新しい骨格変換法の開発とテルペノイド合成への応用

垣内 喜代三*

Development of Novel Skeletal Transformations and Their Application to Synthesis of Terpenoids

Kiyomi KAKIUCHI*

Novel skeletal transformations of bicyclo[4.2.0]octan-2-ones via 8-membered-ring carbocation intermediates have been developed. The acid-catalyzed rearrangement of 5,6-disubstituted bicyclooctanones is a highly-efficient method for synthesis of polycyclopentanoids such as diquinanes, angularly-fused triquinanes, spiro-annulated triquinanes, and tetraquinanes. The reaction of 5-6-4 fused ring ketones with acid in acid anhydride is a unique method for construction of 8-membered-ring compounds such as bicyclo[6.3.0]undecanes. The acid-catalyzed rearrangement of 6-substituted bicyclooctanones provides an excellent method for synthesis of bicyclo[4.2.1]nonanes. Utility of our novel method has been demonstrated by synthetic studies of terpenoids such as 5-oxosilphiperfol-6-ene, silphiperfol-6-ene, 3-oxosilphinene, and mediterraneol B.

Key words : Acid-catalyzed rearrangement; Bicyclo[4.2.0]octan-2-one; 8-Membered-ring carbocation; Polyquinane; Bicyclo[6.3.0]undecane; Bicyclo[4.2.1]nonane; 5-Oxosilphiperfol-6-ene; Silphiperfol-6-ene; 3-Oxosilphinene; Mediterraneol B.

1. はじめに

複雑な炭素骨格からなる多環状化合物には、抗菌性や抗腫瘍性などの医薬として利用できる生理活性を示すものが少なくないことから、多くの関心が集められている。例えば、最近の例としてポリキナンと総称される一群のポリシクロペンタノイド系化合物群が挙げられ、複数の5員環を有する天然物やドデカヘドランに代表される人工化合物の合成に精力的な研究が展開されている¹⁾。我々は、従来選択性の点で合成反応としてあまり評価されていなかった骨格転位に着目し、これらを制御しうる反応系の設計により、上記のポリキナン骨格を高選択的に合成できる骨格変換法を開発してきた。すでに新しい生理活性物質の合成への応用も含めて本誌に紹介している²⁾。ここではその後の新しい骨格変換法の開発とテル

ペノイド合成への応用について述べる。

まず、本稿との関連から前稿について簡単に触れる。我々の用いた骨格変換法は、シクロヘキセノンとオレフィンとの[2+2]光環化付加で容易に合成できる6-4縮環型ケトン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン-2-オンのシクロブチルカルビニル型カチオンからシクロペンチル型カチオンへの転位反応に基づいている。 $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ (TsOH)- C_6H_6 のような一般に求核剤の存在しない反応系が用いられるこの酸触媒転位は、Cargill 転位と呼ばれ³⁾、4員環の環歪みの解放を駆動力として起こる(スキーム1)。プロトンがケトン1のカルボニル酸素に付加してできるカチオン中間体2からは、4員環の周辺結合(C1-C8結合)が移動する path a と中心結合(C1-C6結合)の移動 path b が可能である。それぞれ生じたカチオン3, 5からもう一度のアルキルシフトついで脱プロトンして、5員環を2つあるいは1つ含む4, 6に環再編成される。実際 $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-C}_6\text{H}_6$ 系で1($\text{R}=\text{H}$)を反応させると、両方の path が同時に起こり4, 6($\text{R}=\text{H}$)を2.4:1の比で与え、選択性はよくない。

しかし、どちらかの path を選択的に進行させれば、基質が入手容易なことから、この転位反応はポリキナン

平成3年度有機合成化学奨励賞受賞

* 大阪大学工学部応用精密化学科 ()

* Department of Applied Fine Chemistry, Faculty of Engineering, Osaka University ()

Scheme 1

型化合物の優れた合成法になりうると考えられた。個別的にセスキテルペンの合成に応用された例があったが⁴⁾、我々は、4員環の周囲に5員環を縮環させることによって生じる基質の構造的特徴を利用することで、選択性が得られると予想した。また、生成物はさらに5員環が1つ増えたポリキナン骨格となる。光反応により合成した5-6-4縮環型の三環性ケトン7~10を用いて酸触媒転位を反応条件を考慮しながら系統的に検討した結果、予想どおりにさまざまなポリキナン骨格が高選択的に構築できることが明らかとなった(図1)。

Fig. 1

さて、シクロブチル型カチオン中間体の中心結合を選択的に開裂させるとこれまでにないホモアリルカルビニル型の8員環カチオンに骨格変換できることになる(式1)。さらに効率よく生成物に誘導すれば6+2=8に基づく新しい8員環合成法が開発でき、有機合成化学的に意義深い。我々は骨格変換の立場からこの合成法の開発に取り組み、その開発途上で渡環環化によるポリキナン類や架橋8員環化合物の高選択的合成法を見いだすことができた。さらにテルペノイドの合成に本法を応用することでその有用性を示した。本稿では、これらの成果を紹介する。なお、6-4型骨格の中心結合の開裂による8員

環合成法としては、シクロヘキサン-1,3-ジオンとオレフィンとの光付加-レトロアルドール縮合による de Mayo 反応が知られている⁵⁾。

2. 渡環環化を経る新しい骨格変換法の開発と応用

Cope らが報告しているように、endo, exo-プロシレート 11, 12 の加溶媒分解反応で得られるさまざまな生成物のなかに8員環化合物は見られない(図2)⁶⁾。前出の7~10やその誘導体の骨格変換でも相当する5-8縮環型化合物は検知できない^{2,7)}。我々は次に新しい基質として、C5, C6 位に5員環が縮環した5-6-4型ケトン14を取り上げ、8員環化合物への変換を検討した。14は二

Fig. 2

環性エノン 13 とエチレンとの光反応ではほぼ定量的に得られる。合成した14の構造はベンゾエート15に導きそのX線結晶構造解析により決定した(式2)。14から3,5-ジニトロベンゾエート16, 17を合成し加溶媒分解

を行ったが、目的の5-8型化合物は検出できなかった⁸⁾。ところがこのケトン14はCargill 転位の反応条件($\text{H}_2\text{SO}_4\text{-C}_6\text{H}_6$)では、[3.3.3]プロペラノン19とともにアンギュラー型と呼ばれる縮環様式を持つトリキナンケトン18を収率よく与えた(式3)。これまでの知見から、6-4縮環型ケトンのC1位にアルキル置換基がない場合には、Cargill 転位型の反応は起こりにくく生成物の収率が概して低いことがわかってきた。18は8員環中間体からの渡環環化により生成する可能性が考えられたので、求核剤の存在しない反応系での酸触媒転位などについても詳細に検討し、実際に8員環中間体を経る新しい骨格変換法を見いだすことができた。

2.1. 5-6-4縮環型ケトンの酸触媒転位

表1には14の酸触媒転位の結果を示す。 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ (TfOH)を用いるとケトン18の収率、選択性が向上し、 FeCl_3 、 TiCl_4 、 AlCl_3 のようなルイス酸を用いると18のみがほぼ定量的に得られた。18の生成はCargill 転位で

Table 1 Acid-catalyzed rearrangement of 14^{a)}.

Acid	Yield (%)	
	18	19
H_2SO_4 ^{b)}	74	12
$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	83	3
FeCl_3	99	
TiCl_4	99	
AlCl_3	94	

a) 14 (100 mg) and 2 equiv of acid in CH_2Cl_2 at room temperature.

b) Catalytic amount of the acid was used in benzene.

も説明できるので(スキーム2)、その転位経路を確認するために、カルボニル基の α 位の水素を重水素で置換した14-Dを同様条件(H_2SO_4 , AlCl_3)で反応させた。生成した18-Dはスキーム2のCargill 転位経路から予想されるC6位ではなくC3位にラベルを有することがわかった⁹⁾。

この事実は本転位反応が、Cargill 型経路とは異なる新しい経路で進行することを示しており、スキーム2のような8員環カチオン中間体を経るpathを想定した。すなわち、まず酸のカルボニル酸素への付加による中心結合の開裂(ステップA)、ついで8員環カチオン20aでのカチオン中心への水素移動(ステップB)、さらにカチオン21における渡環環化(ステップC)である。カチオン21のような5-シクロオクテニル型カチオンの渡環環化はよく知られている^{1b)}。さらにこの反応は、6-4縮環型化合物のカチオン転位による8員環構造への骨格変換の可能性を示すものである。

Scheme 2

Fitjer らは、5-8 縮環型ケトン 22 が TsOH-C₆H₆ 系で [3.3.3] プロペラノン 19 に転位することを報告している¹⁰⁾。我々の反応系で副成した 19 も、系中で生成した 22 からの転位によって生成したと考えて矛盾しない。22 は 8 員環カチオン 20b から脱プロトン、エノール-ケト互変異性によって導くことができるからである(式 4)。このことも 6-4 型骨格から 8 員環骨格への変換が起こっていることを支持する。ルイス酸はカチオン 20a, 21 のエノレート型官能基を安定化し、22 が反応の途中で生成するのを妨げるにより、アンギュラー型ケト

ン 18 への転位が効率よく進行することを助けていると考えられる。

2.2. 5,6-二置換 6-4 型ケトンの新しい骨格変換

この 8 員環骨格を経由する転位反応の合成反応としての一般性を探るために、種々のアルキル置換された 6-4 縮環型ケトンの酸触媒転位を、同様条件下で行った¹¹⁾。全般的に収率のよい AlCl₃ を用いた結果を表 2 に示す。転位経路は先と同様に α 位の重水素置換体を用いて確定した。C1 位にアルキル基を有する場合(entries 3,9), 転位反応は Cargill 型経路で進行した。一方、C5 位あるいは C6 位の片方にのみアルキル基を有する場合(entries 1,2)では転位生成物は得られなかったのに対し、両方アルキル基を有する場合(entries 4~8)は新しい転位経路によりさまざまなポリキナンケトンを高収率で与えた。

Table 2 Acid-catalyzed rearrangement of substituted bicyclo[4.2.0]octanones^{a)}.

entry	time / h	yield / %	pathway ^{b)}
1	120	No rearranged product was obtained.	—
2	48		—
3	0.3	51% + 28%	C
4	0.5	68% + 25%	N
5	0.5	94% + —	N
6	1	75% + 9%	N
7	1	27% + 67%	N
8	0.5	84% + 11%	N
9	0.1	86%	C

a) Ketone and 2 equiv of AlCl₃ in CH₂Cl₂ at room temperature.

b) C: Cargill pathway; N: new-type pathway.

c) Stereochemistry between 5-6, 6-6, and 6-7 ring systems.

以上の結果から、C1位にアルキル基があると、スキーム1のCargill転位により生成するカチオン3, 5が3級となり安定化されるため、反応はこの型式で進行することがわかった。一方、(式5)で示すようにC6位のアルキル基はステップAにより生成する8員環カチオン23を安定化し、C5位のアルキル基はステップBで導かれるカチオン24を安定化するので、反応はこの方向に進行すると考えられる。

このように本骨格変換は、C1位にアルキル置換基がなくかつC5, C6位の両方にアルキル基を有する6-4縮環型ケトンにおいて起こり、5-5縮環型のポリキナケトン類の効率のよい合成法になりうる事が明らかとなった。

9員環から5-6縮環系への渡環環化も可能なことから、9員環カチオン中間体に変換可能な高次同族体でも新しい骨格変換が期待できる。7-4縮環型構造を含む三環性ケトン25を14から環拡大して合成し、 AlCl_3 を用いて反応を行った¹¹⁾。9員環カチオン26の生成を経て予想どおり5-5-6縮環型のケトン27が高収率で得られた(式6)。

2.3. テトラキナンおよびスピロ型トリキナンの合成

4つの5員環からなるテトラキナン骨格も、先の骨格

変換法を適用して構築した。例えば、エノン13とシクロペンテンとの光反応で得られるケトン28は、テトラキナンケトン29を高収率で与えた(式7)¹¹⁾。また、相当する三環性エノンの光反応により得られる2種の5-5-6-4縮環型ケトン30, 32からは、それぞれ29とは異なる縮環様式を持つテトラキナンケトン31, 33に導くことができた(式8, 9)¹²⁾。生成物は炭化水素34, 35に変換し、トリキナンケトン18から5員環を融着させて合成した標品との一致によりテトラキナン骨格であることを確認した(スキーム3)。なお33, 35は、かびの一種 *Crinipellis stipitaria* から単離された Crinipellin A 36

Scheme 3

などの基本母核を有する。

(式5)に示した転位経路に基づけば、ステップBの水素移動の代わりにアルキル基の移動も起こりうると考えられる。この可能性を確かめるために、5,5,6-三置換の6-4型ケトン37を用いて同様に反応を行った(式10)¹³。8員環カチオン38で6員環の結合が移動し、渡環環化を経てスピロ結合を持つ新しいトリキナンケトン39が予想どおり得られた。39の構造は2次元NMRの¹³C-INADEQUATEスペクトル(図3)により決定した。メチル基よりも6員環結合の移動が優先して起こるのは、この結合と中心結合(C1-C6結合)の開裂によって生じる空のp軌道との立体電子の効果に起因していると考えている。

2.4. アンギュラー型トリキナンセスキテルペンの合成

さらにこの新しい骨格変換法の有用性を示すために、アンギュラー型トリキナン天然物である5-Oxosilphiperfol-6-ene 44¹⁴、Silphiperfol-6-ene 46¹⁵および3-Oxosilphinene 50¹⁶の全合成に本法を適用した。

きく科植物 *Espeletiopsis guacharaca* および *Silphium*

Fig. 3 2D ¹³C-INADEQUATE spectrum of 39.

perfoliatum からそれぞれ単離された5-Oxosilphiperfol-6-ene 44、Silphiperfol-6-ene 46の合成をスキーム4に示す¹¹。エノン40とエチレンとの光付加体41に我々の

Scheme 4

骨格変換法を適用してトリキナンケトン 42 を高収率で得た。42 をまずエノンとして橋頭位のメチル基を導入したのち、43 に順次 β 位、 α 位のメチル基を導入することにより (±)-44 を合成することに成功した。また、43 の Warton 反転により 46 の既知前駆体 45^{15b)} に導くことができ、(±)-46 の形式全合成も完了した。

きく科植物 *Dugaldia hoopesii* から単離された 3-Oxo-silphinene 50 は本法を用いることで短段階で合成できた (スキーム 5)¹⁷⁾。エノン 47 とイソプチレンとの溶液中での光反応は Head to Head 付加体を優先して与えたが、シリカゲル表面に 47 を吸着させて光反応を行うことにより配向性を逆転させることができ、必要な Head to Tail 付加体 48 を選択的に得た。48 の骨格変換によりトリキナンケトン 49 に導き、上述の方法と同じ手法によりわずか 5 段階で (±)-50 の合成を達成した。

Scheme 5

3. 6-4 縮環型ケトンの環開裂による 8 員環合成

(式 5) に示す骨格転位において、ステップ C の渡環環化を抑制し、8 員環中間体 23 あるいは 24 を求核剤で効率よく捕捉すると、当初目的とした 8 員環合成法が開発できると考えられる。また、新しい転位経路を確定するうえでも意義深い。一方では Dactylol 51 や Ohiobolin C 52 のような 5-8 縮環型あるいは 5-8-5 縮環型骨格を持つテルペン類が数多く見いだされ、その中には生理活性を示すものが少なくないことから注目を集めている (図 4)¹⁸⁾。以上の観点から、ケトン 14 を用いて酸と求核剤の共存する系で 5-8 型化合物への変換について検討した¹⁹⁾。

50% H_2SO_4 -THF の反応系では複雑な結果となり、TsOH-AcOH 系、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ (TMSOTf)- CHCl_3 系では未反応で 14 が回収された。また、TMSI- CH_3CN 系ではアンギュラー型ケトン 18 が生成したが目的とした

Fig. 4

生成物は得られず、 BBr_3 - CH_2Cl_2 系では 18 を 71% の収率で与えた。この結果は、上記の反応条件下では環開裂が起こらないかあるいはスキーム 2 のカチオン 20a のエノレート部位からの酸の脱離に伴うステップ B、C が速く進行したことを示唆している。したがって、このエノレート部位をうまく固定すれば目的の 5-8 縮環型化合物が得られると考え、アシルカチオンによるエノールエステル化について検討した。この手法は、酸と酸無水物を用い、系中で発生させたアシルカチオンのカルボニル基への付加-環開裂によって生じたカチオンをカルボキシレートアニオンで捕捉することにより、5-8 型のエノールエステルを得るものである²⁰⁾。

0.5 当量の AlCl_3 を用い無水酢酸中で反応を行うと、少量の 18 とともにはじめて 8 員環化合物 53, 54 が得られた (スキーム 6)。アセトキシル基は導入されていないが、エノールアセテート 53, 54 はスキーム 2 の 20a や 21 のようなカチオン中間体から脱プロトンにより得られるので、6-4 縮環型骨格から 8 員環骨格への変換が起こっていることを実証できた。主生成物 53 はアルカリ加水分解して 5-8 型ケトン 22 に導き、その構造を確認した。0.1 当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用い低温で反応を行うと、53 の選択性・収率が向上した。また、本反応は TfOH 、 SnCl_4 やプロピオン酸無水物を用いても有効で同様の結果となった。なお、本系に添加物として $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ を加えてもアセトキシル基の導入はみられず、53, 54 および 18 を与えた。

テルペノイド合成への応用の点から、14 のメチル置換体 55, 58 の反応を同様条件下で行った¹⁹⁾。55 では目的の 56 は少量しか得られず、骨格保持のエノールエステル 57 が主生成物となった (式 11)。また、58 では 5-8 型化合物 59 とともにアンギュラー型ケトン 60 が等量副成した (式 12)。本骨格変換法の適用限界がうかがえ、今後の研究課題である。なお、中間体カチオンからの渡環環化が困難と考えられる場合、すなわちビシクロ [3.2.0]ヘプタン骨格を含む 5-5-4 縮環型ケトン 61 の酸触媒転位では、予想どおり環開裂した 5-7 縮環型生成物 62 のみが高収率で得られている (式 13)²¹⁾。

Scheme 6

4. 骨格変換による架橋 8 員環化合物の新合成法の開発と応用

8 員環を 1 炭素で橋架けしたビシクロ[4.2.1]ノナン骨格は、古くから知られている Longiforene の代謝物 2,3-Secolongibornenal 63 や最近海藻から単離された Mediterranean B 64 などのテルペノイドに鍵構造として含まれている(図 5)。これまでのこの架橋 8 員環骨格の合成法は主として付加環化あるいは環拡大反応が用いられていたが、多段階を要し選択性・収率の点で問題が残されていた²²⁾。我々は、この骨格の新しい合成法が先の環開裂による骨格変換法を使って開発できると考えた。すなわち、(式 14)に示すように、6-4 型ケトン 65 から

Fig. 5

生じる 8 員環中間体 66 での環内の水素移動を抑制するために C5 位のアルキル基を水素とし、さらに C6 位の置換基の R³ グループをカチオン中心へ移動させ、カチオン 67 で 8 員環外のカチオン中心へ環化を起こさせると、架橋 8 員環構造を持つケトン 68 が生成すると考えられる。

4.1. 6-置換 6-4 型ケトンの新しい骨格変換

この新しい合成法の可能性を、C6 位に種々の置換基を持つ 6-4 縮環型ケトンを用いて検討した²³⁾。先と同様にさまざまな酸触媒を用いて転位反応を行ったが、もっともよい結果を与えた AlCl₃ の反応例を表 3 に示す。3 級アルキル基の *tert*-ブチル基を持つ場合(entry 1)では、5-6 縮環型化合物とともに架橋 8 員環ケトンが高収率で得られた。イソプロピル基やシクロヘキシル基といった 2 級アルキル基を有するケトン(entries 2,3)では、定量的に目的としたケトンを与えた。1 級アルキル基であるエチル置換体(entry 4)では、上記に比べ反応が遅くなり、メチル基の立体化学が異なるケトンを 1:1 の比で与えた。ベンジル基を持つケトン(entry 5)では反応は速く進行し架橋型ケトンが得られたが、一方アリル置換体(entry 6)では 5-6 型の生成物に転位した。メチル基を持つ場合では、中間体カチオン 67 が 1 級となることから、すでに表 2 の entry 1 で示したように転位生成物は得られていない。この結果、C6 位に 2 級あるいは 3

Table 3 Acid-catalyzed rearrangement of 6-substituted bicyclo[4.2.0]octanones^{a)}.

entry		time / h	yield / %
1		1	81% + 11%
2		1	98%
3		1	100%
4		50	37% + 37%
5		1	47%
6		0.2	82% + 4%

a) Ketone and 2 equiv of AlCl_3 in CH_2Cl_2 at room temperature.

級アルキル基を持つ6-4縮環型ケトンにおいて反応がスムーズに進行し、目的の架橋8員環化合物を高収率で与えることが明らかとなった。

C5位にアルキル基かつC6位に2級あるいは3級アルキル基を持つケトンでは(式5)と(式14)の両方の骨格変換の可能性がある。この可能性と移動する置換基の立体化学について考察するために三環性ケトン69の酸触媒転位を調べた²³⁾。 AlCl_3 を用いた同様条件下での反応により架橋8員環構造を含む三環性ケトン70が高収率で得られた(式15)。一方、先のスキーム4で示すように、天然物合成で用いたC9位に α -メチル基を有するケトン41では(式5)に基づく生成物のみを与えている。この相違は、(式10)の場合と同様に、開裂する中心結合と移動するC9位の水素が69ではantiperiplanar配置を取りうるのに対して、41では取り得ないという立体電

子の効果に起因していると考えられる。MM2による計算結果もこのことを支持している。

4.2. Mediterraneol Bの合成研究

Mediterraneol B 64は、1986年地中海の褐藻 *Cystoseira mediterranea* から単離されたウニに対する忌避物質である²⁴⁾。また、P 388白血病細胞に対する抗腫瘍性を示すことも明らかにされている。このジテルペノイド64は、ヒドロキノン部と架橋8員環構造を含むジテルペン部からなり、テトラメチル誘導体82に変換された後分離精製され、その誘導体の構造が報告された²⁴⁾。これまで82の全合成は達成されていない。我々は、先の骨格変換による新しい架橋8員環化合物の合成法の有用性を示すためにMediterraneol B Tetramethyl Ether 82の合成研究を開始した。合成経路をスキーム7に示す²⁵⁾。

82をC4-C5結合で切断して2つのセグメントに分けそれぞれを合成したのち1,3-ジケトン部位を構築する収束的な合成計画を立てた。ヒドロキノンセグメント78は既知法に従って合成できる。鍵となる架橋8員環骨格を含むセグメント77は、先の表3のentry 1の生成物にもう1つのメチル基と側鎖部を持つ化合物なので、これらの導入のために中間体ケトン74を合成することにした。74の前駆体73はエノン71とアレンとの光付加体72に先の骨格変換法を適用して導くことができると考えた。

アレンと71との光反応は予想どおりHead to Head光付加体72を高選択的・高収率で与えた。これまでC8位にエキソメチレンを持つ6-4縮環型ケトンの酸触媒反応では、Cargill型転位や酸のオレフィン部への付加によるC6-C7結合の開裂が報告されていた²⁶⁾。C6位の置換基は1級アルキル基やメチル基に限られていたが、3級アルキル基を持つ基質でも架橋8員環骨格への変換と同時に上記の反応が起こる可能性もある。この点について明らかにするために8-メチレン-6-置換6-4縮環型ケトン類の酸触媒転位を行った²⁷⁾。ここには72の結果について述べる。

AlCl_3 を用いた場合には5-6型のエノン83を与え H_2SO_4 では複雑な結果となり、 TfOH や FeCl_3 では83と異なる5-6型エノン84を与えた(図6)。しかし、 TiCl_4

Scheme 7

を用いると、異性体 85 (10%) とともに目的の 73 が 58% の収率で得られ、 BCl_3 では 73 の収率はさらに向上した。ルイス酸としてエキソメチレンよりカルボニル基への付加能力が大きい TiCl_4 や BCl_3 を用いたことで、中心結合 (C1-C6 結合) の選択的な開裂に成功したと考えられる。

79 を良好な収率で得ることができた。ついで保護基を付け替え、シリル保護基を選択的に除去し酸化して 80 としたのち、 α, β -不飽和ケトンへの変換さらにエポキシ化、還元によりトリオール体 81 を合成した。この後は、酸化、エノールエーテル化で (±)-82 が合成できると考えている。

Fig. 6

ケトン 73 を還元して保護したのち、オゾン酸化で 74 に導いた。まず、LDA を用いてメチル基を導入し、同様にしてアリル基の導入を行い、主生成物の *O*-アルキル体を Claisen 転位させて 75 を得た。新しく生じた立体中心は NOE 実験によってその立体化学を確認した。不要となったカルボニル基を還元し 76 とし、5 工程を経てセグメント 77 を合成した。別途合成した 78 とのカップリングにより Mediterraneanol B の全炭素を有する

5. おわりに

以上のように、本稿では複雑な多環状化合物の効率よい合成法の 1 つとして骨格変換法を取り上げ、その開発と応用研究について述べた。カチオン転位を用いる骨格変換をうまく制御するためのデザインと、少しの工夫がさらに新しい骨格変換法の発見につながることを示すとともに、テルペノイド合成に適用することでその有用性を実証した。現在、残る全合成の達成と、当初目的とした 8 員環化合物への効率のよい骨格変換アプローチについて研究が続けている。また、架橋 8 員環骨格構築法の開発の際の副生成物に興味をもち、新しい骨格変換の可能性も検討している。

最後に、本研究をはじめとして有機合成化学奨励賞受

賞に結び付いた研究を行うにあたり、ご指導ならびにご助言をいただいた大阪大学大平愛信名誉教授、黒沢英夫教授、大阪大学基礎工学部戸部義人助教授に厚く感謝いたします。また、X線結晶構造解析の一部を行っていただきました宮崎大学志摩健介教授、保田昌秀助教授をはじめ、協同研究者の献身的な努力に謝意を表します。

(平成5年1月19日受理)

文 献

- 1a) L.A. Paquette, A.M. Doherty, "Polyquinane Chemistry, Syntheses and Reactions," Springer-Verlag, Berlin, 1987
- b) L.A. Paquette, *Top. Curr. Chem.*, **119**, 1 (1984)
- 2) 大平愛信, 垣内喜代三, 有合化, **44**, 930 (1986)
- 3) R.L. Cargill, T.E. Jackson, N.P. Peet, D.M. Pond, *Acc. Chem. Res.*, **7**, 106 (1974)
- 4) 例えば Modhephenne の合成, A.B. Smith, III, P.J. Jerris, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 194 (1981); Isocomene の合成, M.C. Pirrung, *ibid.*, **103**, 82 (1981)
- 5) P. de Mayo, *Acc. Chem. Res.*, **4**, 41 (1971); A.C. Weedon, "Synthetic Organic Photochemistry," ed. by W.M. Horspool, Plenum Press, New York, 1984, p.106
- 6) A.C. Cope, R.W. Gleason, S. Moon, C.H. Park, *J. Org. Chem.*, **32**, 942 (1967)
- 7) K. Kakiuchi, S. Kumanoya, K. Kobiro, Y. Tobe, Y. Odaira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3358 (1990)
- 8) M. Ue, T. Nagashima, M. Kinugawa, K. Kakiuchi, Y. Tobe, Y. Odaira, M. Yasuda, K. Shima, *Chem. Lett.*, **1988**, 1521; 6員環が縮環した三環性アルコールの酸触媒転位でも8員環化合物は得られていない, M. Ue, K. Kobiro, K. Kakiuchi, Y. Tobe, Y. Odaira, *ibid.*, **1987**, 1903
- 9) M. Ue, H. Tsukahara, K. Kobiro, K. Kakiuchi, Y. Tobe, Y. Odaira, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3979 (1987)
- 10) L. Fitjer, A. Kanschik, M. Majewski, *ibid.*, **26**, 5277 (1985)
- 11) K. Kakiuchi, M. Ue, H. Tsukahara, T. Shimizu, T. Miyao, Y. Tobe, Y. Odaira, M. Yasuda, K. Shima, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3707 (1989)
- 12) K. Kakiuchi, N. Hirano, T. Shimizu, M. Suwa, K. Kobiro, Y. Tobe, Y. Odaira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 3039 (1990)
- 13) K. Kakiuchi, Y. Ohnishi, K. Kobiro, Y. Tobe, Y. Odaira, *J. Org. Chem.*, **56**, 463 (1991)
- 14a) Isolation; F. Bohlmann, H. Suding, J. Cuatrecasas, H. Robinson, R.M. King, *Phytochemistry*, **19**, 2399 (1980)
- b) Synthesis; M. Demuth, W. Hinsken, *Helv. Chim. Acta*, **71**, 569 (1988)
- 15a) Isolation; F. Bohlmann, J. Jakupovic, *Phytochemistry*, **19**, 259 (1980)
- b) Synthesis; L.A. Paquette, R.A. Roberts, G.J. Drtina, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6690 (1984)
- c) P.A. Wender, S.K. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5987 (1985)
- d) D.P. Curran, S.-C. Kuo, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 1106 (1986)
- 16a) Isolation; F. Bohlmann, L.N. Misra, J. Jakupovic, H. Robinson, R.M. King, *J. Nat. Prod.*, **47**, 658 (1984)
- b) Synthesis; M. Ihara, A. Kawaguchi, M. Chihiro, K. Fukumoto, T. Kametani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 671
- 17) M. Ue, Y. Ohnishi, K. Kobiro, K. Kakiuchi, Y. Tobe, Y. Odaira, *Chem. Lett.*, **1990**, 149
- 18a) 最近の5-8-5縮環型化合物の合成に関して, 加藤修雄, 呉学, 竹下齊, 有合化, **50**, 563 (1992)
- b) K.S. Feldman, J.H. Come, B.J. Kosmider, P.M. Smith, D.P. Rottella, M.-J. Wu, *J. Org. Chem.*, **54**, 592 (1989) and references cited therein
- 19) K. Kakiuchi, K. Fukunaga, M. Jimbo, B. Yamaguchi, Y. Tobe, *ibid.*, **57**, 1021 (1992)
- 20) 最近吉越およびRigbyらは, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ - Ac_2O 系を用い, ノビノン誘導体やシクロプロピルケトン類から環開裂したエノールアセテートを収率よく得ている, M. Kato, V.P. Kamat, Y. Tooyama, A. Yoshikoshi, *J. Org. Chem.*, **54**, 1536 (1989); J.H. Rigby, C. Senanayake, *ibid.*, **53**, 440 (1988)
- 21) 垣内喜代三, 神保守, 戸部義人, 日本化学会第59春季年会講演予稿集, p.1238 (1990)
- 22) J. Casanova, G. Koukoua, B. Waegell, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **127**, 528 (1990)
- 23) K. Kakiuchi, K. Fukunaga, F. Matsuo, Y. Ohnishi, Y. Tobe, *J. Org. Chem.*, **56**, 6742 (1991)
- 24) C. Francisco, B. Banaigs, J. Teste, A. Cave, *ibid.*, **51**, 1115 (1986)
- 25) 垣内喜代三, 松尾史之, 小倉幹弘, 中田守雄, 戸部義人, 第33回天然有機化合物討論会講演要旨集, p.188 (1991); 垣内喜代三, 中村一平, 松尾史之, 中田守雄, 戸部義人, 黒沢英夫, 第36回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会講演要旨集, p.74 (1992)
- 26) D.K.M. Duc, M. Fetizon, I. Hanna, S. Lazare, *Synthesis*, **1981**, 139; D.K.M. Duc, M. Fetizon, I. Hanna, A. Olesker, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1209
- 27) 堀口智之, 中村一平, 垣内喜代三, 黒沢英夫, 日本化学会第65春季年会講演予稿集II, p.479 (1993)