論文特集「分子認識とその応用」

(日本化学会誌, 1987, (3), p.351~357)

© 1987 The Chemical Society of Japan

生物系による分子内左右区別反応——8a-メチル-*cis*-2,7- デカリンジオンの微生物学的還元と光学活性 1-メチルツイスタンの簡易合成——

(1986年8月14日受理)

近松啓明*・金光高正・橋本安弘

プロキラル中心をもつ対称ジケトンに含まれる二つのエナンチオトピックなカルボニル基のうち、その一方のみを選択的に還元できれば基質の全量の一つの光学活性体に変えることが理論的に可能である。このような観点に基づいて、微生物の立体選択性を生かして8a-メチル-*cis*-2,7-デカリンジオン〔4〕の不斉変換を試みた。*Rhodotorula rubra*によって〔4〕は容易に還元され、ジアステレオマーである2種のケトール（生成比4:1）となる。これらはアセタート〔6〕、〔8〕として分離精製したのち、加水分解して（+）-ケトール〔5〕（収率54%、光学純度88%）と（-）-ケトール〔7〕（収率13%、光学純度93%）を得た。

（-）-ケトール〔7〕は（+）-(1*R*, 3*R*, 6*S*, 8*R*)-6-メチル-4-ツイスタノン〔10〕に導くことによって（4*aR*, 7*S*, 8*aS*)-7β-ヒドロキシ-8aβ-メチル-*cis*-2-デカロンと決めた。一方、（+）-ケトール〔5〕は、そのヒドロキシル基の反転反応によって（+）-〔7〕を与えるので（4*aS*, 7*S*, 8*aR*)-7α-ヒドロキシ-8aβ-メチル-*cis*-2-デカロンである。

よって、*R. rubra*による〔4〕の還元では基質中の二つのエナンチオトピックなカルボニル基のうちpro-*S*側が優先的に還元されることがわかる。

また、ケトン〔10〕のWolff-Kishner還元により（+）-1-メチルツイスタン〔11〕が得られた。かご型炭化水素〔11〕の光学活性体が〔4〕から簡単な経路によって合成できることを示した。

1 緒 言

メソ化合物またはプロキラル中心をもつ対称的なアキラル化合物に含まれる二つのエナンチオトピックなグループのうち、その一つを選択的に変換すれば、理論的に基質全量の一つの光学活性体に変えることが可能である。このような不斉導入の手段に酵素および微生物を有効に用いる研究が最近活発に行なわれている¹⁾。

さきに著者らは、かかる基質として*cis*-2,7-デカリンジオン〔1〕²⁾をとり上げ、酵素および微生物による不斉還元を試みたところ、ウマ肝臓アルコール脱水素酵素（HLADH）や酵母 *Rhodotorula rubra* に明確な基質分子内左右区別、すなわち、エナンチオトピックなグループ間の選択性が見られ、pro-*R*³⁾または

pro-*S*³⁾のカルボニル基が選択的に還元を受け、光学的に純粋なケトール〔2〕または〔3〕を与えることを見いだした⁴⁾（図式1）。

このたび、さらに〔1〕の同族体8a-メチル-*cis*-2,7-デカリンジオン〔4〕⁵⁾においても、同様な生物系による分子内左右区別

Scheme 1

1) 総説

a) 長尾善光, 藤田栄一, 有合化, 42, 622(1984).

b) J. B. Jones, "Enzymes in Organic Synthesis", ed. by R. Porter, S. Clark, Pitman, London (1985) pp. 3~21.

2) IUPAC 名: 4, 4aβ, 5, 6, 8, 8aβ-ヘキサヒドロ-2, 7(1*H*, 3*H*)-ナフタレンジオン.

3) プロキラル中心 C-8a に基づいて定義する.

4) a) M. Nakazaki, H. Chikamatsu, M. Taniguchi, *Chem. Lett.*, 1982, 1761.b) H. Chikamatsu, M. Taniguchi, T. Kanemitsu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 2663(1986).5) IUPAC 名: 8aβ-メチル-4, 4aβ, 5, 6, 8, 8aβ-ヘキサヒドロ-2, 7(1*H*, 3*H*)-ナフタレンジオン.

大阪大学基礎工学部合成化学科, 560 豊中市待兼山町

が見られるかを検討したので、結果を報告する。

2. 結果と考察

2.1 微生物による 8 α -メチル-*cis*-2,7-テカリンジオン〔4〕の還元 (図式2)

微生物としては *R. rubra* の生菌体を用いた。ガスクロマトグラフィー (GLC) 分析によって反応の経過を追跡すると、還元は容易に進行して一つのケトールが生成するとともに次第にそのジアステレオマーの一つが少量副生してくる。さらに培養をつづけてもジオールへの還元反応は進まない。96時間 (30°C) で基質はほとんど消費され、2種のケトールが4:1の比で生成した。両者の分離が容易でなかったため、いったん混合物をアセチル化し、再結晶およびアルミナカラムクロマトグラフィーをくり返すことによってアセタート〔6〕 (収率54%) および〔8〕 (収率13%) として分離し、それぞれをアルカリ加水分解して主生成物である (+)-ケトール〔5〕 (mp 67~68°C; $[\alpha]_D^{25} +12.3^\circ$) と副生成物 (-)-ケトール〔7〕 (mp 99~100°C; $[\alpha]_D^{25} -45.4^\circ$) を得た⁶⁾。

2.2 (+)-ケトール〔5〕および(-)-ケトール〔7〕の絶対配置と光学純度: (+)-1-メチルトリスタン〔11〕⁷⁾の合成 (図式3)

前に報告したように^{4b)}、ジケトン〔1〕の *R. rubra* による還元では (-)-ケトール〔3〕が得られるのでジケトン〔4〕の場合も還元主生成物〔5〕は〔3〕の同族体と考えられる。したがって副生するジアステレオマー〔7〕は、〔1〕の HLADH 還元^{4a)8)}によって得られる (-)-ケトール〔2〕またはその鏡像体の同族体と思われる。この推論が正しければ、〔2〕の場合と同様に^{4a)8)} Deslongcamps の方法により⁹⁾〔7〕から三環性かご型化合物ツイスタン誘導体に導けることになる¹⁰⁾。

そこで〔7〕をケトメシラート〔9〕とした後、分子内アルキル化による閉環反応を行なったところ、収率よく昇華性に富むケトンが結晶として得られた。分析値、スペクトルデータから考えてこのケトンは6-メチル-4-ツイスタノン〔10〕¹¹⁾ ($\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1} ; C-CH₃ δ =1.0 ppm) であり、予想どおり閉環反応が起こった。しかし、少量の副生したケトン¹²⁾ ($\nu_{C=O}$ 1695 cm^{-1} ; C-CH₃ δ =1.075 ppm) を含み¹²⁾、その除去が困難であったのでアルコール体を経て精製することにした。まず水素化リチウムアルミニウ

Scheme 3

6) *Curvularia lunata* を用いると (+)-〔5〕と (-)-〔7〕を25:1の比で得たが、それらの光学純度は *R. rubra* の場合より低く、それぞれ75, 63%である。

7) IUPAC名: (+)-(1*R*, 3*R*, 6*R*, 8*R*)-1-メチルトリシクロ[4.4.0.0^{3,8}]デカン。

8) D. R. Dodds, J. B. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1982, 1080.

9) J. Gauthier, P. Deslongcamps, *Can. J. Chem.*, 45, 297(1967).

10) 〔2〕のケトメシラートは分子内アルキル化反応により4-ツイスタノンを高収率で与えるが、〔3〕のそれでは閉環反応は起こらず重合体を与えた。

11) IUPAC名: 6-メチルトリシクロ[4.4.0.0^{3,8}]デカン-4-オン。

12) 〔2〕のケトメシラートから4-ツイスタノンを合成するさいにも $\nu_{C=O}$ 1690 cm^{-1} をもつケトンが副生した^{4a)}。

ムによって混合ケトン体を還元し、得られた *exo*-アルコール [13]¹³⁾, *endo*-アルコール [14]¹³⁾, およびアルコール [15] の混合物のアルミナカラムクロマトグラフィーを行ない [13] を分離し、ついで Jones 酸化によって (+)-ケトン [10] (mp 133~135°C; $[\alpha]_D^{25} +300.1^\circ$) を純品として得た。

(+)-ケトン [10] の CD スペクトル ($n \rightarrow \pi^*$) は正の Cotton 効果を示し、絶対配置既知の (+)-4-ツイスタノン¹⁵⁾のそれに類似する (図1)。したがって (+)-[10] の絶対配置は (1*R*, 3*R*, 6*S*, 8*R*) と決められた。

一方、閉環反応において副生したケトン [12] も同様に [15] を経て精製し、14% の [10] を含む結晶 (mp 117~118°C; $[\alpha]_D^{25} -163.2^\circ$) として分離できた。分析値、スペクトルデータ¹⁶⁾, および閉環の機構から考えて (図式3), (-)-[12] は 1-メチルトリシクロ[4.4.0.0^{2,9}]デカン-3-オンの構造であり、CD スペクトル (図1) もその絶対配置 (1*R*, 2*R*, 6*R*, 9*R*) を支持する。

なお、ケトン [10] を Wolff-Kishner 還元することによってかご型炭化水素 1-メチルツイスタン [11] の光学活性体 (mp 113~114°C; $[\alpha]_D^{25} +398.9^\circ$) を得た。

以上の分子内アルキル化反応から (-)-ケトール [7] の構造を (4*aR*, 7*S*, 8*aS*)-7β-ヒドロキシ-8αβ-メチル-*cis*-2-デカロン¹⁸⁾であると決定した。

つぎに主生成物 (+)-ケトール [5] の構造は (-)-[7] と関連づけることによって決定できた。Radüchel の方法にしたがい¹⁹⁾, (+)-[5] のケトンシラート [16] を DMSO 中、亜硝酸カリウムと加熱し C-7 の立体配置の反転を行なったところ、(-)-[7] の鏡像体に相当する (+)-[7] ($[\alpha]_D^{25} +43.1^\circ$) を得た。このさい、不飽和ケトン [17] とジケトン [4] が副生する。よって (+)-[5] の構造は (4*aS*, 7*S*, 8*aR*)-7α-ヒドロキシ-8αβ-メチル-*cis*-2-デカロン²⁰⁾と決定された (図式4)。

(+)-[5] を (-)-α-メトキシ-α-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸 (MTPA) のエステルとした後、¹H-NMR 法により²¹⁾ その光学純度の決定を行ない 88% と決めた。この値を基準にして (+)-[5] の反転で得られる (+)-[7] の光学純度を 88% とすると *R. rubra* 還元で得た (-)-[7] の光学純度は 93% と

Fig. 1 CD spectra of (+)-4-twistanone, (+)-6-methyl-4-twistanone [10], and (-)-1-methyltricyclo-[4.4.0.0^{2,9}]decan-3-one [12] (in isoctane)

Table 1 Absolute specific rotation values of [5], [7], [10], and [11]

Compound	[5]	[7]	[10]	[11]
$[\alpha]_D^{25}$	14°	49°	324°	430°
Solvent	CHCl ₃	CHCl ₃	EtOH	EtOH

なる。

表1に今回の実験で合成できた光学活性化合物の絶対比旋光度 ($[\alpha]_D^{25}$) をまとめて示した。

2.3 (+)-ケトール [5] および (-)-ケトール [7] の立体配座 (図2)

cis-デカリン骨格がいす-いす形をとるとして (+)-[5] および (-)-[7] にはそれぞれ [5*a*], [5*b*] および [7*a*], [7*b*] の

Scheme 4

- 13) Tichý¹⁴⁾ の用語を用いて 6-メチル-4-ツイスタノールのジアステレオマーに *endo*, *exo* の命名を行なった。[13] の ¹H-NMR における C-4 プロトンの結合定数から¹⁴⁾ *exo* ときめた。
- 14) M. Tichý, L. Kniežo, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **38**, 1537(1973).
- 15) M. Tichý, *ibid.*, **39**, 2673(1974).
- 16) 類似かご型ケトン, トリシクロ[3.3.1.1^{4,6}]デカン-3-オンの $\nu_{C=O}$ も 1700 cm⁻¹ に見られる¹⁷⁾。
- 17) D. P. G. Hamon, R. N. Young, *Aust. J. Chem.*, **29**, 145(1976).

- 18) IUPAC 名: (4*aR*, 7*S*, 8*aS*)-7β-ヒドロキシ-8αβ-メチル-3,4,4*a*β, 5,6,7,8,8*a*β-オクタヒドロ-2(1*H*)-ナフタレン。
- 19) B. Radüchel, *Synthesis*, **1980**, 292.
- 20) IUPAC 名: (4*aS*, 7*S*, 8*aR*)-7α-ヒドロキシ-8αβ-メチル-3,4,4*a*β, 5,6,7,8,8*a*β-オクタヒドロ-2(1*H*)-ナフタレン。
- 21) J. A. Dale, D. L. Dull, H. S. Mosher, *J. Org. Chem.*, **34**, 2543(1969).

Fig. 2 The most stable conformers of (+)-ketol [5] and (-)-ketol [7]

立体配座異性体が考えられる。[5b], [7b]におけるC-7ヒドロキシル基とC-8aメチル基またはC-1, そのほかアキシアル水素との間の立体障害を考慮すると、ヒドロキシル基がエクアトリアル配座である[5a]や[7a]がより安定な立体配座となる。[5]および[7]はエクアトリアルヒドロキシル基による強い ν_{OH} 吸収(1040~1060 cm^{-1})²²⁾を示し、またC-7-アキシアルプロトンに基づく $\delta=3.85$ ppm または $\delta=3.74$ ppm 付近に幅広い吸収(1/2 W 17~22 Hz)²³⁾がある。これらのスペクトルデータは[5a][7a]の立体配座を支持する。さらにCDスペクトルはいずれも290 nm 付近に正の Cotton 効果をもち、[5a][7a]から考えられるオクタント則とよく一致する。

2.4 ジケトン[4]のHLADHによる還元(図式5)

いまジケトン[1]および[4]のHLADH還元反応について、Jonesらの提出したHLADH酵素活性部位におけるcubic space section model²⁴⁾を用いて検討すると、[1]の場合 pro-R カルボニル基が選択的に還元されてケトール[2]を与えることが説明できる。ところが[4]においては8a-位に導入されたメチル基が立体障害となりこのモデルの優先許容空間に受け入れ

Scheme 5

られないため、還元反応は困難と予想される。事実、[4]について補酵素 NADH をエタノールを用いて再生しながら還元を行なったところ、長時間かけても反応はまったく進行せず、基質の回収に終わった。

3 ま と め

微生物 *R. rubra* は対称ジケトン[4]の左右を区別し、二つのエナンチオトピックなカルボニル基のうち pro-S 側を優先してとらえ、カルボニルの Re-面から還元して光学純度の高い(+)-ケトール[5]を与えた。副生するジアステレオマーは pro-R 側の還元により生成した(-)-ケトール[7]で、これを用いて(+)-1-メチルツイスタン[11]が合成できた。(+) [5]は(-) [7]の鏡像体に変換できるから、(-) [11]の合成も可能である。

HLADH の還元では C-8a 位のメチル基の立体障害のため、活性部位への基質のとりこみが立体的に困難であることがわかった。

4 実 験

¹H-NMR スペクトルは JNM-60-HL(60 MHz) を、IR スペクトルは日立 260-10 を、比旋光度は JASCO-DIP-140 を、また CD スペクトルは JASCO-J-40 をそれぞれ使用して測定を行なった。GLC 分析は JGC-20 K (FID 装填) を用い、カラムは Chromosorb W-10% Carbowax 20 M (1 m×3 mm) を用いた。カラムクロマトグラフィーには Woelm アルミナ(中性、活性度 III)を吸着剤として用いた。

4.1 ジケトン[4]

ジケトン[4]は入江らの方法²⁵⁾にしたがって合成した。mp 115~117°C (文献値²⁵⁾ mp 121~123°C)。

4.2 使用菌株

使用した標準菌株 *Curvularia lunata* (IFO 6288) および *Rhodotorula rubra* (IFO 0889) は財団法人発酵研究所から入手した。

4.3 菌体の培養

菌株は MY 寒天培地 (Difco) を用いて保存した。液体培地としては²⁶⁾、グルコース (30 g), KH_2PO_4 (1 g), コーンステープリカ (10 g), $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.5 g), NaNO_3 (2 g), $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.02 g), K_2HPO_4 (2 g), KCl (0.5 g) を水道水 1 l に溶かし、123°C で 15 分間オートクレーブ中で滅菌後使用した。

まず、25 ml の液体培地を入れた Erlenmeyer フラスコ (100 ml) に菌体を保存用傾斜培地から 1 白金鉤ないし 1 白金耳とって接種し、30°C で 48 時間ふりまぜ培養する。ついで 225 ml の液体培地を入れた Erlenmeyer フラスコ (500 ml) に移し、30°C で 48 時間かけて本培養し十分に菌体を生育させる。

4.4 *R. rubra* によるジケトン[4]の微生物学的還元

4.4.1 反応と代謝物の分離：ケトアセタート(-)-[6]および(-)-[8]：ジケトン[4] (8 g, 44 mmol) をエタノール (160 ml) に溶かし、32 等分して *R. rubra* の培養菌体液 (250 ml×32) に加え、30°C でふりまぜる。96 時間後、ハイフロッ-

22) F. Fringuelli, A. Taticchi, F. Fernandez, D. N. Kirk, M. Scopes, *J. Chem. Soc., Perkin, Trans. 1*, 1974, 1103.

23) N. B. Bhacca, D. H. Williams, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Holden-Day, San Francisco (1964) p. 79.

24) J. B. Francis, I. J. Jakovac, *Can. J. Chem.*, **60**, 19 (1982).

25) H. Irie, Y. Mizuno, T. Taga, K. Osaki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 25.

26) K. Kieslich, *Synthesis*, 1969, 120.

パーセルを助剤に用いて菌体を汚過し、水洗後、菌体をクロロホルムで抽出する。汚液もクロロホルムで数回抽出を行ないクロロホルム層を合わせて水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して油状の代謝物 (10 g) を得た。GLC 分析によりこの代謝物は [4]:[5]:[7]=2:77:21 の混合物であることがわかった。

代謝物をヘキサン-ベンゼン (1:1) に溶かし、GLC で各留分を分析しながらアルミナ (120 g) でカラムクロマトグラフィーを行なう。ベンゼン (800 ml), つづいてクロロホルム (600 ml) の溶出分からケトール部 (8.6 g) を得た。これをピリジン (50 ml) に溶かし、無水酢酸 (18 ml) を加え室温に2日間放置したのち、水を加えてエーテルで抽出する。エーテル層を希塩酸、希炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、濃縮してケトアセタート ([6]+[8]) (9.4 g) を得た。

ヘキサン (140 ml) に熱時溶解したのち放置し、生じた結晶を汙別する (2.1 g, 結晶Aとする)。つぎに結晶を汙別した母液をカラムクロマトグラフィー (アルミナ, 180 g) にかかけ、ヘキサン-エーテル (10:1, 2.4 l) により溶出する留分から、まず結晶 (4.2 g, 結晶Bとする) を、つづいてヘキサン-エーテル (10:2, 1.6 l) により溶出する留分から結晶 (1.6 g, 結晶Cとする) を得た。結晶Bはヘキサンから再結晶する (3.7 g, 結晶Dとする)。再結晶の母液と結晶Cを合わせてヘキサン溶液とし、アルミナ (60 g) を用いてカラムクロマトグラフィーを行ない、ヘキサン (1.6 l) 溶出部から結晶 (0.3 g, 結晶Eとする) を、つづいてヘキサン-エーテル (10:1, 2 l) 溶出部から結晶 (1.56 g, 結晶Fとする) を得た。

分離した結晶A, DおよびEを合わせ (計 6.1 g), ペンタンから再結晶し、ケトアセタート [6] を純品として得た (GLC 分析)。収量 5.4 g (収率 54%); mp 79~80°C。

$[\alpha]_D^{25} -3.9^\circ$ (c 1.50, CHCl_3)

CD (c 2.7 mmol $\cdot$ dm $^{-3}$, MeOH) $[\theta]_{295\text{nm}} +629$

IR (KBr) cm^{-1} : 1730, 1710, 1250, 1040

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.1$ (3 H, s, C-8 a- CH_3), 1.98 (3 H, s, COCH_3), 4.95 (1 H, t, $J=6$ Hz, 1/2 W 15 Hz, C-7-H)

分析値 C 69.82%, H 9.12%

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ としての

計算値 C 69.61%, H 8.99%

結晶Fはペンタンから再結晶し、ケトアセタート [8] を純品として得た (GLC 分析)。収量 1.34 g (収率 13.5%); mp 67~68°C。

$[\alpha]_D^{25} -49.9^\circ$ (c 1.47; CHCl_3)

CD (c 2.7 mmol $\cdot$ dm $^{-3}$, MeOH) $[\theta]_{290.5\text{nm}} +588$

IR (KBr) cm^{-1} : 1730, 1710, 1250, 1040

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=0.98$ (3 H, s, C-8 a- CH_3), 1.99 (3 H, s, COCH_3), 4.82 (1 H, m, 1/2 W 20 Hz, C-7-H)

分析値 C 69.62%, H 9.16%

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$ としての

計算値 C 69.61%, H 8.99%

4.4.2 (+)-ケトール [5]:(-)-ケトアセタート [6] (2.5 g) を6%の水酸化カリウム-メタノール (30 ml) と15分間還流加熱する。メタノールを留去したのち、水を加えクロロホルムで抽出し、抽出液を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し

て結晶を得た。ペンタンから再結晶する。収量 2.0 g; mp 67~68°C。

$[\alpha]_D^{25} +12.3^\circ$ (c 0.95, CHCl_3)

CD (c 3.3 mmol $\cdot$ dm $^{-3}$, MeOH) $[\theta]_{292.5\text{nm}} +1015$

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 1700, 1040

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.02$ (3 H, s, C-8 a- CH_3), 3.85 (1 H, m, 1/2 W 17 Hz, C-7-H)

分析値 C 72.29%, H 9.90%

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ としての

計算値 C 72.49%, H 9.96%

MTPA エステル:(+)-[5] (17 mg, 0.09 mmol) と(-)-MTPA クロリド (33.6 mg, 0.13 mmol) の混合物に、ピリジン、四塩化炭素をそれぞれ 10 滴加えて室温で一夜かきまぜる。水を加えたのち、エーテルで抽出する。エーテル層を希塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を除去して油状のエステル (25.7 mg) を得た。エステルの CDCl_3 (0.5 ml) 溶液にトリス (6, 6, 7, 7, 8, 8, 8-ヘプタフルオロ-2,2-ジメチル- d_8 -オクタン-1,1,1- d_3 -4,6-ジオン) Eu(III) $[\text{Eu}(\text{fod})_3\text{-}d_{27}]$ (17 mg, 0.25 mol equiv.) を添加し、 $^1\text{H-NMR}$ におけるジアステレオマー中の OCH_3 による二つのシグナル ($\Delta\delta=8.4$ Hz, 60 MHz) の面積比を計算し、光学純度を 88% と決定した。

4.4.3 (-)-ケトール [7]:(-)-ケトアセタート [8] (1.25 g) を同様に加水分解して得た結晶をペンタンから再結晶する。収量 1.0 g; mp 99~100°C。

$[\alpha]_D^{25} -45.4^\circ$ (c 0.99, CHCl_3)

CD (c 3.3 mmol $\cdot$ dm $^{-3}$, MeOH) $[\theta]_{291.5\text{nm}} +668$

IR (KBr) cm^{-1} : 3300, 1710, 1050, 1010

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=0.97$ (3 H, s, C-8 a- CH_3), 3.74 (1 H, m, 1/2 W 22 Hz, C-7-H)

分析値 C 72.63%, H 9.92%

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ としての

計算値 C 72.49%, H 9.96%

4.5 (+)-1-メチルツイスタン [II]

4.5.1 (-)-ケトメシラート [9]:(-)-ケトール [7] (0.9 g, 4.9 mmol) をピリジン (15 ml) に溶かし、氷冷下にメタンスルホンクロリド (1.2 g, 10.9 mmol) を加え4時間かきまぜた後、冷暗所に一夜放置する。反応物を氷水中 (300 ml) に注ぎ、ジクロロメタンで抽出後、抽出層を5%塩酸、水で順次洗い無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して結晶 (1.26 g, 収率 98%) を得た。分析用試料はエーテルから再結晶する。mp 73~74°C。

$[\alpha]_D^{25} -38.6^\circ$ (c 1.58, CHCl_3)

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1350, 1170

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) $\delta=1.0$ (3 H, s, C-8 a- CH_3), 2.98 (3 H, s, S- CH_3), 4.7 (1 H, m, 1/2 W 22 Hz, C-7-H)

分析値 C 55.31%, H 7.84%

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$ としての

計算値 C 55.37%, H 7.75%

4.5.2 ケトメシラート [9] の開環反応:(-)-[9] (1.1 g, 4.2 mmol) のジオキサン溶液 (15 ml) に水素化ナトリウム (540 mg; 約 50% 含まれる鉱油を使用前にベンゼンで洗って除く) のジオキサン懸濁液 (10 ml) を加え、窒素気流下でかきまぜながら

加熱還流する。15 時間後、反応物に少量のメタノールを加えて過剰の水素化ナトリウムを分解し、ついで氷水中に注ぎ、ペンタンで抽出する。ペンタン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を注意深く留去して油状物 (0.6 g) を得た。ふたたびペンタンに溶かしアルミナ層 (30 g) を通しペンタン溶出部 (1300 ml) から得た結晶を昇華して (20 mmHg²⁷⁾, 90°C) 芳香ある結晶 (0.52 g, 収率 75%) ([10]+[12]) を得た。mp 120~121°C (封管中)。

$[\alpha]_D^{25} +149.0^\circ$ (c 1.53, 99% EtOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 1730 (s), 1695 (w)

¹H-NMR (CDCl_3) $\delta=1.0$ (2.25 H, s, C-CH₃), 1.075 (0.75 H, s, C-CH₃)

4.5.3 (+)-6-メチル-4-ツイスタノン [10]: 4.5.2 で得たケトン部 (500 mg) を無水エーテル (40 ml) に溶かし、水素化リチウムアルミニウム (80 mg) の無水エーテル懸濁液 (30 ml) 中に滴下し、4 時間還流下に加熱する。反応物に水を加えて分解後、エーテル層を分離し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、エーテルを留去して結晶 (500 mg) を得た。結晶をペンタンに溶かしカラムクロマトグラフィー (アルミナ, 20 g) を行なう。このさい、各留分の分析を GLC で行なう。ペンタン-エーテル (20:1) (500 ml) で溶出して *exo*-アルコール [13] の結晶 (270 mg) を得た。ついでペンタン-エーテル (15:1) (400 ml) で溶出し *exo*-[13], *endo*-[14] およびアルコール [15] の混合物 (220 mg) の結晶を得た。この混合物はふたたびカラムクロマトグラフィー (アルミナ, 15 g) にかけて、[13] (40 mg), [13] と [14] の混合物 (6:4) (80 mg), および [14] と [15] の混合物 (1:8) (70 mg) の結晶に分離した。

exo-アルコール [13] の結晶を合わせ (計 310 mg), 昇華 (20 mmHg, 100°C) によって精製した。収量 280 mg; mp 159~160°C (封管中)。

$[\alpha]_D^{25} +350.9^\circ$ (c 0.96, CHCl_3)

IR (KBr) cm^{-1} : 3350, 1100, 1010

¹H-NMR (CDCl_3) $\delta=0.85$ (3 H, s, C-6-CH₃), 4.00 (1 H, quartet, $J=3.7, 6.7$ Hz, C-4-H)

分析値 C 79.47%, H 10.89%

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ としての

計算値 C 79.46%, H 10.92%

exo-アルコール [13] (210 mg, 1.2 mmol) をアセトン (6 ml) に溶かし、Jones 試薬 (0.55 ml) を冷却下に加え 2 時間かきまぜたのち、反応物に水を加えてペンタンで抽出する。ペンタン層は水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ペンタンを注意深く留去して結晶 (190 mg) を得た。昇華 (20 mmHg, 100°C) によって精製して 6-メチル-4-ツイスタノン [10] を得た。収量 142 mg; mp 133~135°C (封管中)。

$[\alpha]_D^{25} +300.1^\circ$ (c 0.65, 99% EtOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 1730

¹H-NMR (CDCl_3) $\delta=1.0$ (3 H, s, C-6-CH₃)

CD (c 4.0 mmol $\cdot\text{dm}^{-3}$, イソオクタン) $[\theta]_{278\text{nm}} +912$ (shoulder), $[\theta]_{285\text{nm}} +110$, $[\theta]_{298\text{nm}} +1085$, $[\theta]_{302\text{nm}} +678$ (shoulder)

UV (c 4.0 mmol $\cdot\text{dm}^{-3}$, イソオクタン) λ_{max} 292 nm (ϵ 20)

27) 1 mmHg=133, 322 Pa.

分析値 C 80.11%, H 9.76%

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ としての

計算値 C 80.44%, H 9.83%

exo-[13] と *endo*-[14] の混合物 (6:4) (80 mg) も同様に Jones 試薬で酸化し、昇華精製して [10] (50 mg) を得た。mp 133~135°C (封管中)。

$[\alpha]_D^{25} +300.0^\circ$ (c 0.5, 99% EtOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 1730

4.5.4 (-)-1-メチルトリシクロ [4.4.0.0^{2,9}]デカン-3-オン [12]: 4.5.3 で得た *endo*-アルコール [14] とアルコール [15] の混合物 (1:8) (70 mg) をアセトン (2 ml) に溶かし、Jones 試薬 (0.2 ml) を滴下後、1 時間かきまぜる。水を加えてペンタンで抽出し、ペンタン層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して得た結晶を昇華 (20 mmHg, 100°C) して精製する。収量 50 mg; mp 117~118°C (封管中)。

$[\alpha]_D^{25} -163.2^\circ$ (c 0.5, 99% EtOH)

IR (KBr) cm^{-1} : 1730 (w), 1695 (s)

CD (c 4.24 mmol $\cdot\text{dm}^{-3}$, イソオクタン) $[\theta]_{291\text{nm}} -1840$ (shoulder), $[\theta]_{302\text{nm}} -3300$, $[\theta]_{311.5\text{nm}} -4060$, $[\theta]_{322\text{nm}} -3440$, $[\theta]_{335\text{nm}} -1560$ (shoulder)

UV (c 4.24 mmol $\cdot\text{dm}^{-3}$, イソオクタン) λ_{max} 300 nm (ϵ 19)

¹H-NMR (CDCl_3) $\delta=1.0$ (0.4 H, s, C-CH₃), 1.075 (2.6 H, s, C-CH₃)

分析値 C 80.12%, H 9.76%

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ としての

計算値 C 80.44%, H 9.83%

4.5.5 (+)-1-メチルツイスタン [11]: (+)-6-メチル-4-ツイスタノン [10] (100 mg, 0.6 mmol) をジエチレングリコール (4 ml) に溶かし、ヒドラジン水和物 (100%) (0.3 ml) と酢酸 2 滴を加え、窒素気流下に 21 時間、90°C に加熱する。その後、水酸化カリウム粉末 (300 mg) を加え徐々に反応温度を 1.5 時間かけて 200°C まで上げ、さらに 2 時間この温度で加熱をつづける。反応容器上につけた冷却管の内部に白色結晶が次第に昇華してくる。この結晶をペンタンで洗い取り、ペンタン溶液を中性アルミナ (6 g) のカラムに通す。溶媒を注意深く留去して残った結晶 (80 mg) を昇華 (20 mmHg, 80°C) して精製し 1-メチルツイスタン [11] を得る。収量 58 mg; 収率 60%; mp 113~114°C (封管中)。

$[\alpha]_D^{25} +398.9^\circ$ (c 0.56, 99% EtOH)

¹H-NMR (CDCl_3) $\delta=0.8$ (3 H, s, C-CH₃)

分析値 C 87.76%, H 11.92%

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}$ としての

計算値 C 87.92%, H 12.08%

4.6 (+)-ケトール [5] の (+)-ケトール [7] への変換

4.6.1 (-)-ケトシリート [16]: (+)-ケトール [5] (800 mg, 4.4 mmol) をピリジン (6.5 ml) に溶かし、 μ -トルエンシルホニルクロリド (1.1 g, 6.8 mmol) を加えて一夜室温に放置した後、氷水を加えて生じる結晶を濾別する。水洗して [16] (1.3 g) を得た。分析試料はエーテルから再結晶する。mp 104~106°C。

$[\alpha]_D^{25} -8.3^\circ$ (c 1.2, CHCl_3)

IR (KBr) cm^{-1} : 1710, 1350, 1180, 940

¹H-NMR (CDCl_3) $\delta=0.92$ (3 H, s, C-8 a-CH₃), 2.40 (3 H,

s, S-CH₃), 4.70 (1H, m, 1/2 W 16 Hz, C-7-H), 7.30 (2H, d, $J=7.5$ Hz, 芳香族プロトン), 7.75 (2H, d, $J=7.5$ Hz, 芳香族プロトン)

分析値 C 64.27%, H 7.24%, S 9.45%

C₁₈H₂₄O₄S としての

計算値 C 64.26%, H 7.19%, S 9.53%

4.6.2 (+)-ケトール〔7〕:(-)-ケトトシラート〔16〕(1.1 g, 3.2 mmol), 亜硝酸カリウム(4.2 g, 49 mmol)およびDMSO(74 ml)の混合物を65~70°Cに1.5時間加熱する。次第に均一溶液となる。反応物を水(1.5 l)の中に注ぎ入れ, クロロホルムで抽出し, クロロホルム層はよく水で洗い, 無水硫酸ナトリウムで乾燥し, ついで濃縮する。残った油状物をベンゼン-ヘキサン(1:1)に溶かし, カラムクロマトグラフィー(アルミナ, 20 g)を行なう。ベンゼン-ヘキサン(1:1)(120 ml)から溶出する

留分から油状の不飽和ケトン〔17〕(320 mg) [IR(neat) 3010, 1710, 715, 695 cm⁻¹]を得た。ついでベンゼン(200 ml)溶出部からジケトン〔4〕(30 mg)を得た。

つぎにクロロホルム(200 ml)で溶出してケトール〔7〕を得た。収量 210 mg; 収率 35%; mp 99~100°C。

$[\alpha]_D^{25} +43.1^\circ$ (c 0.9, CHCl₃)

IR (KBr) cm⁻¹: 3350, 1710, 1050, 1010

分析値 C 72.33%, H 9.86%

C₁₁H₁₈O₂ としての

計算値 C 72.49%, H 9.96%

本研究は文部省科学研究費(課題番号 57470024)および財団法人サントリー生物有機科学研究所から援助を受けた。ここに, 感謝の意を表する。

Special Articles on Molecular Recognition and Its Application

Stereoselective Reduction of Symmetrical Diketones by Biological Methods ——Microbiological Reduction of 8a-Methyl-*cis*-2,7-decalindione and Chemomicrobiological Synthesis of Optically Active 1-Methyltwistane——

Hiroaki CHIKAMATSU*, Takamasa KANEMITSU and Yasuhiro HASIMOTO

Department of Chemistry, Faculty of Engineering Science, Osaka University;
Toyonaka-shi 560 Japan

It is theoretically possible, by utilizing biological stereoselectivities toward meso or prochiral molecules, to transform the starting material into the optically active compound quantitatively. To develop this useful methodology for asymmetric syntheses, we attempted a microbiological transformation of a symmetrical diketone, 8a-methyl-*cis*-2,7-decalindione〔4〕, into a chiral ketol.

Incubation of〔4〕with *Rhodotorula rubra* gave a mixture of two diastereomeric ketols in a ratio of 4:1. Acetylation of the metabolite followed by chromatography afforded keto acetates〔6〕and〔8〕, which were hydrolyzed to furnish (+)-ketol〔5〕(54% yield, mp 67~68°C, $[\alpha]_D^{25} +12.3^\circ$, 88% optical purity) as a major product and (-)-ketol〔7〕(13% yield, mp 99~100°C, $[\alpha]_D^{25} -45.4^\circ$, 93% optical purity) as a minor product.

The chemical conversion of (-)-ketol〔7〕to (+)-6-methyl-4-twistanone〔10〕with (R)-framework (mp 133~135°C, $[\alpha]_D^{25} +300^\circ$), via keto mesylate〔9〕, gave information on the stereochemistry of (-)-ketol〔7〕as being (4aR, 7S, 8aS)-configuration.

For inversion of the configuration at C-7, (+)-ketol〔5〕was converted to keto tosylate〔16〕and was treated with KNO₂ in DMSO to afford (+)-ketol ($[\alpha]_D^{25} +43.1^\circ$) which was found to be an enantiomer of (-)-ketol〔7〕. Thus, the absolute configuration of (+)-ketol〔5〕was determined as being (4aS, 7S, 8aR).

These results clearly show that *R. rubra* preferentially catches the pro-S group of two enantiotopic carbonyl groups on the diketone〔4〕, and the hydrogen attack occurs from the Re-face of the carbonyl plane.

The Wolff-Kishner reduction of (+)-ketone〔10〕gave (+)-1-methyltwistane〔11〕(mp 113~114°C, $[\alpha]_D^{25} +399^\circ$, 93% optical purity). Thus, a microbiological reduction coupled with a chemical conversion provided a convenient synthetic route to a cage-shaped hydrocarbon〔11〕with high optical purity.