

Title	d-カンファーを素材としたテルペノイドの化学変換
Author(s)	藤岡, 弘道
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32783">https://hdl.handle.net/11094/32783</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。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

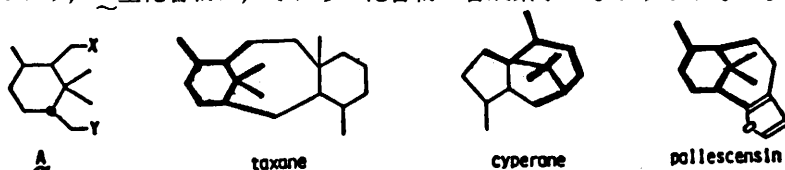
氏名・(本籍)	藤 岡 弘 道
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 2 5 7 号
学位授与の日付	昭和 56 年 3 月 25 日
学位授与の要件	薬学研究科 薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	d-カンファーを素材としたテルペノイドの化学変換
論文審査委員	(主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 池原 森男 教授 岩田 宙造 教授 田村 恭光

## 論 文 内 容 の 要 旨

## 緒 論

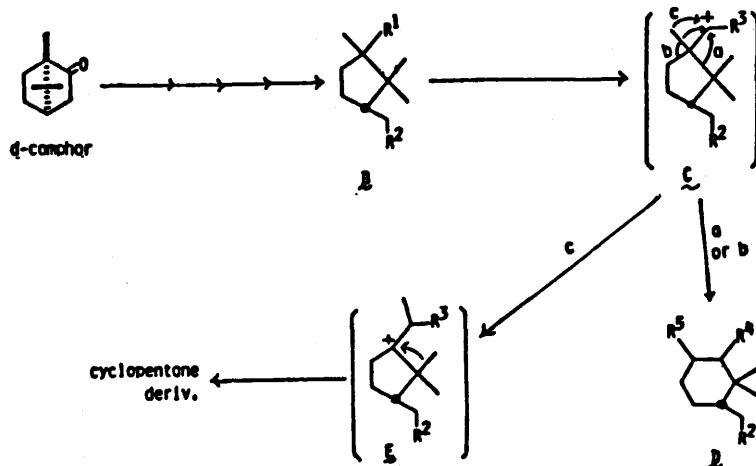
天然物由来の生物活性化合物の研究が進むにつれて、光学活性化合物の合成研究は構造活性相関の見地からも、その重要性を増している。

天然には、古くから家畜毒として知られ、種々の生物活性化合物をその一群に含む taxane 型ジテルペンや<sup>1)</sup>、香料として知られる cyperane 類<sup>2)</sup>、海綿動物から単離された pallescensin C<sup>3)</sup> などのように、Aで示される1,3,3-トリメチルシクロヘキサン炭素骨格を、その基本骨格中に含む化合物が数多く知られており、A型化合物は、それらの化合物の合成素子になりうると考えられる。

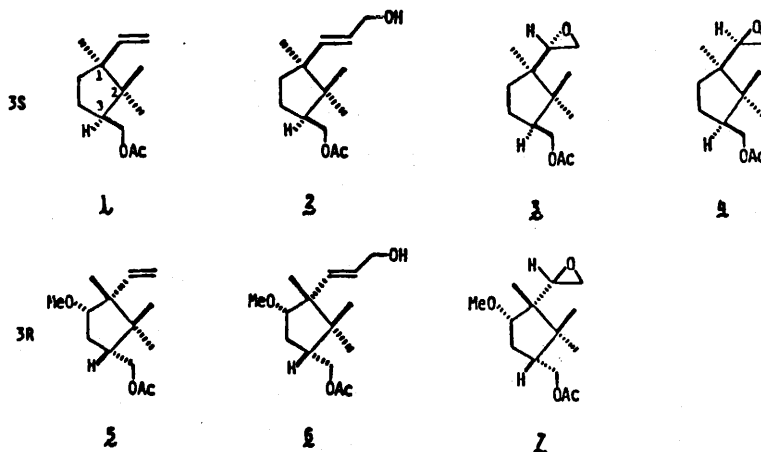


著者は、光学活性なA型化合物(D)の合成を、安価で大量に入手しうるd-camphorより合成した1,2,2-トリメチルシクロペンタン誘導体(B)から、カルボニウムカチオン中間体(C)を経て、C-C結合の転位による環拡大反応(経路aまたはb)によって行う計画をたて、シクロペンタン誘導体(B)として、以下の7種の化合物(1~7)を合成し<sup>註)</sup>、それらの反応について検討した。C

註) C-3位は化合物1~4でS配置、5~7ではR配置である。以下、それぞれ、1: S-vinylcyclopentane; 2: S-hydroxypropylcyclopentane; 3: S-(1'S, 2')-epoxyethylcyclopentane; 4: S-(1'R, 2')-epoxyethylcyclopentane; 5: R-vinylcyclopentane; 6: R-hydroxypropylcyclopentane; 7: R-(1'R, 2')-epoxyethylcyclopentaneの誘導体と略称する。



のように、環形成など固定のない系における2級カルボニウムカチオンが反応中間体と考えられるC-C結合の転位反応の例は殆んどなく、反応性の見地からも興味深い。



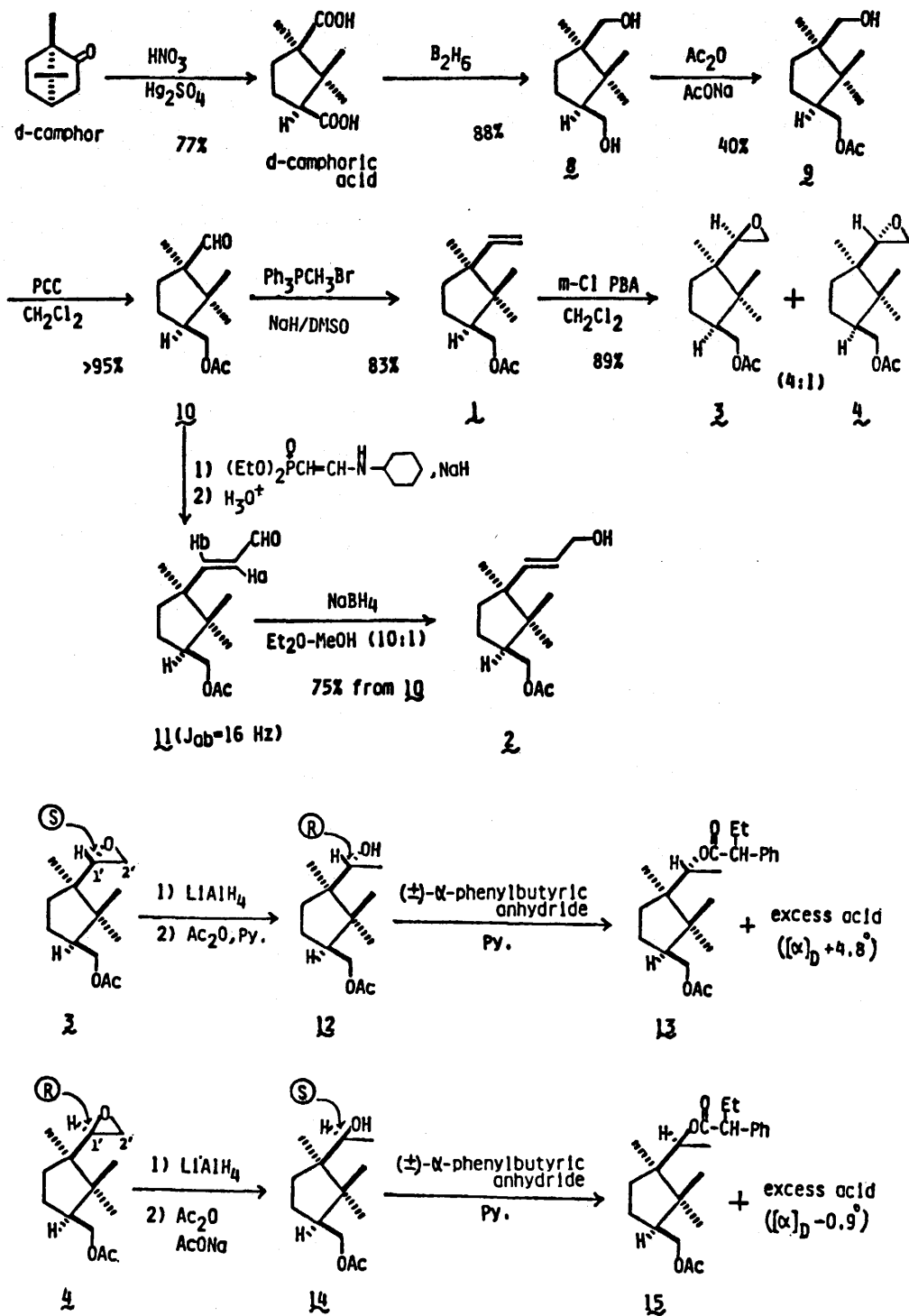
その結果、経路bの転位反応によって環拡大反応が進行し生成したシクロヘキサン化合物(D)と、経路cの転位反応によって、メチル基が二重転位(Eを経る)した生成物シクロペンタン誘導体を得た。

## 本 論

### 第1章 シクロペンタン誘導体の合成

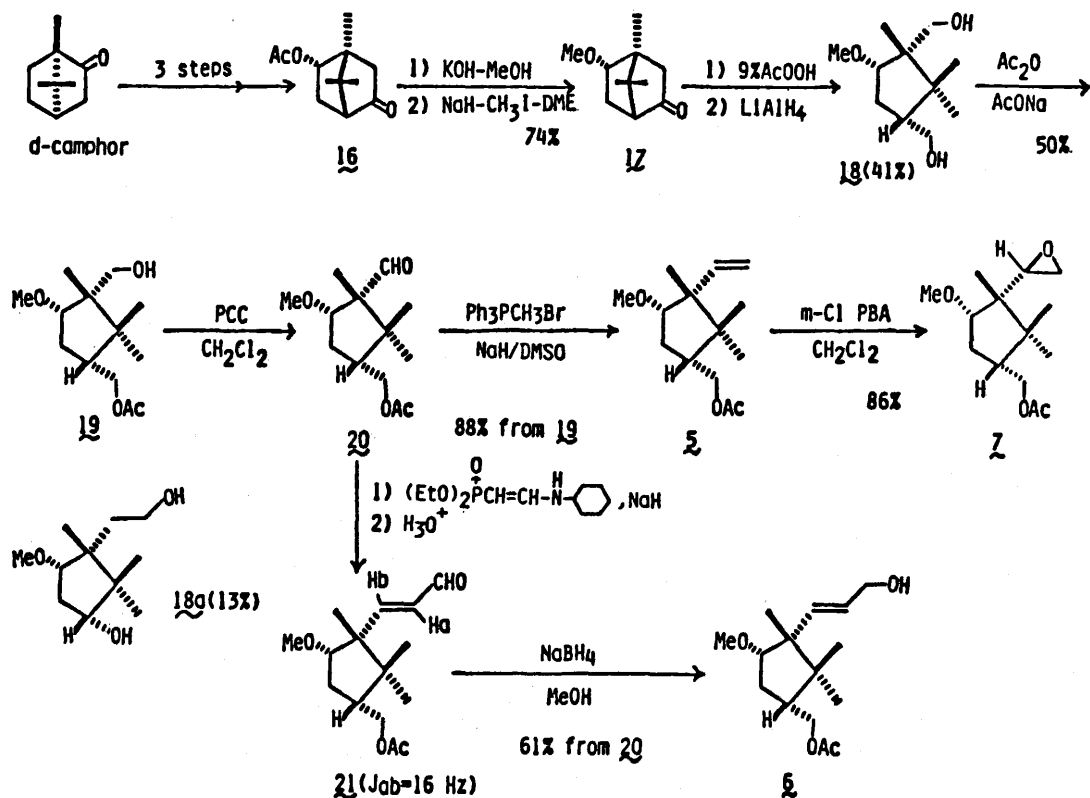
まず、3S型シクロペンタン誘導体(1~4)の合成を、d-camphorの硝酸化で容易に得られるd-camphoric acid<sup>4)</sup>を経由して以下のように行った。

2種のエポキシド3, 4の1'位の立体配置は、それぞれのLiAlH<sub>4</sub>還元により生成する二級アルコール(12, 14)にHoreauの方法<sup>5)</sup>を適用することにより決定した。

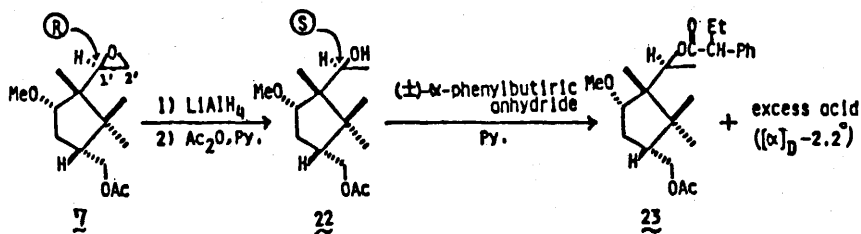


次に、3R型シクロペンタン誘導体 (5~7) を、d-camphor より、3行程で得られる5-ketobornylacetate<sup>9)</sup> (16) から以下のように合成した。尚、17から18生成の際、構造異性体18aが18の約1/3の収

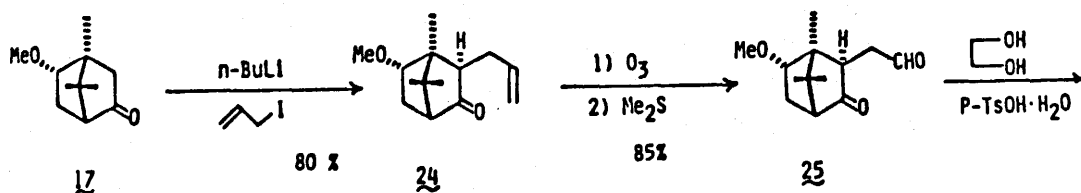
率で得られる。

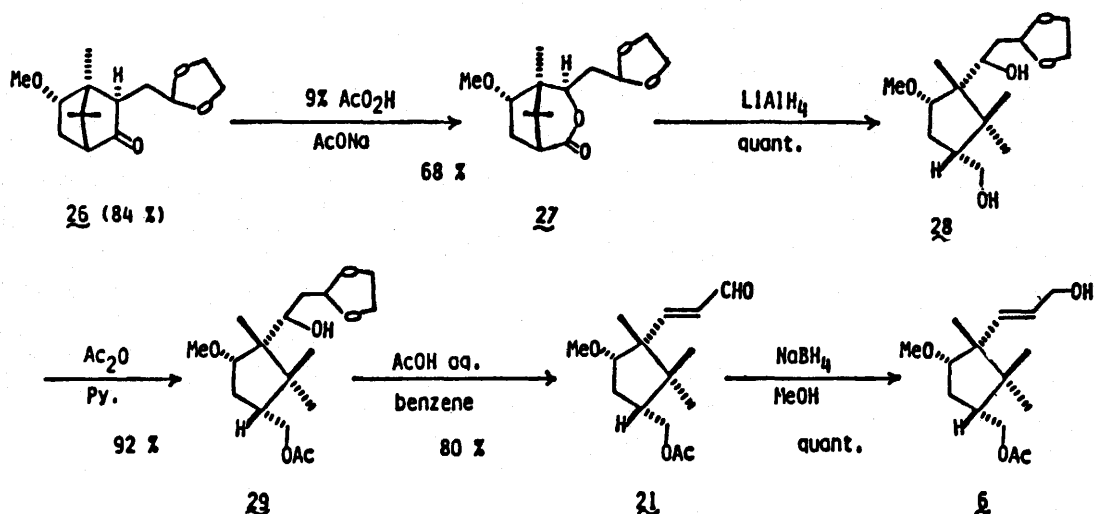


エポキシド 7 の 1' 位の立体配置は、3, 4 の場合と同様、誘導される二級アルコール (22) に、Horeau の方法を適用することにより、1' R と決定した。



また、アリルアルコール (6) については、以下に示すように、まず 17 にアリル基を導入した中間体 24 を経る行程で、その合成収率を改善することができた。尚、26 の Baeyer-Villiger 反応によるラクトン生成物は 27 のみであった。

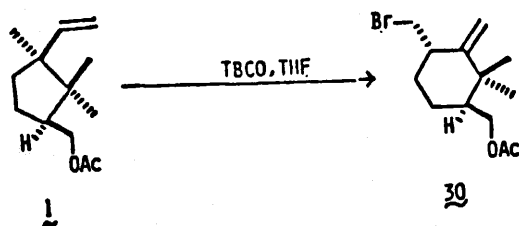




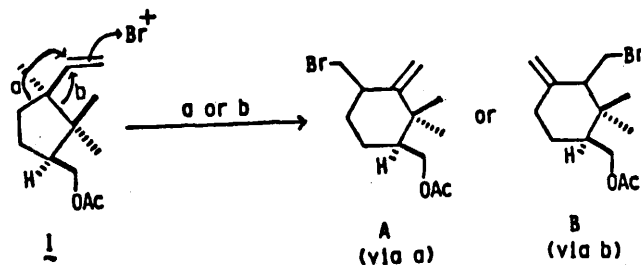
## 第2章 シクロペンタン誘導体の反応

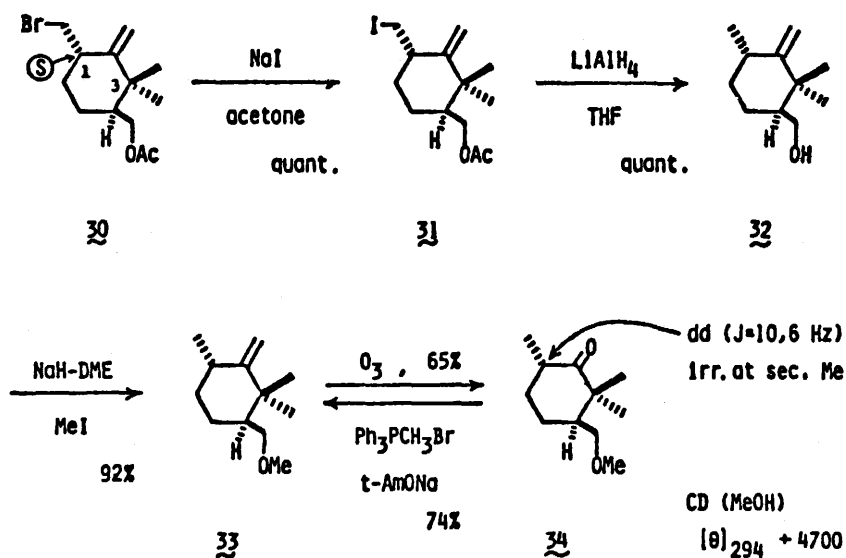
第1章で合成したシクロペンタン誘導体 (1~7) について、それぞれ酸に対する反応性を検討し、以下に述べる結果を得たが、S-hydroxypropenylcyclopentane 誘導体 (2) の酸処理では複雑な生成物を得るのみであった。

S-Vinylcyclopentane 誘導体 (1) をプロモニウムカチオン源として知られる2,4,4,6-tetrabromocyclohexa-2,5-dienone (TBCO)<sup>7)</sup> (1.5当量) と反応させると原料は消失し、複雑な生成物 (30, 20%) を与えたが、粗生成物をそのまま Zn-AcOH で処理すると6員環化合物30が好収率 (63%) で得られた (1, 24% 回収)。



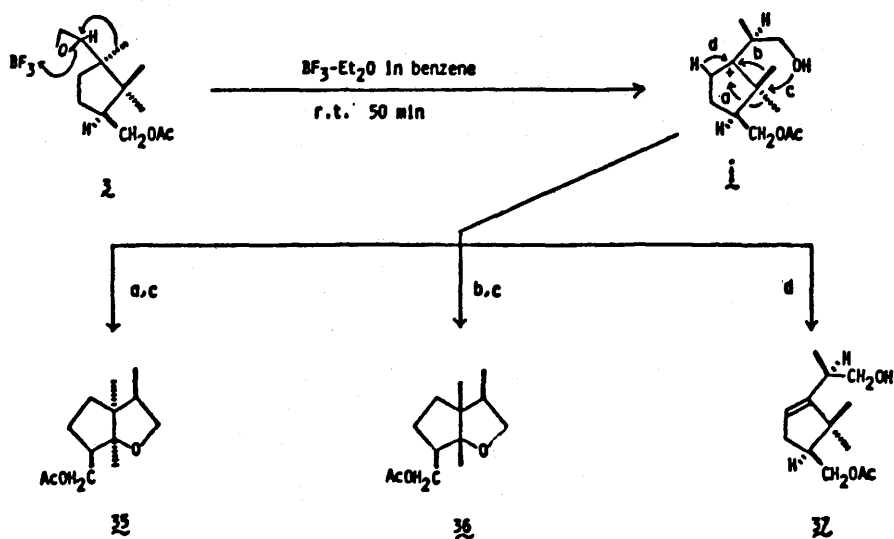
プロモニウムカチオンによって開始されるシクロペンタン環の環の拡大による6員環生成の方向としては2通り(a, b)が考えられるが、30から以下のように誘導したケトン体 (34) における二級メチル基のつけ根のプロトンの<sup>1</sup>H NMRの検討、および34のCDスペクトルにおいてカルボニル基のn→π\*遷移に基づく正の極大が観測されることから、1位の立体配置も含め30の構造を決定した。

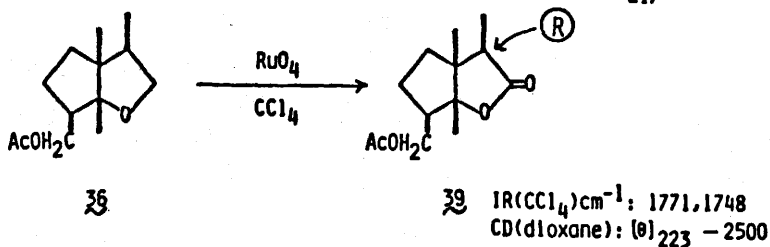
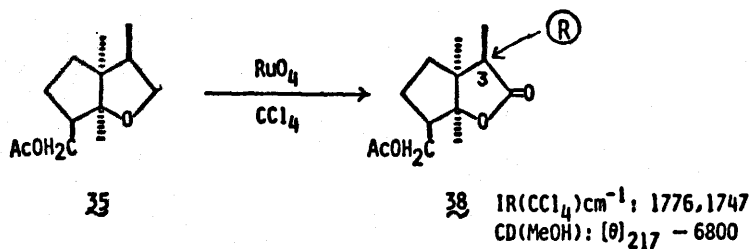




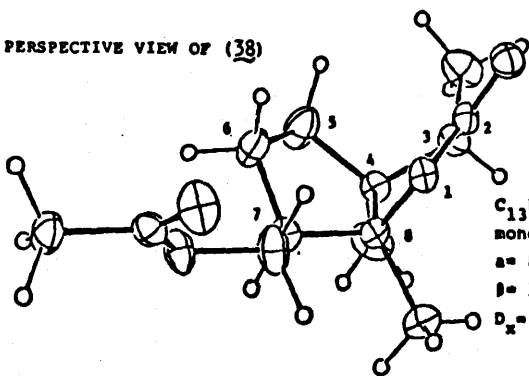
次に、S-(1'S, 2')-epoxyethylcyclopentane 誘導体 (3) の  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  処理では 3 種の生成物 **35** (38%), **36** (13%), **37** (42%) が得られた。**35**, **36** は  $\text{RuO}_4$  酸化により共に  $\gamma$ -ラクトン **38**, **39** を与えること、およびその CD スペクトルの考察<sup>8)</sup> から、3 位の立体配置を含めその炭素骨格が判明し、さらにラクトン体 **38** の X 線結晶解析により、核間メチル基の立体配置を決定した。また、**37** については、物理化学データの考察、および **37** の  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  処理により **35**, **36** が得られることから、その構造が支持される。

S-(1'R, 2')-Epoxyethylcyclopentane 誘導体 (4) は、その  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  処理により 2 種の 6 員環化合物 **40**, **41** を与えた。**40** はブロム化により **30** (p. 330) を与えることからその構造が判明した。また、**41** は分子式  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{F}$  で、その物理化学データおよび生成反応機構の考察からその構造を推定した。



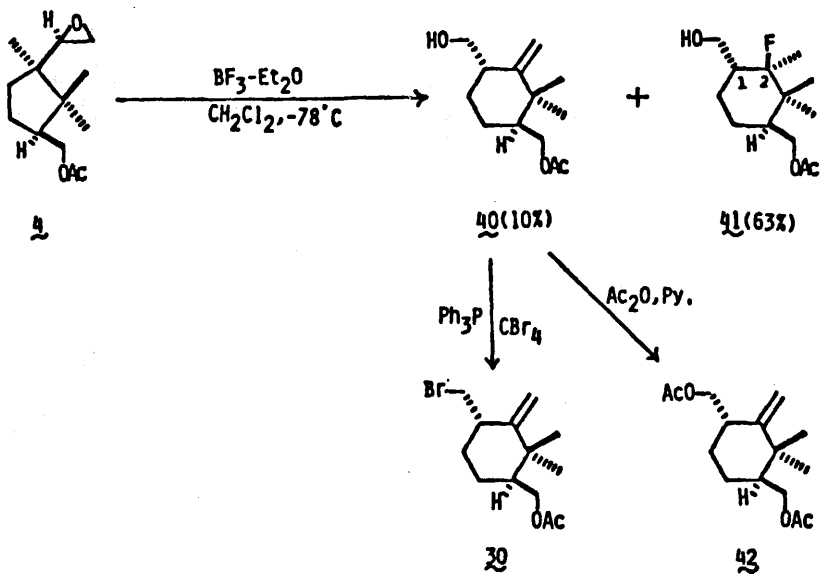


A PERSPECTIVE VIEW OF (38)



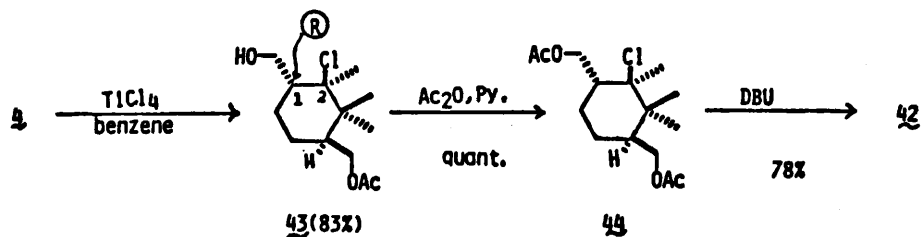
CRYSTAL DATA:

C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>, M.W. = 240.30,  
 monoclinic space group P2<sub>1</sub>,  
 a = 8.827(1), b = 7.467(1), c = 10.713(1) Å,  
 β = 112.52(1)°, z = 2, U = 652.2 Å<sup>3</sup>,  
 D<sub>x</sub> = 1.21 g.cm<sup>-3</sup>, D<sub>o</sub> = 1.20 g.cm<sup>-3</sup>.



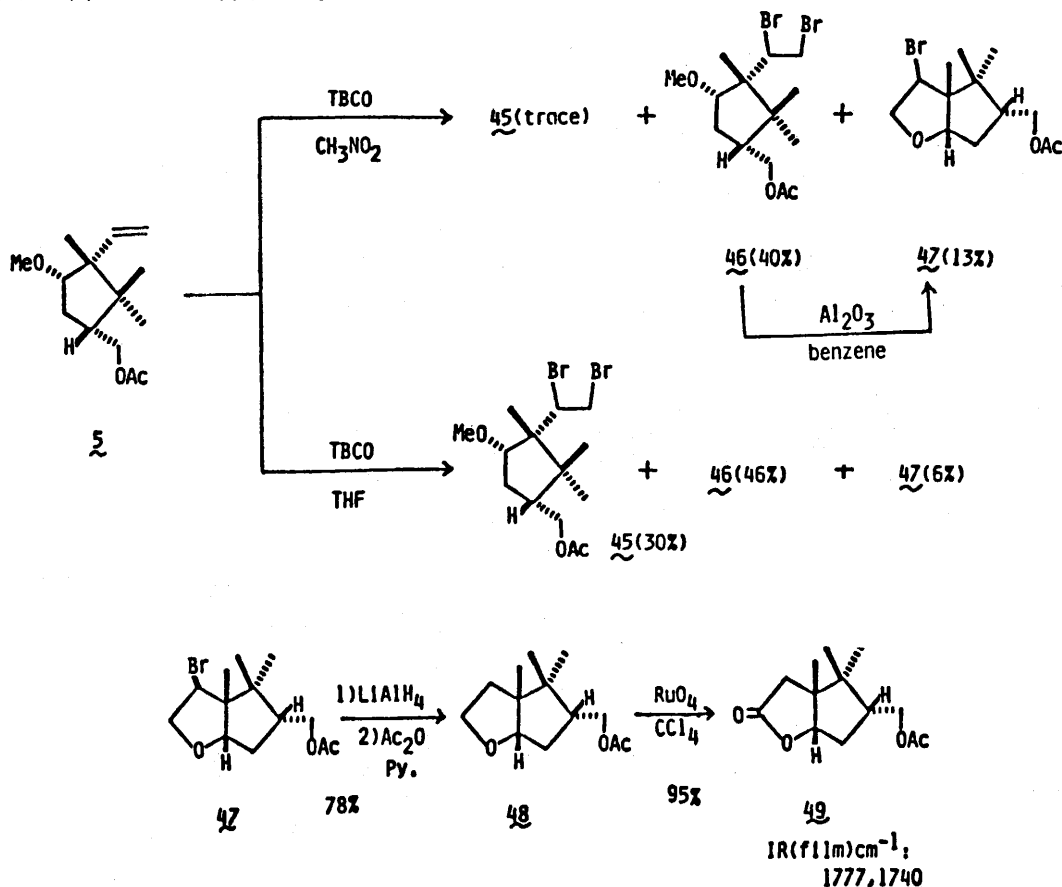


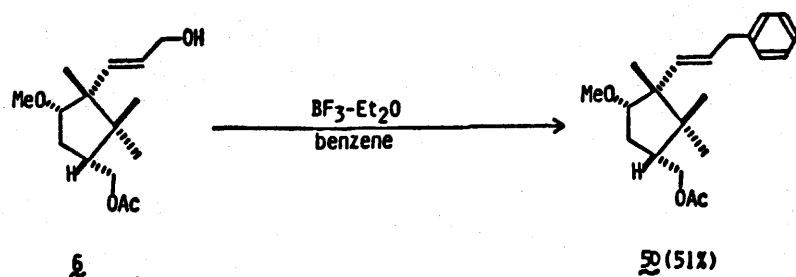
また、4はTiCl<sub>4</sub>処理によっても好収率で6員環化合物43を与える。43は、アセチル化体44のDBU処理により、容易に40のアセチル化体42に導かれることから、その構造が判明した。



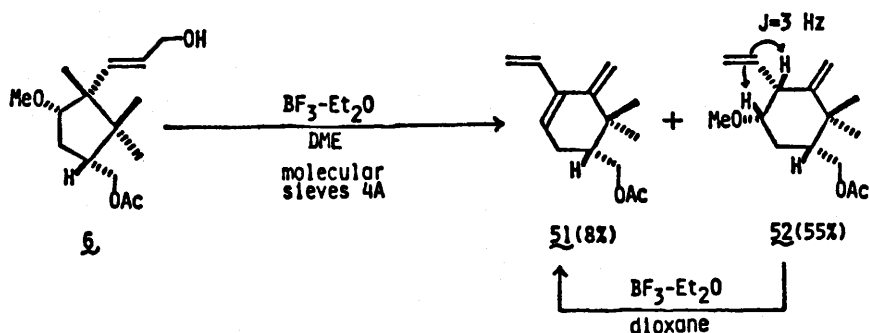
一方、R-vinylcyclopentane 誘導体 (5) は、TBCO 処理により3種の生成物45、46、47を与える。45、46は、Zn-AcOH 処理によりともに原料のビニル体5を与えること、およびそれらの物理化学データの考察からジブrom化合物の異性体であることが判明した。また、47の脱ブrom誘導体48のRuO<sub>4</sub>酸化により、 $\gamma$ -ラクトン体49が得られることから47の構造を確認した。一方、46はベンゼン中Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>で処理すると47に誘導されることから、45、46における2級ブromの結合位置は同一の立体配置を有することが判明した。

R-Hydroxypropenylcyclopentane 誘導体 (6) をベンゼン中、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O で処理するとベンゼンが反応に参与した50が得られる。

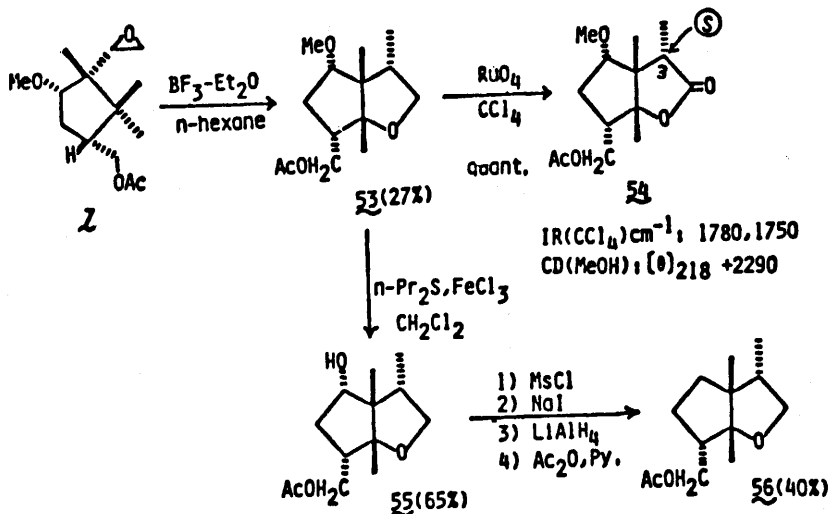




そこで、溶媒としてジメトキシエタン (DME) を用いると、2種の6員環化合物51, 52が得られた。51は、その物理化学データの考察からその構造が判明し、また52は、ジオキサン中  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  処理により51へ変換されることからその構造が明らかになった。



最後に、R-epoxyethylcyclopentane 誘導体 (7) を  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  で処理し、メチル基が二重転位した生成物53を得た。53の  $\text{RuO}_4$  酸化で  $\gamma$ -ラクトン54が得られること、およびそのCDスペクトルの考察 (p. 331参照) から、炭素骨格および3位2級メチル基の立体配置 (S配置) が判明し、かつ脱メチル化体55から誘導した57において、比旋光度の符号を除くその物理化学データのすべてが、35 (p. 331) のデータと一致することから、核間メチル基の立体配置を含めて53の構造が明らかになった。

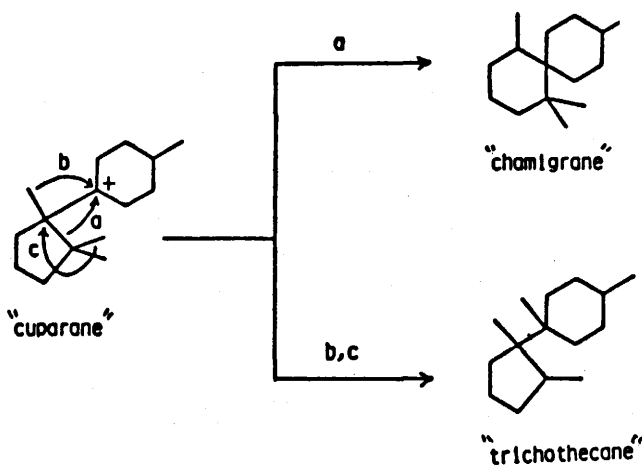


### 第3章 反応の考察

以上、シクロペンタン誘導体(1~7)の酸処理を行った結果、1, 4, 6においては環拡大した6員環化合物が、3, 7ではメチル基が二重転位した化合物が得られた。しかし、2からは複雑な生成物が得られたのみであり、5からはC-C結合の転位した化合物は得られなかった。

これらの結果を考察するとC-C結合の転位において高い選択性が認められ、今回のような固定されていない系での二級カルボニウムカチオン生成が反応中間体に想定される場合においても、カチオン生成前駆基の立体配置が転位反応の進行方向に強く関与することを示唆している。

上述の環拡大反応は cuparane 型セスキテルペンから経路 a による chamigrane 型セスキテルペンへの転位に類似している。また、メチル基の二重転位は trichothecane 型セスキテルペンが cuparane 型前駆化合物から b, c の経路で生合成されるルート<sup>9)</sup>に類似しており興味深い。



### 結 論

- 1) d-カンファーを出発物質として、酸により種々の転位反応の進行が期待される光学活性1, 2, 2-トリメチルシクロペンタン誘導体7種を合成した。
- 2) 合成した1, 2, 2-トリメチルシクロペンタン誘導体7種について、酸条件下の反応性を検討し、生成物の構造解析を行った。そして、反応生成物の中に、種々のテルペノイドの合成素子になり得る化合物を得た。
  - a) C-C結合の転位による環拡大反応を経て生成した光学活性な炭素6員環化合物を得た。これは、cuparane型セスキテルペンからchamigrane型セスキテルペンへの転位反応に類似している。
  - b) 興味あるメチル基の二重転位による反応生成物を得た。このメチル基二重転位はtrichothecane型セスキテルペン生合成において知られているメチル基の二重転位反応に類似している。

## 引用文献

- 1) Roger W. Miller, *Lloydia*, **43**, 425 (1980).
- 2) H. Dreyfus, J. Cl. Thierry, R. Weiss, O. Kennard, W. D. S. Mortherwell, J. C. Coppola, and D. G. Watson, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3755.
- 3) G. Cimino, S. De. Stefano, A. Guerriero, and L. Minale, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1425.
- 4) J. Brecht, *Chem. Ber.*, **26**, 3047 (1893).
- 5) A. Horeau, *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 506; **1962**, 965.
- 6) J. Meinwald, J. C. Shelton, G. L. Buchanan, and A. Courtin, *J. Org. Chem.*, **33**, 99 (1968).
- 7) V. Calo, F. Ciminale, L. Lopez, and P. E. Todesco, *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 3652.
- 8) I. Kitagawa, H. Takeno, H. Shibuya, and I. Yosioka, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **23**, 2686 (1975).
- 9) D. Arigoni, D. E. Cane, B. Müller, and C. Tamm, *Helv. Chim. Acta*, **58**, 483 (1975).

## 論文の審査結果の要旨

タキサン型ジテルペンに見られるように、生物活性や、化学構造上から興味深い天然テルペノイド化合物には、1, 3, 3-トリメチルシクロヘキサン構造を、その基本骨格中に含む化合物が数多く知られている。

本論文は、それらの基本炭素骨格構築の合成素子に関して、詳細な検討を行っている。すなわち、豊富に得られるd-カンファーを出発物質として、7種の1, 2, 2-トリメチルシクロペンタン誘導体を合成し、それらの酸性条件下における種々の反応生成物を精査し、1) クパラン型セスキテルペンからカミグラン型セスキラルペンへの転位反応に類似した環拡大反応、2) トリコセカン型セスキテルペン合成類似のメチル基二重転位反応、など興味深い反応を見出した。

以上の成果は、薬学博士の学位請求論文として、充分価値あるものと認められる。