

不活性 C-H 結合に対する新攻撃法とそのエンmeinよりジベレリン A₁₅
合成への応用¹⁾ (ダイテルペノイドの化学的研究 (第 1 報))

染井正徳,^{2a)} 岡本敏彦^{2b)}

東京大学薬学部

A Novel Method for Functionalization of Non-Activated C-H Bond
and Its Application to the Synthesis of Gibberellin A₁₅
(Chemical Studies on Diterpenoids. I)

MASANORI SOMEI^{2a)} and TOSHIHIKO OKAMOTO^{2b)}

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{2b)}

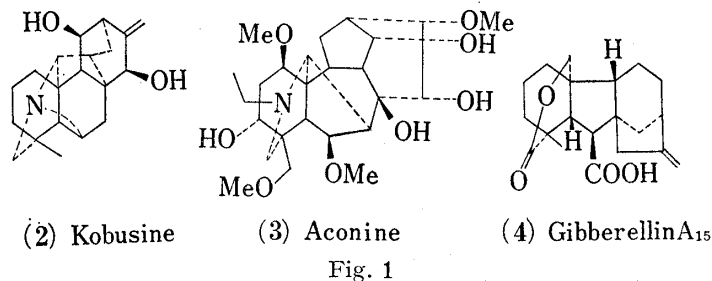
(Received July 31, 1971)

On the assumption that non-activated C-H bond should be functionalized by the photolysis of some nitrones, the nitron [24] derived from Enmein [1] in 14 steps was photodecomposed under various conditions, and the expected products [25 and 26] were obtained in a favorable yield. The structure of the compound [25] was determined unequivocally, and the possible mechanisms (d and e) (Fig. 4) were presumed. The compound [25] was then converted into gibberellin A₁₅ in 6 steps. The route of [41]→[43]+[44] seems to be interesting, suggesting the biogenesis of gibberellin from kaurene.

エンmein (1) が, (一) カウレン系ダイテルペンであることは, すでにその構造決定, X 線解析³⁾ および (一) ジヒドロカウレンへの化学変換⁴⁾ により証明されている. (一) カウレン系に属する化合物は, 天然にも数多く知られているが, 中でもアコニットアルカロイド群, ジベレリン群の化合物は, 強い生理活性を持つと同時に複雑多岐な構造を有しており, 合成化学者の興味のもととなっている. われわれはエンmeinを原料としてこれら化合物群の合成を試みつつあったが,⁵⁾ 今回アコニットアルカロイド, ジベレリンの合成にとって有力かつ合目的な新不活性 C-H 結合攻撃法を予測どおりに発見しえた. また, 本反応のメカニズムについて若干の考察をしたのち, まず容易なジベレリンへの誘導を試み, ジベレリン A₁₅ の合成に成功した.

I. 従来の方法による不活性 C₁₉ メチル攻撃

エンmein (1) から, アコニットアルカロイド群化合物 [例 2, 3] およびジベレリン群化合物 [例 4] (Fig. 1) を合成する際の最難関は, エンmeinの不活性な C₁₉ メチルにいかにかに官能基を導入するかという点であるが, 不



- 1) M. Somei, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **18**, 2135 (1970).
- 2) Location: a) Present address: Tamagawa 2-28-10, Setagaya-ku, Tokyo. ITSUU Laboratory; b) Hongo 7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo.
- 3) Y. Iitaka, M. Natsume, *Tetrahedron Letters*, **1964**, 1257; *Acta Cryst.*, **20**, 197 (1966).
- 4) a) K. Shudo, M. Natsume, T. Okamoto, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **13**, 1019 (1965); b) E. Fujita, T. Fujita, K. Fuji, N. Ito, *Tetrahedron*, **22**, 3423 (1966).
- 5) 染井正徳, 首藤紘一, 岡本敏彦, 夏目充隆, 第 24 回薬学大会講演要旨集 460 (1967) 京都.

活性メチル攻撃法は、最近急速の進歩をとげ諸種のすぐれた方法が開発されている。すなわち 1) ホフマンレフラー反応,⁶⁾ 2) N ヨードアミドの光分解,⁷⁾ 3) アジドの光分解,⁸⁾ 4) アシルアジドの光分解,⁹⁾ 5) バートン反応,¹⁰⁾ 6) ヒポハライトの反応,¹¹⁾ 7) アルコールの四酢酸鉛による反応¹²⁾ およびわれわれの方法とほぼ時を同じくして発見された 8) ニトリルオキシドの光分解,¹³⁾ 9) 異常ウルフ反応¹⁴⁾ などである。このうち正宗によりアチシン合成⁹⁾ に使われたアシルアジド法がエンメインの系に、最適と思われた。そこですでに報告したごとく、アシルアジド体 (5) をエンメインから合成⁵⁾ し、光分解反応を種々検討した (Table I) ところ、5 はイソシアネート体 (6)

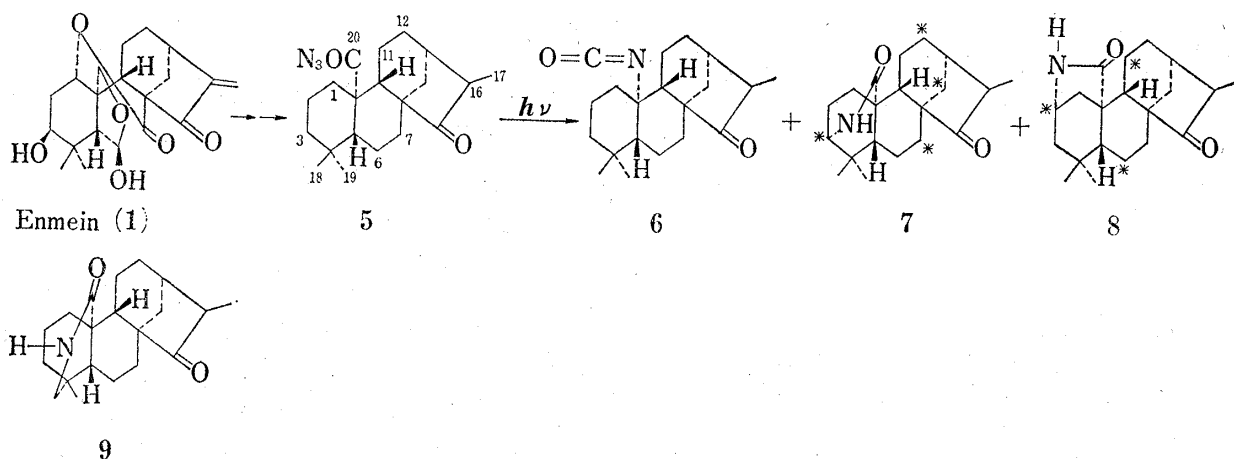


TABLE I

| Azides 5 mg | Solvent | Products yields | | | | |
|-------------------|-------------|-----------------|---------|------|---------|------|
| | | 6 mg | 7 mg | % | 8 mg | % |
| 45 | hexane | 9 | 7 | 16.9 | 2 | 4.8 |
| 32 | abs. T.H.F. | 11 | 8 | 27.2 | 1.5 | 5.1 |
| 26 | MeOH | 3 | 9 | 30.7 | 3 | 10.2 |

10W low pressure lamp; N₂ gas; in an ice bath

以外に 6 員ラクタム体 (7), および 5 員ラクタム体 (8) をそれぞれ 17—30%, 5—10% の収率で与えることがわかった。6 員ラクタム体 (7) は IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3270 (NH), 1740 (C=O), 1655 (CO-N-) を有し核磁気共鳴 (NMR) でメチル領域を見ると, 8.85 τ (3H, d, $J=7$) 以外に 9.12 τ に 6H 分のシングレットシグナルがみえ, ベンゼンを加えると, 溶媒効果により 3H ずつの 2 本の 3 級メチルシグナルに別れ C₁₉ 位メチルが健在であることがわかった。6 員ラクタムへの閉環の可能性は 3 位, 7 位, 12 位, 14 位がありラクタム基の窒素と結合した炭素上のプロトン (6.50 τ br. m) のシグナルからいずれに閉環したかの判別は困難であるが, 7 式の構造を有していると推定している。同様に 5 員ラクタム体には 8 式を推定しているが, 2 位, 6 位, 11 位の 3 個所に閉環の可能性があり, 現在さらに閉環位置の決定を検討している。このように目的とする C₁₉ メチルが攻撃された 6 員ラク

- 6) E.J. Corey, W.R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2903 (1958); P. Buchshacher, J. Kalvoda, D. Arigoni, O. Jeger, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2905 (1958).
- 7) D.H.R. Barton, A.L. J. Beckwith, A. Goosen, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 181.
- 8) D.H.R. Barton, L.R. Morgan, *J. Chem. Soc.*, **1962**, 622; D.H.R. Barton, A.N. Starratt, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2444.
- 9) S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 288 (1964).
- 10) D.H.R. Barton, J.M. Beaton, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2641 (1960).
- 11) K. Heusler, J. Kalvoda, *Angew. Chem. Inter. Ed.*, **3**, 525 (1964).
- 12) G. Cainelli, B. Kamber, J. Keller, M.Lj. Mihailovic, O. Jeger, *Helv. Chim. Acta*, **44**, 518 (1961).
- 13) J. Saner, K.K. Meyer, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 319.
- 14) E. Wenkert, B.L. Mylari, L.L. Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 3870 (1968).

タム体 (9) は得られなかった。

同様な系でのわれわれの研究¹⁵⁾によれば, C₂₀ 位からの C₁₉ メチルへの攻撃は, C₂₀ 位アルコールの四酢酸鉛法でもバートン反応でも起こらなかった。また, C₆ 位アキシアル水酸基を利用したバートン反応もうまくいかなかった。そこでさらに connessine 合成⁹⁾ などに応用されているアジド法を試みるべく C₂₀ 位および C₆ 位アキシアルヘアジド基の導入を試みた。

化合物 11—13 の C₆—7 二重結合に BrN₃¹⁶⁾ を作用させると, 11 は多数の成績体を与え, 11 の対応する C₁₅ 位ケトン体 (11') はアジドの入った成績体を与えなかつた。

12 は閉環体 (14), mp 145—146°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3510, 1040, 1000 を与え, Pd-C で接触還元すると脱ブロムして 15, mp 135—137° を得る。15 は, 10 を HCl で閉環しても得られる。13 は CH₂Cl₂ 中 BrN₃ を作用させると 16 を, MeOH 少量の存在下では 16 と 17 を, MeOH 中では 17 のみを生成する。14, 17 の NMR スペクトルから, 閉環は C₆ 位へ起こったことが推定されたが, 17 を Pd-C で接触還元して脱ブロム体 18 としたのちジョーンズ酸化して, ラクトン体 (19), mp 182—184° を得た。19 は, 赤外吸収 (IR) に 1765 cm⁻¹, 1735 cm⁻¹ の吸収を有し, 5 員ケトンおよび 5 員ラク톤を有していることがわかる。15 も酸化により 5 員ラク톤吸収を有する成績体を与えることから BrN₃ による閉環は C₂₀ 位から C₆ 位へ起こっていることが確定された。同様に 16 は, mp 137—139° で IR に 2100 cm⁻¹ のアジド吸収を有しており, NMR の 4.3 τ (1H, s, N₃-C₂₀H-O); 5.5 τ , 5.72 τ (2H, AB q, $J=4.5$ cps O-C₆H-C₇H-Br) シグナルは, 14, 17 のシグナルと良い一致を示しており, C₂₀ 位ヘアジド基が導入された C₆ 位への閉環体であることがわかる。アジド基は立体障害の少ない C₁₉ メチルと反対側に配向していると考えられる。事実, 16 をヘキサン中光分解してもニトリル体 (20), mp 215—218°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2230 を与えるが, C₁₉ メチル攻撃は起こらなかった。20 が生成するのは,

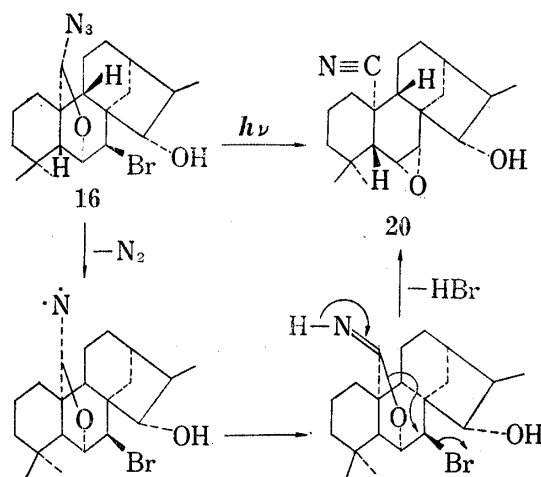


Fig. 2

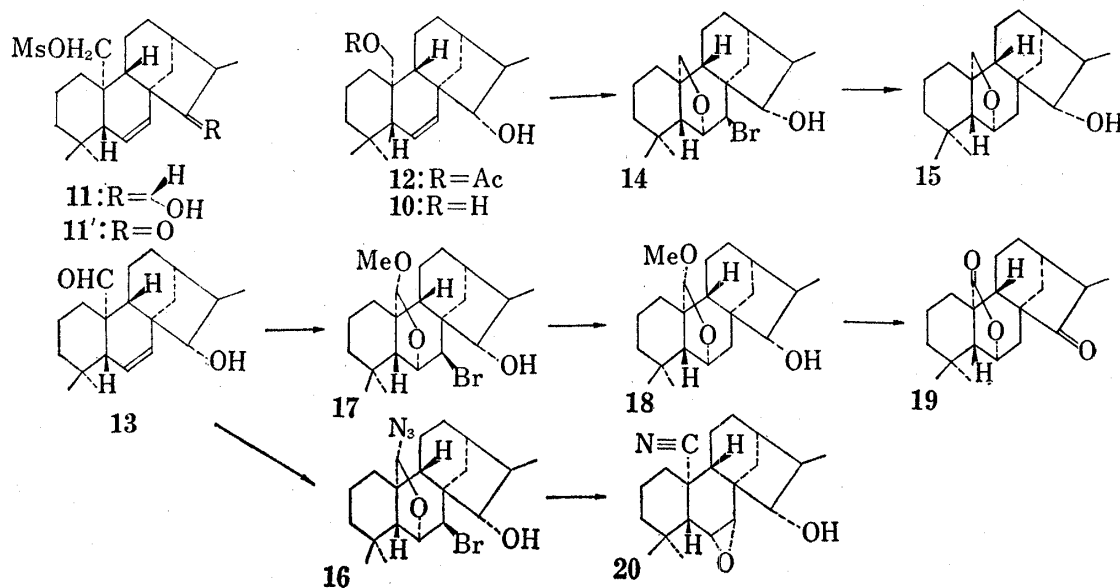


Chart 1

15) 首藤紘一, 岡本敏彦, 未発表データ。

16) a) A. Hassner, F. Böerwinkle, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 218 (1968); b) F. Böerwinkle, A. Hassner, *Tetrahedron Letters*, 1968, 3921.

アジドの光分解で生成したナイトレンが、 α 位水素を引き抜いてイミンとなった後、脱臭化水素したものと考えることができる (Fig. 2). また, 11—13 の C_{6-7} エポキシドに対する N_3 -攻撃はうまくいかなかった.

II. 新不活性 C-H 結合攻撃法

N_2O の光分解で酸素原子が発生することは証明されている.^{17a)} 芳香族アミン N オキシド類の無酢中転移反応,^{17b)} 光反応など^{17c)} も酸素原子^{17d-f)} の関与する反応として説明を試みることができるし, N オキシド以外の官能基団, たとえばニトロ基, ニトロソ, パーオキシドなど各種の原子団からも適当な条件さえ与えることができるならば酸素原子を発生させることができると筆者は考える. この考えを立証するためには Fig. 3 の (a) に示すごとく立体環境にあるニトロソを作る必要があるだろう. すなわち, このようなニトロソでは, 生成した酸素原子が立体的に近接した位置にある C_{19} メチルにインサージョンして後, 生成した C_{19} アルコールがイミン炭素に反応して A を得ることができるだろう.

一方, ニトロソの光分解の際に, ナイトレンが生成することが電子スピン共鳴 (ESR) で認められており, さらに

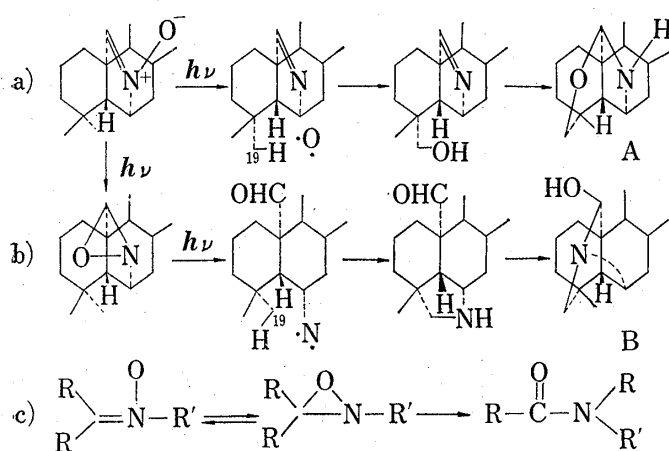


Fig. 3

にナイトレン生成によって説明され得る反応成績体が得られている例がある.^{18a)} この場合にはオキサジリジンを経由して生成したナイトレンが Fig. 3 の (b) に示すごとく, 19 メチル攻撃した後 C_{20} 位アルデヒドと環を巻いて B を得ることができるだろうと推定できる. また, オキサジリジンが N-O ホモリティック開裂してジラジカルになることも考えられ, この場合にも C_{19} メチル攻撃が起こることが予想される. 一般的には, ニトロソの光分解では (c) のごとくアミドを与えるのが普通であるが,^{18b)} 適切な立体環境を有しているニトロソを光分解すれば上記の理由により, C-H 結合を必ず酸化でき

と考えられた.

以上の考察に基づいて, まず 21,⁵⁾ mp 160—161° を酸化してアルデヒド体 (22), mp 99—101° とした後, ヒドロキシルアミン塩酸塩で処理してオキシム体 (23), mp 182—183°. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3340, 3030 を合成した. 23 に BrN_3 を作用させると 24, mp 159—160° が生成する. 本物質 (24) の NMR スペクトルをみると 23 にみられた C_{6-7} 二重結合プロトンシグナル (4.25 τ , 2H, br. s) および C_{20} 位プロトンシグナル (2.52 τ , 1H, s, $CH=N$) が消失している. かわりに, C_{20} 位から C_6 位へ閉環した化合物 (14), (16), (17) に特徴的にみられた B 環上 6, 7 位プロトンに対応するシグナルが 5.5 τ , 6.0 τ (各 1H, d, $J=5$ cps) にあらわれ, また 3.4 τ (1H, s, $HC_{20}=N$) にシングレットシグナルを有している. IR にはアルドニトロソ特有¹⁹⁾ の 1565 cm^{-1} ($C=N$), 1230 cm^{-1} (N-O) 吸収を示し, 紫外吸収 (UV) では 255 $m\mu$ (J.P. EtOH, ϵ : 595.0) に吸収極大を有しており, 目的とするニトロソ体であることがわかる.

ニトロソ (24) を低圧 10W 水銀ランプで光分解すると, 主としてふたつの成績体 (25), mp 184—186° (CH_2Cl_2 から再結晶), mp 215—218° (アセトンから再結晶). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3360 (OH), 1038 および 26, mp 172—174°.

- 17) a) W.A. Noyes, G.S. Hammond, J.N. Pitts, "Advances in Photochemistry," Vol. 1, John Wiley and Sons, New York, 1963, p. 115; E. Grovenstein, Jr., A.J. Mosher, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 3810 (1970); b) E. Ochiai, "Aromatic Amine Oxides," Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1967; c) H. Igeta, T. Tsuchiya, M. Yamada, H. Arai, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **16**, 767 (1968); d) F. Stuhl, K.H. Welge, *J. Chem. Phys.*, **47**, 332 (1967); e) J. Streith, B. Banner, C. Sigwalt, *Chem. Comm.* **1967**, 979; f) N. Hata, I. Tanaka, *J. Chem. Phys.*, **36**, 2070 (1962).
- 18) a) Janet, S. Splitter, Melvin Calvin, *Tetrahedron Letters*, **1968**, 1445; b) Thyagarajan, "Mechanism of Molecular Migrations," Vol. 1, John Wiley and Sons, 1968, p. 1.
- 19) P.A.S. Smith, "The Chemistry of Open-chain Organic Nitrogen Compounds," Vol. II, W.A. Benjamin, Inc., New York, 1966.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3560, 3500 (NH, OH) を与える. **25** は元素分析およびマススペクトルより分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$ を有しており, IR から水酸基を有することがわかり, NMR からはニトロソ (**24**) にあった 9.03τ (6H, s) の gem-ジメチルシグナルが消失した代わりに, 8.97τ に 3 級メチルシグナルが 1 本と, 新たに N に隣接するメチレンシグナルが 7.22τ , 7.5τ に 2H, ABq, $J=13$ cps で現われており, 19 メチル基への攻撃が起こったことがわかる. また, C_{20} 位プロトンが 5.55τ に見られる. **25** を酸化すると, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1735 に 5 員環ケトン吸収を有し, もはや水酸基, アミノ基吸収のない $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$ の分子式を有する mp $202-204^\circ$ の結晶 (**27**) を得る. NMR では, **25** にあった C_{15} 位水酸基の付根のプロトン 6.73τ が消失しており, N 隣接メチレンが 7.30 , 7.55τ (2H, ABq, $J=13$ cps) に, また, 3 級メチル 1 本が 9.06τ にみられる. **25** および **27** のデータから **25** は, 15 位に水酸基 1 個を有し, 3 級窒素 1 個, エーテル酸素 1 個, 19 メチルの消失, N 隣接メチレン 1 個を有する 7 環性化合物であることがわかり **25** または (**28**) 式が可能である. 19 メチルの消失を再確認するため, および (**28**) 式を完全に除去するために以下の一連の反応を行なった. **25** を MsCl 処理すると 4.52τ (1H, br s), 8.32τ (3H, s) の NMR シグナルからわかるごとく 15, 16 位に二重結合が生成した化合物 (**29**) が得られた. C_{20} 位プロトンがやはり 4.52τ に現われ, 19 位メチレンが 6.78τ に, メチル基のメチルが 7.05τ に, C_6 位, C_7 位プロトンがそれぞれ 5.70τ (q, $J=2.5$, 8 cps), 6.05τ (d, $J=2.5$ cps) に, 1 本きりの 3 級メチルが 8.90τ に現われている. **29** を酸化すると C_7 位プロトンが低磁場シフトして 5.38τ (d, $J=2.5$ cps) に動き, IR スペクトルに

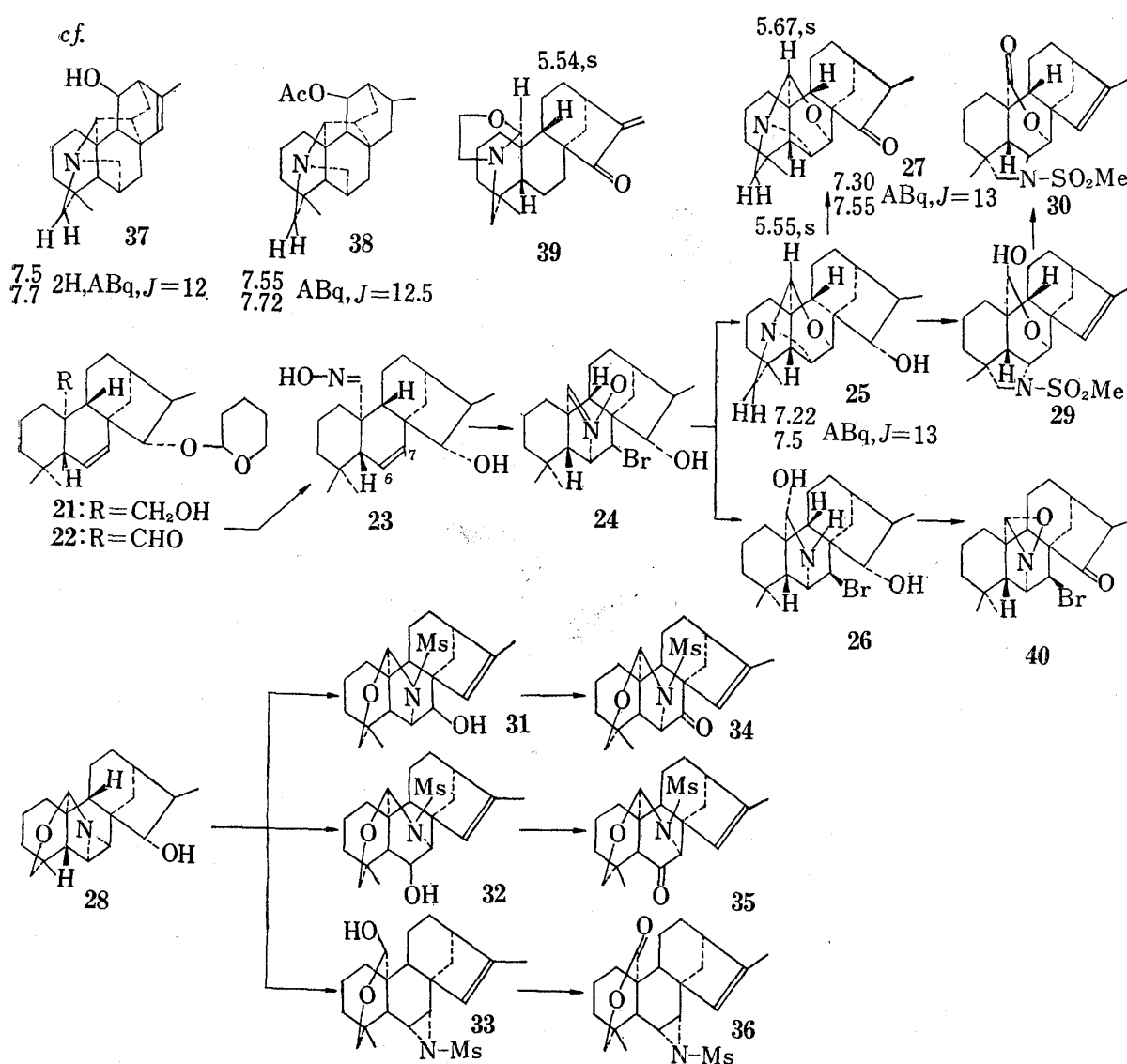


Chart 2

1740 cm^{-1} : 吸収を有する 6 員ラク톤体 (30) を得た. このことは C_{20} 位から C_7 位へエーテル酸素が結合していることを示している. もしも 25 が 28 式で表わされるものとする, C_{19} 位の酸素に隣接しているメチレンが 7.22 τ , 7.5 τ (2H, ABq, $J=13$ cps), アジリジン上プロトンが 5.80 τ , 6.12 τ (各 1H, d, $J=5$ cps) として帰属されなければならない少々無理がある.

さらに, 上述のメシル化, 酸化の一連の反応で, 28 から予想される化合物は 31—36 であり, 34, 35 では C_{20} 位プロトンのシングレットが見られるはずであるが, 30 にはシングレットプロトンはない. 36 では 33 の酸化により, 19 位メチレンが低磁場シフトするはずであるが 29, 30 ではそれぞれ 6.78 τ ; 6.80, 7.00 τ とかわらず, さらに C_7 位プロトンが 6.05 τ から 5.38 τ に低磁場シフトしている事実を説明できない. 以上の理由により 34—36 式は否定され, 25 は (25) 式で表わされることが明確になった. なお NMR の比較として化合物 (37—39) をあげておく. 26 は $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NBr}$ なる分子式を有しており, 臭素を含み NMR の 5.77 τ (1H, s) シグナルは, N- $\text{C}_{20}\text{H}-\text{O}$ グループの存在を示しており, 5.55 τ , 6.05 τ シグナル (各 1H, d, $J=4.5$ cps) は原料 (24) のスペクトルと比較して, B 環上 6, 7 位は何ら変化していないことを示し, IR スペクトルには 3560 cm^{-1} : 3500 cm^{-1} に水酸基, アミノ基吸収を有することから光還元を受けた α -アミノアルコール体であることがわかる. 緩和に酸化すると (40), mp 150—151°. IR: 1740 cm^{-1} , 分子式 $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NBr}$ なる化合物を得るが, C_{15} 位が酸化され, さらに 2H 分酸化されたオキサジリジン体^{18b, 20)} であることがわかる. 26 の C_{20} 位水酸基および 40 のオキサジリジン酸素は立体障害の少ない 19 メチルと反対側を向いていると推定している. 以上のごとく予想どおり 19 にメチル攻撃が起こった. 同じく予想された 28 を反応液中に検索中である.

ここにわれわれは, 新不活性 C-H 結合攻撃法としてニトロンの光照射を提唱する. 一般化は現在進行中である.

III. 反応条件, 収率, メカニズムについて

ニトロン (24) の光照射による 25 および 26 の生成のメカニズムとしては, 次の d) および e) の 2 つが考えられる. すなわち, Fig. 4 に示すごとく光照射下にニトロン (24) がオキサジリジン体と平衡にある. この際, オキサジリジン酸素が, 19 メチル側を向いたもの (イ) と, 反対側を向いたもの (ロ) とができる. ついで, オキサジリジン体が開裂する場合, d) アルデヒドとナイトレン (C) に分解した後, 生成したナイトレンが近接した 19 メチルに挿入反応をして D となり, C_{20} 位アルデヒドにアミンが環を巻いて α -アミノアルコール体 (E) となった後, 脱臭化水素して 25 となるメカニズム. e) オキサジリジンの N-O 結合がホモリティックに切れてラジカル (F) となる. (イ) の場合には, 酸素ラジカルが近接する 19 メチルの H を引き抜くことができ, 炭素ラジカル (G) を生成した後, 窒素ラジカルと再結合して E となる. また, (ロ) の場合には, 生成したラジカルが, 溶媒からプロトンを引き抜いて α -アミノアルコール体 (26) となるメカニズム. また, (イ) および (ロ) のどちらからでも, オキサジリジンに一般的なアミド生成反応がこれらの反応と競争的に起こっている.

TABLE II. Photolysis of Nitron

| No. | Nitron (mg) | Solvent (ml) | Gas | Reaction time (hr) | Yield of 25 (mg) (%) | Yield of 26 (mg) (%) |
|-----|----------------|---|--------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| 1 | 55 | abs. THF 41 | Ar | 3 | 1.5 3.4 | 8 14.5 |
| 2 | 56 | 99% EtOH 40 | Ar | 3 | 8.5 19.2 | — — |
| 3 | 250 | 99% EtOH 87 | N_2 | 3 | 44.0 22.2 | 60 24 |
| 4 | 1003 | J.P. EtOH 75 | Ar | 28 | 216.0 27.3 | 46 4.5 |
| 5 | 282 | J.P. EtOH 40 and H_2O 4 | N_2 | 28 | 85.0 38.1 | — — |
| 6 | 900 | J.P. EtOH 70 and H_2O 14 | N_2 | 25 | 351.0 46.6 | 72 8 |
| 7 | 592 | J.P. EtOH 25 and H_2O 25 | N_2 | 25 | 112.0 23.6 | — — |

10W low-pressure lamp; in an ice bath

20) a) J.S. Splitter, M. Calvin, *J. Org. Chem.*, **23**, 651 (1958); b) K. Koyano, I. Tanaka, *J. Phys. Chem.*, **69**, 2545 (1965); c) R. Bonnet, V.M. Clark, A. Todd, *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2102.

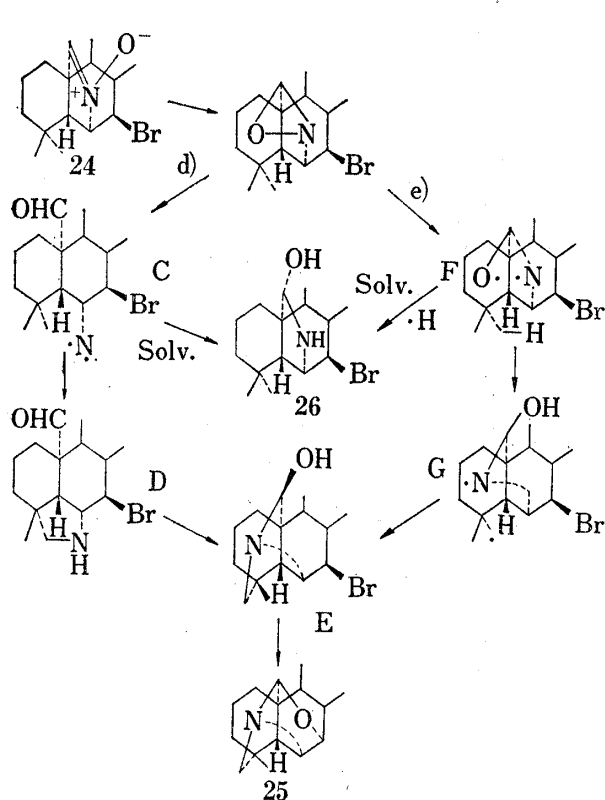


Fig. 4

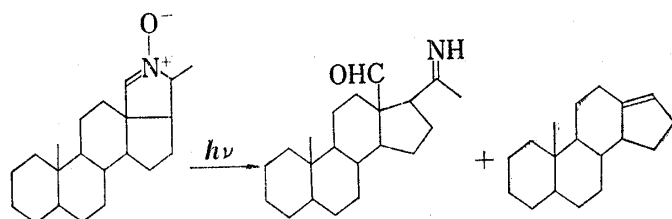


Fig. 5

この反応の溶媒効果は、Table II に見られるように変化し、25 の収率は溶媒がテトラヒドロフランから含水エタノール、さらに水含量が増加するにつれて上昇している。Run 7 ではニトロソ (24) が水に溶けにくいために、ニトロソの均質な溶液に光を当てたものではないが、それでも 23.6% の収率で 25 が得られる。26 の生成はかなり変化があり、テトラヒドロフランから含水エタノールになると収率の増加がみられるが、水の影響はあまり受けていない (run 4 および run 6)。さらにアミド分画は、テトラヒドロフラン中が最も多くエタノールの含水量の増加につれ減少がみられた。これらの溶媒効果は溶媒の極性の問題と同時に、ラジカル、ナイトレンに引き抜かれやすいプロトンを持つか否かが重要であることを示唆している。すなわち、引き抜かれやすいプロ

トンを持つ溶媒中では、溶媒からの引き抜きが優先し、引き抜かれにくい水の含量が増加するにつれて、分子内反応が起こりやすくなって 25 の収率が増加するとして理解できる。²¹⁾ 最近ステロイドニトロソの反応 (Fig. 5) で Joseph Parella らは類似のメカニズムを提出している。²²⁾

IV. ジベレリン A₁₅ の合成

このように新反応は窒素を含む複雑な環を一挙に合成しうる利点を持っている。本反応で得た化合物 (25) は、当初の目的の中、アコニットアルカロイド合成の際、最難関と思われる窒素を含む複雑な環を形成しており、重要な中間体であるが、まずさらに容易に合成し得ると考えられるジベレリン A₁₅ への誘導を試みた。化合物 (25) を熱分解すると、IR: 3250 cm⁻¹ (15 位水酸基) 吸収以外に 1630 cm⁻¹ に C=N 吸収を示す化合物 (41) を高収率で得た。NMR には化合物 (29) および (30) にみられた B 環上の 6, 7 位プロトンと付合して、5.55 τ (1H, q);

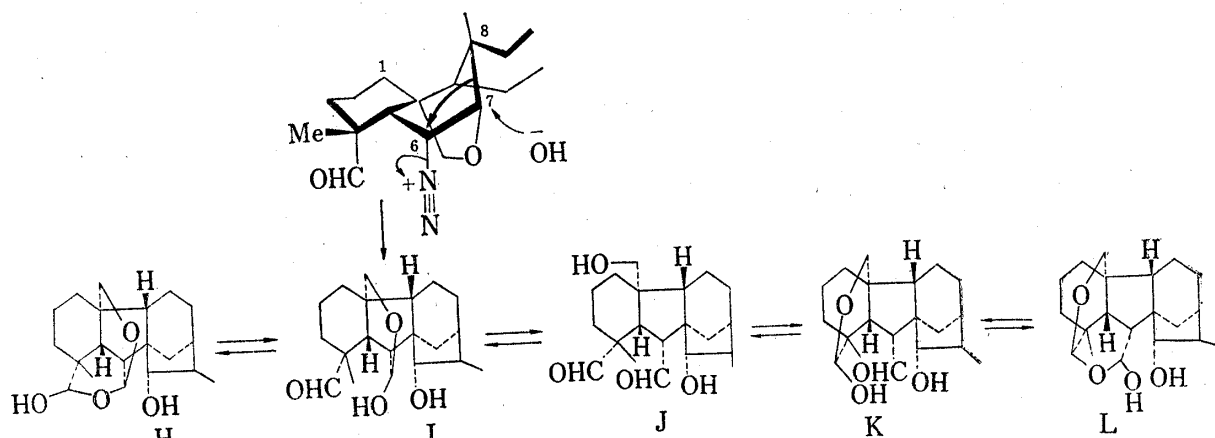


Fig. 6

21) 桜井英樹, 徳丸克己, 化学の領域, 増刊 81 号, “遊離基の化学,” 1967, p. 1.

22) J. Parella, R. Bengelmans, P. Milliet, X. Lusinch, *Tetrahedron Letters*, 1968, 5087.

5.95 τ (1H, d, $J=3.5$ cps) に B 環上 6, 7 位プロトンが現われており, また, 2.55 τ に $C_{15}H=N$ プロトンがシングレットとして現われている. このことは 25 の $C_{20}-N$ 結合が切れたことを示している. 42 式の可能性は, B 環上プロトンが, エポキシ環上の 6, 7 位プロトンとしては, 低磁場すぎることから除外される. イミン (41) を亜硝酸²³⁾ 処理すると, 6 位にジアゾ化の結果として, カチオンが生成すると同時に 7—8 結合が転移して, (Fig. 6) ジバン骨格を持つ化合物 (H—L) が生成すると考えられる. 事実 41 を亜硝酸処理すると種々の成績体を与えた. これら成績体は, 非常に不安定でクロマト精製後, しばらく放置すると, 再び多くの化合物に変化する. このこととイネの幼苗伸長テスト²⁴⁾ で 41 がジベレリン活性を示す事実は, 予想どおり生体内でのデアミネーションにより, (H—L) が生成していることを示唆している. そこで, 亜硝酸処理後, 反応物を単離することなく, 直ちにジョーンズ酸化を行なうと, 主成績体 43, 44 を得た. 43, 44 は共に分子式 $C_{20}H_{26}O_4$ を持つ分離し難い物質であるが, これまでに化合物 25, 29, 30 および 41 などの NMR に特徴的にあらわれていた B 環上 6, 7 位プロトンが消失していることから, B 環が骨格変化を起こしており, 45 ではないことがわかる. 化合物 (43) は IR に 1735 cm^{-1} 吸収を有するラクトン体であり, NMR では 6.20 τ , 6.50 τ に C_{20} 位メチレンシグナル (2H, ABq, $J=14$ cps) がみられ, 他に 4.65 τ に $O-C_7H-O$ プロトン (1H, q, $J=2.5$ cps) が出ており, これは C_6 位プロトンと 5 cps でカップリングし, C_5 位プロトンと 2 cps でロングレンジカップリングしていると考えられ, C_6 位 H と C_7 位 H とのダイヘドラルアングル 50° から計算したカープラス値 5.7 cps と良い一致を示しており, 容易に H の (Fig. 6) 酸化された成績体であることがわかる. 44 は同様に L の酸化されたもので, 6 員ラクトンが IR で 1732 cm^{-1} にみられ, NMR では 6.40 τ に C_{20} 位メチレンシグナルがあり, C_{19} 位プロトンが 4.78 τ (1H, d, $J=2$ cps) に C_5 位プロトンとロングレンジカップリングしてあらわれており, 6.72 τ には C_6 位プロトンが C_5 位プロトンと 7.5 cps でカップリングしており, ダイヘドラルアングル $20-30^\circ$ から計算したカープラス値 7.2—7.5 cps と良く合っている. いくぶん C_6 位プロトンが低磁場に出ているのは, C_{15} 位カルボニルおよび C_7 位ラクトンカルボニルにより二重にアノトロピーを受けているためと考えられる. 43 を $NaBH_4$ で還元すると 15 位ケトンが還元された mp $270-272^\circ$, IR 吸収: 3560 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} を有する化合物 (46) を得る. すなわち, ここにおいて 5 員ケトン以外に 1720 cm^{-1} 吸収を有する 6 員ラクトンの存在が確認され, 再度 43 が 45 でないことが明らかになった. C_{15} 位水酸基の配位は, 立体障害のために α 側から還元を受けて β 配位をとると考えられるが, 基部プロトンは 5.75 τ に 1H, d, $J=10$ cps (d_5Py) で $C_{16}-H$ とカップリングしており, β 配位であることを証明している. 同じく 44 は $NaBH_4$ 還元により 6 員ラクトン体 (47) IR 吸収: 3480 cm^{-1} , 1715 cm^{-1} , mp $204-206^\circ$ を定量的に与える. C_{15} 位プロトンは 5.64 τ , 1H, d, $J=10$ cps (d_5Py) でやはり 15 位水酸基が β 配位であることを示している. 化合物 (46) をメシル化に付すと, 水酸基が β 配位であるために C_{16} 位メチルの立体障害を受けて反応は非常に遅くなるが, 長時間反応を続行すると, 定量的に対応するメシル体 (48) IR ($CHCl_3$): 1740 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} , 1175 cm^{-1} , NMR (d_5Py) τ : 6.65 (3H, s, CH_3SO_2); 6.07, 6.43 (2H, ABq, $J=12.5$ cps), 4.97 (1H, d, $J=10$ cps, $C_{15}-H$), 4.47 (1H, br. s, C_7-H) を得ることができる. 48 をコリジンで還流すると mp $201-203^\circ$ の結晶 (50) を約 50% の収率で得る. IR には 1745 cm^{-1} にラクトン吸収を有し, NMR には 4.45 τ (1H, br. s, $C_{15}-H$), 8.30 τ (3H, d, $J=1$ cps, $C_{16}-CH_3$) シグナルがあり, 15, 16 位に二重結合が生成したことを示している. さらに反応物の NMR スペクトルにはエキソメチレンシグナルが見られ, 50 以外に微量の 16 位, 17 位に二重結合を有する化合物の存在がわかる. 以後 43 と 44 の分離はむずかしいので, 41 の亜硝酸処理で得られる 43 と 44 の 1:1 混合物を使用して, $NaBH_4$ 還元後, メシル化, 続いてコリジンで脱メシル化すると, 前と全く同様に反応が起こり 50 を与え, 同時に反応成績体の NMR は化合物 (51) が, (50) と 1:1 の割合で存在するスペクトルを示している.

一方 43 と 44 の 1:1 混合物を無水 D.E.G. (ジエチレングリコール) 中 KOH で還流すると, 一挙にラクトンの巻き直しと, 酸化, C_6 位の配位転換を起こさせることができカルボン酸 (52) を得る. IR には $3200-3000\text{ cm}^{-1}$ に OH, 1735 cm^{-1} に C_{15} 位ケトンおよび 6 員ラクトンが見られ NMR には, 5.57 τ , 5.92 τ (2H, ABq, $J=13$ cps) に C_{20} 位メチレンが, 7.31 τ には 1H 分の C_6 位プロトンが見られた. C_6 位プロトンは $J=12.5$

23) a) J.W. Apsimon, O.E. Edwards, R. Howe, *Can. J. Chem.*, **40**, 630 (1962); b) Kaurenolide から Gibbane 核への生合成に関連した report. B.E. Cross, R.H. B.Galt, K. Norton, *Tetrahedron*, **24**, 231 (1968).

24) 田村三郎 “シベレリン” 化学, 生化学および生理, 東大出版会, 1969, p. 227.

cps で C_5 位プロトンとカップリングしており、ジベレリン群に特徴的な、 C_6 位プロトンのケミカルシフトおよびカップリング定数に非常に良い一致を見せている。カルボン酸 (52) からジベレリン A_{15} への誘導の試みは、 C_{15} 位ケトンが立体障害を受けているため $NaBH_4$ 還元抵抗し、強い条件では数多くの成績体を与えてしまうため、断念した。そこで 50 と 51 の 1:1 混合物を無水 D.E.G. 中 KOH で還流すると、カルボン酸 (53 と 54) の 2:1 混合物を、得量 15.4% で得ることができた。²⁵⁾ この混合物の NMR シグナルの中から 54 のスペクトルを判別して読みとると、5.49 τ , 5.93 τ に C_{20} 位プロトン (2H, ABq, $J=12.5$ cps); 5.08 τ , 5.20 τ に (各 1H, br. s) エキソメチレンシグナル; 7.22 τ に C_6 位プロトンが doublet, $J=12.5$ cps; 7.88 τ に C_5 位プロトンが doublet, $J=12.5$ cps で出ており、天然の GA_{15} シグナルと完全に一致する。さらに、この 53 と 54 の 2:1 混合物をジアゾメタンでメチル化して得たメチルエステル体混合物の NMR スペクトルから 54 のメチルエステルシグナルを判別して読みとると、天然の GA_{15} メチルエステルの文献記載値と完全に一致している。iso- GA_{15} (53) と GA_{15} (54) は、はなはだ分離困難であるが、アセトン-ヘキサンにより、53 と 54 の 2:1 混合物から 54 のみを結晶化させ得た。さらにアセトンで再結晶すると mp 262—264° のプリズム晶となり、天然のジベレリン A_{15} ²⁶⁾ と IR; $AgNO_3$ を 10% まぶしたシリカでの薄層クロマトグラフィー (TLC); 比旋光分散 (ORD) カーブが完全に一致し、混融試験も全く同一であった。また、シリカプレート上、硫酸で焼くと、ジベレリン A_{15} に特徴的なグリーンの蛍光がみられる。生物検定には、ワイ性イネの短銀坊主を使って、幼苗伸長テストを行なったところ、天然のジ

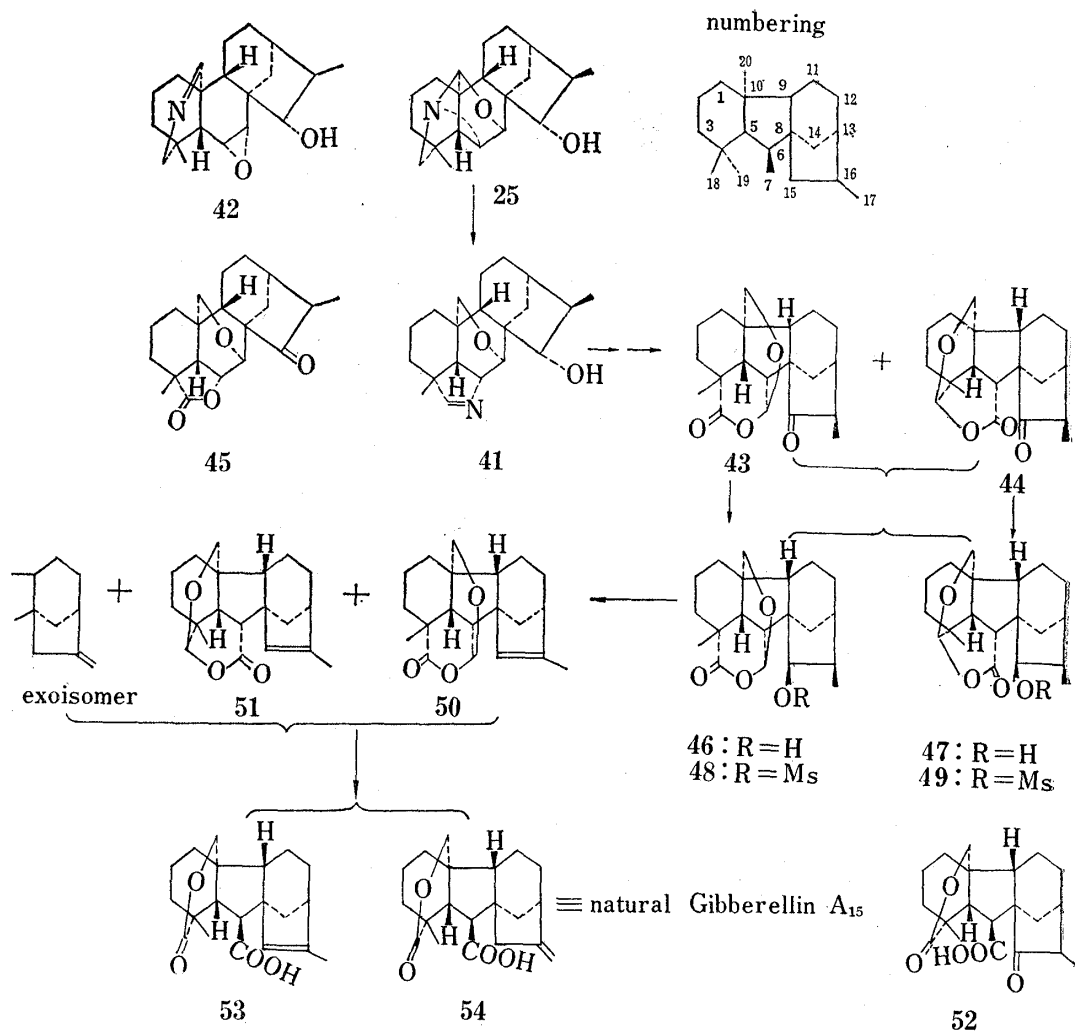


Chart 3

25) Kaurene, Isokaurene, Hibaene 系の Base 中での二重結合移動について. A. Yoshikoshi, M. Kitadani, Y. Kitahara, *Tetrahedron*, **23**, 1175 (1967).

26) J.R. Hanson, *Tetrahedron*, **23**, 733 (1967).

TABLE III. Rice Seedling Test (tanginbōzu)

| Concentration | | Run | | |
|---------------|--------------------------|------------|-------------|--------------|
| | | run I (mm) | run II (mm) | run III (mm) |
| 1 ppm | contrast | 24.8 | 24.3 | 23.7 |
| | natural GA ₁₅ | 46.0 | 55.9 | 50.4 |
| | 54 | 47.4 | 54.9 | 53.8 |
| 0.1 ppm | natural GA ₁₅ | 28.2 | 28.0 | 28.7 |
| | 54 | 27.9 | 28.9 | 28.6 |

ベレリン A₄₅ は 1 ppm で平均 46.0 mm, 0.1 ppm で 28.2 mm であるが, 54 は, 1 ppm で 47.4 mm, 0.1 ppm で 27.9 mm と完全に一致している. なお, コントロールは 24.8 mm である (Table III).

実験の部

1. アシルアジド (5) の光分解 イ) アジド (5) 45 mg を, ヘキサン 50 ml に溶かし 10W 低圧水銀ランプで氷浴中, 窒素を通じながら, 5 時間照射する. 溶媒留去後, 成績体をシリカ^{27a)} 10 g を用いカラムクロマト^{27b)}を行なう. フラクション 1 (以下 F1 と略す) から CH₂Cl₂, F10 から AcOEt (2%) - CH₂Cl₂ を溶媒として, 溶出すると, F2—4 にイソシアネート体 (6) が 9 mg, 6 員ラクタム体 (7) が F10—11 に 7 mg, F12—13 に 5 員ラクタム体 (8) が 2 mg 得られる.

ロ) アジド (5), 32 mg を無水テトラヒドロフラン 40 ml に溶解し, 氷冷窒素気流下, 10W 低圧ランプ照射を行ない, イ) と同様にカラムクロマトすると, 6 が 11 mg, 7 が 8 mg, 8 が 1.5 mg 得られる.

ハ) アジド体 (5) 26 mg を MeOH 40 ml に溶解し, イ) と同条件で 6 時間 30 分照射後, 同一分離操作により, 6 が 3 mg, 7 が 9 mg, 8 が 3 mg 得られる.

7 は, MeOH から再結晶して, mp 258—261²⁸⁾ のプリズム晶となる. Mass Spectrum *m/e*: 315 (M⁺) C₂₀H₂₉O₂N (分子量) 315. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3270 (NH), 1740 (C=O), 1655 (CO-NH). NMR (CDCl₃) τ : 9.12 (6H, s), 8.85 (3H, d, *J*=7 cps), 6.50 (1H, br. s, HC-NH-), 4.05 (1H, br. s, NH).

8 は, MeOH からプリズム晶になる. Mass Spectrum *m/e*: 315 (M⁺) C₂₀H₂₉O₂N, M.W. 315. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3200 (NH) 1740 (C=O) 1698 (5 員ラクタム). NMR (CDCl₃) τ : 9.20 (3H, s), 9.06 (3H, s), 8.93 (3H, d, *J*=7 cps), 6.45 (1H, m, -CH-N), 4.25 (1H, br. s, NH).

6 は, 飴状物で, IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2250 (-N=C=O), 1727 (C=O), NMR (CDCl₃) τ : 9.12 (3H, s), 9.07 (3H, s), 8.95 (3H, d, *J*=7 cps) なるイソシアネート体である.

2) BrN₃ の作り方 NaN₃ 4 g を CH₂Cl₂ 10 ml にけんだくし, 氷冷下濃塩酸 4 ml を加えて, 10 分間攪拌する. さらに臭素 1.520 g を加えて氷冷下 30 分攪拌を続ける. 褐色の CH₂Cl₂ 層をとって BrN₃ 溶液として使用する.

3) 11, 11', と BrN₃ の反応 イ) 11 2 mg をニトロメタン 1 ml に溶かして, 2) で製した BrN₃ 溶液 0.4 ml を氷冷攪拌下加える. 8 分後, ハイボ水を加えて反応を停止する. CHCl₃ 抽出して, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去すると, 飴状物が得られるが TLC で 6 スポットが見られる. 混合物のまま IR をとると, アジドの吸収はコンセキしかない.

ロ) 11 10 mg を CH₂Cl₂ 4 ml にとかし, BrN₃ 溶液 5 ml を氷冷下, 攪拌しながら加える. 常法処理して 8 mg の飴状物を得るが TLC で 5 スポットがみられ, IR にもアジドの吸収はみられない.

ハ) 11' 36 mg を CH₂Cl₂ 5 ml に溶解し, BrN₃ 溶液 1 ml を氷浴中攪拌しながら加える. TLC で追うと, 反応が遅いことがわかる. 1 時間 10 分後, 原料が約半分消失したところでハイボ水を加え常法処理をすると, 飴状物が 30 mg 得られる. シリカ 5 g, CH₂Cl₂ 溶媒でカラムクロマトを行ない主要スポット 3 コからなるフラクションを得て IR をとるが, アジド吸収がコンセキしか認められない.

4) 12 より 14 の生成 12 24.5 mg を CH₂Cl₂ 5 ml に溶かし, この溶液に BrN₃ 溶液 0.3 ml を氷冷攪拌下加える. 5 分後, ハイボ水処理して, CH₂Cl₂ をさらに加えて CH₂Cl₂ 抽出する. 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去すると, 28 mg の結晶が得られる. EtOH から再結晶すると, 細針晶 (14) が 6 mg 得られる. mp 145—146°. Anal. Calcd. C₂₀H₃₁O₂Br: C, 62.65; H, 8.15. Found: C, 62.60; H, 8.15. Mass Spectrum *m/e*: 384: (M⁺), 382 (M⁺). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3510, 1040, 1000. NMR (CDCl₃) τ : 6.65 (1H, br. s, C₁₅-H), 5.97, 6.25 (2H, ABq, *J*=9 cps), 5.7 (2H, s, C₆-H, C₇-H).

27) a) シリカゲルは関東化学のクロマトグラフ用シリカゲル, 100 メッシュ以上を用いた; b) 以下, すべての実験において, 特別の記載がない限りカラムクロマトグラフィーには, 直径 2.5 cm のカラムを用いた. また, 1 フラクションは 20 ml ずつとった.

28) 融点は, 未補正である. 測定は柳本のマイクロ融点測定装置による.

5) 14 の 15 への還元 14 23.5 mg を MeOH 5 ml に溶かし, この溶液に別に 1% PdCl₂ 液 5 ml と活性炭 120 mg で 10 時間水素を吸収させて製した触媒を加え, KOH 水溶液 (KOH 90mg + H₂O 1 ml) を加えて, 水素気流中 9 時間還元する. MeOH を留去して, CH₂Cl₂ で抽出して水洗, Na₂SO₄ 乾燥して溶媒を留去すると, 9.7 mg の結晶が得られる. MeOH から再結晶すると mp 135—137° の柱晶 (15) を得る. Anal. Calcd. C₂₀H₃₂O₂: C, 78.89; H, 10.59. Found: C, 79.12; H, 10.69. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3460, 1040. NMR (CDCl₃) τ : 5.69 (1H, m, C₆-H), 6.04, 6.36 (2H, ABq, $J=9$ cps, C₂₀-H), 6.72 (1H, d, $J=4$ cps, C₁₅-H). Mass Spectrum m/e : 304 (M⁺).

6) 13 より 16 の生成 13 40 mg を CH₂Cl₂ 10 ml にとらし, BrN₃ 溶液を氷冷攪拌下, 淡黄色を呈するまで加える (0.6 ml を要す). 5 分後, ハイポ水处理して, 常法処理をすると, 58 mg の飴状物が得られる. MeOH から結晶化し, 再結晶すると柱晶 (16) が 50 mg 得られる. mp 137—139°. Anal. Calcd. C₂₀H₃₀O₂N₃Br: C, 56.60; H, 7.13; N, 9.87. Found: C, 56.73; H, 7.21; N, 9.44. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3550 (OH), 2100 (N₃). NMR (CDCl₃) τ : 4.3 (1H, s, C₂₀-H) 5.5, 5.72, (2H, ABq, $J=4.5$ cps, C₆-C₇-H), 6.66 (1H, br. s, C₁₅-H).

7) 16 の光分解による 20 の生成 16 45 mg を *n*-ヘキサン 30 ml に溶かし, 10W 水銀低圧ランプで氷浴中, 窒素気流下, 2 時間照射する. 白沈が生じているがそのままヘキサンを留去すると 32 mg の結晶が得られる. アルミナ 15 g を用いカラムクロマトを行なう. CH₂Cl₂ を溶媒として溶出すると F2 に 11.5 mg の原料が回収され, F4—8 に 3 mg の未知物質が得られ, F11 に 10 mg の柱晶 (20) が得られる. エーテルから再結晶して純品 6 mg を得る. mp 215—218°. Anal. Calcd. C₂₀H₂₀O₂N: C, 76.15; H, 9.27; N, 4.44. Found: C, 75.75; H, 9.26; N, 4.69. Mass Spectrum m/e : 315 (M⁺). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420, 2230, (C≡N), 1042. NMR (CDCl₃) τ : 6.57 (br. m, 3H, C₁₅-H, C₆-H, C₇-H).

8) 13 より 17 の生成 13 30 mg を MeOH 2.5 ml に溶解し, BrN₃ 溶液を氷浴中攪拌下, 淡黄色を呈する迄加える. (約 0.3 ml). 5 分後, 常法処理すると, 43 mg の飴状物が得られる. MeOH から再結晶して 30 mg のプリズム晶 (17) を得る. mp 122.5—123.5°. Anal. Calcd. C₂₁H₃₃O₃Br: C, 61.01; H, 7.99. Found: C, 60.68; H, 7.96. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3580 (OH), 1110, 990. NMR (CDCl₃) τ : 4.95 (1H, s, C₂₀-H), 5.60, 5.75 (2H, ABq, $J=4.5$ cps, C₆-H, C₇-H), 6.66 (1H, br. s, C₁₅-H), 6.68 (3H, s, OCH₃).

9) 17 の 18 への還元 17 48 mg を MeOH 10 ml に溶かし, 別に NaOH 100 mg, H₂O 0.8 ml で製した NaOH 水溶液を加える. さらに 1% PdCl₂ 液 10 ml, 活性炭 200 mg で水素気流中 2 時間 20 分攪拌して製した触媒を加えて, 4 時間 30 分常温常圧還元をする. 常法処理して 33 mg の飴状物 (18) を得る. Mass Spectrum m/e : 334 (M⁺), 318 (M⁺-H₂O), 304 (M⁺-CH₂O). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3620, 3400, 1040, 1003. NMR (CDCl₃) τ : 5.03 (1H, s, C₂₀-H), 5.63 (1H, m, C₆-H), 6.68 (3H, s, OCH₃), 6.68 (1H, br. s, C₁₅-H, OCH₃ とかぶっている).

10) 18 の酸化 18 31 mg をアセトン 2 ml に溶解し, ジョーンズ試薬 (CrO₃ 1.951 g, H₂SO₄ 2 ml, H₂O 8 ml で製した) 0.03 ml を加えて, 室温下 10 分放置する. 水を加えて CH₂Cl₂ 抽出する. 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去すると, 23 mg の飴状物が得られる. シリカゲル 6 g を用いてカラムクロマトを行なう. CHCl₃-MeOH (2%) を溶媒にすると, F3—4 に 10.5 mg の結晶 (19) が得られる. ヘキサンから再結晶して針晶 2.3 mg を得る. mp 182—184°. Anal. Calcd. C₂₀H₂₈O₃· $\frac{1}{4}$ H₂O: C, 74.84; H, 8.95. Found: C, 74.98; H, 8.99. Mass Spectrum m/e : 316 (M⁺), 298 (M⁺-18), 288 (M⁺-28). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1765 (5 員ラクトン), 1735 (5 員ケトン). NMR (CDCl₃) τ : 5.4 (1H, m, C₆-H).

11) 21 の酸化 21 65 mg を無水ピリジン 3 ml に溶かし, 別に無水クロム酸 90 mg, 無水ピリジン 1 ml から製したコンプレックスを加えて, 室温 1 夜放置後, 水を加えて CHCl₃ 抽出する. 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後, 溶媒を留去すると, 80 mg の飴状物を得る. シリカゲル 7 g を用い, CH₂Cl₂ を溶媒としてカラムクロマトをすると, F1—2 に 50 mg のアルデヒド体 (22) が溶出する. MeOH から再結晶して針晶を得る. mp 99—101°. Anal. Calcd. C₂₅H₃₈O₃: C, 77.67; H, 9.91. Found: C, 77.46; H, 9.80. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2710, 1705 (CHO), 1020. NMR (CDCl₃) τ : 0.02 (1H, s, CHO), 4.25 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 5.45 (1H, s, O-CH-O).

12) 22 よりオキシム体 23 の生成 22 35 mg をピリジン 3 ml に溶かし, NH₂OH-HCl 塩 230 mg を加えて, 8 時間 50 分還流する. ピリジンを留去後, CH₂Cl₂ 抽出して水洗, Na₂SO₄ 乾乾後, 溶媒を留去すると, 23 mg の飴状物を得る. AcOEt から再結晶して, 針晶 (23) を得る. mp 182—183°. Anal. Calcd. C₂₀H₃₁O₂N: C, 75.70; H, 9.78; N, 4.41. Found: C, 75.58; H, 9.86; N, 4.57. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3340, 3030. NMR (CDCl₃) τ : 2.52 (1H, s, CH=N), 4.25 (2H, s, C₆-H, C₇-H), 6.60 (1H, d, $J=4$ cps, C₁₅-H).

13) オキシム体 (23) よりニトロン (24) の生成 23 48 mg を CH₂Cl₂ 7 ml に溶かし, BrN₃ 溶液を氷冷攪拌下, 淡黄色を呈するまで加える (0.9 ml 要す). 氷浴中 20 分放置後, 常法処理して 60 mg の飴状物を得る. アセトン-ヘキサンから再結晶して, 小柱晶 (24) を 43.5 mg 得る. mp 159—160°. Anal. Calcd. C₂₀H₃₀O₂NBr: C, 60.60; H, 7.57; N, 3.53. Found: C, 60.47; H, 7.73; N, 3.73. Mass Spectrum m/e : 397 (M⁺), 395 (M⁺), 316 (M⁺-Br). UV (J.P. EtOH): 255 m μ (ϵ : 595.0). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3300, 1565 (C=N), 1230 (N-O). NMR (CDCl₃) τ : 3.4 (1H, s, HC=N), 5.5, 6.0 (各 1H, d, $J=5$ cps, C₆-H, C₇-H), 6.55 (1H, br. s, C₁₅-H), 9.03 (6H, s, C₁₈, C₁₉ メチル), 8.85 (3H, d, $J=7$ cps C₁₇ メチル).

14) ニトロン (24) の光分解 (25, 26 の生成) イ) 24 55 mg を, 無水テトラヒドロフラン 41 ml に溶かし,

アルゴンガスを通じながら, 10W 水銀低圧ランプで氷浴中 3 時間照射する. 溶媒を留去すると 53 mg の鉛状物が得られる. アルミナ 12 g を用い, CH_2Cl_2 を溶媒としてカラムクロマトを行なうと, F1 に 6 mg の **26** が溶出する. MeOH 5% で溶出した F14 および F3—13 までは合わせて, アルミナ 20 g を用い F1—14 まで CH_2Cl_2 , F15—16 まで CH_2Cl_2 -MeOH (2%) F17 以後 CH_2Cl_2 -MeOH (5%) の溶媒系で再クロマトすると, F17—21 に 1.5 mg の **25** が得られた.

ロ) **24** 282 mg を局方エタノール 40 ml および精製水 4 ml に溶かし, 窒素ガスを通じながら, 氷冷下 10W 低圧水銀ランプで 28 時間照射する. 生じた白沈 **26** を濾取後, CH_2Cl_2 でランプを洗い洗液をエタノール液と合して, 留去する. 残渣に水を加えて CHCl_3 抽出する. CHCl_3 層を水洗して洗液を水層に合する. CHCl_3 層から 200 mg の鉛状物を得るが, TLC でみると多数の化合物の混合物である. 一方水層を 2N KOH 液でアルカリ性とし, CHCl_3 で抽出して常法処理すると 85 mg の **25** が純品として得られる. 収量 38.1%. CH_2Cl_2 から再結すると mp 184—186° の針晶となり, アセトンから再結すると mp 215—218° の短柱晶となる. どちらも IR (KBr) は同じであった. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$: C, 76.15; H, 9.27; N, 4.44. Found: C, 76.06; H, 9.32; N, 4.65. Mass Spectrum m/e : 315 (M^+). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3360, 1038. NMR (CDCl_3) τ : 5.55 (1H, s, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 5.80, 6.12 (1H, d, $J=5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.73 (1H, br. s, $\text{C}_{15}\text{-H}$), 7.22, 7.50 (2H, AB q, $J=13$ cps, $\text{CH}_2\text{-N}$), 8.92 (3H, d, $J=7$ cps), 9.03 (3H, s, C_{18} メチル).

ハ) ニトロソ (**24**) 1.003 g を局方 EtOH 75 ml に溶解し, アルゴンガスを通じながら, 氷浴中 10W 水銀低圧ランプで 28 時間照射する. 生成した白沈を濾取すると, **26** が 46 mg 得られた. 濾液の溶媒を留去すると 1.105 g の鉛状物が得られる. アルミナ 30 g を用い CH_2Cl_2 , CH_2Cl_2 -AcOEt (10%) を溶媒系にして流すと, F6—14 (AcOEt 10% 流出部) に 410 mg の鉛状物が得られる. アセトンから再結晶して 126 mg の **25** を得る. 母液 219 mg を再クロマトすると **25** が 90 mg 得られる.

26 はヘキサンから再結晶されて柱晶となる. mp 172—174°. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{NBr}$: C, 59.70; H, 7.96. Found: C, 60.09; H, 7.69. Mass Spectrum m/e : 399 (M^+), 397 (M^+), 218 ($\text{M}^+\text{-Br}$). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3560, 3500. NMR (CDCl_3) τ : 5.77 (1H, s, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 5.55, 6.05 (各 1H, d, $J=4.5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.65 (1H, br. s, $\text{C}_{15}\text{-H}$), 9.02, 9.12 (各 3H, s, C_{18} , C_{19} メチル).

15) **26** から **40** への酸化 化合物 (**26**) 18 mg を無水ピリジン 2 ml に溶かし, 無水ピリジン 1 ml, 無水クロム酸 57 mg から製したコンプレックスを加えて, 室温下 1 夜放置する. 水を加え CH_2Cl_2 抽出して, 水洗 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去すると 15 mg の鉛状物を得る. アルミナ 20 g を用い CH_2Cl_2 を溶媒としてクロマトを 2 回くり返すと 12 mg の **40** を得る. MeOH から再結晶するとプリズム晶が 7 mg 得られる. mp 150—151°. Mass Spectrum m/e : 395 (M^+), 393 (M^+). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1740. NMR (CDCl_3) τ : 5.72 (1H, s, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 5.71, 6.12 (各 1H, d, $J=2.5$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$).

16) **25** の酸化 (**27** の生成) 化合物 (**25**) 30 mg を, 無水ピリジン 2 ml に溶解し, 無水クロム酸 74 mg と無水ピリジン 2 ml から製したコンプレックスを加えて, 室温 1 夜放置する. **15**) と同様に処理して, 鉛状物 32 mg を得る. アルミナついでシリカカラムをくりかえしてクロムを除くと, 27 mg の結晶 (**27**) を得る. アセトンから再結晶されて, 細針晶 2 mg を得る. mp 202—204°. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1735. Anal. Calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$: N, 4.47. Found: N, 4.35. NMR (CDCl_3) τ : 5.67 (1H, s, $\text{C}_{20}\text{-H}$), 5.93, 6.18 (各 1H, d, $J=4$ cps, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.30, 7.55 (2H, ABq, $J=13$ cps, $\text{CH}_2\text{-N}$), 8.92 (3H, d, $J=7$ cps), 9.06 (3H, s, C_{18} メチル).

17) **25** のメシル化と脱メシル化 **25** 55 mg を, 無水ピリジン 2.5 ml に溶かし, メシルクロリド 0.5 ml を加えて, 室温 1 夜放置する. 水を 1 滴加えて, 3 時間 30 分放置後, KOH 水溶液でアルカリ性とした後 CHCl_3 抽出する. 水洗, Na_2SO_4 乾燥後, 溶媒を留去すると, TLC で単スポットの鉛状物が得られる. この物質は不安定なので, 無水ピリジン 5 ml を加えて, 1 時間 30 分還流する. 常法処理をして, 56 mg の鉛状物を得る. シリカ 5 g を用い CHCl_3 -AcOEt (4%) 溶媒でカラムクロマトを行なうと, F2—3 に 54 mg の鉛状物 (**29**) を得る. Mass Spectrum m/e : 393 (M^+), 314 [$\text{M}^+-79(\text{CH}_3\text{SO}_2)$]. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3480 (OH), 1330, 1160 (CH_3SO_2), 1138. NMR (CDCl_3) τ : 4.52 (2H, br. s, $\text{C}_{15}\text{-H}$ および O-CH-O), 5.70 (1H, q, $J=2.5$, 8 cps, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.05 (1H, d, $J=2.5$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$), 6.78 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.05 (3H, s, CH_3SO_2), 8.32 (3H, s, C_{17} メチル), 8.90 (3H, s, C_{18} メチル).

18) スルホンアミド体 (**29**) の酸化 9 mg の **29** を, 無水ピリジン 1.5 ml に溶解し, 無水クロム酸 49 mg, 無水ピリジン 1.5 ml より製したコンプレックスを加えて, 室温 1 夜放置する. 常法処理して得られた 9 mg の鉛状物を, シリカゲル 5 g CHCl_3 -MeOH (1%) 溶媒を用いてカラムクロマトをすると, F2 に 6.5 mg の **30** が溶出する. MeOH から再結晶してプリズム晶を得る. mp 235—236°. Anal. Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{NS}$: C, 64.41; H, 7.41; N, 3.57. Found: C, 64.41; H, 7.47; N, 3.54. Mass Spectrum m/e : 391 (M^+), 376 (M^+-15), 363 (M^+-44). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3050, 1740 (6 員ラク톤), 1640 (C=C), 1325, 1160, 1140. NMR (CDCl_3) τ : 4.45 (1H, s, $\text{C}_{15}\text{-H}$), 5.38 (1H, d, $J=2.5$ cps, $\text{C}_7\text{-H}$), 5.47 (1H, q, $J=2.5$, 8 cps, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.80, 7.00 (2H, AB q, $J=10$ cps, $\text{CH}_2\text{-N}$), 7.05 (3H, s, CH_3SO_2), 8.30 (3H, d, $J=1$ cps, C_{17} メチル), 8.90 (3H, s, C_{18} メチル).

19) **25** よりイミン (**41**) の生成 イ) 化合物 (**25**), 38 mg を氷酢酸 2 ml, 無水ピリジン 4 ml に溶かし, 亜鉛末 213 mg を用い, 2 時間還流した後, 2N NaOH 水溶液にてアルカリ性として, CHCl_3 抽出する. 水洗, Na_2SO_4 乾燥後, CHCl_3 , ピリジンを留去すると, 47 mg の鉛状物が得られる. アルミナ 27 g を用い, CHCl_3 ,

を溶媒としてカラムクロマトをすると、F4—6 に 16 mg の鉛状物が溶出する。アセトンから再結晶すると、細針晶となり、mp 254—255° の **41** を得る。Anal. Calcd. $C_{20}H_{29}O_2N$: C, 76.14; H, 9.26; N, 4.44. Found: C, 75.91; H, 9.46; N, 4.68. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3250 (OH), 1630 (C=N) 1090. NMR ($CDCl_3$) τ : 2.55 (1H, s, HC=N), 5.55 (1H, q, 様 br. s, C_6 -H), 5.95 (1H, d, $J=3.5$ cps, C_7 -H), 6.60 (2H, s, CH_2 -O), 6.80 (1H, s, C_{15} -H).

ロ) 化合物 (**25**) を、窒素気流下、油溶上 220—235° に 7—10 分保つと、**25** が溶融した後、針晶 (**41**) が林立しはじめる。収量は定量的である。

20) イミン (41) の骨格変換 (43, 44 の生成) イミン (**41**) 270 mg を、塩酸 (濃塩酸 1 ml と水 10 ml から製した.) に溶解し、氷冷攪拌下、 $NaNO_2$ 飽和水溶液 1 ml を加える。5 分後、 CH_2Cl_2 で抽出し、水洗、 Na_2SO_4 乾燥して、溶媒を留去すると、216 mg の鉛状物を得る。この鉛状物を、アセトン 4 ml とジョーンズ試薬 (CrO_3 1.951 g, H_2SO_4 2 ml, H_2O 8 ml で製した.) 1 ml で処理する。室温 1 時間放置後、水を加え、MeOH 1% を含む $CHCl_3$ で念入りに何度も抽出する。常法処理して得た 198 mg の鉛状物を、シリカゲル 8 g, CH_2Cl_2 -MeOH (2%) を用いてカラムクロマトを行なうと、F2—3 に 84 mg の **43** と **44** の 1:1 混合物が得られる。アセトンから再結晶すると 10 mg の **43** を得る。母液をさらに、アセトンで結晶化すると、**43** をわずかに含有する 13 mg の結晶 (**44**) が得られる。母液は TLC で **43** と **44** の 1:1 混合物である事がわかり、NMR も 1:1 混合物であるスペクトルを示す。**43** は mp 265—268°. Anal. Calcd. $C_{20}H_{26}O_4 \cdot \frac{1}{4} H_2O$: C, 71.72; H, 7.97. Found: C, 71.87; H, 7.85. Mass Spectrum m/e : 286 (M^+-CO_2). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1735. NMR ($CDCl_3$) τ : 4.65 (1H, q, $J=2.5$ cps, O-CH-O), 6.20, 6.50 (2H, ABq, $J=14$ cps, CH_2 -O), 8.60 (3H, s, C_{18} メチル), 8.89 (3H, d, $J=7$ cps, C_{17} メチル).

44 は mp 205—207°. Mass Spectrum m/e : 330 (M^+), 286 (M^+-CO_2). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1732. NMR ($CDCl_3$) τ : 4.78 (1H, d, $J=2$ cps, O-CH-O), 6.40 (2H, s, CH_2 -O), 6.72 (1H, d, $J=7.5$ cps, C_6 -H), 8.92 (3H, s, C_{18} メチル), 8.92 (3H, d, $J=7$ cps, C_{17} メチル).

21) 43, 44 の $NaBH_4$ 還元 (46, 47 の生成) イ) 10 mg の **43** を、MeOH 5 ml に溶かし、これに $NaBH_4$ 54 mg を加えて、室温 1 夜放置する。MeOH を留去して、MeOH (3%) を含む $CHCl_3$ で抽出する。水洗、 Na_2SO_4 乾燥後溶媒を留去すると、10 mg の結晶 (**46**) を得る。MeOH から再結晶して針晶を得る。mp 270—272°. Mass Spectrum m/e : 288 [$M^+-44(CO_2)$] $C_{20}H_{28}O_4$. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3560 (OH), 1720 (C=O), 1150, 950. NMR (d_5 -Py) τ : 4.35 (1H, q, $J=2$; 4 cps, O-CH-O), 5.75 (1H, d, $J=10$ cps, C_{15} -H), 5.98, 6.35 (2H, ABq, $J=12.5$ cps, CH_2 -O).

ロ) 10 mg の **44** を、MeOH 5 ml に溶かし、 $NaBH_4$ 50 mg を加えて室温 2 時間放置する。イ) と同一処理をすると、8 mg の結晶を得る。MeOH から再結晶して、針晶 (**47**) mp 204—206° を得る。Mass Spectrum m/e : 332 (M^+) 288 [$M^+-44(CO_2)$]. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3480, 1715. NMR (d_5 -Py) τ : 4.60 (1H, d, $J=2.5$ cps, O-CH-O), 5.64 (1H, d, $J=10$ cps, C_{15} -H), 6.15, 6.33 (2H, ABq, $J=12.5$ cps, CH_2 -O), 6.62 (1H, d, $J=7.5$ cps, C_6 -H).

22) 46 のメシル化 化合物 (**46**) 4 mg を、無水ピリジン 1 ml に溶かし、MsCl 0.3 ml を加えて、1 夜室温放置する。水を加え、2N NaOH 水溶液にてアルカリ性にして、 $CHCl_3$ 抽出した後、常法処理して鉛状物を 5 mg 得る。シリカゲル 2.5 g, CH_2Cl_2 を用いカラムクロマトを行なうと、F2 に 2 mg のメシル体 (**48**) を得る。IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1740 (C=O), 1360, 1175. NMR (d_5 -py) τ : 4.47 (1H, br. s, O-CH-O), 4.97 (1H, d, $J=10$ cps, C_{15} -H), 6.07, 6.43 (2H, ABq, $J=12.5$ cps, CH_2 -O), 6.65 (3H, s, CH_3SO_2) F3 に 2.5 mg の原料が回収される。

23) 48 より 50 の生成 メシル体 (**48**) 39 mg を、アルデヒドコリジン 3 ml に溶かし、2 時間還流する。コリジンを留去後、2N HCl で酸性とした後、MeOH 1% を含む $CHCl_3$ で念入りに抽出する。水洗、 Na_2SO_4 乾燥して 25 mg のシロップを得る。シリカゲル 4 g, 溶媒に CH_2Cl_2 を用いカラムクロマトを行なうと、F2 に 15 mg の **50** が溶出する。アセトンから再結晶すると mp 201—203° の針晶 (**50**) を得る。Mass Spectrum m/e : 314 (M^+). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1745, 1150, 956. NMR ($CDCl_3$) τ : 4.42, 4.55 (各 1H, br. s, C_{15} -H および C_7 -H), 6.21, 6.45 (2H, ABq, $J=12.5$ cps, C_{20} -H), 8.30 (3H, d, $J=1$ cps, C_{17} メチル), 8.64 (3H, s, C_{18} メチル).

24) 43, 44, より 52 への変換 20) で得た **43** と **44** の 1:1 混合物を 30 mg とって、無水ジエチレングリコール (D.E.G. と略す) 4 ml と、KOH 1.080 g と混ぜて、5 時間 40 分還流する。水を加えて $CHCl_3$ 抽出した後、水層を塩酸酸性として $CHCl_3$ 抽出し、常法処理をすると 23.5 mg の酸性部を得る。これをアセトン 2 ml にとかし、ジョーンズ試薬 [20] で製した試薬 1 ml を加え、室温 15 分放置後 $CHCl_3$ 抽出した後、常法処理して鉛状物 14 mg を得る。TLC を比べてみると、酸化の前の酸性部分と、全く同一で変化がなかった。シリカゲル 5 g, CH_2Cl_2 -MeOH (2%) を用いカラムクロマトをすると、F1 に 5 mg の未知物質が、F2—5 に 7.7 mg の **52** が溶出する。**52** は、アモルフで IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3200—3000 (COOH), 1735 (broad, COOH). NMR ($CDCl_3$) τ : 5.57, 5.92 (2H, ABq, $J=13$ cps, CH_2 -O), 7.31 (1H, d, $J=12.5$ cps, C_6 -H), 8.72 (3H, s, C_{18} メチル), 8.94 (3H, d, $J=7.5$ cps, C_{17} メチル).

25) 48, 49 の脱メシルと GA_{15} 合成 メシル体 (**48**) と (**49**) の 1:1 混合物 190 mg を、アルデヒドコリジン 5 ml に溶かして、2 時間 20 分還流する。溶媒を留去後、水を加え、2N HCl で酸性として、MeOH 3% を含む $CHCl_3$ で念入りに抽出する。水洗、重曹水洗、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後、 $CHCl_3$ を留去すると、226 mg の鉛状物質を得る。シリカゲル 6 g を用い、 CH_2Cl_2 を溶媒として、カラムクロマトを行なうと、F2—3 に 73 mg の **50** と **51** の混合物を得る (混合物の NMR スペクトルで、**50** の 4.42 τ シグナルと、**51** の 7.06 τ (C_{15} -

H) シグナルの強度比が 1:1 であることから, 50 と 51 が 1:1 で混じっている事がわかる). アセトンで処理すると結晶化するが, 単離操作をせず, 混合物のまま, 無水 D.E.G. 5 ml と KOH 988 mg とを加えて, 2 時間 30 分還流する. 水を加え, 2N HCl で酸性とし, MeOH (3%)-CHCl₃ 溶媒でくり返し抽出した後, 常法処理して 93 mg の飴状物を得る. シリカ TLC を行ない H₂SO₄ で焼くと, ジベレリン特有のブルーの螢光を有するスポットがたくさんある中に混じって, グリーンの螢光を放つ部分がある. この混合物を CHCl₃-MeOH (3%) を溶媒として, シリカゲルクロマトをくり返して TLC で単一のグリーン螢光を有する分画を 8.8 mg 得る. しかし, 10% AgNO₃ をまぶしたシリカ TLC で展開してみると, グリーン螢光スポットが 2 個にわかれる. またこの 8.8 mg を NMR をとると, 53 と 54 が 2:1 で混合していると考えられるスペクトルが得られる. その中

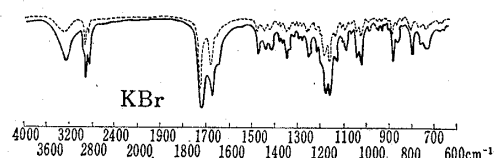


Fig. 7. IR Spectra of natural Gibberellin A₁₅ and 54

— natural GA₁₅ 54

から, 53 は, 4.5 τ (1H, s, C₁₅-H), 8.33 τ (3H, s, C₁₇ メチル), 7.35 τ (1H, d, $J=12.5$ cps, C₆-H) に, また, 54 は 5.08 τ , 5.20 τ にエキソメチレン, 7.22 τ に C₆-H が doublet, $J=12.5$ cps, C₅-H が 7.88 τ に doublet, $J=12.5$ cps, 5.49 τ , 5.93 τ に 2H, ABq, $J=12.5$ cps (CH₂-O) のシグナルを有していると, 読みとる事が出来る. 54 のスペクトルは, ジベレリン A₁₅ の文献記載値と一致している. さらに, このグリーン螢光スポット分画を一部として, メチル化して NMR をとると, 新生したメチルエステルシグナルが, 6.31 τ と 6.35 τ に 1:2 の強度比で見られる. 54 のエステルの NMR は, 5.08 τ , 5.20 τ (各 1H, br. s), 5.49, 5.93 (2H, ABq, $J=12.5$ cps, CH₂-O), 6.31 (3H, s, OCH₃), 7.23; 7.84 (各 1H, d, $J=13$ cps, C₅-H, C₆-H), 8.75 (3H, s, C₁₈ メチル), 53 のメチルエステルの NMR は, 4.55 τ (1H, s, C₁₅-H), 5.63, 5.93 (2H, AB q, $J=12.5$ cps, CH₂-O), 6.35 (3H, s, OCH₃), 7.37, 7.94 (各 1H, d, $J=12.5$ cps, C₅-H, C₆-H), 8.35 (3H, s, C₁₇ メチル), 8.87 (3H, s, C₁₈ メチル) として読みとれる. メチルエステル 54 のスペクトルは, ジベレリン A₁₅ メチルエステルの文献記載値と一致している. そこで前に得たグリーン螢光スポット分画を, アセトン-ヘキサンで処理すると, 結晶が 2 mg 得られる. さらに, アセトンから再結晶すると, プリズム晶 (54) を 400 γ 得る. mp 262—264°. IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 3290 (COOH), 1725 (COOH), 1675, 1185, 1165. ORD は負のコットン効果曲線を描く, これらの物理恒数は, 天然のジベレリン A₁₅ のそれと完全に一致しており, 混融しても, 融点降下は認められなかった. また, 短銀坊主を使ったイネの幼苗伸長テストを行なうと, 力価も, 完全に, 天然の GA₁₅ の力価と一致した. 以下に天然 GA₁₅ と, 54 の IR 同定チャートを示す (Fig. 7).

謝辞 本研究遂行にあたり種々御便宜をはかっていただいた乙卯研究所所長, 夏目充隆博士に感謝いたします. また, 生物検定をしていただいた磯谷 遙教授, 東大中央分析 (赤外, NMR, 分析) の方々, 理科大, 川奈嬢 (NMR) に感謝いたします. また, 貴重な天然ジベレリン A₁₅ を御分与いただいた Chemical Laboratory of Sussex, Brighton の J.R. Hanson 教授に深謝いたします.