



スピロセスキテルペンの合成研究

(±)-Solavetivone および (±)-Lubiminol
の立体選択的合成

岩 田 宙 造*

1. はじめに

スピロ環を有するセスキテルペンは天然に数多く存在し、その構造の特異性およびそれらの生物活性の両面から多くの合成化学者の標的化合物となっている。これらセスキテルペンの中でスピロベチバン型に属し、近年特にファイトアレキシン（植物が病原菌の侵入を受けた時、それに対応して植物自身によって新しく産生される抗菌物質の総称）¹⁾として注目されている solavetivone **1**（ジャガイモ品種リシリの切断組織に非親和性疫病菌を注入接種すると得られる）および lubiminol **2**（同上組織に親和性菌を注入接種すると得られる）の全合成を計画した。

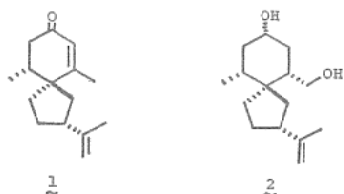


図1

一般に全合成を計画するに当たり主な問題点は二つある。一つはその基本骨格をいかにして合成するか。もう一つは立体化学（**1**は不斉炭素が3個あるからラセミ体としても4種の立体異性体が、また**2**では不斉炭素が5個あるから16種の立体異性体が可能である）をいかに制御するかである。

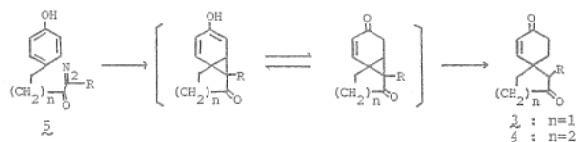
今回この二つの問題点について次のように独

自の方法を見つけた。すなわち基本骨格の合成法は phenolic α -diazoketone の金属塩存在下反応させ spiro [4.5] decane 骨格を合成するという新しい spiroannulation 反応を見出した²⁾。また立体制御については Birch 還元において隣接水酸基の寄与による α , β -不飽和ケトンの二重結合の還元が位置および立体選択的に進行することを見出した³⁾。これらの成果をもとにして **1** および **2** の立体選択的全合成をおこなったので以下に述べる。

2. 新しい spiroannulation 反応²⁾

スピロセスキテルペンの合成研究の一環として spiro [4.5] decane **3** および spiro [5.5] undecane **4** の新合成法について検討していたところ phenolic α -diazoketone **5** の金属塩触媒下の熱分解反応により **3** および **4** が高収率で得られることを見つけた (Table 参照)。

触媒として CuCl あるいは Rh₂(OAc)₄ が有用であることがわかり、またこの反応が予想通り norcaradiene 中間体を経て進行している



$\mathbf{5}$	catalyst	Solvent	React. time (hr)	Yield (%) $\mathbf{3}$ or $\mathbf{4}$
R=H, n=1	CuCl	THF	2	79
	CuCl	C ₆ H ₆	2	80
	CuI	C ₆ H ₆	2	55
	Rh ₂ (OAc) ₄	CH ₂ Cl ₂	1/3	70
	Rh ₂ (OAc) ₄	C ₆ H ₆	1	25
	Rh ₂ (OPi) ₄	CH ₂ Cl ₂	1/3	63
R=Me, n=1	CuCl	C ₆ H ₆	2	90
	R=H, n=2	CuCl	C ₆ H ₆	2
Rh ₂ (OAc) ₄		CH ₂ Cl ₂	1/3	57
Rh ₂ (OPi) ₄		CH ₂ Cl ₂	1/3	73

Ac = -COMe, Pi = -CO^tBu

図2

*岩田宙造 (Chuzo IWATA), 大阪大学, 薬学部, 製薬化学科, 薬品製造学講座, 教授, 薬学博士, 薬品製造学

ことは、azulene 誘導体を少量ではあるが単離したことより推定した。

3. α , β -不飽和ケトンの二重結合の位置および立体選択的還元^{3),4)}

Chamigrene 類縁化合物の合成研究の途上で6の二重結合の位置選択的還元方法について種々検討していた。すでに Birch 還元において、分子内水酸基の寄与により位置あるいは立体選択的還元が進行した例が報告されていたが未だ確立されたものではなかった⁵⁾。6の Birch 還元を種々条件を変えて検討していたところ -70°C で液体アンモニア中 Li で還元を行うと位置選択的に89%の収率で7を与えることがわかった。そこでこの還元反応を8に応用したところ期待通り9を位置および立体選択的に78%の収率で得ることができた。なおこの9の構造はX線解析により決定した。この Birch 還元の選択性については次のようなキレート中間体の寄与を推定している。

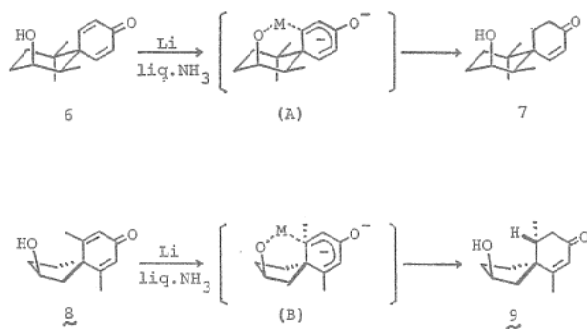


図3

4. (±)-Solavetivone の全合成⁴⁾

既知の方法で合成した10を出発原料として4工程を経て11を得、先に見つけた新しい spiroannulation 反応すなわち CuCl 存在下、 C_6H_6 溶媒中30分間加熱還流し、56%の収率で12を得た。12の5員環ケトンのみを還元して13とし、前述の通り Birch 還元をおこなって14を得た。カルボニル基をチオケタールとしたのち、水酸基をメシル化して15とした。15に diethyl malonate の Na 塩を作用させ、立体配置を反転させ malonyl 基を導入し16とし、ついで部分加水分解、さらに脱炭酸と同時にメ

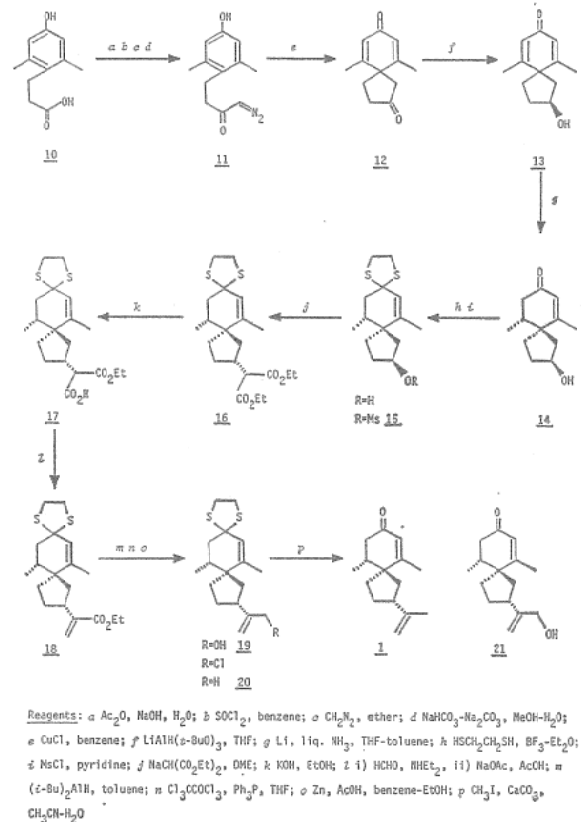
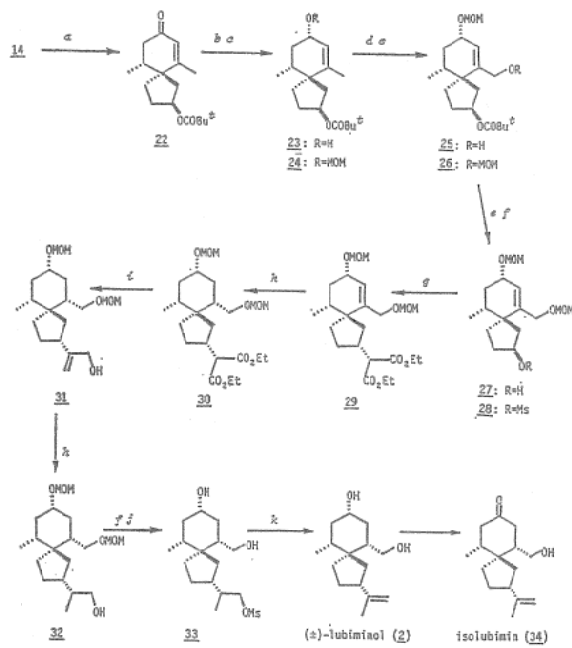


図4

チレン基を導入して18を得た。続いてエステル基を還元してアルコール19とし、ついで水酸基をクロル基に変換した後還元して20とした。20のチオケタール基をはずして目的の(±)-Solavetivone を合成した。また先に得た19を脱チオケタール化すると21が得られ、これは最近藤森ら⁶⁾によってタバコ葉の成分として単離されたものと同定した。

5. (±)-Lubiminol の全合成⁷⁾

先に Birch 還元で得た14の水酸基を保護して22とし、これを Red-Al で還元すると Baldwin rule に従った期待通りの立体配置をもったアルコール23が得られた。水酸基を保護した後、二重結合上のメチル基を酸化して得られるアルデヒド体とアルコール体の混合物を還元して25を得た。25の水酸基を保護しピバロイル基をはずし、ついでメシル化して28とし、これに diethyl malonate の Na 塩を作用させ立体配置の反転をともなって malonyl 基を導入した。次に29を接触還元し期待通りの立体配置をもった30を得た。ついで30を Na 塩としたの



Reagents: a t -BuOCl, pyridine, 50°C; b Red-Al, ether, -78°C; c MOM-Cl, PhNEt_2 , r.t.; d SeO_2 , xylene, reflux; then NaBH_4 , MeOH, 0°C; e MeLi, ether, 0°C; f HsCl, pyridine, 0°C; g NaCH(CO₂Et)₂, DME, reflux; h H₂, Ra-Ni(W2), EtOH, r.t.; i NaH, DME, reflux; then Red-Al, DME, reflux; j 3*N* HCl, THF, r.t.; k NaI, DBU, DME, reflux.

図 5

ち Red-Al で還元し、アリルアルコール31とし、これを接触還元して32とし、メシル化、部

分加水分解、ついで NaI-DBU で処理して目的の (±)-lubiminol 2 を合成した。なお 2 はすでに isolubiminol 34 に変換されているから (±)-isolubiminol 34 も合成したことになる。

参考文献

- 1) 村井章夫, 勝井信勝, 正宗直, 化学の領域, 36, 673 (1982)
- 2) C. Iwata, M. Yamada, Y. Shinoo, K. Kobayashi, and H. Okada, J.C.S., Chem. Commun., 1977, 888; C. Iwata, K. Miyashita, T. Imao, K. Masuda, N. Kondo, and S. Uchida, Chem. Pharm. Bull., in press.
- 3) C. Iwata, K. Miyashita, Y. Ida, and M. Yamada, J.C.S., Chem. Commun., 1981, 461.
- 4) C. Iwata, T. Fusaka, Y. Fujiwara, K. Tomita, and M. Yamada, J.C.S., Chem. Commun., 1981, 463.
- 5) D. Caine, Organic Reactions, 23, 1 (1976).
- 6) T. Fujimori, R. Kasuga, H. Kaneko, and M. Noguchi, Phytochemistry, 16, 392 (1977).
- 7) C. Iwata, H. Kubota, M. Yamada, Y. Takemoto, S. Uchida, T. Tanaka, and T. Imanishi, Tetrahedron Letters, 25, 3339 (1984).