

論文審査の結果の要旨

光学活性ジベレリンA₃の合成研究、クロム酸を触媒とした
第三級アリルアルコールの酸化的転位反応の発見と応用

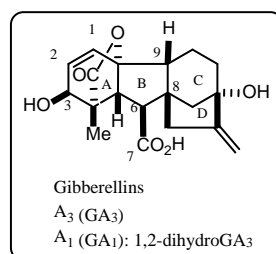
Synthetic Studies on Optically Active Gibberellin A₃

Discovery and Application of Chromic Acid Catalyzed

Oxidative Rearrangement of Tertiary Allylic Alcohols

論文提出者 松永 和磨 (Matsunaga, Kazuma)

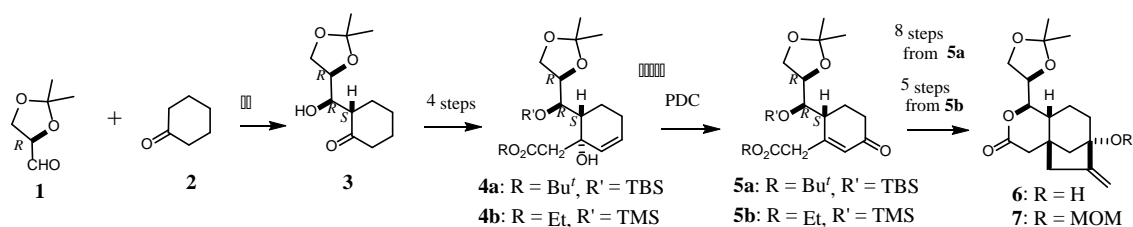
イネの馬鹿苗病菌から見出されたジベレリン類は強力な植物生長促進作用を有する一群のジテルペン植物ホルモンであり、麦芽の製造や種なしブドウの生産などに利用されている。本系天然物はオーキシシンと並び最も長い歴史を持つ植物ホルモンであり、その発見から現在に至るまでの様々な研究過程において我が国の研究者が果たした功績は極めて大きい。しかし、ジベレリン類の生物活性発現のメカニズムはいまだ不明な点も多い。さて、ジベレリン類は6/5/6/5員環からなる特異な炭素基本骨格に、γ-ラクトンをはじめとするいくつかの官能基と連続するキラル中心がコンパクトに組み込まれており、有機合成化学者にとって現在においても魅力ある合成標的のひとつである。



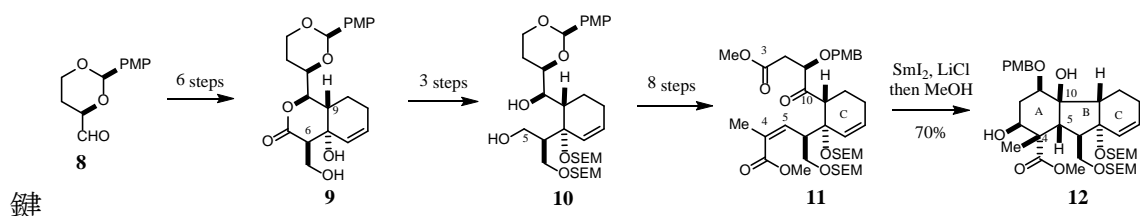
このような背景のもと、本研究は他のジベレリン類に比べて合成困難と考えられるジベレリンA₃（以下、GA₃と略記する）を標的分子に設定し、全合成とその研究

過程で提供される新規反応の開発の場を有効に活用し、有機合成化学の発展に寄与する独創性や新規性の高い知見を提供する目的で行われたものである。

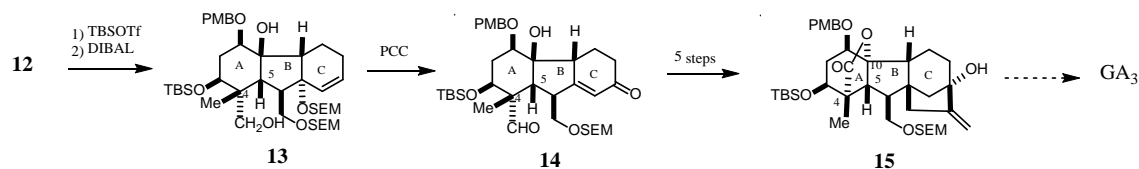
GA₃の全合成は、最近、長岡らが開発した鎖状ケト不飽和エステルのSmI₂を用いた分子内連続環化反応による三環系γ-ラクトンの新規構築法を鍵段階とするGA₁のラセミ体合成を基軸として展開された。まず、L-プロリン存在下、光学活性アルデヒド**1**とシクロヘキサノン**2**を縮合させて得られるβ-ヒドロキシケトン**3**から**4a**、**5a**を経て**6**への既知変換経路において、**4a**を**4b**に替えることにより工程短縮が可能となり、収率改善に成功した。また、毒性が高い六価クロム酸を過剰量使用する第三級アリルアルコール**4**からエノン**5**への酸化的転位反応を再検討し、一般性に優れた触媒反応の開発につなげた。さらに、**5b**から5工程で合成鍵中間体**7**(R = MOM)への誘導に成功し、GA₃のCD環部の構築を達成した。しかしながら、ラクトン**7**のα炭素にヒドロキシメチル基を導入後、還元的にラクトン環を開いて、ジオールへ変換することはできなかった。



ここまでの合成研究からGA₃の全合成を達成するには、AB環部を構築する必要があるという考察のもと、新たな合成経路を立案した。この経路における鍵段階はSmI₂を用いた連続環化反応によるAB環部の構築であり、本反応における適切な基質の設計が必須である。そこで**8**とシクロヘキサノン**2**の縮合によりGA₃の9位キラル中心を構築後、さらに5工程でラクトン**9**に導き、6位炭素鎖の伸張、水酸基の保護、ラクトンのヒドリド還元によりジオール**10**を得た。次に、**10**の5位水酸基を選択的にアルデヒドに変換後、HWE反応でA環の構築に必要な炭素鎖の導入、続く5工程で環化前駆体**11**を立体選択的に合成した。



段階である **11** に対する SmI_2 を用いた環化反応は、添加剤として LiCl を用いると還元的環化に続く Dieckmann 縮合が進行し、メタノールを加えると **12** (10 位水酸基は β -配置) を収率 70% で与えた。三環系化合物 **12** の 3 位水酸基を保護、エステルの DIBAL 還元により得た **13** の PCC 酸化では C 環部の酸化的転位反応を伴い不飽和ケトアルデヒド **14** が得られ、10 位の立体反転を伴うラクトン化、不飽和ケトンに対するアレンの光環化によるシクロブタン形成を経て **15** に導いた。



以上、 GA_3 の全合成研究を展開し、その過程でクロム酸触媒第三級アリルアルコールの酸化的転位反応を開発した。また、 SmI_2 を用いた還元的連続環化反応が複雑な生物活性化合物の効率的な骨格合成手段であることを明らかにした。 GA_3 の合成は未完成であるものの、本研究成果は、有機合成化学の発展に寄与する優れた情報を発信するものであり、十分に博士(薬科学)の学位に値するものであると認める。

平成 28 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

齋藤 直樹 印

副査 明治薬科大学 教授

高波 利克 印

副査 明治薬科大学 教授

齋藤 望 印