博士（理　学）　福　﨑　剛　広

学位論文題名

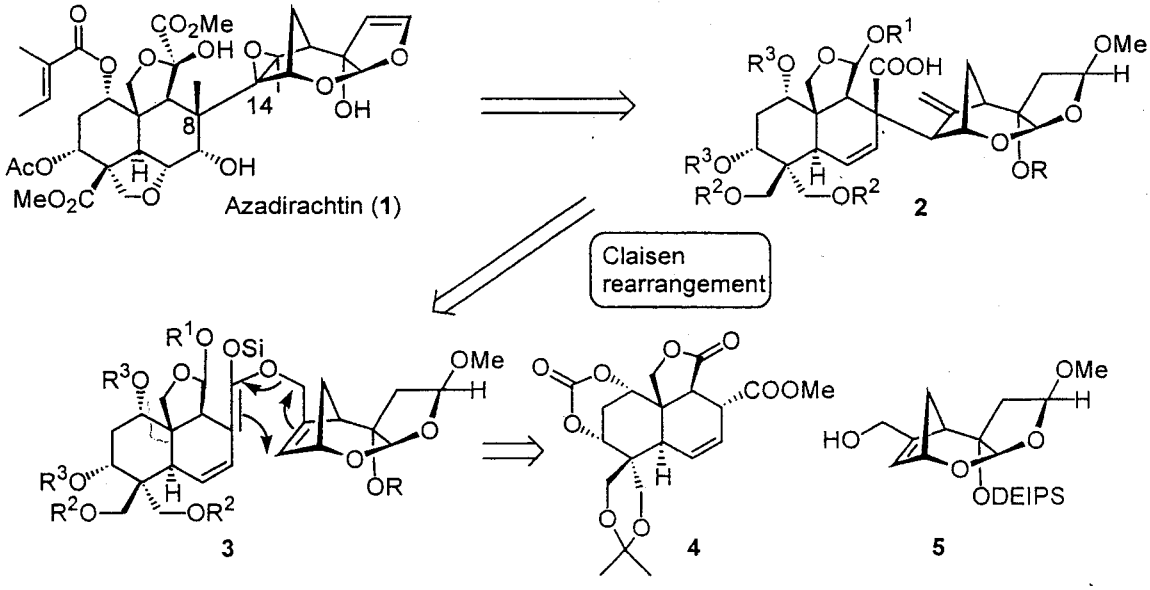
Synthetic Studies on Azadirachtin by Means of Chelate-Controlled Claisen Rearrangement

（キレーション制御クライゼン転位反応を用いたアザジラクチンの合成研究）

学位論文内容の要旨

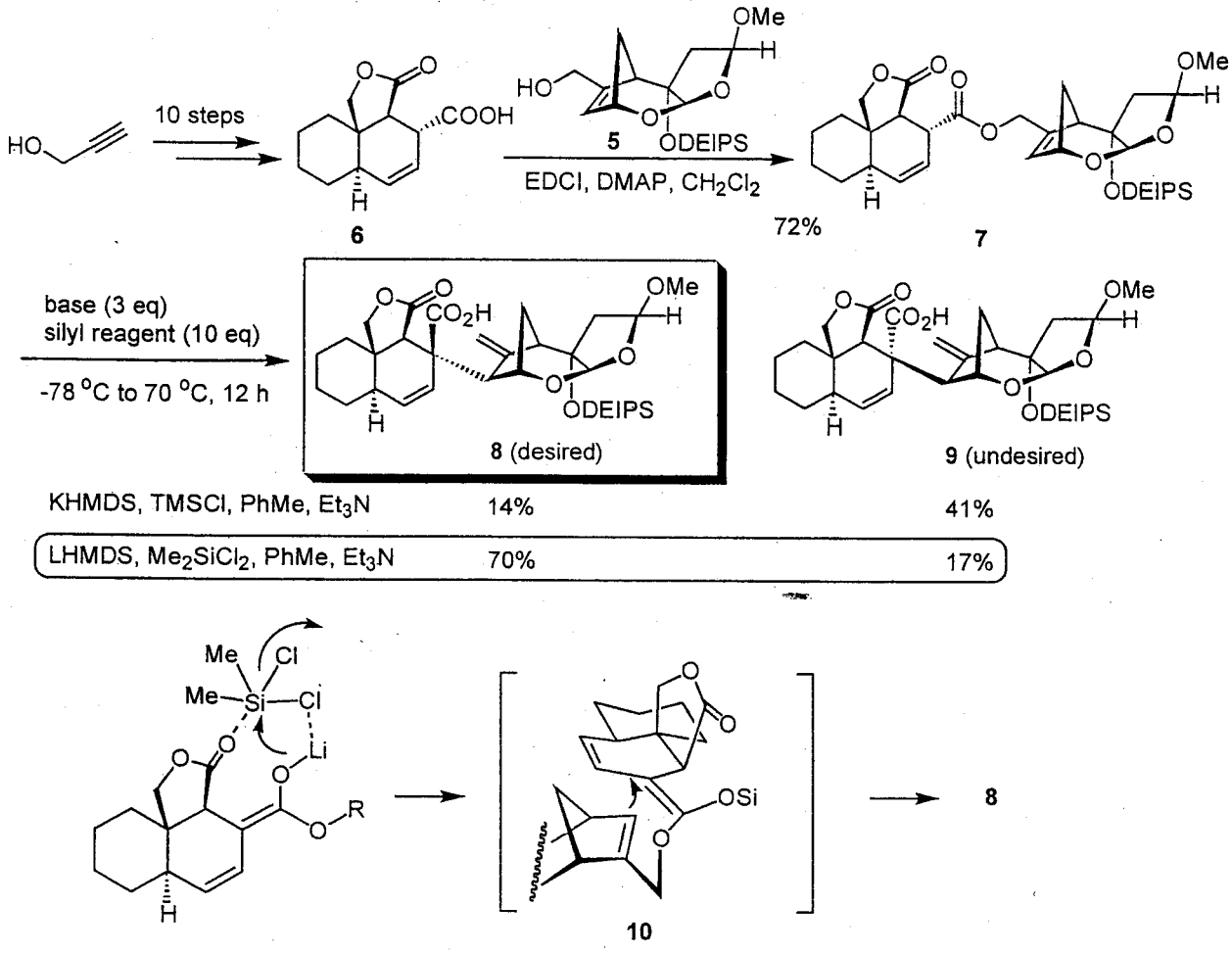
アザジラクチン（1）は、熱帯植物インドセンダンより得られるトリテルペノイドであり、昆虫の植物摂取を強力に阻害することによりそれらを死に至らしめる。人畜に全く無害であり残留性も低いことから新世代の農薬として大いに注目されている化合物である。また有機合成化学上の観点から見て、1 はその骨格中に連続した 16 個もの不斉炭素と多数の性質の異なる酸素官能基を有する絶好のターゲットと言える。その極めて特異で複雑な構造は世界中の多くの研究者を魅了し、数々の研究グループによって合成研究が展開されているが、未だに全合成例は皆無である。

申請者は 1 の全合成を目指し、その合成戦略としてデカリン部位と三環性ジヒドロフラン部位の 2 つの構成部位を独立して合成した後、双方を Claisen 転位反応によって立体選択的に結合することを計画した。4 に相当する化合物はこれまでに共同研究者によって合成され、さらに官能基変換に関する研究が行われている。また 5 については申請者が効率的な合成に成功している。

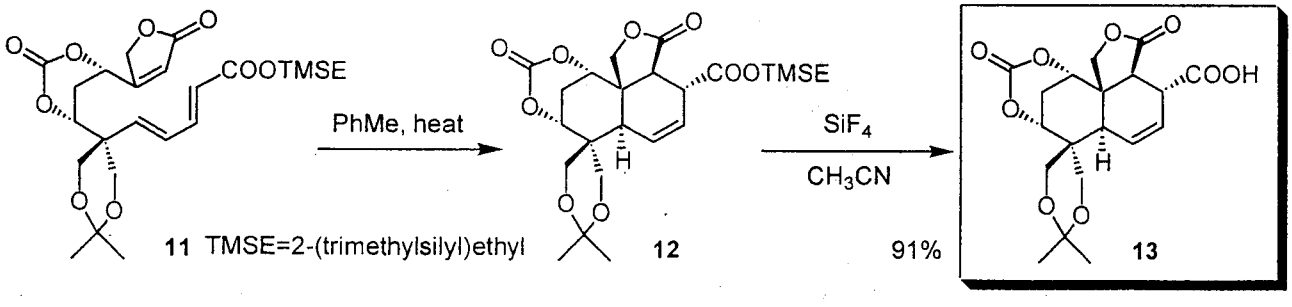


申請者は、本合成計画の最大の鍵反応である Claisen 転位反応について綿密な検討を行った。すなわち、プロパルギルアルコールから 10 段階で光学活性なデカリンカルボン酸 6 を合成し、これと 5 をカップリングして転位前駆体 7 を得た。7 の転位反応は、KHMDS、TMSCl の条件では望まない 9 を優先する結果となったが、溶媒、試薬及び条件等の詳細な検討を行ったところ、トルエン溶媒中 LHMDS と Me_2SiCl_2 を用いることにより、望みの転位生成物 8 を優先して得ることができた。これは、リチウムエノレートにおけるキレーション効果により(Z)-シリルケテンアセタール中間体 10 が選

択的に生成する為であると考えている。



7 をはじめとする様々な基質での Claisen 転位反応の検討結果から、反応の進行には引き抜かれるエステルのα水素がアリル位に位置すると効果的であることが分かった。しかしながら、デカリン化合物 **4** の加水分解は種々の条件において二重結合の異性化を伴うため、これまで転位反応への応用が不可能であった。そこで申請者は、マロン酸ジエチルから 18 段階で得られた **11** を用いて Diels-Alder 反応を行い、得られた環化体 **12** を SiF_4 により処理したところ、二重結合の異性化なく望むカルボン酸 **13** が収率良く得られることを見出した。これにより、基質合成及び Claisen 転位反応の二つの問題が解決され、アザジラクチン全合成への道が拓かれた。



学位論文審査の要旨

主　査　　教　授　　鈴　木　孝　紀

副　査　　教　授　　辻　　孝

副　査　　教　授　　宮　下　正　昭

副　査　　教　授　　澤　村　正　也

副　査　　助教授　　藤　原　憲　秀

学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies on Azadirachtin by Means of Chelate-Controlled Claisen Rearrangement

（キレーション制御クライゼン転位反応を用いたアザジラクチンの合成研究）

表題化合物のアザジラクチンは、インドセンダンから得られる強力な昆虫摂食阻害物質である。最終的に昆虫を死に至らしめるものの人畜には全く無害であるために、夢の農薬として注目されている。現在世界中でいくつかのグループが、高度に酸素官能基化された表題トリテルペンの全合成を目指した研究を行っているが、その複雑な構造のため、未だにその成功例はない。

このような背景のもと本論文では、キレーション制御クライゼン転位を鍵反応とした合成研究を展開した。この物質は２つの多環状骨格が単結合で連結された構造を有していることから、まず左右２つのパートに分割し、それぞれのセグメントを合成した後に連結することを立案した。初めに、右パートの三環性ジヒドロフラン骨格の構築を、シクロペンタジエンとアクリル酸誘導体との不斉 Diels-Alder 反応から開始し、２１段階２５％収率という非常に効率の良い不斉合成を達成した。次いで、モデル化合物を用いて、最も困難と考えられる左右セグメントの連結法に、クライゼン転位反応が利用できることを明らかにした。この時、転位によって生じる新たな不斉中心の立体化学が、反応条件に大きく依存することを見いだし、リチウムエノレートの関与したキレート型遷移状態構造の寄与により、天然型の立体配置を持つ化合物を得ることに成功した。更に、左パートであるデカリン骨格に、すべての酸素官能基と適切な連結基が導入された物質を合成し、実際に転位反応が進行するという実験結果を得た。本論文の内容は、アザジラクチン全合成への道を拓くと共に、有機合成化学分野の発展に貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。