

報告番号

※ 第 2652号

乙

主論文の要旨

題名 Studies on Enantioselective Synthesis
of Bioactive Terpenoids
(生物活性テルペノイドの光学活性体
合成に関する研究)

氏名 井口 勉

主論文の要旨

報告番号	※第2号	号	氏名	井口勉
<p>生物活性化合物の合成においては所望の絶対配置を有する光学活性体だけを効率よく作ることが重要である。光学活性な化合物を得る方法として (1) 光学分割による方法、(2) 不斉誘起によるもの、(3) 微生物の変換作用を利用する方法、および (4) 天然物起源の光学活性化合物を活用するもの等が知られている。全体的な効率または目的物だけを高純度に作るという観点から判断すると (4) の光学活性化合物を原料として利用する方法が極めて優れている。</p>				
<p>本論文は生物資源を有用な光学活性化合物に効率よく導くという考えに基づいて、二、三の生物活性テルペノイドの合成と有機電解法の応用に関して行なったり研究をとりまとめたものであり、緒論と本編4章より成っている。うち前半の2章はグレープフルーツの香気成分で食品香料として重要なヌートカートンの合成に関するものであり後半の2章は炭素-炭素結合の酸化開裂に関する基礎研究とそれらの応用としての光学活性ローズオキシド (香料基材) および光学活性菊酸 (ピレスロイド系殺虫剤の酸成分) の合成を取扱っている。</p>				
<p>第1章は緒言と論文全体の総括である。まず研究の歴史的背景と動機とを述べ、ついで上記テルペノイドに関し著者独自の考案による合成法の概要を各章毎にまとめている。そして主要反応工程で新規電解反応を開発し、それを利用した経緯に言及している。</p>				
<p>第2章ではまず (±) -ヌートカートンの新規合成法を述べている。本品はエレモフィラン型セスキテルペンに属し、橋頭位とその隣接炭素の双方に置換したメチル基2個がたがいにシス配置をとる。著者の合成法はこの特徴あるメチル基2個を立体選択的に導入すべく、独自の工夫を凝らしたものである。すなわち、6</p>				

主論文の要旨

報告番号	※ 順第 乙	号	氏名	井	口	勉
------	-----------	---	----	---	---	---

一メチル一3一オキソ一1一シクロヘキセン一1一カルボン酸メチルにブタジエンをエンド付加させ、生成物の橋頭位エステル基をメチル基に変換することにより、C (4) , C (4a) 位にそれぞれ β 配置のメチル基をもつ $\Delta^{6,7}$ -1一オクタロン体を得ている。さらに、C (6) , C (7) 位二重結合を選択的に官能基修飾してC (6) 位へ位置選択的にイソプロペニル基を導入することにより (±) -パレンセンを合成し、つづいてそのアリル位を酸化して標的化合物の製取に成功した。

第3章では不斉源としてモノテルペンの (-) - β -ピネンを用いて (+) -ヌートカートンの光学純品を製取した新方法を述べてある。著者は (-) - β -ピネンの絶対配置が標的化合物の不斉合成に有利に役立つことに着目し、独自の合成戦略を展開している。まず、(-) - β -ピネンの環外二重結合を酸化開裂してケトン基に変える。ジメチルメチレン鎖で橋かけしたシクロヘキサノン体が生じるが、その α 位メチレン基に必要な側鎖を立体選択的に導入して、炭素6員環を融着させる準備をする。第1に橋かけ基であるジメチルメチレン鎖の強い不斉誘起の結果、これらの側鎖がのぞましい立体配置をとるよう高選択的に導入できることを示した。第2に隣りあった炭素上のメチル基2個にシス配置をとらせるといった問題も、アルカリ金属を用いる環外メチレン基の立体選択的な還元でこれを解決した。そして最後に、橋かけシクロヘキサノン体に塩化水素を用させ、シクロブタン環の gem-ジメチル炭素とカルボニル基の α 位炭素との間の炭素-炭素結合を開裂させた。こうして (+) -ヌートカートンの炭素骨格に含まれる不斉炭素3個すべてを希望通りの配置に作り出すことに成功し、以後の合成を完成して目的を達している。

主論文の要旨

報告番号	※ 第 乙	号	氏名	井口 勉
<p>第4章では光学活性モノテルペンの位置選択的な電解酸化開裂法を編み出した経過を述べ、この方法を(+)-ローズオキシドの製取に役立てた研究結果を述べている。著者は2-ヒドロキシシクロアルカノンを用いて特定の条件下で電解することにより、選択的にC(1), C(2)位の炭素-炭素結合を切って相当するオキシカルボン酸に導く方法を種々検討した。その結果、これにはメタノール中で過塩素酸リチウムなどの強酸のリチウム塩を支持電解質として用いるのがよいことを見いだした。反応に及ぼす支持電解質の効果より、(1)ケトンにメタノールを付加させてヘミアセタール化するための触媒として、陽極近傍で生じた酸が有効に作用すること、(2)ここで生じたヘミアセタール型の1-メトキシ-1,2-ジオール体はもとの2-ヒドロキシケトン体に較べて酸化電位が低く、放電し易いため、1,2-ジオールの炭素-炭素結合が開裂して開環体が生成するという考えを提唱している。この方法を(+)-ブシゴンから容易に導かれる(5R)-2-ヒドロキシ-2-イソプロペニル-5-メチルシクロヘキサノンの酸化開裂に適用して(3R)-3,7-ジメチル-6-オキソ-7-オクテン酸メチルの光学純品に導いた。このもののケトン基を還元し脱水してのちエステル基を還元し、さらに閉環することによって(+)-ローズオキシドすなわち、4-メチル-2-(2-メチル-1-プロペニル)テトラヒドロピランを製取することに成功した。また、この電解開環反応はシクロアルカノンエノールアセタート体の二重結合の切断によるケトエステルの合成にも適用できることを明らかにした。</p> <p>第5章では、前章の電解開裂法を2,3-エポキシケトンに適用し、そのC(1), C(2)およびC(2), C(3)位結合の2箇所を同時に開裂させる技法に発展させた上で、これを菊酸合成の重要な反応工程に利用した結果を述べ</p>				

主論文の要旨

報告番号	※甲第 乙	号	氏名	井口勉
<p> ている。著者はモノテルペンのカルボンの両鏡像体の不斉炭素を菊酸における2-メチル-1-プロペニル基が結合している不斉炭素として活用できることに着目し、菊酸の4種の異性体をそれぞれ高純度に合成することに成功している。まず、カルボンのイソプロペニル基に塩化水素を付加させて、3員環を作る下準備をする。つぎに数段かけて、2,3-エポキシ-2,3-ジメチルシクロヘキサノン体に導き、その不用な炭素2個を電解により除去する。こうして3位に上記C₃残基が置換した5-オキソヘキサノ酸メチルの光学純品を製取した。さらにケトン基にGrignard反応剤を付加させて、相当するδ-ラクトン体に変換し、つづいて塩基処理してラクトンのβ,β位にシクロプロパン環が融着した4,4,7,7-テトラメチル-3-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2-オンに導いた。本品を高温で(235℃)でアルカリ処理し、ジアゾメタンでエステル化することによってトランス-菊酸メチルを得た。一方、ラクトン環を加水分解し、3級水酸基を脱水しさらにオレフィンの異性化を行なったのち、ジアゾメタンでエステル化してそのシス-異性体を製した。上記ラクトン中間体を光学活性に得ておれば、本合成法によって菊酸はトランス体、シス体とも対応する光学活性体として得られることを明らかにした。 </p>				