

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

## 主論文の要旨

論文題目 生物活性テルペノイドの合成研究

氏名 平田 裕嗣

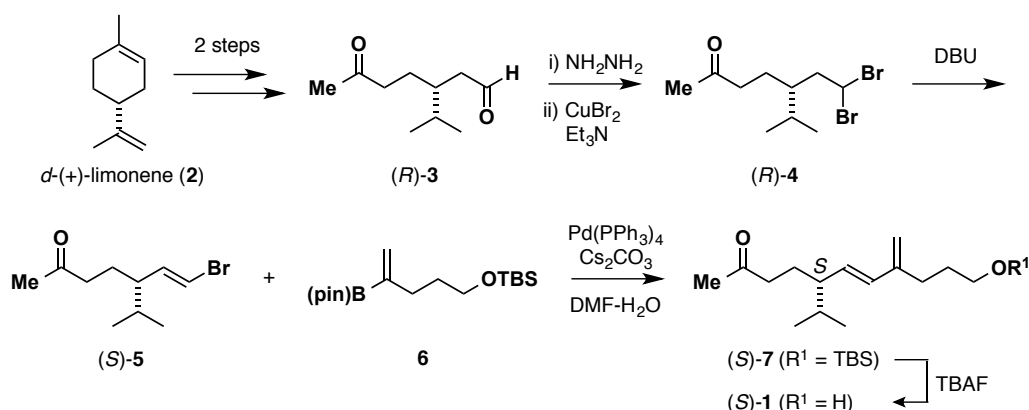
## 論文内容の要旨

本論文は、生物活性テルペノイドである FARI および brachialactone の合成研究について述べたものであり、二部から成る。

### 第一部「*Fusarium* 菌の無性生殖の誘導物質 FARI の化学合成研究」

植物病原菌、毒素生産菌として知られる *Fusarium* 菌の繁殖の制御は、農業・衛生学的上重要な課題だが、これまで無性生殖に関わるシグナル分子は未解明であった。*Fusarium* asexual reproduction inducer (FARI, **1**)は、2018年に共同研究者の Qi らによって *Fusarium* 菌の培養液から分生子形成の誘導物質として単離・構造決定されたセスキテルペンである (**Scheme 1**)。しかし、微量天然物であるために絶対立体配置が未決定であり、その化学生物学的研究も困難であった。そこで本研究では、**1** の両鏡像体を合成し、その提出構造が活性本体であることの確認と絶対立体配置の決定、化合物の量的供給を目的とした。

まず、高い光学純度の両鏡像体が市販されている limonene (**2**) を出発原料とする **1** の収束的合成法を開発した (**Scheme 1**)。すなわち、*d*-(+)-limonene (**2**)から文献公知の方法で導いた(*R*)-**3** に対し、CuBr<sub>2</sub>を臭素源とするジブロモ化と DBUによる(*R*)-**4**の脱臭化水素化によって(*S*)-**5**を得た。次いで、**6**との Suzuki-Miyaura couplingによって(*S*)-**7**としたのち、TBAFによる TBS 基の脱保護を経て(*S*)-**1**の全合成を達成した。また、(*R*)-**1**も同様の手法で *l*-(-)-**2**から合成した。両鏡像体を生物活性評価に供した結果、(*S*)-**1**のみが分生子形成を誘導したことから、天然 FARIの絶対立体配置が *S*配置であると決定した。さらに、重水素標識体である(*S*)-**1**-*d*<sub>2</sub>を合成し、LC-MSによる微量定量分析を可能にし、FARIが *Fusarium* 菌における普遍的な内因性物質であることが確認された。

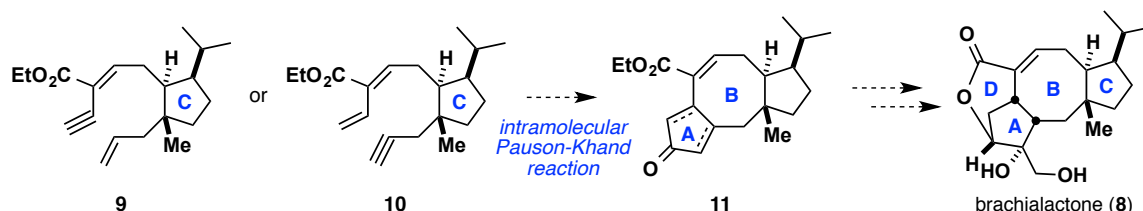


**Scheme 1. Total synthesis of (S)-FARI (1)**

## 第二部「硝化作用の抑制物質ブラキアラクトンの化学合成研究」

近代農業では、大量の窒素肥料の使用によって硝化細菌の過剰な硝化作用が進行し、これに伴う環境への影響が懸念されている。環境問題の例として、硝化作用と同時に副生する亜酸化窒素による地球温暖化、硝酸による土壌の酸性化、地下水汚染が挙げられる。Brachialactone (**8**)は、2009年に国際農林水産業研究センターの Subbarao らのグループによって、牧草 *Brachiaria humidicola* の根の浸出液から硝化作用の抑制効果を示す成分として単離・構造決定された fusicoccane 型ジテルペンである (**Scheme 2**)。本研究では、複雑な三次元構造と高度に酸素官能基化された化学構造を有し、魅力的な生物活性を示す **8** に含まれる 8 員環の新規骨格構築法の開発を目的とした。

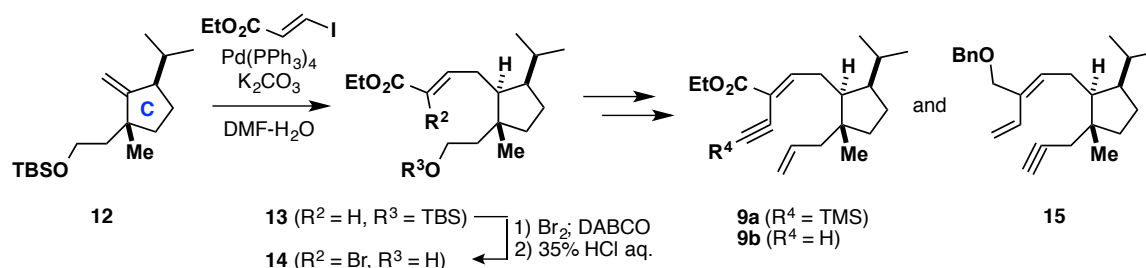
Brachialactone (**8**)を合成する上で最大の課題は、8 員環 (B 環) の構築にある。過去に報告された 5-8-5 型テルペノイドの全合成の多くが、A、C 環からなる前駆体の B 環形成を採用している。我々は、遷移金属触媒による反応点の近接効果が期待でき、且つ A、B 環を一挙に構築可能な分子内 Pauson-Khand 反応を鍵とする合成計画を立案した (**Scheme 2**)。すなわち、環化前駆体として enyne **9** または diene-yne **10** を設計し、この分子内 Pauson-Khand 反応によって三環性化合物 **11** に導き、**8** を全合成する計画である。



**Scheme 2. Synthetic plan of brachialactone (8)**

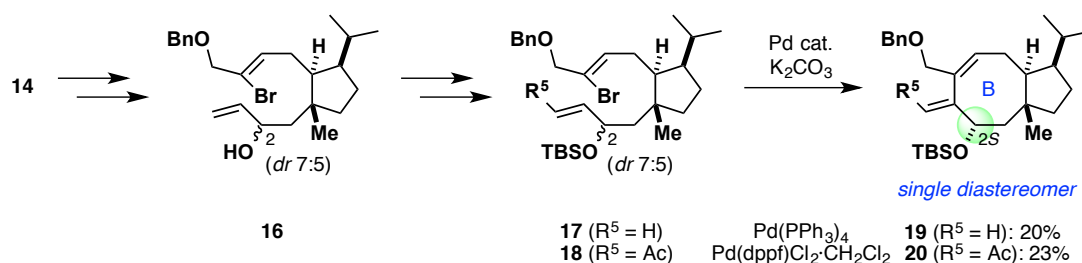
まず、文献公知の *exo*-olefin **12** に対し、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を触媒に用いた ethyl β-iodoacrylate との *B*-Suzuki-Miyaura coupling によって、ester **13** を単一のジアステレオマーとして得た (**Scheme 3**)。次いで、二重結合の臭素化と DABCO による脱臭化水素化を one-pot で行い、増炭反応の足掛かりとなる (*Z*)-alkenyl bromide **14** とした。さらに数工程をか

けて所望の環化前駆体 **9a**、**9b** および **15** に導き、遷移金属触媒 (Co, Mo, Rh, Pd) を用いた分子内 Pauson-Khand 反応を試みたが、期待した 5-8-5 の三環性化合物は得られなかった。



**Scheme 3. Syntheses of the precursors for intramolecular Pauson-Khand reaction**

そこで、分子内 Mizoroki-Heck 反応を鍵反応とする別の B 環構築法を検討した (Scheme 4)。中間体 **14** から allylic alcohol **16** に導いたのち、水酸基の TBS 化によって TBS ether **17**、methyl vinyl ketone との cross metathesis を含む二工程で ketone **18** をそれぞれ合成し、これら環化前駆体の分子内 Mizoroki-Heck 反応を検討した。ジアステレオマー混合物の **17** に対し、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在下、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  触媒を作用させることで、B 環の環化が進行した **19** を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。また、**18** に対して  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  を作用させることで、同様に環化生成物 **20** を単一のジアステレオマーとして得た。これら生成物の二次元 NMR スペクトルの解析から、C2 位が *S* 配置であると決定した。さらに、別途調製した (2*S*)-**17** の分子内 Mizoroki-Heck 反応によって **19** が得られることを確認した。以上から、C2 位の立体配置が分子内 Mizoroki-Heck 反応の成否を決めており、前駆体設計における重要な知見を得ることができた。



**Scheme 4. Construction of the B ring of brachialactone (8) by intramolecular Mizoroki-Heck reaction**