

氏名・(本籍)	きた はら はる お 北 原 晴 男
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理博第 745 号
学位授与年月日	昭 和 57 年 1 月 27 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院理学研究科 (博士課程) 化学専攻
学位論文題目	フィチュベリンの合成
論文審査委員	(主査) 教 授 吉 越 昭 教 授 高 瀬 嘉 平 教 授 伊 東 徹

## 論 文 目 次

### 第 1 章 序 論

#### 第 2 章 エーテルラクトン化反応を利用した Phytuberin の合成の試み

##### 第 1 節 合成計画

##### 第 2 節 1-Carvone を出発原料としたヒドロキシカルボン酸(10)の合成の試み

##### 第 3 節 Elemol を出発原料としたヒドロキシカルボン酸(27)の合成の試み

#### 第 3 章 Elemol より Phytuberin の合成

##### 第 1 節 合成計画

##### 第 2 節 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-Hexahydro-7a-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)- 3a-methyl-1(1*H*)-indenone(41)の合成

##### 第 3 節 Phytuberin lactone 誘導体の合成

##### 第 4 節 Phytuberin の合成

# 論文内容要旨

## 第1章 序論

phytoalexin とは、`植物が病原菌の感染を受けた時に植物の組織内に生産される抗菌性物質を言い、健全な組織には存在しないか、あるいは少なくとも通常分析法では見出されない物質`と定義されている。この概念は、植物の病原菌に対する抵抗性の作用を説明するために、生物学者である Müller らによって提出されたものである。

正宗らは菌に感染したジャガイモより rishitin (1) を単離し、ノルセスキテルペンアルコールであることを確認した。rishitin の単離、構造決定以来、種々のナス科植物から phytoalexin が単離され、構造が明らかにされている。さらに正宗らは病原菌に感染したジャガイモから lubimin (2) および oxylubimin (3) も単離し、構造決定を行っている。Stoessl らは菌に感染したピーマンより capsidiol (4) を見出し、また Coxon らは菌に感染したジャガイモより phytuberin (5) を単離している。また Stoessl らは病原菌に感染したチョウセンアサガオより10員環セスキテルペンである germacrenediol (6) を得たことを報告している。ここに述べたように、ナス科植物から見出された phytoalexin は全てセスキテルペンであることは興味深い。

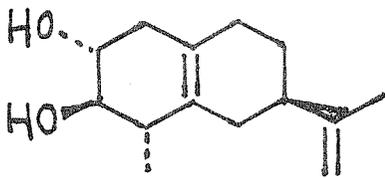
これらのセスキテルペンのうち、特に phytuberin (5) はオイデスマン骨格が高度に酸化され、開裂、環の再形成等によって生合成されたと考えられ、分子内に2つのヒドロフラン環を含む三環性の特異な構造のセスキテルペンであって、その立体選択的な合成は非常に興味深く、また光学活性な phytuberin (5) の合成による生理活性等の検討も意義深いことと思われる。

ごく最近、phytuberin (5) は三つのグループにより、それぞれ別個のルートで合成された。

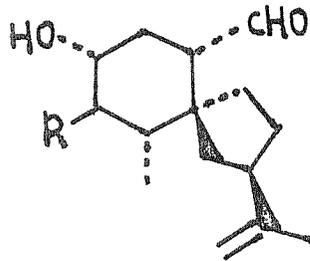
最初の合成は、正宗らにより (-)- $\alpha$ -santonin を出発原料として生合成経路と類似した経路で行なわれている。

また Caine らは、(-)-2-carone を出発原料に選び、比較的短い段階での phytuberin (5) の合成を報告している。

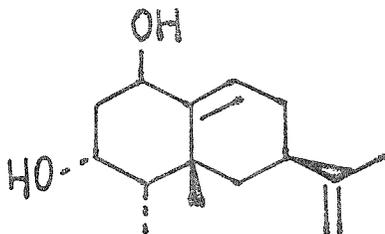
さらに Findlay らは (-)-carvone を出発原料とし、エーテルラクトン体を経て phytuberin (5) の合成を行っている。



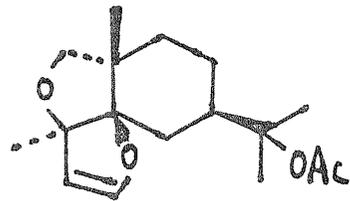
(1) Rishitin  
(White potato)



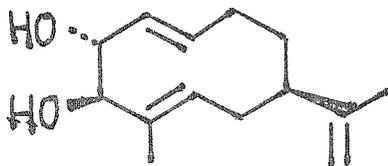
(2) R=H Lubimin  
(3) R=OH Oxylubimin  
(White potato)



(4) Capsidiol  
(pimento)



(5) Phytuberin  
(White potato)

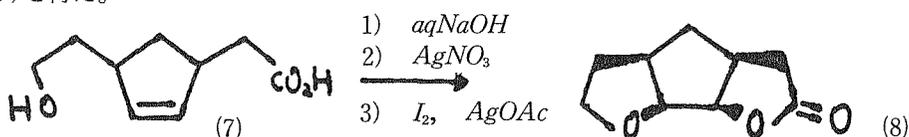
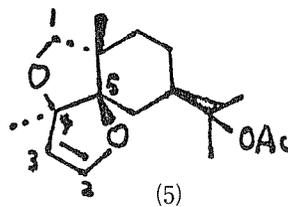


(6) germacrenediol  
(*Datura stramonium*)

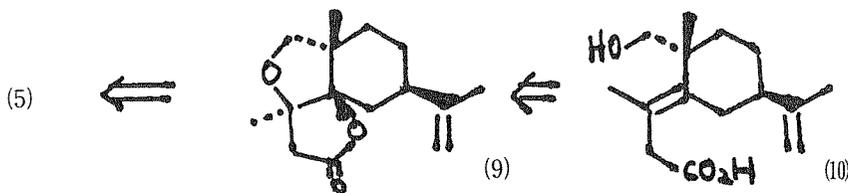
## 第2章 エーテルラクトン化反応を利用した phytuberin の合成の試み

### 第1節 合成計画

phytuberin(5)の合成を行うにあたって考慮したことは、光学活性な phytuberin を合成し、phytuberin の絶対構造を明らかにすることと、テトラヒドロフラン環の構築法、特にシクロヘキサン環上の酸素官能機(C-5位)の立体選択的導入法であった。吉越らはオレフィンヒドロキシカルボン酸のエーテルラクトン化反応を種々検討し、ヒドロキシカルボン酸の銀塩をヨウ素と酢酸銀で処理することにより一段階でエーテルラクトン(8)を得た。



そこで、この反応をヒドロキシカルボン酸(10)に適用できれば、望むC-5位の酸素官能基を立体選択的に導入でき、エーテルラクトン(9)が得られ、(9)からヒドロフラン環に誘導可能であると考えた。



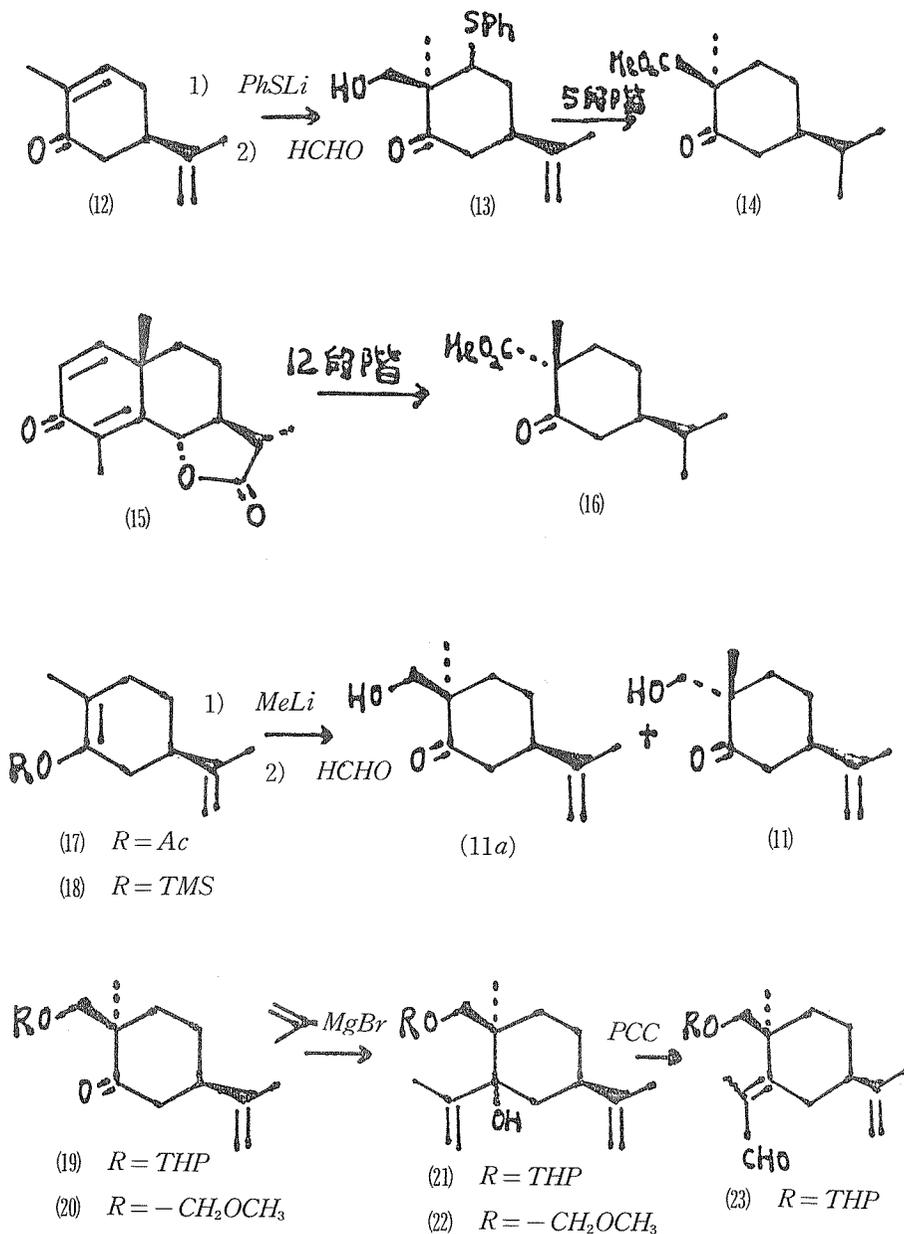
### 第2節 Carvoneを出発原料としたヒドロキシカルボン酸(10)の合成の試み

上述のエーテルラクトン化反応を行うための鍵中間体(10)を得るために以下の合成計画を立てた。



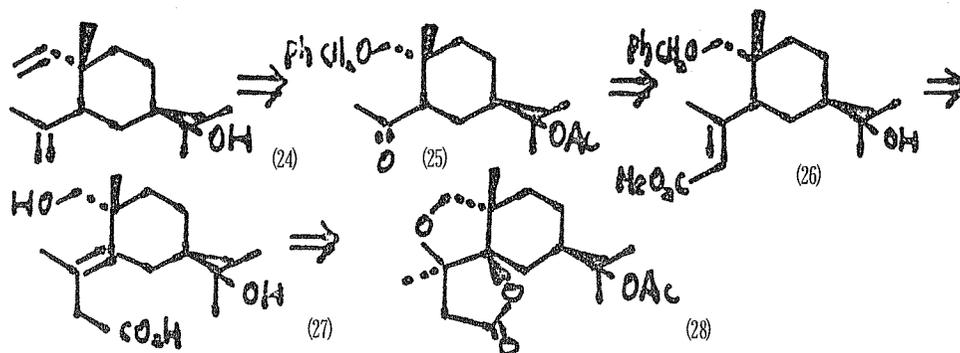
ヒドロキシメチル体(11)を得るために、吉越らが開発したリチウムチオフェノレートとcarvone(12)との反応を種々の条件下で試みたが収率は低かった(Scheme 1)。またヒドロキシメチル体(13)を5段階でケトエステル(14)に導き、 $\alpha$ -santonin(15)から12段階で導いた(16)と比較し、その立体化学を決定した。また dihydrocarvone のエノールアセテート(17)あるいはシリ

ルエノールエーテル(18)からのヒドロキシメチル化反応はそれぞれ収率が52%, 65%であったが, 期待する化合物(11)を主生成物として得ることはできなかった。さらにモデル実験として, (11a)の水酸基を保護した(19)あるいは(20)のカルボニル基に求核付加反応を試みたが, 望む(21)あるいは(22)を良い収率で得ることはできなかった。以上の結果から carvone より phytuberin の合成を断念した。



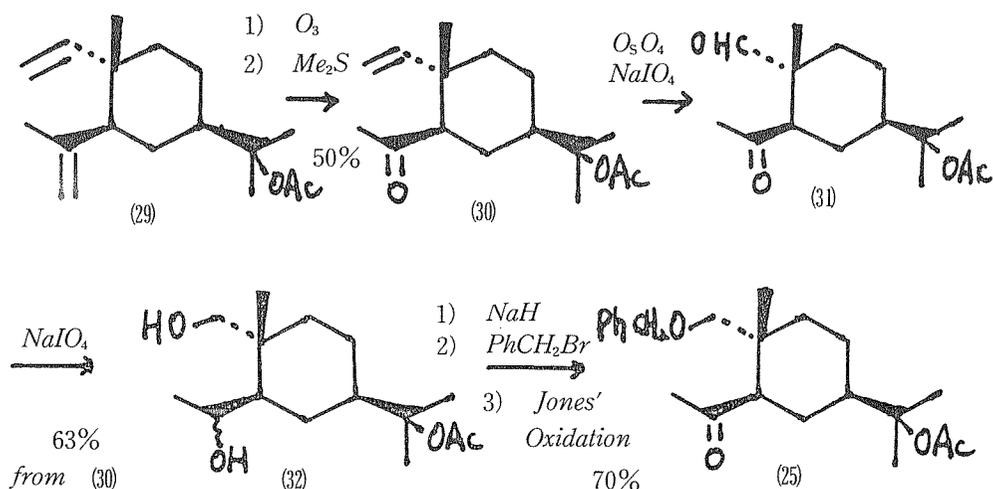
(Scheme 1)

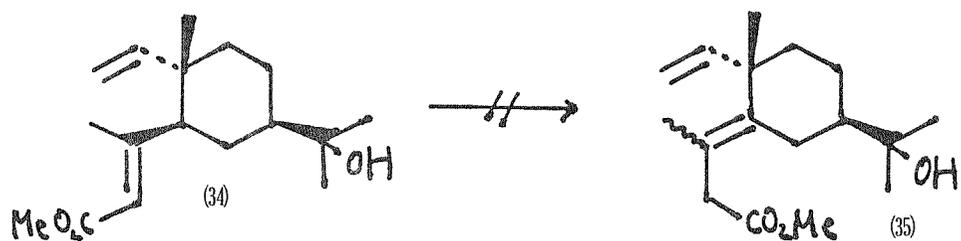
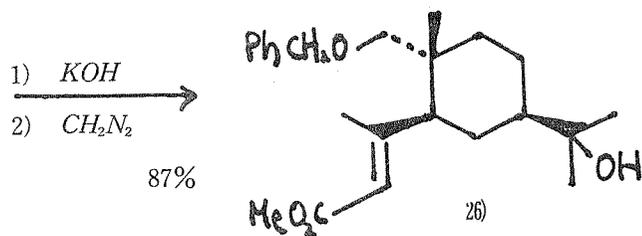
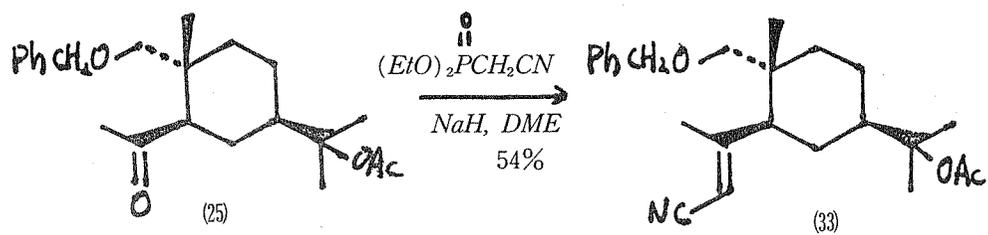
第3節 Elemolを出発原料としたヒドロキシカルボン酸(27)の合成の試み



前節で述べたと同様のエーテルラクトン化反応を行わせるための鍵中間として(27)を想定し、(5)と同じように核間メチル基とヒドロキシイソプロピル基がシスの関係にある elemol (24)を出発原料に選び、上記のような合成計画を立てた。

elemol(24)よりケトン(25)への誘導は、elemol acetate(29)を選択的にオゾン酸化(収率、50%)して得られるケトン(30)より5段階を経て行い、全収率は44%であった(Scheme 2)。ケトン(25)よりエステル(26)への変換は、種々のモデル実験に基きシアノメチルホスホン酸ジエチルによる Wittig 反応が良いことがわかり、この方法で(26)を全収率47%で得ることができた。しかし  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和エステル(26)より  $\beta$ 、 $\gamma$ -不飽和エステルへの変換は全て不成功に終わった。以上第2章では、予定したエーテルラクトン化反応を行わせる鍵中間体(10)あるいは(27)を、1-carvoneあるいは elemol から誘導することを試みたが、期待した結果を得ることができず、この合成計画での phytuberin の合成を断念した。



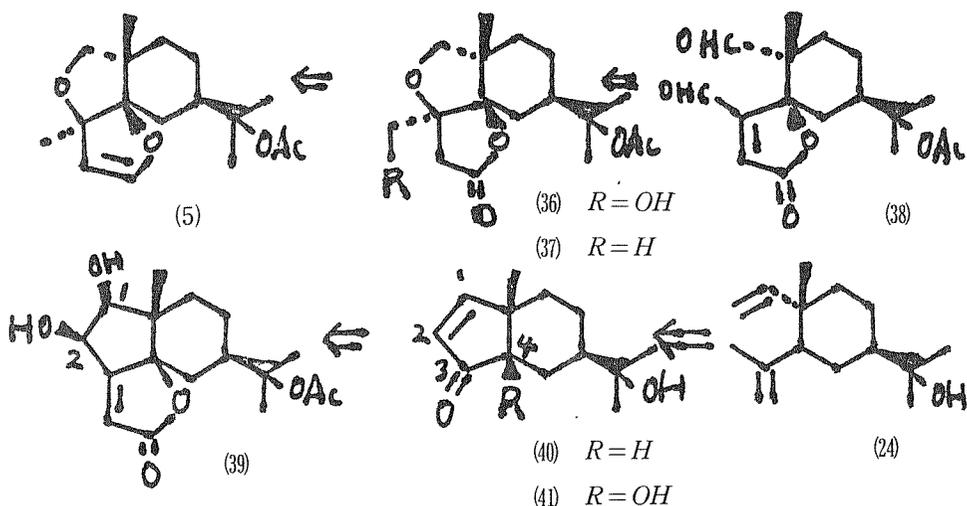


(Scheme 2)

### 第3章 Elemol より Phytuberin の合成

#### 第1節 合成計画

光学活性な phytuberin (5) の合成という目的のもとに, elemol を出発原料に選び, 下図の逆合成経路で示したように, 各段階の反応を立体選択的に行うことを考えた。

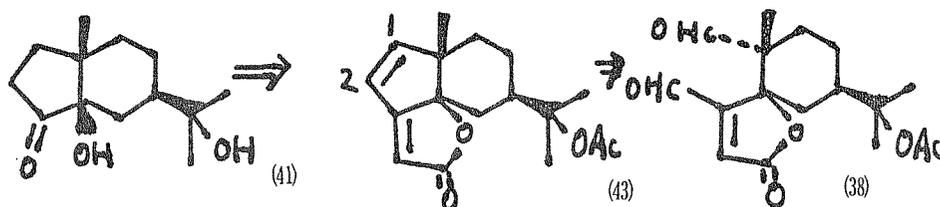


phytuberin 合成の重要な課題であるシクロヘキサン環上(C-5位)の酸素官能基の立体選択的導入に関しては, (40)のようなヒドロインドノン合成できればその酸化反応により, 立体選択的に(40)のC-4位に小酸基の導入が可能であると思われる。もう一つの課題であるテトラヒドロフラン環の構築は,  $\alpha$ -ケトール(41)に酢酸基を導入後  $\gamma$ -ラクトン(39またはその等価体)とし, C-1位とC-2位の二重結合, あるいは対応するジオール(39)を酸化的に切断しジアルデヒド(38)に導き, それを還元処理によりフラノ- $\gamma$ -ラクトン(36)を生成させて, (36)から phytuberin (5) を合成することを計画した。

#### 第2節 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a-Hexahydro-7a-hydroxy-6-(1-hydroxy-1-methylethyl)-3a-methyl-1(1H)-indenone(41)の合成

ケトン(40)は既に Ohloff らにより elemol から合成されていたが非常に収率が低く, 合成原料として利用するには問題があった。そこで反応条件の検討を行い, elemol(24)から4段階で全収率36%で得る方法を見出した (Scheme 3)。(40)のケトンの  $\alpha$  位に水酸基を導入する方法は, 一旦エノールアセテートにした後, MCPBA,  $K_2CO_3$ 処理により  $\alpha$ -ケトール(41)を得た(収率, 37%)。一方(40)の自動酸化では, one-pot で61%という好収率で  $\alpha$ -ケトール(41)を得ることができた。

### 第3節 Phytuberin lactone 誘導体の合成



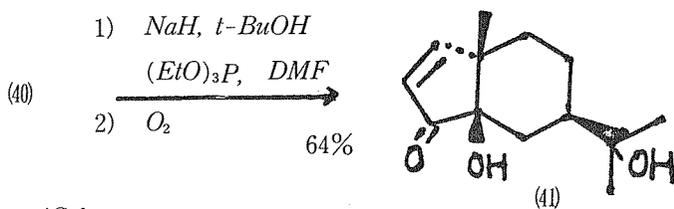
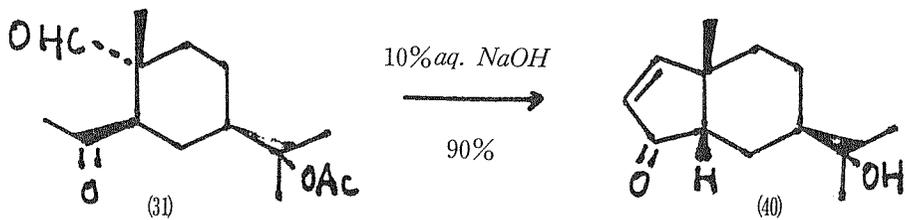
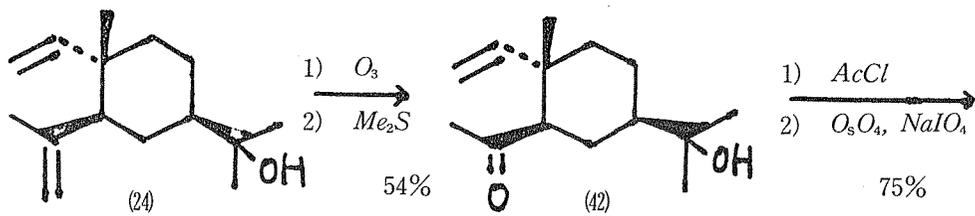
ジアルデヒド(38)を合成するために、(41)よりラクトン環を形成させた後、(43)に導き、(43)のC-1位とC-2位の二重結合を選択的に酸化開裂させることを試みた。まず(41)に酢酸のジアニオンを反応させ、低収率ではあるがジオールラクトン(44)が得られた(Scheme 4)。ジオールラクトン(44)の選択的脱水反応により(43)を得ることは、種々の条件を試みたが成功しなかった。しかし(44)をアセチル化した後、Et<sub>3</sub>Nで処理することにより高収率でブテノリド(43)を得ることができた。そこでブテノリド(43)の選択的酸化反応を試みたが期待に反し、ブテノリドの二重結合が酸化的に開裂した(47)を与えるのみだった(Scheme 5)。四酸化オスミウム酸化も同様な結果であった。またジオール(44)あるいはジアセテート(45)のオゾン酸化も好結果を得ることができなかった。

そこで各々の反応条件を詳細に検討した。先の(41)と酢酸ジアニオンの反応は収率が低いものだったが、溶媒をジグリムに変え、ヘキサメチルホスホリックアミドを加え、43°C、30分という比較的温和な条件で酢酸ジアニオンを反応させ、塩酸処理、アセチル化により全収率61%でジアセテート(45)を得ることができた(Scheme 6)。またC-1位とC-2位の選択的酸化開裂反応は、ジアセテート(45)を四酸化オスミウムでジオール(48)(収率、88%)にした後、脱酢酸を行い得られるブテノリド(39)(収率、93%)に対して行うことにした。

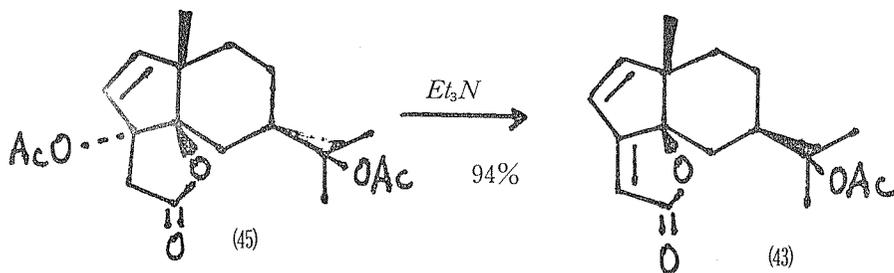
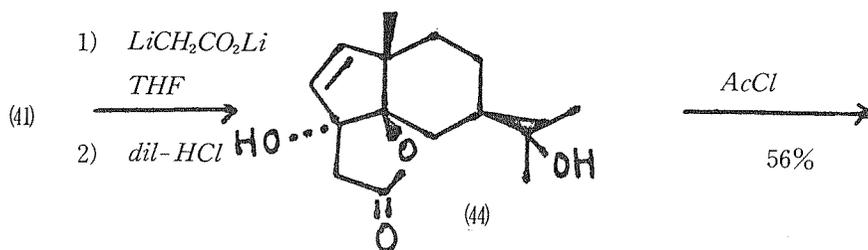
ジオールブテノリド(39)を四酢酸鉛で処理すると、期待したジアルデヒド(38)が得られた。単離することなくNaBH<sub>4</sub>で処理(エーテルラクトン体(36)を全収率70%で得ることができた(Scheme 7))。

Table 1

Entry	Reagent	Conditions	Desired product	Result (yield)
A	1) (PhO) <sub>3</sub> PCH <sub>2</sub> I 2) NaBH <sub>3</sub> CN	HMPA, ~96°C, overnight ~105°C, overnight	X=H	no reaction
B	(PhO) <sub>3</sub> PCH <sub>2</sub> I	HMPA, ~96°C, overnight	X=I	no reaction
C	CBr <sub>4</sub> , Ph <sub>3</sub> P	ether	X=Br	no reaction
D	PBr <sub>3</sub>	Py	X=Br	no reaction
E	<i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (NO <sub>2</sub> )SeCN, Bu <sub>3</sub> P	THF	X=SeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	no reaction
F	MsCl	Py, r.t.	X=OMs(49)	91%
G	TsCl	Py, r.t.	X=OTs(50)	99%

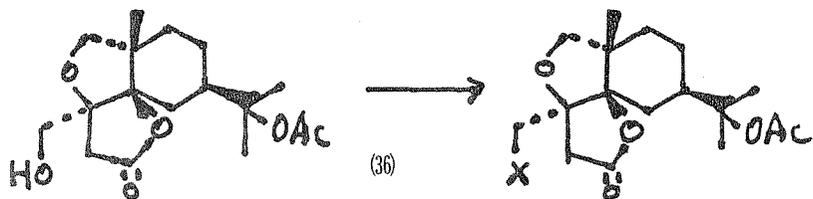


(Scheme 3)

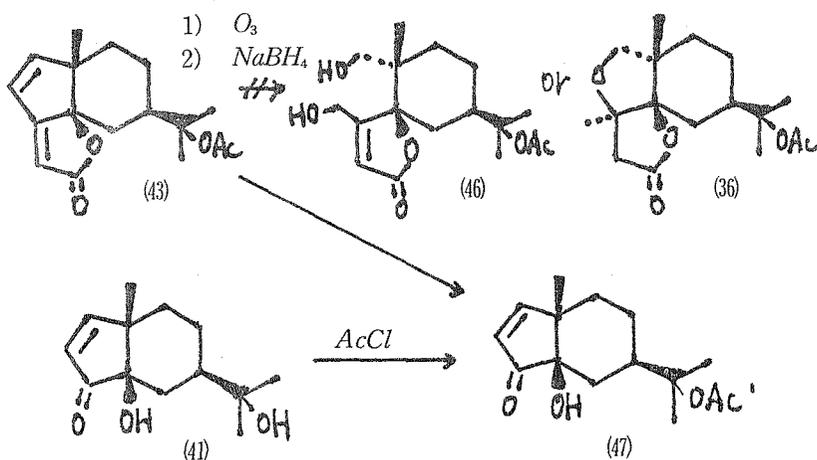


(Scheme 4)

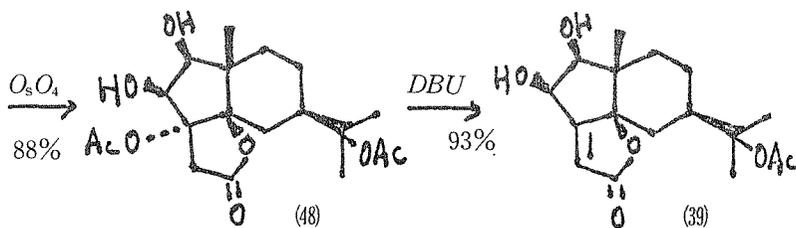
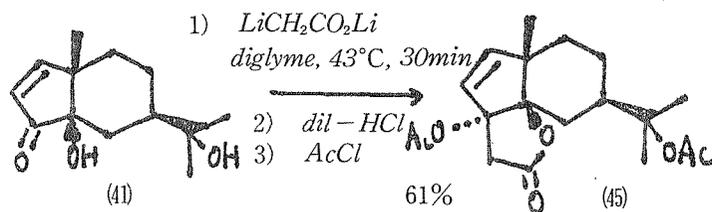
第4節 Phytuberin の合成



エーテルラクトン(36)のヒドロキシメチル基をメチル基に変換して phytuberin lactone (37) への誘導は以下のように行った。



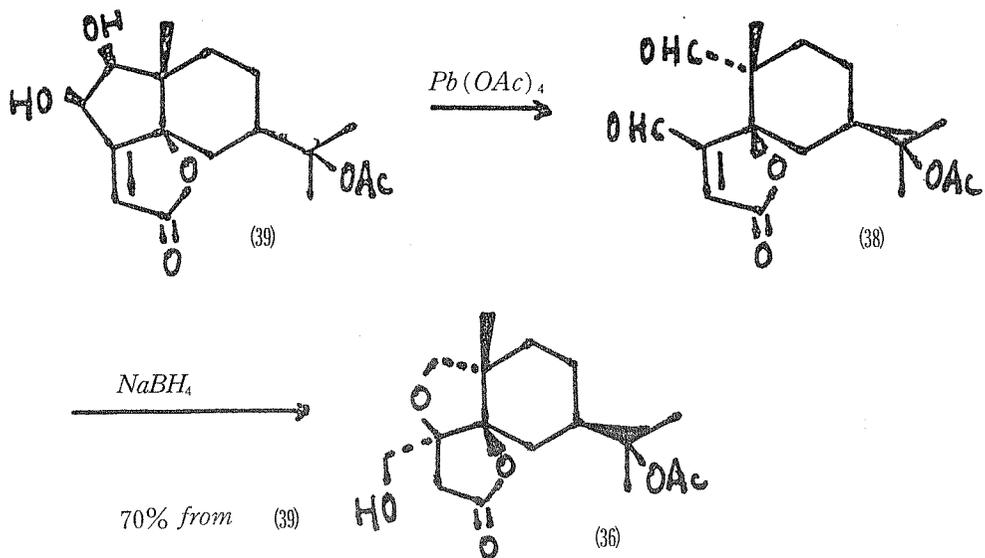
(Scheme 5)



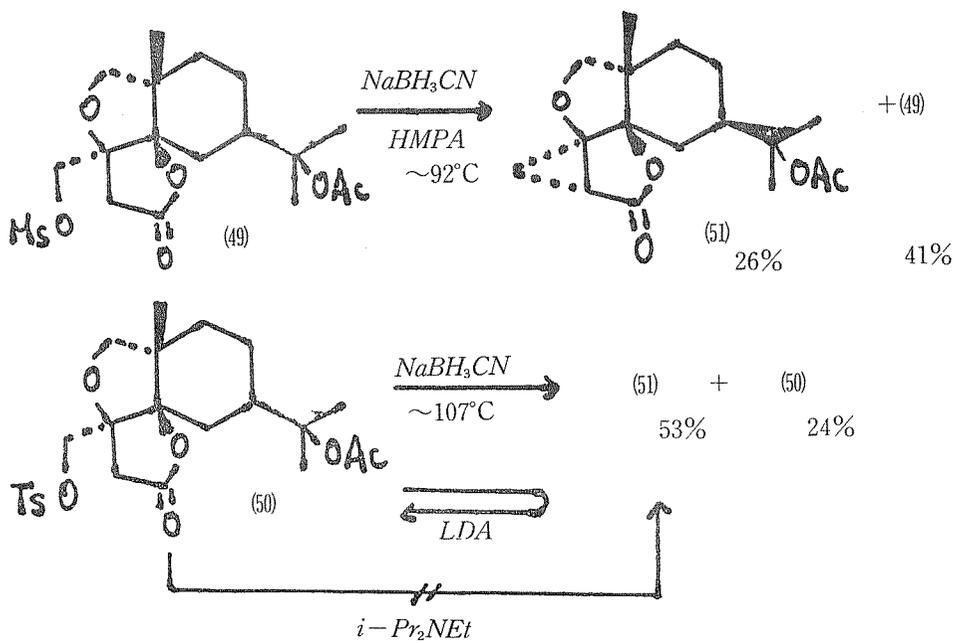
(Scheme 6)

Tableに掲げたように、one-pot 反応での phytuberin lactone の合成 (Entry A), 一旦水酸基をハロゲンに変換後脱ハロゲン化反応 (Entry B-D), あるいはセレニド化合物に誘導する反応 (Entry E) は全て成功しなかった。しかしメシレート (49), トシレート (50) はそれぞれ収率91%, 99%で得ることができた (Entry F, G)。トシレート (50) のラクトンを保護した後,  $\text{LiEt}_3\text{BH}$  あるいは  $\text{LiAlH}_4$  還元による脱トシロキシ化反応は成功しなかった。またエーテルラクトン (36) より導いたアルデヒド体をチオケタール化し, 脱硫反応を行おうとしたが, チオケタール化反応は収率が低いものであった。しかし, (49) または (50) の  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  還元により, 予定した還元を達成することができた。すなわちメシレート (49) をヘキサメチルホスホリックアミド中, 約92°Cで  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  と反応させたところシクロプロパン化合物 (51) を収率26%で得ることができ, またトシレート (50) からは約107°Cで収率53%で (51) を得ることができた (Scheme 8)。(50) の塩基処理によるシクロプロパン環形成反応を試みたが成功しなかったので, この反応は単なる塩基によるアニオン生成に基く反応ではなく, 反応系内で解離して生成するホウ素化合物がトシロキシ基に配位し, 一方 HMPA 中高温でラクトンのエノールが生成しシクロプロパン環が形成するのではないかと思われる。シクロプロパン化合物 (51) から phytuberin lactone (37) の合成は  $\text{Zn-AcOH}$  あるいは水素添加では好結果を得ることはできなかったが, 液体アンモニア中リチウムで処理することにより達成することができた。すなわち (51) を THF 中, 三級ブタノール存在下リチウム-液体アンモニアで処理したところ, 目的の phytuberin lactone (37) とそのアルコール体 (52) を 4 : 3 の比率で, 収率49%で得ることができた (Scheme 9)。アルコール体 (52) はアセチル化することにより (37) に導いた。得られた phytuberin lactone (37) は, phytuberin (5) より誘導された (37) と IR, NMR, TLC の  $R_f$  値および  $[\alpha]_D$  など全て一致した。

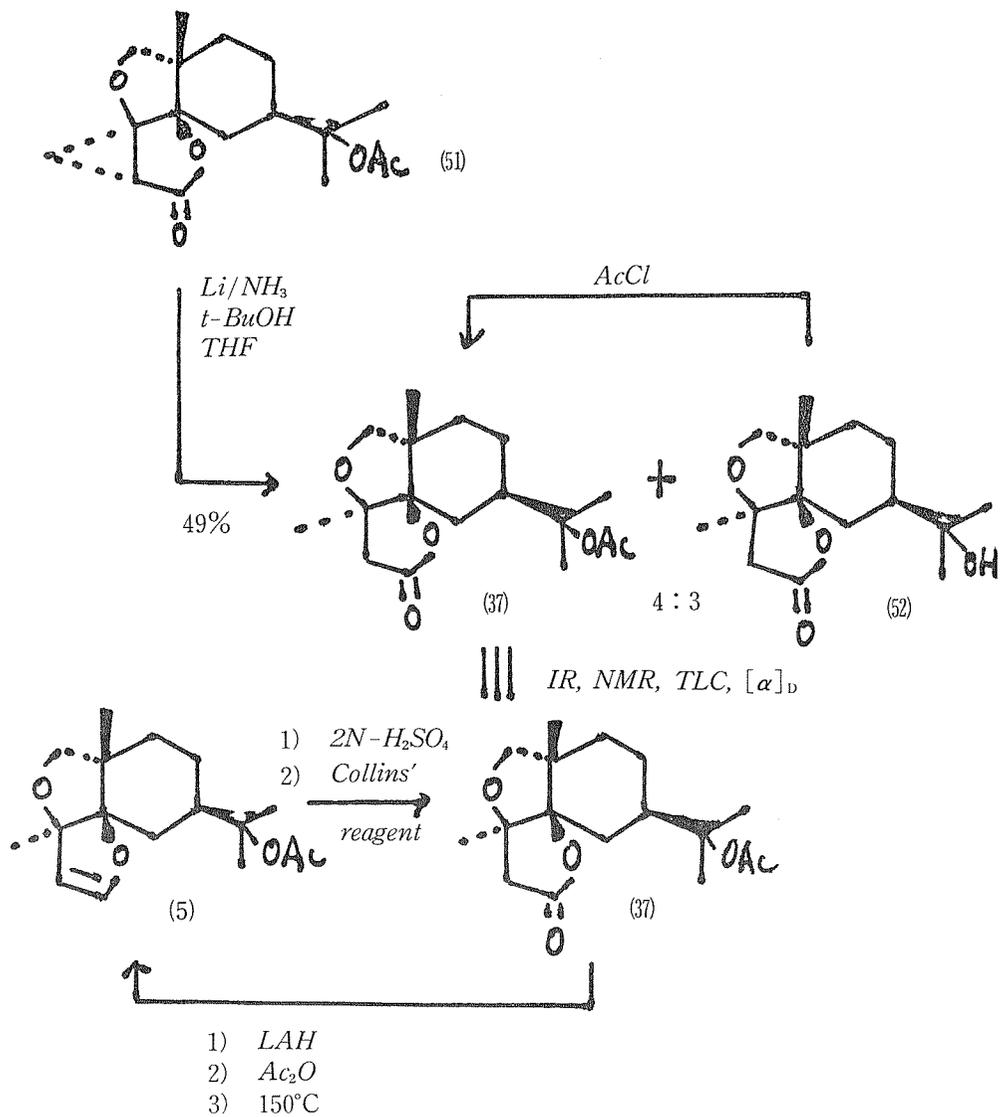
phytuberin lactone (37) より phytuberin (5) の誘導は, Coxon らおよび Findlay らにより,  $\text{LiAlH}_4$  還元, アセチル化, 熱処理で行なわれており, phytuberin lactone (37) の合成は phytuberin (5) の合成を意味する。



(Scheme 7)



(Scheme 8)



(Scheme 9)

## 論文審査の結果の要旨

植物に病原菌が侵入すると、健康な細胞中には存在しないか、またはほとんど検出されない有機化合物が盛んに生合成されてくる。このような化合物の多くは抗菌、抗カビ性を示し、フィトアレクシンと呼ばれている。本論文の題目であるフィチュベリンはその一つであって、菌に感染したジャガイモに含まれており、ヒドロフロフラン構造をもつ特異なセスキテルペノイドである。本論文に述べられた研究は、フィチュベリンの天然型エナンチオマーの合成に関するものである。

本論文は3章からなり、第1章序論に続いて、第2章では合成のキーステップとして3-[2-ヒドロキシメチル-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2-メチルシクロヘキシリデン]酪酸のエーテルラクトン化反応でフィチュベリンラクトンを得ようとの考えに基づき、上記カルボン酸を1-カルボンまたはエレモールから誘導しようとして種々のアプローチを試みた結果を述べている。しかしながら、期待した上記カルボン酸を得るに至らなかった。

第3章ではエレモールを出発原料とし、第2章とは異なるアプローチを試みた結果を記述したものである。すなわち、エレモールより、酸化、アルドール閉環により3a, 4, 5, 6, 7, 7a-ヘキサヒドロ-6-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-3a-メチル-1(1H)-インデノンを導入した。この化合物の自動酸化で立体選択的に収率よく7a位に水酸基を導入できたので、これに酢酸のジリウム塩を反応させ、さらにラクトン化、アセチル化した。生成物を四酸化オスmiumで酸化し、有機塩基で脱酢酸させてプテノリド誘導體とした後、四酢酸鉛でジオール部を切断した。得られたジアルデヒドをジオールに還元すると、閉環して12-ヒドロキシフィチュベリンラクトンになった。この化合物のトシラートをヘキサメチルホスホルアミド中で水素化シアノホウ素ナトリウムで処理してシクロプロパン化合物に変え、このシクロプロパン環を還元的に開裂させてフィチュベリラクトンを得ることができた。フィチュベリンラクトンからフィチュベリンへの変換は既知できるから、これで合成が完成したことになる。

以上、北原晴男提出の論文は天然物合成化学に大いに寄与する成果であり、独立して研究して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。よって理学博士の学位論文として合格と認める。