

Title	新奇骨格を有するストリゴラクトン avenaolの全合成(Abstract_要旨)
Author(s)	安井, 基博
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2019-03-25
URL	https://doi.org/10.14989/doctor.k21708
Right	許諾条件により本文は2020-03-25に公開
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	ETD

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	安井 基博
論文題目	新奇骨格を有するストリゴラクトン avenaolの全合成		

ストリゴラクトン (strigolactone, 以下SL) は植物が産生するジテルペンで、生物活性として根寄生植物ストライガの発芽刺激作用を示す点で注目されている。Strigolやorobancholに代表される一般的なSLはラクトン環を含む三環性の母核(ABC環部)に加え、そこから伸びるエノール構造とブテノリド(D環部)がアセタールを形成する基本骨格を有する (Figure 1)。これらSLのアセタール部2'位は*R*配置で共通している。ごく最近、この基本骨格とは異なる非典型SL, avenaol (**1**)が単離・構造決定された。著者はSLの生物活性発現機構の解明を目指して、特異な構造を有するavenaolの全合成、及び、SLのD環部ブテノリド部の立体選択的合成法の開発に着手した。

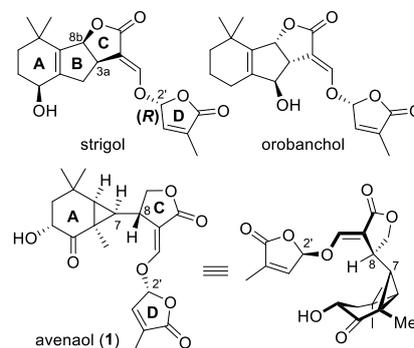
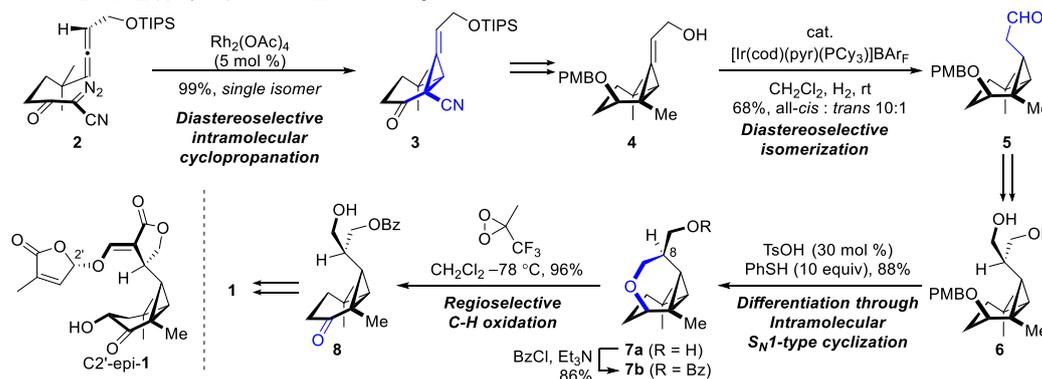


Figure 1. Structure of strigolactones.

第一章 Avenaol の全合成

非典型 SL, avenaol は置換基の主鎖が全て同一面方向にあるシクロプロパン (全シス置換シクロプロパン) を有している。これまでに、全シス置換シクロプロパンを含む天然物の合成例は報告されていなかった。また、全シス置換シクロプロパンの構築例は限られており、その一般的な構築法については未開拓であった。著者は環開裂の抑制と立体化学の制御を期待して、鍵中間体としてアルキリデンシクロプロパンを設定し、シクロプロパン部位と全シス構造を段階的に構築することを計画した。まず、アレンを有するジアゾケトン **2** の分子内シクロプロパン化によりジアステレオ選択的にアルキリデンシクロプロパン **3** を合成した (Scheme 1)。**3** を官能基変換した後、化合物 **4** から、Ir 触媒を用いたオレフィンのジアステレオ選択的異性化により全シス置換シクロプロパン **5** の構築に成功した。続いて、ジオール **6** の分子内 S_N1 型エーテル化反応による二つのヒドロキシメチル基の区別化、位置選択的 C-H 酸化によるテトラヒドロピラン環の開裂により、**8** 位をジアステレオ選択的に構築した。本過程はシクロプロピル基によるカルボカチオンの安定化やその立体構造を活かした独自の合成手法である。得られたケトアルコール **8** から、数工程の変換により avenaol (**1**)の世界初の全合成を達成した。同様の合成経路により得られた C2'-*epi-1* の X 線結晶構造解析から、特異な提唱構造の相対立体配置が正しいことを合成化学的に証明した。

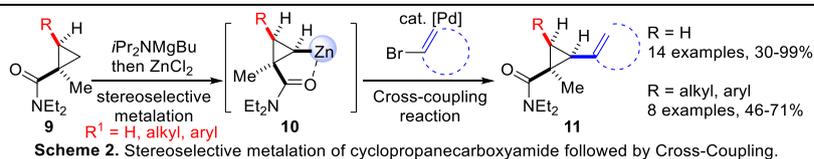


Scheme 1. Total synthesis of avenaol.

第二章 立体制御型メタル化に続くパラジウム触媒を用いた根岸カップリン反応によるシス/全シス置換シクロプロパンの合成

Avenaol の全合成では、全シス置換シクロプロパンをアルキリデンシクロプロパンの異性化により段階的に構築した。著者は、より汎用的かつ直接的な構築法として、クロスカップリング反応により所望の置換基を順次シス選択的に導入する戦略を考案した。これまでに、Eaton ら及び Simpkins らはシクロプロパンカルボキシアミドの β 位立体選択的メタル化を報告しているが、強い塩基性条件のために限られた求電子剤しか導入されていなかった。著者は、本メタル化に続いて系内でアルキル亜鉛化合物へと変換し、パラジウム触媒を用いたクロスカップリング反応の条件に附すことで、多様な置換基を導入できると期待した。本法を三置換シクロプロパンにも適用し、全シス置換シクロプロパンの合成へと展開することを計画した。

種々検討した結果、アミド **9** ($R = H$) を iPr_2NMgBu により $50^\circ C$ でメタル化した後に、 $ZnCl_2$ で処理してアルキル亜鉛 **10** と



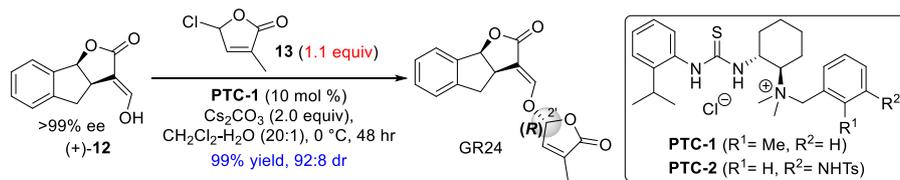
し、続いて触媒量の $Pd(OAc)_2/XPhos$ を用いた根岸カップリング条件に附することで、多様なアルケニル基やアリール基の立体選択的導入に成功した (Scheme 2)。同様に、 $70^\circ C$ で $[Pd(\mu-I)PtBu_3]_2$ を用いることで、全シス置換シクロプロパン **11** ($R = alkyl, aryl$) の合成にも成功した。

第三章 キラルチオウレアー第四級アンモニウム塩触媒を用いた動的速度論的光学分割を介した γ -クロブテノリドの立体選択的アセタール形成

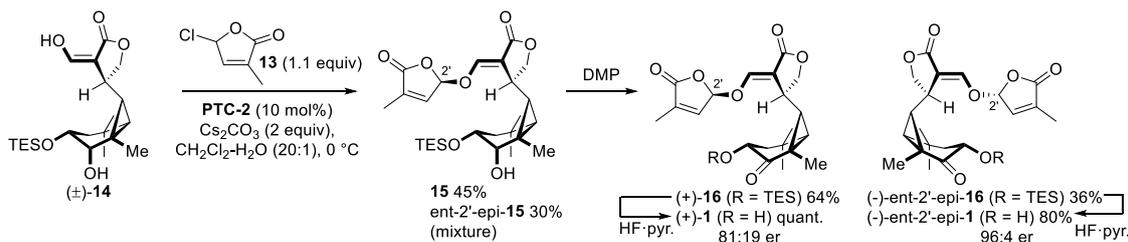
アセタールとエノールエーテル構造を有する SL はその不安定性と天然供給量の乏しさから、化学合成による試料供給が求められている。また、2'位の立体化学は *S* 配置よりも天然型の *R* 配置の方が強い発芽刺激活性を有することが報告されている。一方で *D* 環部を直接的かつ立体選択的に導入する手法は、Zwanenburg らによる Pd 触媒を用いたエノールのアルキル化に関する報告のみで、その基質適用範囲も限られており、新規手法の開発が求められている。

キラル相関移動触媒 (PTC) を用いたエノラートの不斉アルキル化反応は広く知られているが、いずれも *C*-アルキル化反応である。中でもラセミ体を求電子剤に用いた報告は2例のみである。著者は、ラセミ体のクロブテノリド **13** とエノラートとの *O*-アルキル化をキラル第四級アンモニウム塩存在下で行えば、動的速度論的光学分割を経て、所望の *D* 環部ジアステレオ選択的導入を実現できるのではないかと期待した。

種々検討の結果、エノール(+)-**12**と**13**を2当量の Cs_2CO_3 と触媒量のキラルチオウレアー第四級アンモニウム塩 **PTC-1** 存在下、 $CH_2Cl_2-H_2O$ (20:1) 中 $0^\circ C$ で48時間攪拌すると、代表的な人工SLであるGR24が99%収率、92:8のジアステレオマー比で得られることを見出した (Scheme 3)。



続いて、本反応をラセミ体**14**に適用してSLの不斉合成へと展開した。エノール(\pm)-**14**に対し、触媒**PTC-2**を用いて類似の条件に附したところ、*D*環部の導入に成功した (Scheme 4)。得られた**15**を(+)-avenaolへと誘導し、81:19 er であることを確認した。(+)-**1**のCDスペクトルと比旋光度により、avenaolの提唱絶対立体配置を確認した。



(論文審査の結果の要旨)

ストリゴラクトン類 (以下SL) は、根寄生植物ストライガの発芽刺激作用を有する植物性ジテルペンであり、通常ラクトン環を含む三環性母核 (ABC環部) とブテノリド (D環部) がアセタール形成した基本構造を有する。著者は、最近単離・構造決定された基本骨格が異なる *avenaol* の特異な構造に興味を抱き、*avenaol*の全合成とブテノリド部の立体選択的構築法の開発に取り組むことで、次に示す3つの研究成果を挙げ、天然物化学および植物化学の研究分野に大きく貢献した。

(1) *avenaol*の構造上の特徴である3つの置換基の主鎖が全て同一面方向にあるシクロプロパン (全シス置換シクロプロパン) の一般合成法 (アレノジアゾケトンの分子内シクロプロパン化、Ir触媒を用いた三置換オレフィンのジアステレオ選択的異性化、ジオールの分子内S_N1型エーテル化反応) を確立し、*avenaol* の世界初のラセミ全合成を達成した。

(2) より汎用的かつ直接的な全シス置換シクロプロパン構築法として、(i) シクロプロパンカルボキシアミドの*i*Pr₂NMgBuを用いた立体選択的β位メタル化、(ii) アルキル亜鉛化合物への変換 (ZnCl₂)、(iii) パラジウム触媒 (Pd(OAc)₂/XPhos or [Pd(μ-I)PtBu₃]₂) を用いたクロスカップリング反応から成る新規合成法を確立した。

(3) ブテノリドの2'位アセタールの立体は、S配置よりも天然型のR配置の方が強い発芽刺激活性を示すため、この不斉炭素の信頼度の高い立体制御法が求められている。著者は、独自で開発した新規チオウレア・第四級アンモニウム塩触媒存在下、ラセミのクロロブテノリドとキラルなエノールとのジアステレオ選択的なO-アルキル化反応により、代表的な人工SL (GR24) を収率99%、ジアステレオ選択性92:8で合成した。さらに、本反応をラセミ体エノールにも適用することで、光学活性な(+)-*avenaol* (81:19 er) の初の全合成に成功した。

よって、本論文は博士 (薬科学) の学位論文として価値あるものと認める。また、平成31年2月22日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。