

氏 名	北 川 嘉 三 きた がわ よし ぞう
学 位 の 種 類	工 学 博 士
学 位 記 番 号	論 工 博 第 1022 号
学位授与の日付	昭 和 52 年 11 月 24 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	テルペン系天然物の合成に役立つ新反応の開発

論文調査委員 (主査) 教授 野 崎 一 教授 河 西 三 省 教授 庄 野 達 哉

論 文 内 容 の 要 旨

本論文はテルペン系天然物を合成するにあたり、著者が有機金属化合物の特性を利用し、開発した新手段とその合成化学的应用について述べたものであり5章より成っている。

第Ⅰ章は緒論および全篇を通じての総括である。研究の歴史的背景とその動機とが述べてあり、ついで研究結果の要旨ならびに著者の新知見が簡単にまとめられている。第Ⅱ章以下第Ⅴ章までには計5種類の新しい合成反応が開発され、その応用によりテルペン系天然物がいくつか合成されている。それらはアリル化合物の高い反応性を利用して炭素—炭素結合を生成させ、分子の基本骨格を作りあげるかわら必要な官能基を所定の位置に導入するものであり、有機合成においてひろく有利に利用できることを強調している。

第Ⅱ章ではリチウムアミド類とくにピロリジドから作った銅錯体を還元剤とするハロゲン化アリル類の新しい脱ハロゲン縮合反応について述べてある。既知の方法で本反応を行うとき生成した1.5ジエンの立体配置がE, Zの混合物になるという欠点があるため合成手段としては十分でなかった。著者の新法を用いればこれと異なりハライドの1位での縮合体においては二重結合のまわりの立体配置を98%以上も保持して脱ハロゲン縮合できることが明らかとなった。反応条件は極めて穏やかであり収率はほぼ定量的である。この新事実を利用して(E, E) フェルネシルブロミドから天然品と全く同じ構造の(E, E, E, E) スクワレンを得た。また(E, E) フェルネシルブロミドからは従来法では合成不可能な新規異性体(E, Z, Z, E) スクワレンを合成することに成功した。

第Ⅲ章ではアリル陽イオンの生成に役立つ新しい有機アルミニウムの反応剤の開発とそれを用いてネロールをリモネンに変換する反応について述べている。まずヘキサン中有機アルミニウム反応剤 Me_2AlX (Me =メチル, $\text{X}=\text{N}, \text{O}, \text{S}$ のヘテロ原子) とゲラニオールのリン酸エステルとの反応をしらべた。その結果アリル残基が二重結合の配置を保持したまま1位にXを結合した形の生成物が高収率で生成することを見いだした。一方 R_3Al とリン酸ゲラニルエステルとの反応では1位, 3位アルキル化体

がほぼ9:1の比に生成する。このゲラニル残基のアルキル化反応は脱離基の種類を変えても容易に進行する。最適反応条件はそれぞれ異なるがゲラニオールの酢酸エステル、ギ酸エステル、炭酸エステル、テトラヒドロピラニルエーテルなどが高収率でアルキル体を与える。他方リン酸ネリルエステルと R_3Al との反応では4位に $RC(CH_3)_2$ 一基で置換された1-メチルシクロヘキセンが主として生じほかにリモネン、テルピノレンが少量副生する。さらに進んでアルミにウム反応剤を検討することによりネリル陽イオンの環化によって生じる第三級カルボニウムイオンを脱プロトンのみによって安定化させることもできる。例えばテトライソブチルジアルミノキサン $[(iso-Bu)_2Al]_2O$ を用いればネリルエステルからリモネンとテルピノレンだけが得られるようになる。さらに $i-Bu_2AlOAr$ ($Ar=2,6$ -ジ第三ブチル-4-メチルフェニル) で示される反応剤を用いればこの脱プロトンの方向をもコントロールでき、純度99%でリモネンが選択的に得られた。このような高度の選択性は前例がない。さらにこの新方法を拡張して既知の方法では極めて収率の悪い dl - β -ビザボレンあるいは dl - α -カミグレンの合成に応用し、成功を収めた事実を述べている。

第IV章では前章研究の拡張としてアリル陽イオンを経由する逆マルコウニコフ型環化反応について述べている。テルペンのなかには炭素陽イオンが二重結合に逆マルコウニコフ型付加すると考えなくてはならない構造のものがある。実験室的にこうした方向にだけ反応を進ませることに成功した例はない。著者はトリメチルシリルオキシ基を導入してカルボニウムイオンを安定化することによりこの変換を実現することに成功した。すなわちネリルアセタートの誘導体としてZ型の $Me_2C=C(OSiMe_3)CH_2CH_2-CMe=CHCH_2OAc$ を $MeAl(OCOCH_3)_2$ と反応させると逆マルコウニコフ型付加反応によってカラハナエノン(2, 2, 5-トリメチル-4-シクロヘプテノン)が極めて高収率で得られることを見いだした。 Me_3Al を作用させると1, 3, 3, 5-テトラメチル-4-シクロヘプテノールのトリメチルシリルエーテルが得られる。 iBu_3Al で処理すると2, 2, 5-トリメチル-4-シクロヘプテノールのトリメチルシリルエーテルが生じる。こうした環化は全く新しいタイプの反応である。

第V章では π -アリルパラジウム錯体を用いる立体特異的な11員環合成とそれを利用したフムレン全合成について述べている。すなわち末端位にあるアリルアセタート基と鎖の他端にある β -ケトエステルナトリウム塩の原子団とをテトラヒドロフラン-ヘキサメチルリン酸トリアミド中でゼロ価のパラジウム錯体で処理して互に反応させることに成功した。この際アリル性の二重結合は配置を保持したままに反応して β -ケトエステルの活性メチレンをアリル化する。かくして望みの(E, E)配置をもつ11員環体が収率よく得られることを見いだした。得られた環状ケトエステルを還元して1, 3-ジオール体とし、脱水してオキセタンに変換する。これをベンゼン中ジエチルアルミニウムN-メチルアニリドと反応させると4員環の開環反応が立体選択的に起り、E型のはモアリルアルコール体得られる。これをいったん酸化してアルデヒド体としヒドラゾンに変換した後リチウムアルミニウムヒドリドで還元することにより、もとのヒドロキシメチル基をメチル基にかえてフムレンを導くことに成功した。本フムレン合成は三つの二重結合をすべてE型に導入できる点に大きな特徴がある。またオキセタン体を立体選択的にE型ホモアリルアルコールへ変換する反応は収率も高く応用範囲の広いものである。

付録では生化学的還元のモデル化について述べている。著者は1, 2-ジヒドロ-2-アルキルキノ

リンから対応するジエチルアルミニウムアミドを製取し、これを用いてカルボニル基の還元反応を行った。キノリン環2位のアルキル基の種類により還元収率と選択性が大きく変化することを認めた。

論文審査の結果の要旨

自然の手で進められる有機合成プロセスの詳細が解明されるにつれ、それを模倣した形の新合成反応が次々と開発されている。その目指すところはより高度の選択性および特異性である。著者の研究はこうした一連の先駆的活動の一部を成しており国際的にも高い評価を受けている。特にゲラニル、ネリル型のアリルラジカルないし陽イオンがテルペン合成の中心的役割を演じていることに注目し、できるだけ穏和な条件下でこれら反応種を生成させる新手段を開発した。計5種類の新しい合成反応をみだしているがそれぞれ実的な価値は大きく、学問的にも有機化学の基本的な成果をいくつか含んでいる。これらの要点を列挙すると次のようになる。

(1) リチウムアミド体から導いた銅錯体を用いることによりハロゲン化アリル類 (RX) をじかに脱ハロゲン縮合させて縮合体 $R-R$ に導くことができることを見いだした。リチウムアミド体から導かれる銅錯体を用いるこの新方法はハライドの1位での縮合体に関する限り二重結合のまわりの立体保持性が極めて高いという特徴を備えている。一方化合物 (E, Z, Z, E) スクワレンの合成で示されるごとく従来法の欠点を克服して脱ハロゲン縮合による1, 5ジエン合成法の実用法の実用性を高めたものといえる。

(2) 有機アルミニウム反応剤が酸素に対する強い親和性を示すことを利用してゲラニル、ネリル型アリルエステル類から陽イオン種を穏和な条件で生成させることに成功した。ここでも二重結合の配置を保持したままで反応させる点に特徴がある。またアルミニウム反応剤の種類を選べば陽イオン種の安定化の様式をコントロールできることを見いだした。すなわち立体障害の大きい塩基を組合わせた反応剤を用いてメチンの水素でなくメチルの水素だけをプロトンとして引抜くことが可能となった。この種高選択性合成をはじめて可能にした点画期的な発見である。

(3) 二重結合にトリメチルシリルオキシ基を導入してその炭素の陽荷電を安定化すればカルボニウムイオンの逆マルコウニコフ付加が可能になることを見いだした。カラハナエノンおよびその誘導体の合成に見られるごとくネロール誘導体の環化により7員環化合物が直接合成できるようになった点その意義は大きい。

(4) π -アリルパラジウム錯体の反応性を利用して11員環化合物を立体特異的に合成できることを見いだした。これは上記有機アルミニウム反応剤をもってしても不可能な閉環反応であり、パラジウムが反応点を近づける効果を示すものとして興味深い。また閉環体を11員環セスキテルペンのひとつフムレンに導く過程でオキセタン体を選択的にE型ホモアリルアルコール体に異性化させる新反応を発見し、有効に利用している。目的のフムレンの収率が在来法と比較にならぬほど高いことから明らかなごとく、目的にかなった新反応を開発し巧みに組みあわせたものといえる。

要するにこの論文に収められた新知見は新規合成反応の開発を目的としたもので、テルペン系天然物の合成に極めて有用な5種類の新反応を含みその応用の可能性はひろく、学術上、實際上寄与するとこ

ろが少なくない。

よって、本論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。