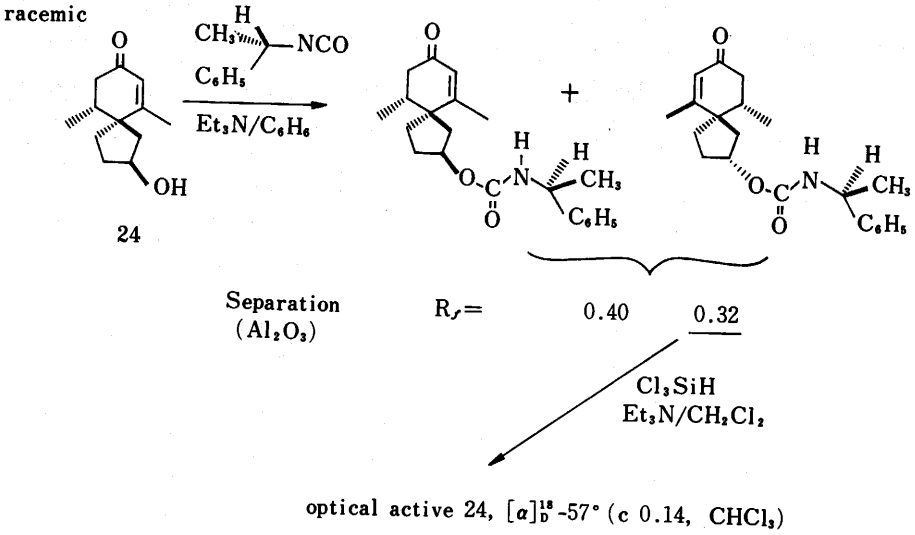


Chart 5

構造に関してまずenone（24）の構造はChart 5のようにしてラセミ分割し，負の旋光度を持つ光学活性体（24）のX線結晶構造解析によりその立体配置を決定した(Figure 1)。

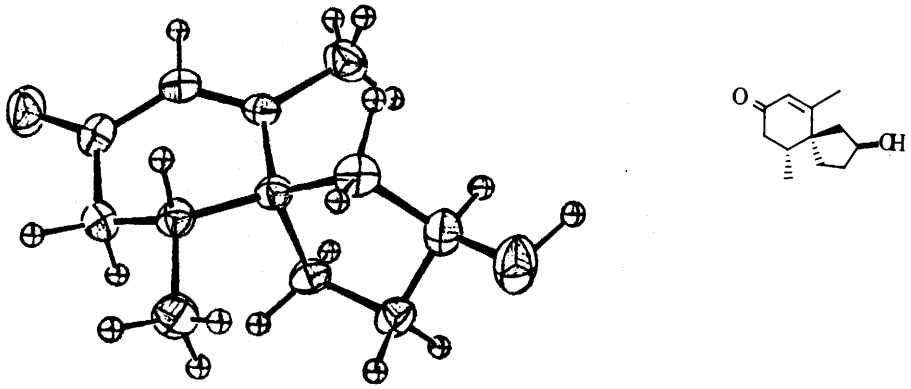


Figure 1

結晶学データはTable 2に示した。

次にenone（25）の構造については，文献既知[3f]のketone*（32）へ導くことによりC_{10}-位の2級

---

*このketoneを経由してspirovetivane類の合成が報告されている[3f,3g,3h]。

Table 2. CRYSTAL DATA

Chemical formula	$C_{12}H_{18}O_2$
Molecular weight	194.67
Crystal system	Orthorhombic
Cell constant	a = 7.640(1) Å
	b = 22.861(3)
	c = 6.126(1)
Cell volume	V = 1069.96 Å^3
Space group	$P2_12_12_1$
	Z = 4
Density	Dx = 1.209 g.cm^{-1}
	Dm = 1.209 g.cm^{-1}
Final R value*	0.061

methyl 基の主体配置が判明し(Chart 6), C_2-位の 2 級水酸基の配置は thioketal 化した (30) とその反転異性体 (35) との^{1}H-NMR スペクトルデータの比較により α-配置であると決定した。さらにenone (24) を thioketal 化した (28) 及びその水酸基の反転異性体 (29) を合成し，これらの^{1}H-NMRスペクペクトルデータと(30) 及び (35) のそのデータとを比較し，(30) 及び (35) の構造を確認した。

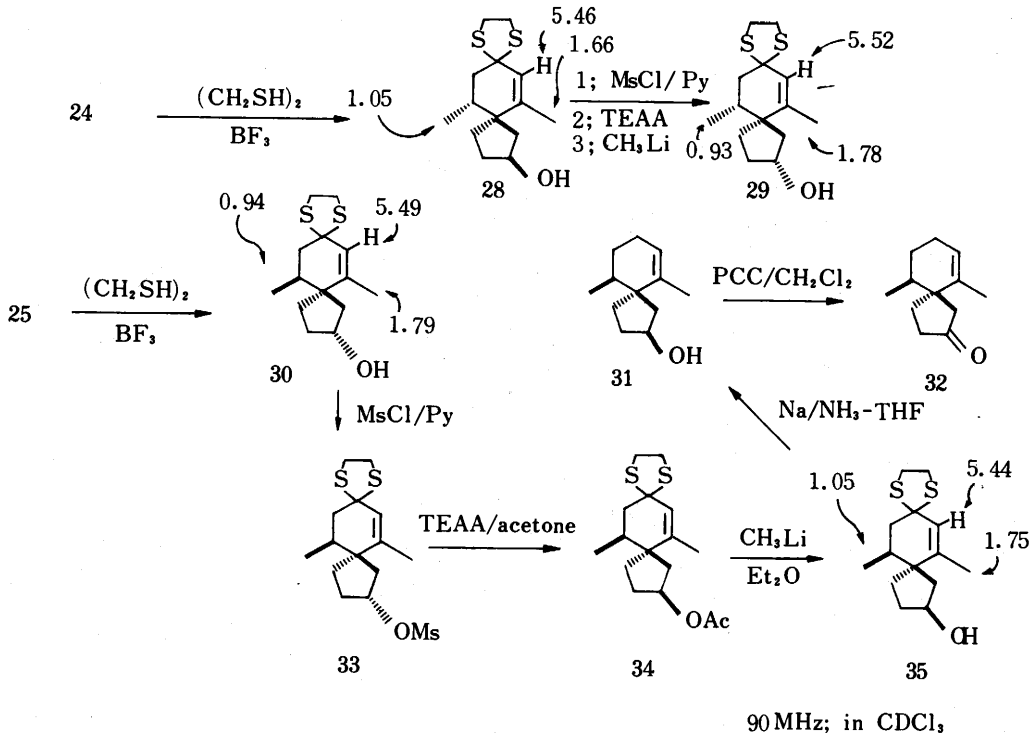
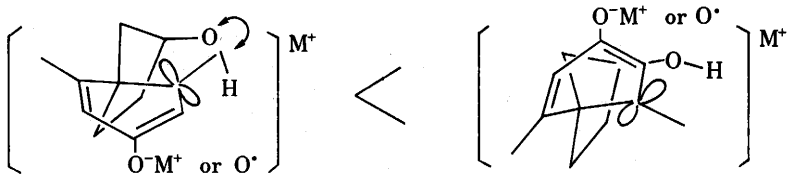


Chart 6.

位置-及び立体選択的なこの反応は，dianion(or radical anion)[6a]遷移状態（B）を優先的に経由し，intramolecular protonation[6b]により進行すると考えられる。すなわち，遷移状態（A）(chair form)においてはC_{10}^{-}-CH_3と水酸基酸素間の立体的反発により進行がさまたげられ，遷移状態（B）(boat or harf-chair form)においてはその反発がなく優先的に進行するためであろう(Chart 7)。



[A]　　M=Lithium　　[B]

Chart 7

第三章　(±)-AGAROSPIROL[3h,7]と（±)-HINESOL[3h,3h,3i,8]の合成

Agarospirol (18) は Bhattacharyya 等[9]によりagarwood〔沈香，原植物; *Aquillaria agallocha* R_{OXB}，Thymelaeaceae（ジンチョウゲ科)〕の精油より単離された spirovetivane sesquiterpene である。

Hinesol (19) は吉岡等[10]により蒼朮 *Atractylodes lancea* D_E C_{ANDOLL}〔ホソバオケラ; Compositae（キク科)〕の根茎 から単離された。

Agarospirol 及び hinesol は以下の様に第二章で得た thioketal 体 (28) より合成した。すなわち，thioketal 体 (28) を液安中 sodium で還元的脱 thioketal 化[11] (36) し続いて PCC 酸化[12]して，先に Marshall 等により合成されているketone (37) へと導いた[1d,3c,3j,13]。この (37) から Chart 8 に示すような 5 段階の反応を経て (18) 及び (19) を合成した。これらの合成サンプルは authentic agarospirol 及び hinesol の種々のスペクトルデータとの比較により同定した。

第四章　(±)-SOLAVETIVONE[3d]の合成

(−)-Solavetivone (6) は *phytophoria infesfans* で罹病したジャガイモ〔*Solanum tuberosum* L.,Solanaceae（ナス科)〕の塊茎から phytoalexin[4]として単離，構造決定された[3d,11]。また最近，藤森等によって Burley tobacco(*Nicotiana tabacum* cv. Burley)からも単離されている。

第二章で得た thioketal(28)の mesyl 化により合成した(42)は diethyl molonate の Na 塩との反応により置換成績体(43)とした。ここで導入した three carbon unit を 5 段階の反応を経て*isopropenyl

* 化合物(46)の脱 thioketal 化により，Virginia tobacco より単離された enone-alcohol[16](49) を得る。

SYNTHESIS OF (±)-AGAROSPIROL AND (±)-HINESOL

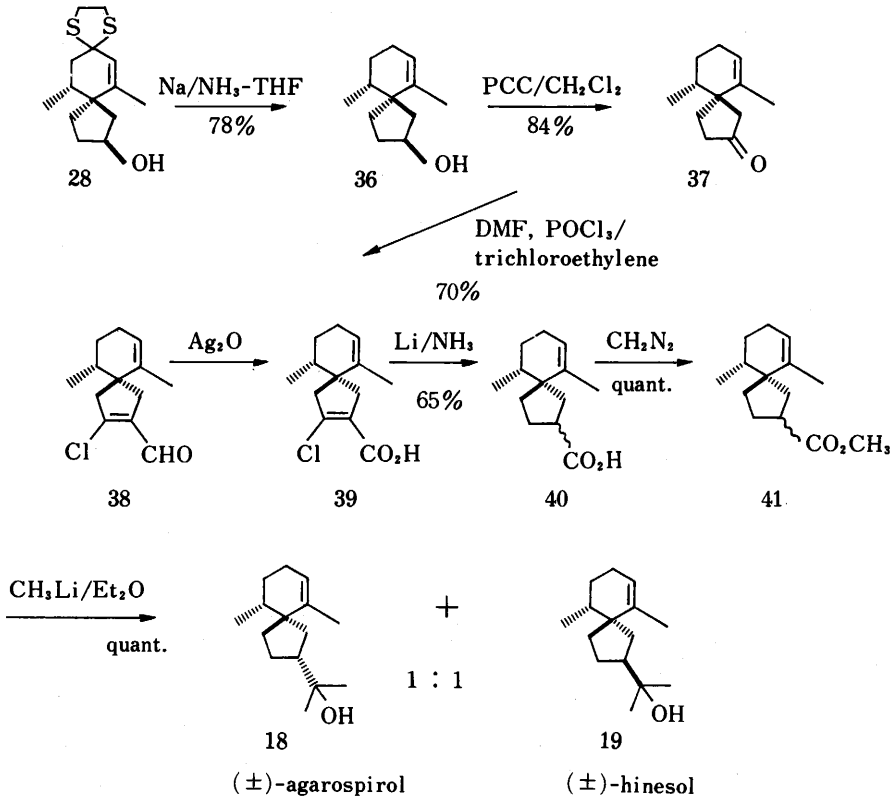


Chart 8

基に変換後，脱thioketal化により（±）-solavetivone（6）を合成した(Chart 9)。ここで合成したsolavetivoneはauthentic solavetivoneの種々スペクトルデータとの比較により同定した。

結　論

1．Spiro〔4.5〕deane炭素骨格の新合成法を見い出した。

2．α, β-不飽和ketoneのBirch還元において，隣接水酸基の影響により位置及び立体選択的に反応が進行する例を見い出した。

3．1及び2の成果をもとにして，（±）-agarospirol，（±）-hinesol,及び（±）-solavetivoneを全合成した。

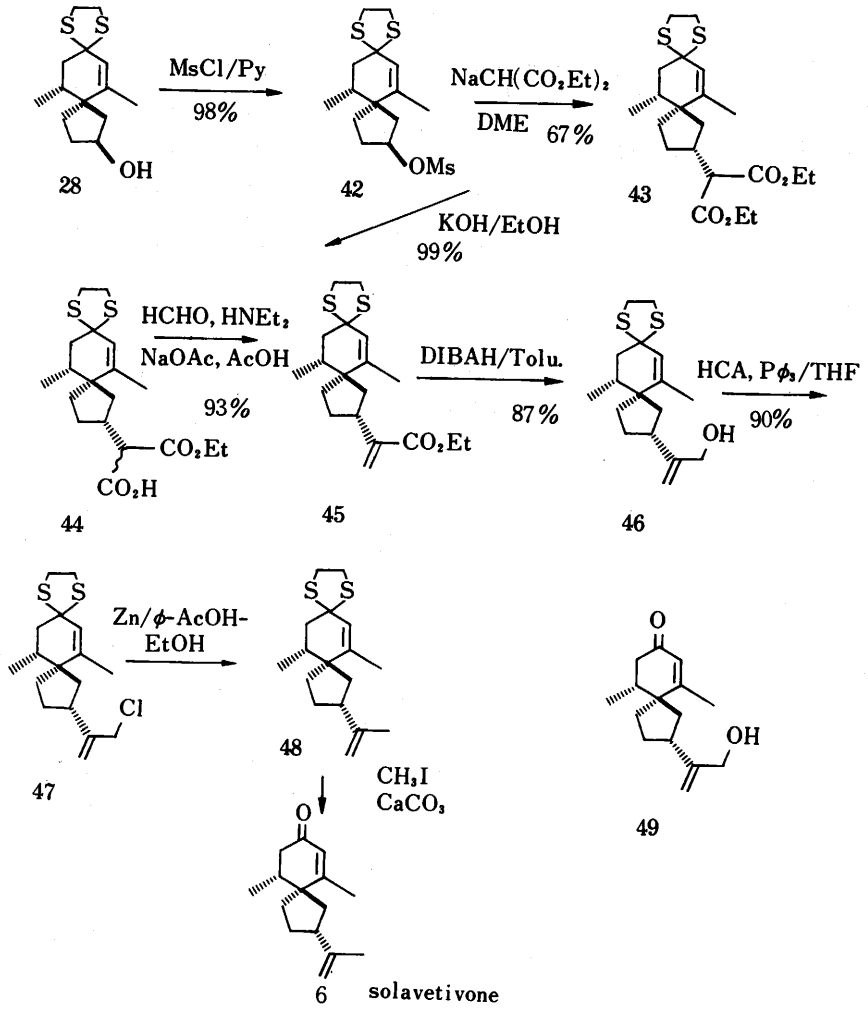


Chart 9.

引用文献

1) J. A. Marshall, N. H. Andersen, and P. C. Johnson, J. Am. Chem. Soc., **89**, 2748 (1967); b) J. A. Marshall and P. C. Johnson, ibid., **89**, 2750 (1967); c) Idem, Chem. Commun., **1968**, 391; d) Idem, J. Org. Chem., **35**, 192 (1970).

2) I. Yosioka and T. Kimura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **17**, 856 (1969).

3) For an excellent review of spiro[4.5]decane sesquiterpenes, see:

a) J. A. Marshall, S. F. Brady, and N. H. Andersen, Fortschr. Chem. Org. Naturst., **31,** 283 (1974).

For recent works on syntheses of spirovetivanes, see:

b) W. G. Dauben and D. J. Hart, J. Am. Chem. Soc., **99,** 7307 (1977).

c) E. Wenkert, B. L. Buckwalter, A. A. Craveiro, L. Sanchez, and S. S. Sathe, J. Am. Chem. Soc., **100,** 1267 (1978).

d) K. Yamada, S. Goto, H. Nagase, and A. T. Christensen, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1977,** 554.

e) G. Büchi, D. Berthert, R. Decorzant, A. Grieder, and H. Hauser, J. Org. Chem., **41,** 3208 (1976).

f) D. Caine, A. A. Bouwgnani, S. T. Chao, J. B. Dawson, and P. E. Ingwalson, J. Org. Chem., **41,** 1539 (1976).

g) E. Piers and C. K. Lau, Synthetic Commun., **1977,** 495.

h) T. Ibuka, K. Hayashi, H. Minakata, Y. Ito, and Y. Inubushi, Can. J. Chem., **57,** 1579 (1979).

i) D. Class, D. Buddhasukh, and P. D. Magnus, J. Org, Chem., **43,** 1950 (1978).

j) K. P. Subrahamanian and W. Rensch, Tetrahedron Letters, **1978,** 3789.

k) 村井章夫，佐藤慎吾，正宗　直，第22回天然有機化合物討論会（福岡）講演要旨集 p. 220 （1979）；村井章夫，佐藤慎吾，竹鶴弘文，高橋克也，正宗直，第23回天然有機化合物討論会（名古屋）講演要旨集 p 57（1980）.

4）富山宏平，化学の領域，**31**，658 （1977）；正宗直，村井章夫，勝井信勝，化学と生物，**16**，648（1978）.

5) For reviews of syntheses of carbocyclic spiro compounds, see:
K. Hiroi, J. Synthetic Org, Chem. Japan, **35,** 1029 (1977); A. P. Krapcho, Synthesis, **1974,** 383; **1976,** 425; **1978,** 77.
C. Iwata, M. Yamada, Y. Shinoo, K. Kobayashi, and H. Okada, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1977,** 888.

6) a) D. Caine, Organic Reactions, **23,** 1 (1976).
b) C. Iwata, K. Miyashita, Y. Ida, and M. Yamada, J. Am. Chem. Soc., submitted.

7) M. Mongrain, J. Lafontaine, A. Bélanger, and P. Deslongchamps, Can. J. Chem., **48,** 3273 (1970); M. Deighton, C. R. Hughes, and R. Ramage, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1975,** 662.

8) K. Yamada, K. Aoki, H. Nagase, Y. Hayakawa, and Y. Hirata, Tetrahedron Letters, **1973,** 4967; J. A. Marshall and S. F. Brady, J. Org. Chem., **35,** 4608 (1970).

9) K. R. Varma, M. L. Maheshwari, and S. C. Bhattacharyya, Tetrahedron, **21,** 115 (1965).

10) I. Yosioka and T. Kimura, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **17,** 84 (1961).

11) R. E. Ireland, T. I. Wrigley, and W. G. Young, J. Am. Chem. Soc., **80,** 4604 (1958); D. C. Humber, A. P. Pinder, and A. P. Pinder, and R. A. Williams, J. Org. Chem., **32,** 2335 (1967).

12) E. J. Corey and J. Suggs, Tetrahedron Letters, **1975,** 2647.

13) P. M. MuCurry, Tetrahedron Letters, **1971,** 1845.

14) D. T. Coxon, K. P. Price, B. Howard, S. F. Osman, E. B. Kalan, and R. M. Zacharius, Tetrahedron Letters, **1974,** 2921; D. L. Hughes and D. T. Coxon, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1974,** 822.

15) T. Fugimori, R. Kasuga, H. Kaneko, and M. Noguchi, Phytochem., **16,** 392 (1977).

16) R. C. Anderson, D. M. Gunn, J. Murray-Rust, P. Murray-Rust, and J. S. Roberts, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1977,** 27.

論文の審査結果の要旨

スピロ環を有するセスキテルペン中spirovetivane型に属する化合物は化学構造および生物活性の興味から合成化学者の標的化合物となっている。

本論文は，それらの基本骨格であるspiro〔4，5〕decaneの新合成法を見出し，さらにα，β-不飽和ケトンのBirch還元において隣接水酸基の関与により位置選択的および立体選択的に反応が進行することを見出し，これらをもとにspirovetivane型セスキテルペン（±)-agarospirol，（±)-hinesolおよび（±)-solavetivoneの全合成に成功した。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。