



Title	Pseudoguaianolideの合成研究－（±）－Carpesiolinの全合成
Author(s)	長尾, 恵四郎
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33602
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

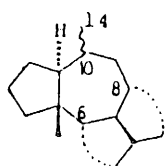
氏名・(本籍)	なが お けい し りう 長 尾 恵 四 郎
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 9 2 7 号
学位授与の日付	昭 和 58 年 3 月 3 日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	Pseudoguaianolideの合成研究— (±)—Carpesiolinの全合成
論文審査委員	(主査) 教 授 岩 田 宙 造 (副査) 教 授 北 川 勲 教 授 柊 井 雅 一 郎 教 授 田 村 恭 光

論 文 内 容 の 要 旨

総 論

Pseudoguaiane型セスキテルペンは植物中、特にキク科植物に広く分布している。¹⁾ その中でγ-ラクトン環を持つpseudoguaianolideには興味ある生理活性(細胞毒性、抗菌性など)をもつものがあり、²⁾ その特異な構造と相まって近年盛んに合成研究が行なわれている。これらは図1に示す3型に分類出来る：(i) C₁₀³⁾ にα-メチル基をもつhelenanolide, (ii) C₁₀にβ-メチル基をもつ ambrosanolide, および(iii) C₁₄に酸素官能基をもつものである。著者は特に helenanolide の合成に興味をもち、その内の1つcarpesiolin (1) の全合成を計画した。Carpesiolinは丸山らにより *Carpesium abrotanoides* L. から単離された抗菌性化合物で、⁴⁾ 既にVandewalleらの全合成によってその構造が決定された。^{6b)} またBohlmannらによって *Telekia speciosa* (Schreber) Baumgから単離され 6α-hydroxy-2,3-dihydroaromaticinと命名された化合物は1と同一物である。⁵⁾

Pseudoguaianolide



C₁₀ α-Me: helenanolide
C₁₀ β-Me: ambrosanolide
C₁₄ -functionalized one

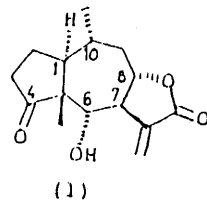


図 1.

一般に pseudoguaianolide の合成では、次の 2 つが大きな問題点である：(i) 基本骨格である trans-perhydroazulene 環の合成、および (ii) 比較的配座の自由度の高い 7 員環上の置換基の立体選択的導入である。現在までにいくつかの helenanolide の合成が報告されているが⁶⁾、工程数、置換基の立体配置の制御などの点で問題がある。著者は carpesiolin を含む多くの helenanolide の重要合成中間体としてエノン体 (2) を選び、その骨格の簡便な合成法として図 2 に示すような環拡大反応 (A→C, B→D) を利用する経路を考えた。

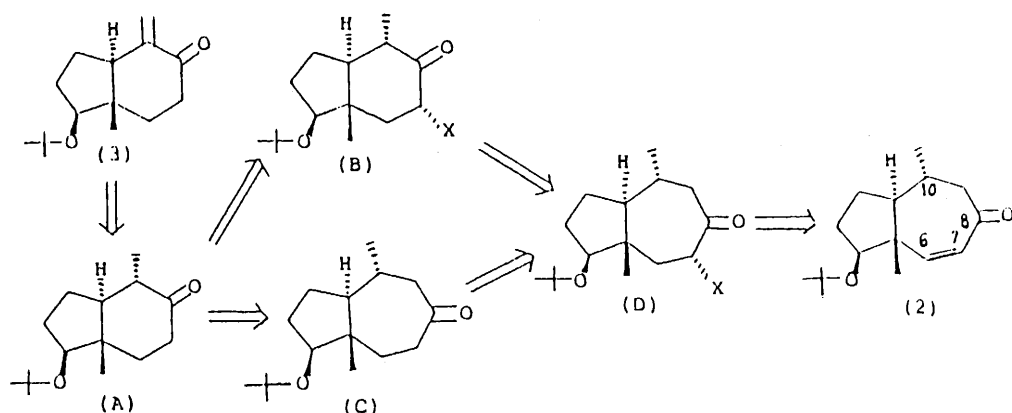


図 2 .

7 員環上の置換基の立体化学については次の如く予想した。C₁₀-メチル基は perhydroindanone (A) における 1,3-diaxial 反発により望む α 配置に完全に規制が可能であろう。また carpesiolin (1) の C₆~C₈ の置換基は、2 の立体化学を考慮して図 3 の経路で行なえば立体選択的に導入出来るであろう。

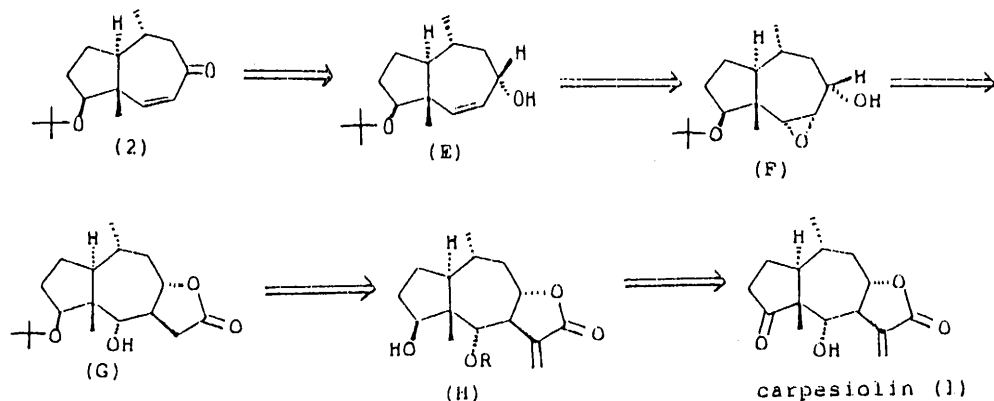


図 3 .

研究の結果perhydroindanone (A) を **3** から立体選択的に合成した。そしてAから環拡大反応によりperhydroazulenone (C) (8-オキシ体),³⁾ およびその異性体9-オキシ体³⁾ を各々位置選択的に合成出来る事を見出した (第1章)。ここに得られたCは速度論的な制御の下でのエノール化を経て, 選択的に重要中間体であるエノン体 (2) へ導いた (第2章)。そしてほぼ図3に沿った経路で (±)-carpesiolin (1) の全合成に成功した (第3章)。

第1章 Perhydroazulene骨格の新合成法

第1節 Perhydroindanone (5) およびその誘導体の合成

2-Methylcyclopentane-1,3-dioneから容易に得られるエノン体(**3**)⁷⁾ をMeOH中PtO₂で還元し, β-メチル体 (**4**) とα-メチル体 (**5**) の混合物を得たが, このものをMeOH中MeONaで処理すると予想通り**4**はカルボニル基のα位で異性化し, **5**のみが収率よく得られた。ここに**1**のC₁₀に必要な二級メチル基を天然型に立体選択的に導入できた。次にperhydroindanoneからperhydroazulene骨格への環拡大反応を検討するために, 以下の誘導体を合成した。**5**をphenyltrimethylammonium perbromideと反応させてブロム体 (**6**) をほぼ定量的に, またTHF-HMPA中LDAとdiphenyldisulfideとの反応で化合物 (**7**) を78.7%で得た。**5**を野崎らの方法⁸⁾ を参考にTHF中LDAとdibromomethaneと反応させてジブロムヒドリン体 (**8**) を, またPellicciariらの方法⁹⁾ を参考にLDAとethyl diazoacetateと反応させてジアゾエステル体 (**9**) を, 各々収率77%, 96.5%で得た。

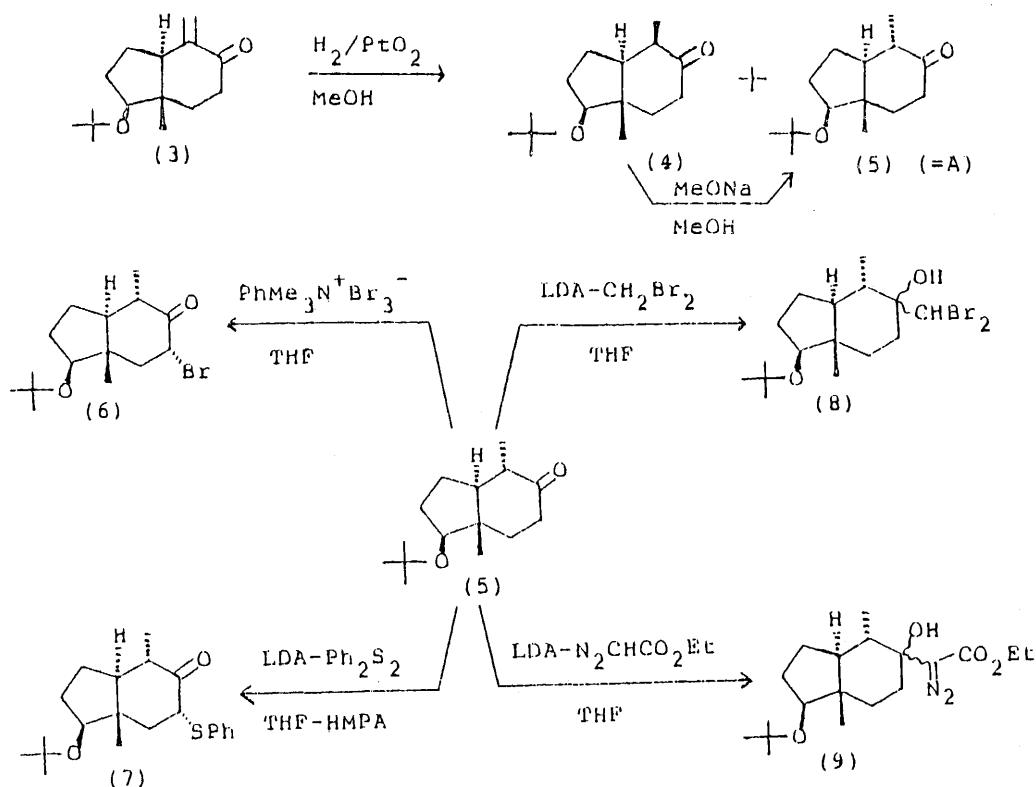


図4.

第2節 環拡大反応を用いる perhydroazulene 骨格の新合成法

現在まで脂環式ケトンの環拡大反応は多く知られているが、非対称ケトンについて良い位置選択性を示すものは少ない。著者はその中でルイス酸とジアゾ化合物の反応、および β -オキシドカルベノイドを経る転位反応をまず検討した。**5**をMeerwein試薬($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$)存在下 ethyl diazoacetate と反応させ¹⁰⁾得られた β -ケトエステルを加水分解—脱炭酸すると、perhydroazulenone(**10**) (8-オキソ体)と(**11**) (9-オキソ体)の分離困難な混合物を総収率94% (**10**/**11**=1/4)で得た。また**5**と立体的、電子的に異なる α 炭素をもつ**6**, **7**についても同一条件下反応を行なったが、いずれの場合にも環拡大生成物は得られなかった。一方**8**を Et_2O 中低温でbutyllithium⁸⁾と反応させると、**10**を唯一のケトン性化合物として収率65.4%で得た¹¹⁾。化合物(**11**)の位置選択的合成は次の新しい脂環式ケトンの環拡大反応を用いて行なった。すなわち**9**をペンタン中 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ と反応させると室温で速やかに転移し、加水分解—脱炭酸により**11**のみが72.6%の収率で得られた。この転位反応は他にWilkinson錯体 $[\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3]$ PdCl_2 , CoCl_2 , ZnBr_2 , および ZnI_2 が選択的に**11**を与える事が明らかとなった。

ここに得た**10**と**11**の構造は次の事から決定した。すなわち**10**と**11**をトルエン中TsOHと加熱して、各々アルコール体(**12**, **13**)とした後、 CD_3OD 中 CD_3ONa と一夜加熱還流した。反応液を直接 ^1H NMRで測定した所、**12**では2級メチル基のシグナル(δ 0.96)は変化しなかったが、**13**ではこのシグナル(δ 1.06)はsingletに変化した。

以上の如く2つの位置異性体のうち、**10**を得るには**8**の β -オキシドカルベノイドを経る転位反応が、また**11**を得るには**9**の $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ などの金属塩を用いる転位反応がよいと判明した。これらの結果に基づいて、carpesiolinの合成を以下の如く行なった。

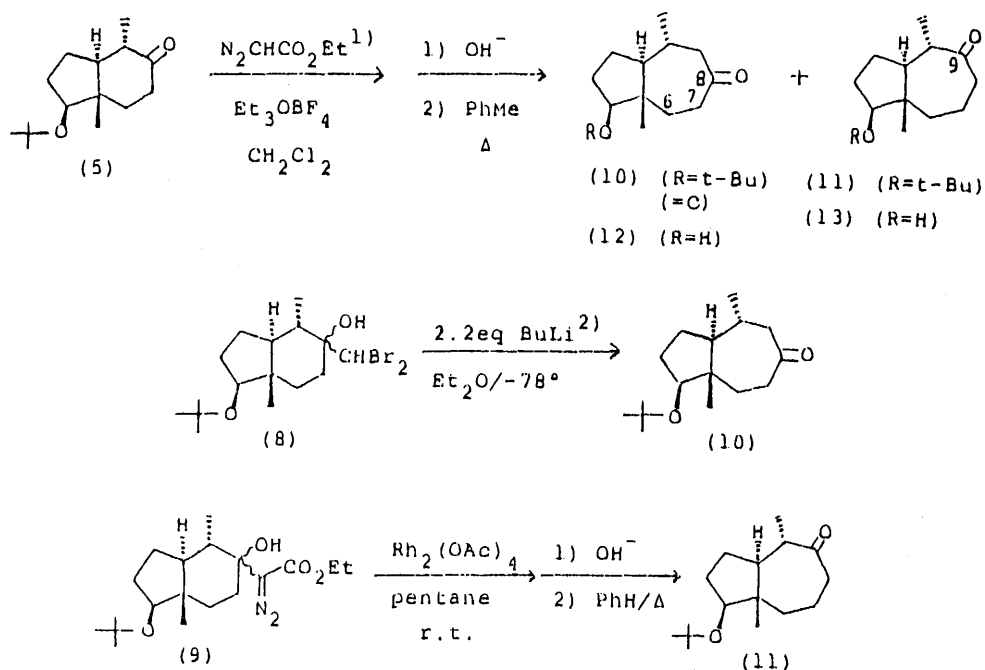


図5.

第2章 エノン体(2)の合成

化合物(2)の合成には、10に Δ^6 -二重結合を導入するのが効率的である。そのためには10の7位を選択的に活性化させる事が必要となるが、幸い kinetic enolateは Δ^7 -enolateである事がわかった。^{6d)} 10をTHF中低温でLDAと反応させ、つづいて phenylselenenyl bromideと反応させると収率88%でゼレネニル体(14)のみを得た。このものは過酸化水素との処理により収率よく目的のエノン体(2)を与えた。2の構造はそのスペクトルデータから決定した。

さらにその純度について検討するために位置異性体(16)を次の如く合成した。反応機構の考察から8と butyllithium から得られる反応中間体は10の Δ^8 -enolateと考えられ、実際 phenylselenenyl bromide との反応で、ゼレネニル体(15)が45%の収率で得られた。これと過酸化水素との反応により、低収率ながら2の二重結合異性体(16)を得た。2と16はTLC, GLCで完全に分離でき、この事から先に得た2は純粋である事が確かめられた。

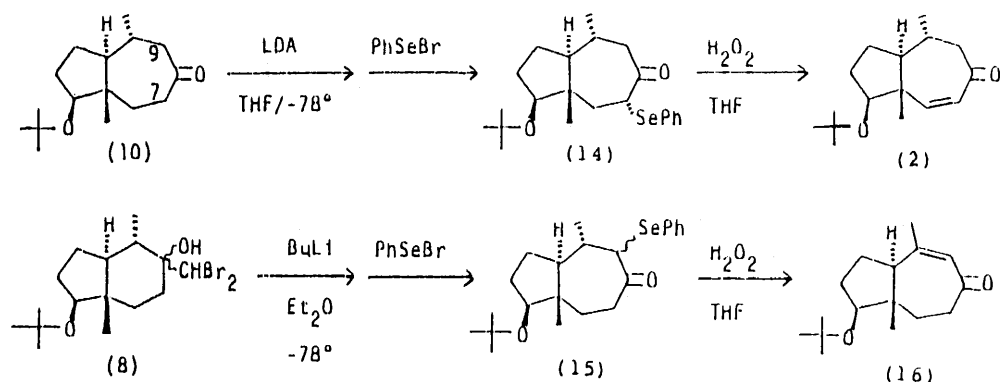


図6.

第3章 (±)-Carpesiolinの合成

化合物(2)から carpesiolinを合成するには、まずC₆~C₈の置換基を立体選択的に導入することが必要である。そこで図3に沿って、Eを経てFを合成する事にした。

第一節 γ-ラクトン体(21)の合成

化合物(2)をTHF中LAHで還元すると立体選択的にアリルアルコール体(17)を90%の収率で与え、さらにm-クロル過安息香酸でHenbest型エポキシ化を行ない、エポキシアルコール体(18)を71%で得た。18の構造はGriecoらの知見^{6c)} および以下の事実から決定した。すなわち (i) 18を酸化して得たエポキシケトン体(19)は、2とt-butylhydroperoxide/Triton Bの反応で得られるものと一致する、(ii) 18の¹H NMRスペクトルにおいてC₇-水素とC₈-水素との結合定数は0 Hzであるのに対し、19をsodium borohydrideで還元して得たアルコール体(20)では同結合定数は4 Hzである。分子モデルの考察から18の安定配座におけるC₇, C₈-水素間の二面角は約110°, 19の安定配座においては約150°であり、上記結合定数をよく説明出来る。18は大過剰の酢酸ジアニオンとDME-HMPA中反応させる事により、目的とするγ-ラクトン体(21)を17から44%の収率で得た。21におけるラクトンの位置は、そ

の¹H NMRスペクトルにおいてδ 3.52にC₆-水素 (d, J=8Hz) が現われる事より決定した。

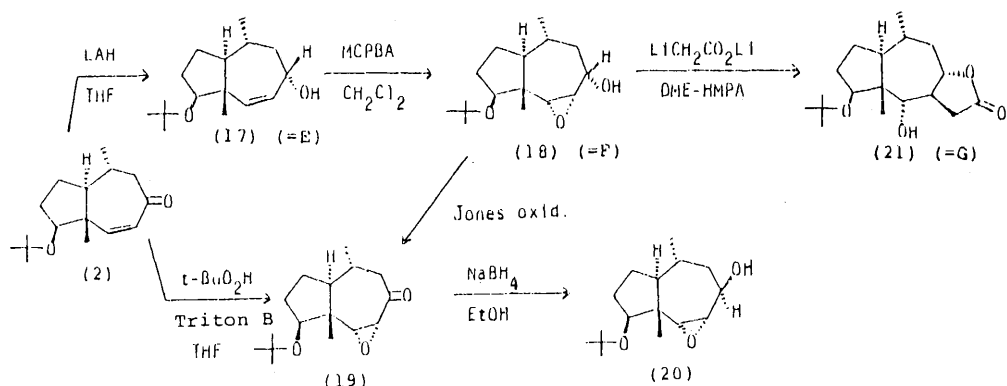
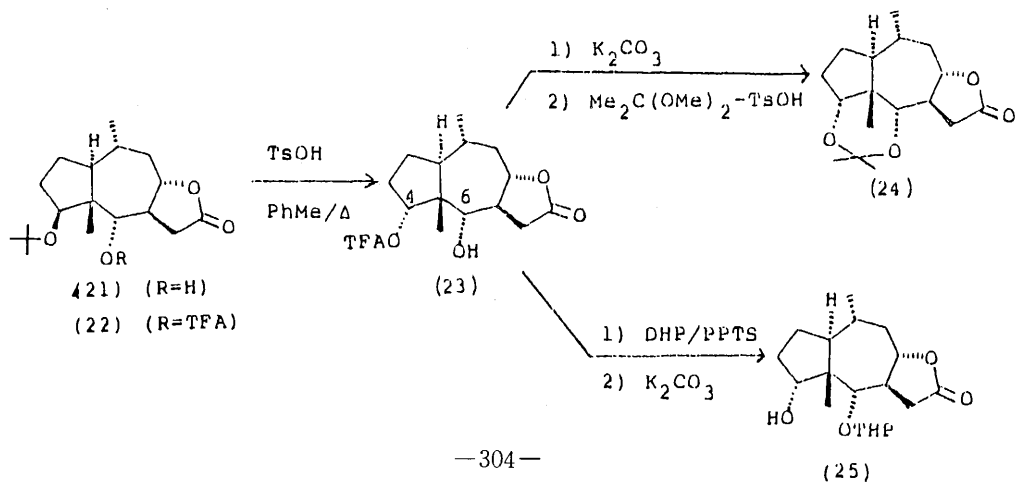


図 7.

第 2 節 アルコール体(25)の合成

化合物(21)から **1** への変換には次の 2 つが必要となる：(i) γ-ラクトン環に α-メチレン基を導入する，(ii) *t*-ブチル基を除去して 5 員環ケトンにする。*t*-ブチル基を切る条件 [TsOH/トルエン中加熱] で α-メチレン-γ-ラクトン自体が不安定である事がわかったので，まず 6 位水酸基を保護しながら *t*-ブチル基を除く事にした。**21** をトリフルオロアセート(**22**)とした後，トルエン中 TsOH と加熱するとアルコールエステル体(**23**)が結晶として 89% の収率で得られた。**23** の構造は当初単に *t*-ブチル基が脱離したものと考えていたが，以下の事実からアシル転位したものである事が確認された。すなわち (i) ¹H NMR スペクトルにおいて C₆-水素が δ 3.47 (t, J=8 Hz, D₂O 添加により d, J=8 Hz に変化) と高磁場に，また C₄-水素は δ 4.28~4.62(m) と低磁場に現われる，(ii) **23** の PCC 酸化生成物は IR において 1700cm⁻¹ (7 員環ケトン) の吸収を示す，(iii) **23** を加水分解して得たジオール体は容易にアセトナイド体(**24**)を与え，従って C₄-水酸基は α-配置である。**23** の生成は予想外であったが，その官能基は **1** の合成に都合よく並んでいるので，以下これを用いて合成を進めた。**23** を常法によりテトラヒドロピラン (THP) 化し，エステルを切ってアルコール体(**25**)を 95% の収率で得た。**25** の PCC 酸化生成物は IR において予想通り 1740cm⁻¹ (5 員環ケトン) の吸収を示した。



第3節 (±)-Carpesiolinの合成

化合物(25)を過剰のLDAと、つづいてホルムアルデヒドガスと反応させると、ジオール体(26)が72%の収率で得られた。(26)のメシル化を CH_2Cl_2 - Et_3N 中室温で行なうとかなりの割合でジメシレートを生じたが、反応温度を $-40^\circ \sim -50^\circ\text{C}$ に下げるとほぼ一級水酸基のみが反応し、つづいてベンゼン中DBUとの処理で α -メチレン体(27)が78%の収率で得られた。(27)を CH_2Cl_2 中無水酢酸ナトリウム存在下PCCで酸化し、50%の収率でケトン体(28)とした。(28)は含水ベンゼン中TsOHでアルコールの保護基をはずし、ほぼ定量的に(±)-carpesiolin(1)とした。

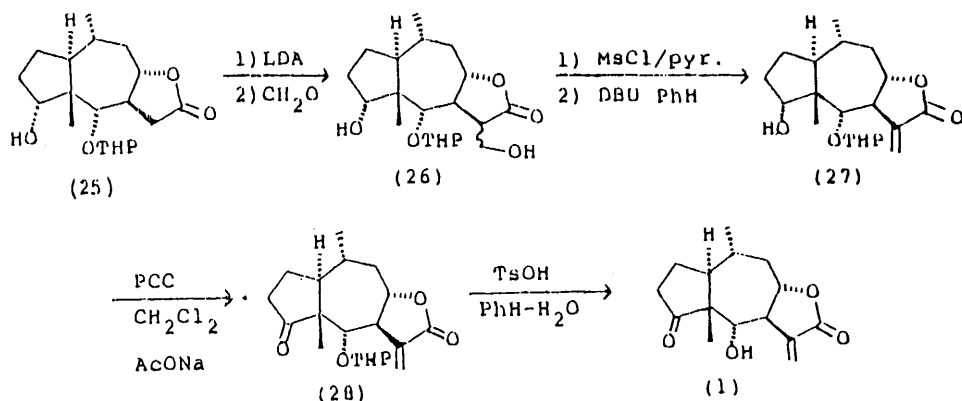


図9.

ここに合成した1は天然carpesiolinとIR, ^1H NMRが、また6 α -hydroxy-2,3-dihydroaromaticinと ^1H NMRが完全に一致した¹²⁾

結 論

- (1) Helenanolideと総称される pseudoguaianolide の基本骨格である trans-perhydroazulene 環の親規な構築法を検討した結果、trans-perhydroindanone 環の環拡大反応が非常に有効であることを見出した。すなわち5から出発し、ジブロムヒドリン体(8)の β -オキシドカルベノイドを経る転位反応により8-オキソ体(10)が、またジアゾエステル体(9)と $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ などの金属塩を用いる転位反応により9-オキソ体(11)が、各々収率よく位置選択的に得られることを見出した。
- (2) 化合物10から helenanolide 類合成の重要中間体(2)を、10の速度論的な制御の下でのエノール化を経て位置選択的に合成した。
- (3) 重要中間体(2)から、helenanolide に属す(±)-carpesiolinの全合成に成功した。

引用文献

- 1) N. H. Fischer, E. J. Oliver, and H. D. Fischer, "Progress in the Chemistry of Natural Products," Vol 38, ed. by W. Herz, H. Grisebach, and G. W. Kirby, Springer-Verlag, Wien and New York, 1979, pp. 47—390.
- 2) E. Rodriguez, G. H. N. Towers, and J. C. Mitchell, *Phytochemistry*, **15**, 1573 (1976).
- 3) 置換基の位置を示す数値は、天然物に使われているものを使用した(例: 1)。

- 4) M. Maruyama and S. Omura, *Phytochemistry*, **16**, 782 (1977).
- 5) F. Bohlmann and P. K. Mahanta, *Phytochemistry*, **18**, 887 (1979).
- 6) a) P. A. Grieco, Y. Ohfuné, G. F. Majetich, and C. -L. J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4233 (1982); b) P. Kok, P. J. De Clercq, and M. E. Vandewalle, *J. Org. Chem.*, **44**, 4553 (1979); c) P. A. Grieco, Y. Ohfuné, and G. Majetich, *ibid.*, **44**, 3092 (1979); d) M. R. Roberts and R. H. Schlessinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 7626 (1979); e) P. T. Lansbury, D. G. Hangauer, Jr., and J. P. Vacca, *ibid.*, **102**, 3964 (1980); f) F. E. Ziegler and J-M. Fang, *J. Org. Chem.*, **46**, 852 (1981); g) C. H. Heathcock, E. G. DelMar, and S. L. Graham, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1907 (1982).
- 7) R. A. Micheli, Z. G. Hajos, N. Cohen, D. R. Parrish, L. A. Portland, W. Sciamanna, M. A. Scott, and P. A. Wehrli, *J. Org. Chem.*, **40**, 675 (1975).
- 8) H. Taguchi, H. Yamamoto, and H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **50**, 1588, 1592 (1977).
- 9) R. Pellicciari, R. Fringuelli, P. Ceccherelli, and E. Sisani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975. 959.
- 10) W. L. Mock and M. E. Hartman, *J. Org. Chem.*, **42**, 459, 466 (1977).
- 11) 本研究に Schlessinger らは別のルートで **10** を合成し, helenalin へ誘導している; 文献 6 d.
- 12) Vandewalle らによって合成された (±)-**1** の mp は 145~148 °C (sublimes) と報告されているが, 今回の合成品の mp は 197~200 °C であった。Vandewalle 教授の私信では, この相違は恐らく彼らの標品が「結晶水」を含むのに起因すると説明しているが, これは結晶多形によるのかも知れない。

論文の審査結果の要旨

Pseudoguaianolide と総称されるセスキテルペンには興味ある生理活性を示すものがあり, それらの特異な構造と相俟って合成化学者の標的化合物となっている。

本論文はそれらの中で特に helenanolide に属する化合物の基本骨格である trans-perhydroazulene 環の新合成法を見出し, それを応用して重要な合成中間体となる 1-β-tert-butoxy-2, 3, 3aα, 4, 5, 8a-hexahydro-4α, 8aβ-dimethyl-6 (1H)-azulenone を合成し, これを中間原料として helenanolide 中の 1 つ (±)-carpesiolin 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。