ミニレビュー

[Nippon Nōgeikagaku Kaishi Vol.69, No.4, pp.448~453, 1995]

ジャスモン酸および類縁体の合成

北 原 武

(東京大学大学院 農学生命科学研究科)

1962年 Demole らによる発見⁽¹⁾に始まったジャスモン酸メチル **1a** の歴史は古く長い。発見の端緒であるジャスミン香気的主要成分としての重要性はもとより、後に植物病原菌培養液から見いだされた対応するカルボン酸であるジャスモン酸 **1b** が植物に対して生育抑制作用を持ち⁽²⁾、しかも植物体内にも存在することから植物ホルモンの様相を呈している。その特異な生理機能とも関連して、ジャスモン酸および類縁体の合成研究は多くの化学者の興味の対象となってきた。1980年代になってジャスモン酸メチルのシス異性体であるエピジャスモン酸メチル **2a**⁽³⁾、やはりシス体であるツベロン酸グルコシド **3b**⁽⁴⁾等が様々な生物活性とともに単離されるに至って、これらの選択的合成は光学活性体合成も含め、機能研究の推進のためにも重要性を増している。本稿ではまずトランス体であるジャスモン酸類の合成に触れ、ついでエピマーであるシス体について述べる。

トランス体の中でも鍵となるジャスモン酸メチル **1a** の合成は最近に至るまで数十にも上るほど知られており、ここで全てに言及する紙数の余裕はない。そこでいくつか代表的なものを取りあげて見よう。最初の合成は、収率は良くないが発見とほぼ同時に Demole らによりなされ⁽⁵⁾、構造が確定した。

1971年 Büchi らは効率の良い製法を確立し、これを基に Firmenich 社で工業化され量産化が可能になった(図2)。シクロヘキサン-1,3-ジオン **4** から簡単に得られるクロロジケトン **5** を塩基による転位反応で置換シクロペンテノン **6** とし、マロン酸エステルの付加により **7** を経て **1a** とした。全7段階、総収率31%である⁽⁶⁾。

1982年に筆者らは最も短段階の合成法を開発した(図3)。アセトンジカルボン酸メチル **8** を段階的にアルキル化し、そのまま分子内マイケル付加により一気に骨格 **10** とし、酸加水分解、脱炭酸により **11** を経て **1a** を得た。わずか4段階、総収率約50%で、残念ながら工業化には到らなかったが、高効率な製法である⁽⁷⁾。

1987年辻等の Pd(II) を用いた酸化的アリルエステル除去法を応用して、日本ゼオンの研究グループは Büchi の中間体 **6** を効率良く合成し、工業合成法を確立した(図4)。6段階、総収率は55~60%である⁽⁸⁾。

ジャスモン酸 **1b** は **1a** のアルカリ加水分解により容易に得られる。こうして得られた **1a** および **1b** には、通常不安定なエピ体 **2a** および **2b** が3~7%ほど平衡混合物として含まれている。西田等は **1a** の微量副成分を HPLC 分取し、さらに光学分割してエピジャスモン酸メチル **2a** の両鏡像体を得た⁽⁹⁾。しかしながら、シス置換のため不安定で異性化しやすいエピ体 **2** を高純度で効率良く得るためには、別途合成法の開拓が必要である。以下、ラセミ体、光学活性体の順で述べる。

最初の (±)-エピ体合成は鳥居、田中により行われた(図5)。シクロペンテノン **15** を原料として Diels-Alder 反応により得た混合物 **16** をトリオール **17** に変換し精製してシス体のみとし、ジオールの開裂により **18** を経て橋状ラクトン **19** を得た。チオアセタールの加水分解後、Wittig 反応により側鎖を導入して全てシスのアルコール **20** に導き、最後に酸化して目的のエピ体 (±)-**2a** を得た。12段階、総収率4.9%で効率はまだ良くない。最終段階での異性化がどの程度かは記載がないため明らかではない⁽¹⁰⁾。

Stevens と Hrib は bicyclo[4.3.0]nona-3,8-diene のシス体 **21** を原料として合成を行った(図6)。エポキシ体 **22** を経由して6員環を酸化的に開裂させ、得られたジカルボン酸 **23** をヨードラクトン化後、脱ハロゲンしてラクトン **24** とした。以下、鳥居等と同様にして

† Synthesis of Jasmonic Acid and Related Substances
Takeshi KITAHARA (Division of Agriculture and
Agricultural Life Sciences, The University of
Tokyo)

図 1 ジャスモン酸および類縁体の構造

図 2 Büchi 等による(±)-ジャスモン酸メチルの合成

図 3 北原等による(±)-ジャスモン酸メチルの合成

図 4 日本 Zeon 社の工業的合成法

20 に導いた。最後の酸化条件下で異性化が起こったためシス，トランス混合物となってしまったが，総収率はほぼ倍増し 9.9% であった⁽¹¹⁾。後に Crombie 等は同様のルートで合成を行い，酸化条件の検討によりエピ

体 (±)-2a を純度良く得た⁽¹²⁾。

筆者等もエピ体 (±)-2a の合成を行っているが⁽¹³⁾，紙面の都合上省略する。

瀬戸，吉岡はノルボルネン 25 への Prins 型の反応に

図 5 鳥居, 田中による(±)-エピ体の合成

図 6 Stevens, Hrib による混合物の合成

図 7 瀬戸, 吉岡による(±)-エピ体の合成

図 8 Stork, Ouerfelli による(±)-エピ体の合成

より得られるトリシクロ体 **26** をケト酸 **27** に変換した。このものの選択的 Baeyer-Villiger 酸化によりラクトン酸 **24** を得て、以下同様に **20** を経てエピ体(±)-**2a** を得ている(図7)。全11段階と工程数は余り変わら

いが、通算収率は41%と大幅に向上した⁽¹⁴⁾。

最近 Stork と Ouerfelli はさらに効率の良い(±)-エピ体の合成を報告している(図8)。鍵反応は、シクロペンテノン **29** から調製したヨードアセタール **32** の還

図 9 Helmchen 等による(±)-エピ体の合成

図 10 北原等による(+)-エピ体の合成

図 11 Gerlach 等によるツベロン酸異性体の合成

元的なラジカル環化により環状アセタール **33** を形成する段階である。全 9 段階、総収率は 43% に向上した⁽¹⁵⁾。

光学活性体合成については次の 2 例がある。Helmchen らは不斉 Diels-Alder 反応を鍵とする不斉合成により目的を達している(図 9)。(S)-乳酸エチルを補助剤として持つフマル酸エステル **34** とシクロペンタジエンとの熱反応により高いジアステレオ選択性 (98:2) で不斉反応が進行し、結晶性のヨードラクトン **35** として光学的に純粋なものが得られた。これをラクトン酸

37 に変換し、1 炭素延長したアルデヒド **38** を経て以下、鳥居等と同様なルートで(+)-**2a** を得た。最後の酸化を行うとほとんど異性化しないことを見いだし高純度のエピ体の合成に成功した。全 16 段階、総収率約 11% である⁽¹⁶⁾。

筆者等は、プロスタグランジン合成の原料として最近両鏡像体が大量に入手可能になった二環性ラクトン **39** を原料として簡便な合成法を確立した(図 10)。ラクトン **39** をエポキシド **40** とし、位置選択的に還元開裂、酸化を行ってケトン **41** のみを得た。酢酸残基の導

図 12 北原等による(+)-ツベロン酸メチルの合成

入は立体特異的に進行し2段階で42を与えた。Wittig反応によりラクトン43とし、3段階で高純度の(+)-エピ体に至った。全12段階、総収率20%と好収率であり、十分な光学活性体のサンプル供給への道が開けたと思う⁽¹⁷⁾。

ここに紹介したのは全てエピジャスモン酸メチル2aの合成法である。エステル2aの加水分解によりエピジャスモン酸2bそのものを得ようとすると、ほとんどトランス体のジャスモン酸1bへと異性化してしまうため不可能である。エピ体2aの合成法の全てが経過している前段階のアルコール20を加水分解しカルボン酸とした後に酸化を行う必要がある。エピジャスモン酸2bは自身の酸性のために異性化しやすく2aに比べて不安定なので、用いる際には直前に調製し、HPLC等で精製してから使う必要がある。

最後にツベロン酸および異性体について簡単に紹介する。Gerlach, Künzler はわずか3段階でツベロン酸のトランス異性体(±)-47を合成した(図11)。チオ酢酸t-ブチルのシリルエノールエーテルをシクロペンテノンに1,4-付加させると同時にアルキル化も行って骨格を得、(±)-47に至った。収率は82%である⁽¹⁸⁾。

筆者等も既に述べたジャスモン酸メチルの短段階合成法を応用してジャスミンケトラクトン48の合成を行い、その中間体としてツベロン酸のトランス異性体(±)-47を7段階、20%の収率で得た⁽¹⁹⁾。

さらに筆者等は最近先に述べたエピジャスモン酸メチルの光学活性体合成法を応用し、光学活性な中間体42からツベロン酸メチル3aの両鏡像体の合成に成功した(図12)。収率、条件などまだ改良の余地があるが試料供給の道が開けたと思う⁽²⁰⁾。ツベロン酸そのものを得るには異性化の防止、水酸基の酸化をどの段階で行うか、不安定な最終物の精製法など、まだ検討が必

要である。

以上述べたようにジャスモン酸および類縁体に関しては、多くの高効率合成法が開発されている。これをもとに今後はこの興味深い生物機能の追究のために、安定な重水素化誘導体、ラベル化合物などの合成⁽²¹⁾が一層盛んになるであろう。それとともに、この古くて新しい植物ホルモン様化合物群の機能の正体や作用機構が、明らかにされて行くであろうことを期待したい。

紙面の都合で全ての合成に触れることが出来ず、独断と偏見で取捨したことを御容赦いただきたい。

- (1) E. Demole, E. Lederer, and D. Mercier, : *Helv. Chim. Acta*, **45**, 675—685 (1962).
- (2) D.C. Aldridge, S. Galt, D. Giles, and W.B. Turner, : *J. Chem. Soc.*, (C), 1623—1627 (1971).
- (3) a) T.C. Baker, R. Nishida, and W.L. Roelofs, : *J. Chem. Ecol.*, **8**, 947—959 (1982).
b) R. Nishida, and T.E. Acree, : *J. Agric. Food Chem.*, **32**, 1001—1003 (1984).
- (4) T. Yoshihara, E.-S.A. Omer, H. Koshino, S. Sakamura, Y. Kikuta, and Y. Koda, : *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 2835—2837 (1989).
- (5) E. Demole, and M. Stoll, : *Helv. Chim. Acta*, **45**, 692—703 (1962).
- (6) G. Büchi, and B. Egger, : *J. Org. Chem.*, **36**, 2021—2023 (1971).
- (7) T. Kitahara, K. Mori, M. Matsui, M. Iwamoto, Y. Takagi, and Y. Warita, : *Agric. Biol. Chem.*, **46**, 1369—1375 (1982).
- (8) H. Kataoka, K. Yamada, and J. Goto, : *Tetrahedron*, **43**, 4107—4112 (1987).
- (9) R. Nishida, T.E. Acree, and H. Fukami, : *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 769—772 (1985).
- (10) H. Tanaka, and S. Torii, : *J. Org. Chem.*, **40**, 462—465 (1975).
- (11) R.V. Stevens, and N. Hrib, : *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4791—4794 (1981).
- (12) L. Crombie, and K.M. Mistry, : *J. Chem.*

- Soc., Perkin Trans. I*, 1981—1991 (1991).
- (13) T. Kitahara, Y. Warita, M. Abe, M. Seya, Y. Takagi, and K. Mori, : *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 1013—1017 (1991).
- (14) H. Seto, and H. Yoshioka, : *Chem. Lett.*, **51**, 1797—1780 (1990).
- (15) G. Stork, and O. Ouerfelli, : *New. J. Chem.*, **16**, 95—98 (1992).
- (16) G. Helmchen, A. Goeke, G. Lauer, M. Urmann, and J. Fries, : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **29**, 1024—1025 (1990).
- (17) T. Kitahara, T. Nishi, and K. Mori, : *Tetrahedron*, **47**, 6999—7006 (1991).
- (18) H. Gerlach, and Künzler, : *Helv. Chim. Acta*, **61**, 2503—2509 (1978).
- (19) T. Kitahara, M. Iwamoto, Y. Takagi, K. Mori, and M. Matsui, : *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 1731—1734 (1984).
- (20) T. Kitahara, and T. Nishi, *Proc. Japan Acad.*, **71**, Ser. B, 20-23 (1995).
- (21) O.Z. Miersch, : *Naturforsch., B. : Chem. Sci.* **46**, 1727—1729 (1991).
-