

有機合成化学を基盤とする ストリゴラクトン研究

滝川 浩郷*

Studies on Strigolactone Based on Synthetic Organic Chemistry

Hirosato Takikawa*

In the field of plant science, strigolactones (SLs) are one of the groups of compounds that have received the most attention in recent years. The first SL, strigol, was introduced to the world of natural product chemistry in 1966. For the next 40 years, SLs have been recognized as seed germination stimulants for root parasitic weeds. However, this situation has changed drastically in the past 15 years, as SLs were reported to be signaling substances in arbuscular mycorrhizal symbiosis in 2005 and a new class of plant hormones regulating shoot branching in 2008. Since then, attention to SL has increased dramatically, and SL-related research has been progressing rapidly. However, while there are many review articles written from the perspective of plant science, there are very few written from the perspective of synthetic organic chemistry. Therefore, in this paper, I would like to review the history of SL research and introduce SL research from the viewpoint of synthetic organic chemistry, focusing on my own research. In addition to the synthetic studies on natural SLs, the application of artificial SL analogs for the control of root parasitic weeds and attempts to help elucidate the biosynthetic pathway of SLs are also presented.

Key words: strigolactone, natural product synthesis, germination stimulant, rhizosphere semiochemical, phytohormone, suicidal germination, biosynthetic pathway

はじめに

植物科学の領域で、近年、最も注目を集めている化合物群の一つがストリゴラクトン(以下 SL)である。筆者は、2006年、本誌に投稿させていただいた総合論文のイントロで SL に言及しているが¹⁾、自身の研究が開始間もない頃であったため、その内容には触れていない。奇しくも 2006 年は SL を取り巻く環境が激変し始めた時期にあたり、その後の SL 関連諸研究は長足の進歩を遂げた。これらの点を踏まえ、まずは SL 研究の歴史を紐解いてみたい。

Striga 属や *Orobanch* 属の根寄生雑草の種子は、宿主植物の根から分泌される化学物質を感知して初めて発芽に至ることが以前より知られていた。これは極めて巧妙な生存戦略である。根寄生雑草の種子発芽を刺激する化学信号物質としてワタから strigol(最初の SL)が単離されたのは 1966 年であり²⁾、その後、根寄生雑草種子に対する発芽刺激作用をもち、かつ基本構造を一にする

化合物群が SL と総称されるようになった³⁾。根寄生雑草は宿主作物に寄生し養水分を奪って生育するため、世界各地で農業生産を阻害している。とりわけ被害が深刻なのがアフリカの半乾燥地域であり、*Striga* による被害総額は年間 1 兆円以上と見積もられている。根寄生雑草は膨大な数の極微細な種子を生産・飛散させるが、その種子は土壤中で数十年にわたって休眠できるため、ひとたび農地に侵入されるとその駆除・拡散防止は極めて困難である。Strigol の単離から約 40 年間、SL はこの厄介極まりない根寄生雑草を防除する観点から注目されてきた。詳細は後述するが、SL(あるいはそのアナログ)を用いて人為的に種子発芽を制御することによって根寄生雑草の防除が可能と考えられてきたからである⁴⁾。

一方、自然界における SL の存在意義には大きな疑問があった。「何故、宿主植物は自分自身の生存を脅かす化学信号物質を土壤中に放出するのか?」という疑問である。2005 年、5-deoxystigol(以下 5DS)がアーバスキュラー菌根菌との共生シグナル物質であることが報告されたことにより⁵⁾、その謎は解けたと言えよう。つまり、植物と共生菌との間の化学物質を介した交信を根寄生雑草が傍受していたというわけだ。今日の SL 研究の隆盛をさらに決定的にしたのは、2008 年、SL が植物の枝分かれを制御するホルモンであるとの報告である⁶⁾。

* 東京大学大学院農学生命科学研究科(113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1)

* Department of Applied Biological Chemistry, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo (1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657)

SLに極めて本質的な植物生理学的意義が付与されたため、これ以降、SLは植物科学の領域で最も注目される化合物群に大出世し、関連研究も飛躍的に進展した。その例を挙げると、SL合成は長年にわたりほぼ完全に黒い箱の中にあったが、2010年以降その解明が進み、 β -カロテンからカーラクトン(以下CL)、カーラクトン酸(以下CLA)を経て生合成されることが明らかになった⁷⁾。また、SL類の構造多様性が認知され、今日では、典型的SLと非典型的SLに大別されるようになっていく(図1)。

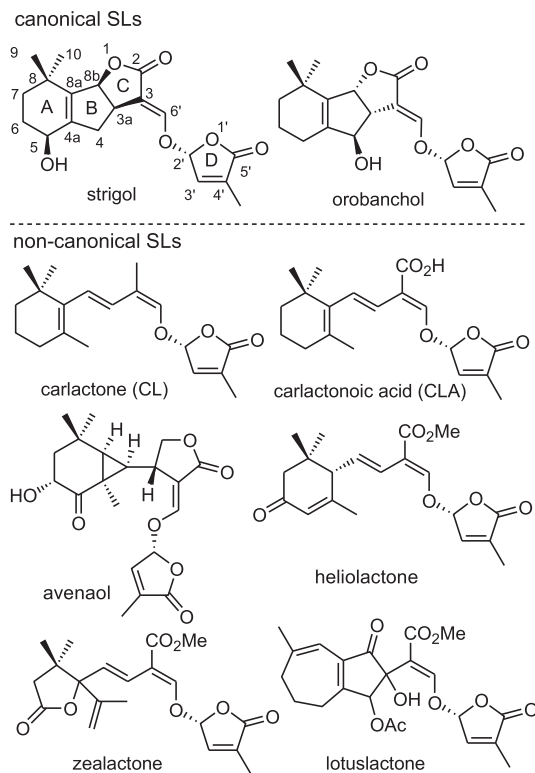
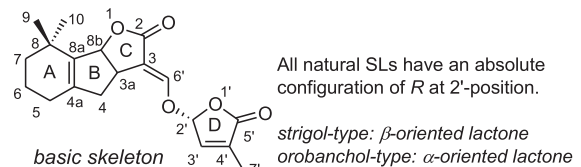


Fig. 1 Structures of SLs.

植物科学の領域ではSL関連諸研究が加速度的に進展中であり、それに伴い総説等も多数公表されているが⁸⁾、筆者の知る限り、有機合成化学の視点からSL研究を概説した総説等はわずかである⁹⁾。ただし、SL研究の歴史を振り返ると、有機合成化学の果たしてきた役割は決して小さくない。例えば、初期のSL研究における最大の障壁は天然物の希少性であったため、その打破には化学合成によるサンプル供給が必須であった¹⁰⁾。また、根寄生雑草防除への試みにはSLアナログの設計・合成が必要不可欠と考えられてきた⁴⁾。そして、SLには天然物合成の標的分子としての魅力もある程度あった。本稿では、有機合成化学の視点からSL研究を紹介させていただくが、主として筆者が直接かかわった研究を紹介させていただくことをご了解いただきたい。

1. 典型的SLの合成研究

Strigolなどの古くから知られていたSLは今日で言うところの典型的SLであるため、当然ながら、天然物合成の歴史もここから始まった。典型的SLはABC環と呼ばれる三環性ラクトンとD環と呼ばれるブテノリドがエノールエーテル結合を介して連結しており、この基本骨格上に酸素官能基が配置されることによって構造多様性が確保されている(図2)。典型的SLの基本骨格構築には、常法と言っても過言ではない方法論が確立している。すなわち、A環に相当する6員環化合物を出発原料として用意し、Nazarov環化などによってB環部5員環を形成した後、2炭素増炭を経てC環ラクトン部分を構築し三環性ラクトンとするのが一般的である。また、得られた三環性ラクトンに対してホルミル化とエノールエーテル化によりD環部を導入するのが定石である⁹⁾。特定の標的分子を化学合成する際には、酸素官能基を望む位置に配置することおよび絶対・相対立体配置の制御が主たる課題となるが、以下に示す私自身の合成もこの常法の範疇にあると言える。このように書くと典型的SLの合成研究が退屈だと思われかねないが、非常に幸いなことに、私がSL合成研究を開始した頃はSLの構造多様性が認識され始めた時期であり、前例のない特異な構造を有する新規SLの単離が相次いで報告されていた。



strigol: 5 β -OH, strigol-type
 orobanchol: 4 β -OH, orobanchol-type
 alectrol: 4 β -OAc, orobanchol-type
 sorgomol: 9-OH, strigol-type
 7-oxoorobanchol: 7-oxo, 4 β -OH, orobanchol-type, etc.

Typical synthetic strategy

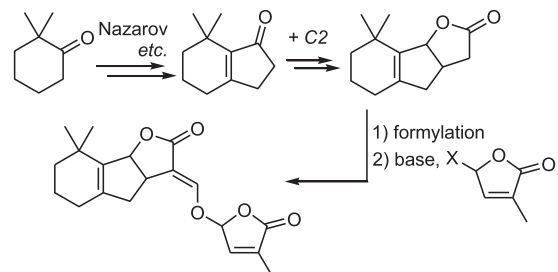
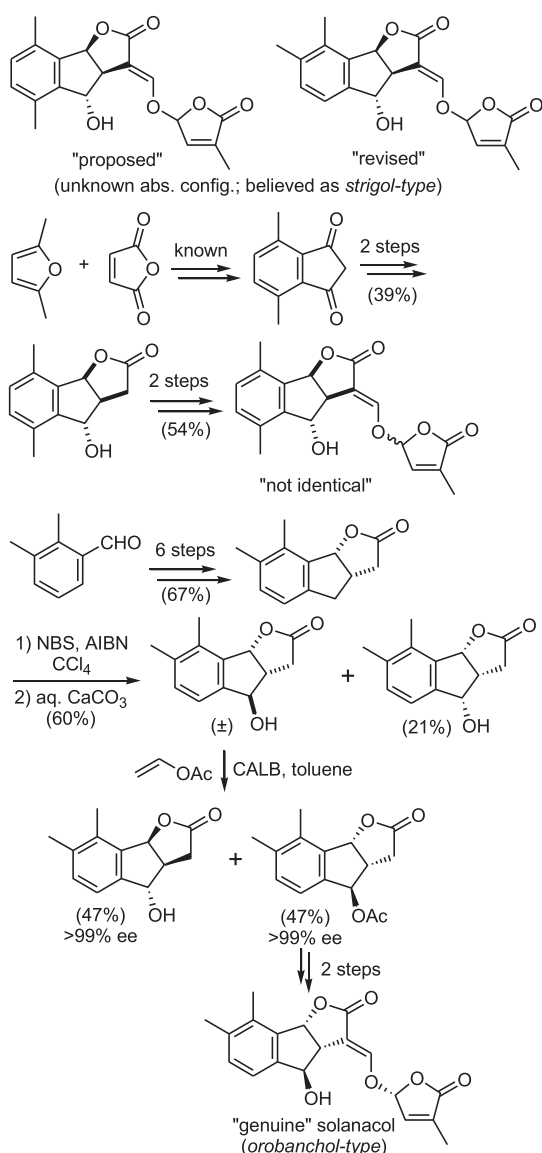


Fig. 2 Structural overview of canonical SL and typical synthetic strategy for it.

1.1 Solanacolの合成

タバコから単離された solanacol は、A環がベンゼン環であるという特異かつ前例のない構造を有してい

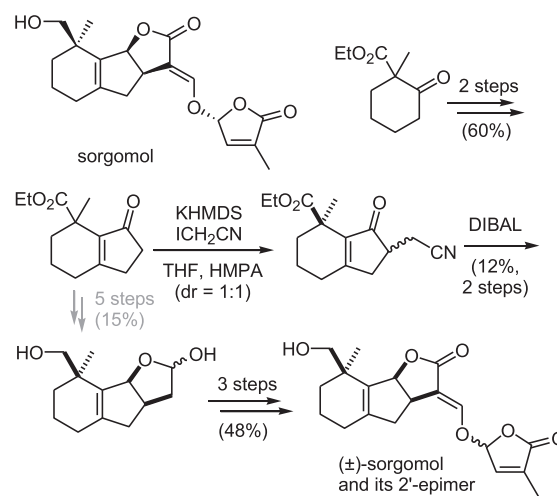
た¹¹⁾。我々は, solanacol の提唱構造に潜む疑似対称性に着目し, そのラセミ体合成を達成した¹²⁾。その結果, 提唱構造の誤りを指摘し, 真の構造を世に示すことができた(スキーム 1)。残念ながら, 真の構造の合成とその絶対構造確定は他の研究グループに譲ったが¹³⁾, Nazarov 環化, 4 位への水酸基導入, その水酸基を足掛かりとする酵素分割を利用し, 真の構造の光学活性体合成を完了した¹⁴⁾。なお, この研究が進行している時点では典型的 SL 類の C 環ラクトンは, すべからく β 配向 (strigol 型) であると考えられていたが, solanacol は α 配向 (orobanchol 型) であることが示された¹³⁾。今日では strigol 型と orobanchol 型の両者が存在していることが広く認知されている¹⁵⁾。



1.2 Sorgomol の合成

ソルガムから単離された sorgomol も前例のない構造を有しており, 9 位が水酸化されていた¹⁶⁾。我々は, A

環部に相当する出発原料としてスキーム 2 中に示したケトエステルを選択し, 官能基変換の順序の異なる 2 つの合成経路で BC 環部を構築したが, 本誌では, より短工程の合成経路のみを紹介する。既知の Nazarov 環化を採用して B 環部を構築した後, ヨードアセトニトリルでアルキル化 (dr=1:1) し, ABC 環部に相当する炭素骨格をそろえた。次の DIBAL 還元における官能基選択性の観点から, ニトリル基はエステル基より望ましい。次に DIBAL を用いてケトン・エステル・ニトリルを一挙に還元し, 三環性骨格を有するラクトールを得た。この際, アルキル化の際に生じた望まないジアステレオマーを分離している。なお, 論文発表後の追加検討により 12% であった 2 段階収率は 23% まで向上した (スキーム 2 中にグレー文字で付記したように, 別経路は 5 段階 15% であった)。その後, 常法により, sorgomol のラセミ・ジアステレオマー混合物合成を達成した¹⁷⁾。典型的 SL の 2' 位に関するジアステレオマーは一般的に分離可能であるが, sorgomol は例外的にその分離が困難であった。ただし, 我々は 9 位水酸基にケイ素系保護基を導入すると 2' 位に関するジアステレオマーが分離可能になることを確認している。

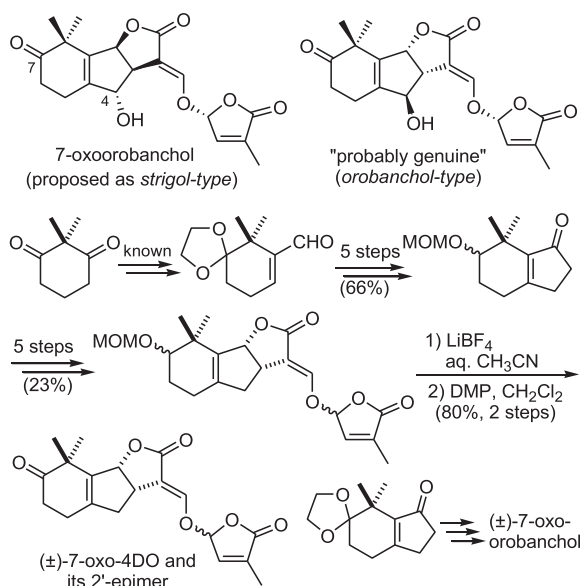


先述のとおり, 典型的 SL の 2' 位に関するジアステレオマーは一般的に分離可能である。したがって, ABC 環部を光学活性体として調製し, D 環部を連結した後, 生じたジアステレオマーを分離するのが定石となっている。もちろん, 相対立体配置を決定する必要が生じ, かつ約半分が非天然物になることが不可避であるため, この問題点を回避するための研究も行われてきたが⁹⁾, 現実的には上述の手順が採用されることが一般的である。その最大の理由は総合効率の重視ということになるのだが, 複数のジアステレオマーを同時に取得することに意味があるとも理解できる。種子発芽刺激活性に限れ

ば、SLにおける立体化学と生物活性の相関はあまり厳密ではないことが一般的だが、驚くべき劇的な差異が生じている事例も報告されているため¹⁸⁾、非天然型ジアステレオマーも調製し構造活性相関を精査することには一定の意義があると言えよう。ちなみに、相対および絶対立体配置の議論にはCDスペクトルの測定・解析が有効である¹⁵⁾。

1.3 7-Oxo-orobancholの合成研究

最初に報告された7位が酸素化された典型的SLは、亜麻から単離された7-oxo-orobancholである¹⁹⁾。我々は、7-oxo-orobancholから4位水酸基を除いた構造簡略モデルの合成に取り組んだ。なお、我々の論文ではこの化合物を7-oxo-5DSと呼称したが²⁰⁾、当時は認知されていなかった4-deoxy-orobanchol(以下4DO)という名称が定着したため、本論文では7-oxo-4DOと表記する。スキーム3に示したように、我々は、2,2-ジメチルシクロヘキサン-1,3-ジオンを出発原料とし、Nazarov環化を用いてB環部を構築した。その後、7位に相当する酸素官能基をメトキシメトキシ基として合成を進め、常法に従いSL基本骨格を完全に構築した。MOM基の脱保護には脆弱なエノールエーテル結合を損なわないことが求められたが、検討の結果LiBF₄を用いる条件を見出し、最終的には穏和な酸化により7-oxo-4DOのラセミ・ジアステレオマー混合物合成を達成した²⁰⁾。この合成経路はメトキシメトキシがエチレンジオキシ基であっても問題なく機能し、4位への水酸基導入も含めて、7-oxo-orobancholのラセミ体合成に適用可能なことを確認している。なお、単離報告時には7-oxo-orobancholはstrigol型であると信じられていたが、現在はorobanchol型であると考えられている。



Scheme 3 Synthesis of 7-oxo-4DO.

典型的SLのなかにはやや基本構造から逸脱気味のものも存在するが(例えば, solanacol¹²⁾や medicaol²¹⁾), 基本骨格上の酸素官能基の位置に限るなら, ある程度網羅的な天然物合成が達成されてきた。なぜか6位が酸素官能基化された天然SLは単離されていないものの, 典型的SL合成に「やりつくされた感」が漂っていたのは事実かもしれない。そこに出現したのが非典型的SLであり, 合成の興味は必然的に典型的から非典型的へと推移していく。

2. 非典型的SLの合成研究

今日, SLは典型的と非典型的に大別され, ABC環からなる三環性ラクトン部分をもつものが典型的とされ, その部分が従来の概念から逸脱するモノを非典型的と呼んでいる。また, 生合成上の重要中間体であるCLやCLAなども非典型的SLとして括られることが一般的である(図1参照)。カラスムギから単離されたavenaolは特徴的かつ複雑な構造を有しているが²²⁾、塚野らによる合成が報告されている²³⁾。また, トウモロコシから単離されたzealactone²⁴⁾に関しても, 吉村らによる合成が報告されている²⁵⁾。

2.1 CLAエステルの簡便合成法の開発

ヒマワリから単離されたheliolactoneは私自身が構造決定に携わった化合物であるが²⁶⁾、avenaolとともに非典型的SLの先駆けとなった化合物である。Heliolactoneはカーラクトン酸メチル(以下MeCLA)のA環部が酸化的に修飾され, 二重結合がカルボニル基と共役する位置に移動した構造を有しているため, CLAエステルの効率的合成法を開発できれば, 自ずとその合成が可能であると考えた。また, 我々が研究を開始した時点でCLAおよびそのエステル類の合成報告は1例のみであり²⁷⁾、それらの効率的合成法開発が求められていた。図3に(±)-MeCLA合成法をまとめたが, 我々は様々な試行錯誤の後, ある効率的合成法の可能性に気付いた。すなわち, 市販アルデヒドに対して, 塩基性条件にてKnoevenagel型縮合を行うと望むジエステルが得られることを発見したのである。このジエステルを部分的に還元しヒドロキシメチレン基にできれば, 常法に従いD環導入が可能となる。なお, 既報のCLA類合成法²⁷⁾では, 一見なんの変哲もないように見えるホルミル化が難しくそこが最大の弱点になっていたが, 我々の合成法ではそのホルミル化を回避できた。しかしながら, 次の部分的還元が極めて厄介であり, 広範かつ詳細な検討を行ったにもかかわらず, エノールエーテル化を含む2段階収率が最高で30%程度にとどまっている。したがって, まだ改良の余地は残されているが, 市販原料からわずか3工程でCLAエステルを合成可能な方法論を確立

できた意義は大きい²⁸⁾。なお、我々の合成法は光学活性体合成に適用困難だが、Dieckmannらによって報告された Stille クロスカップリングを用いた CLA 類合成法は光学活性体合成も可能な優れた方法論であり²⁹⁾、いくつかの非典型的 SL の合成にも採用されている^{25,30)}。

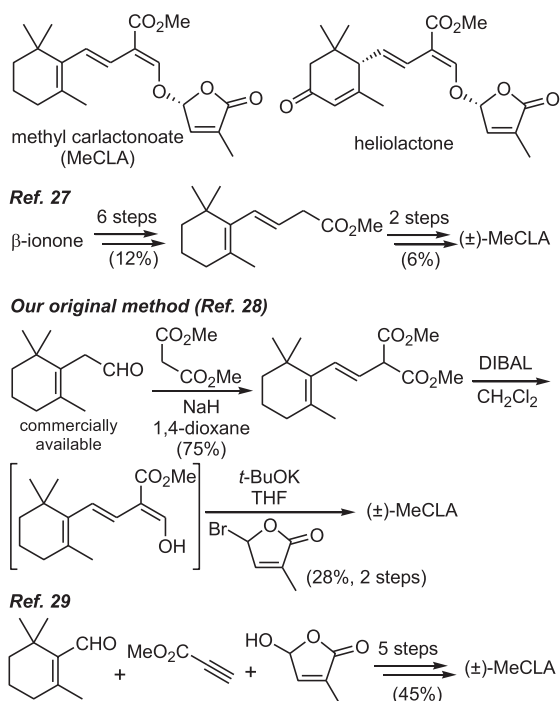


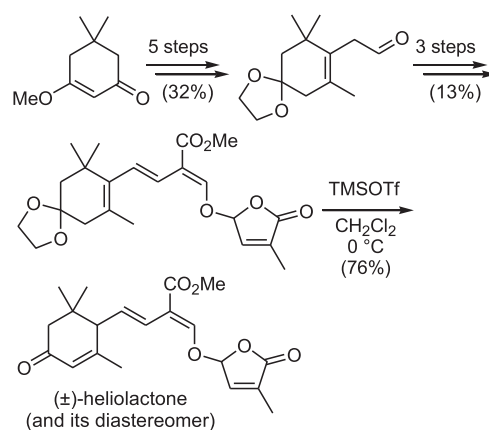
Fig. 3 Syntheses of (±)-MeCLA.

2.2 Heliolactone の合成

続いて、heliolactone の合成に取り組んだ(スキーム 4)。出発原料から 5 工程の変換によって鍵中間体となるアルデヒドを調製し、独自に開発した方法論を用いて heliolactone の基本骨格構築に成功した。最後の脱保護には、脆弱なエノールエーテル結合を損なうことなく二重結合を望む位置に移動させることが求められたが、ルイス酸を用いる条件で望む脱保護と二重結合の移動が進行することを見出し、heliolactone のラセミ・ジアステレオマー混合物合成を完了した³¹⁾。我々に先んじて報告された heliolactone 合成³⁰⁾は Dieckmann らの方法²⁹⁾を基盤とした光学活性体合成である。ちなみに、典型的 SL は 2' 位に関するジアステレオマーが一般的に分離可能であるが、当然のことながら、不斉炭素原子同士が離れている heliolactone などではその分離は困難である。

3. 根寄生雑草防除への応用

SL はそもそも *Striga* 属や *Orobanchae* 属の根寄生雑草種子を発芽させる化学信号物質として単離された化合物群である。この特性を利用した根寄生雑草防除が検討されてきたことには冒頭で言及しているが、その根幹には自殺発芽誘導という概念がある⁴⁾。自殺発芽誘導とは、



Scheme 4 Synthesis of heliolactone.

宿主が存在しない環境下で SL 等の施与により種子を人為的に発芽させて根寄生雑草を枯死に至らしめる概念あるいは防除法を指す。この概念の具現化には人為的に種子を発芽させることが必須であり、SL あるいはそれと同様の機能をもつ化合物が必要となる。しかしながら、天然 SL はいわゆる希少天然物であり、かつその構造が必ずしも合成容易とは言い難いため、構造を簡略化した SL アナログの設計・合成が求められてきた。

3.1 第一世代アナログ

図 4 に初期に開発された人工アナログ(第一世代アナログと呼ばせていただく)の代表例と、2007 年まで信じられてきた SL 活性発現の分子機構仮説を示す³²⁾。GR24^{4b)}はいわゆるポジコンとして今でも世界中で最も汎用されている人工 SL であり、Nijmegen-1^{4c)}は SL 関連研究を長年にわたり牽引してきた Zwanenburg が開発したアナログである。以下に当時広く受け入れられていた構造活性相関に関する重要な知見を要約する。1) ABC 環部に対する構造要求性は低い。2) D 環部は活性発現に必要不可欠である。3) マイケル受容体となり得る部分構造が必要である。

図 4 に示した活性発現の分子機構仮説では、SL 受容体内に存在する求核性残基がマイケル受容体(丸で囲ん

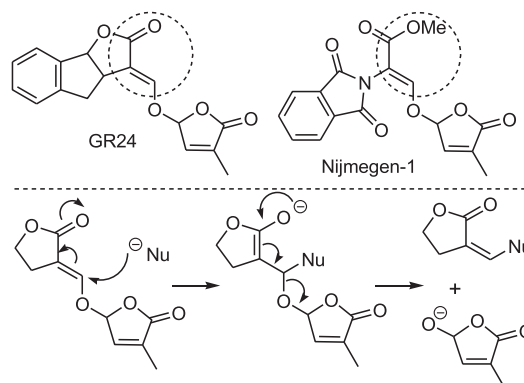


Fig. 4 Structures of 1st generation analogs and the believed molecular mechanism.

だ部位)に付加した後、逆マイケル型の反応を起こしながらD環部が遊離することが重要とされていた。この仮説が正しいとすれば、カルボニル基と共役したエノールエーテル結合が必須であるため、エノールエーテルがもつ潜在的な脆弱性が自殺発芽誘導の実用展開を阻む最大の障壁であると理解されていた。そして、第一世代アナログは実験室レベルでこそ効果を発揮できるが、その脆弱性ゆえに土壌環境中ではその効力を発揮できないと考えられていた。つまり、自殺発芽誘導による根寄生雑草防除を実用化できる可能性は必ずしも高くないと認識されていたのである。

3.2 第二世代アナログ

自殺発芽による根寄生雑草防除は長年「絵に描いた餅」と認識されてきたが、2007年に大きな転機を迎えた。佐々木らによって開発されたimino-GR24等が種子発芽刺激活性を示したからである³³⁾。GR24のエノールエーテル部分の炭素を窒素に置換したimino-GR24はマイケル付加反応を受けられない構造であるため(図5)、マイケル受容体が活性発現に必須であるとの仮説は打破された。これ以降、アナログ設計の自由度が飛躍的に向上したことは言うまでもないが、それと同時にエノールエーテルの呪縛から解放された第二世代アナログには環境中での安定性向上も期待された。一連の流れのなかで、我々はカーバメート構造を有するアナログ類にも十分な種子発芽刺激活性があることを見出した³⁴⁾。そして、T-010と名付けた最も簡単な構造をもつカーバメート型アナログを自殺発芽誘導による根寄生雑草防除実証試験へと用いることとなる。なお、*Orobanch*属は*Striga*属に比べて発芽刺激物質に対する構造要求性が低く、D環部さえ備わっていれば相当に単純な構造でもその種子発芽を誘導できる場合もある。例えば、安息香酸エステル誘導体にも有効な活性があると報告されている³⁵⁾。特筆すべきアナログとして、SPL7と名付けられた極めて強力な活性をもつアナログの作出も報告されている³⁶⁾。

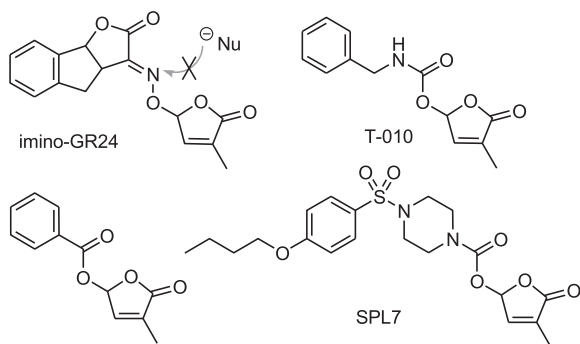


Fig. 5 Structures of 2nd generation analogs.

3.3 実証試験と今後の展望

SLの活性発現機構として広く信じられてきた仮説の

打破と大胆な構造簡略化により創出したT-010の水和剤を用いて、圃場レベルでの自殺発芽誘導実証試験を行った。詳細は割愛するが、T-010水和剤は*Striga hermonthica*の生育を抑制しソルガムの収穫を回復させることに成功した³⁷⁾。この実証試験の成功により、1976年の提唱から40年以上の歳月を経て、自殺発芽誘導という概念が「絵に描いた餅」ではなく実践可能であることが証明された。自殺発芽誘導による雑草防除が社会実装されるにはまだ長い道のりが残されているが、我々の研究がその突破口となったとすればこの上ない幸せである³⁸⁾。

人工SLアナログの分子設計の観点から言うと、D環部の構造を大幅に改変したアナログはすべて活性を失うことが知られている。後述するように、D環部はSL生合成の非常に早い段階で形成され、かつ天然物群の中で唯一構造的揺らぎが報告されていない部分である。すなわち、根寄生雑草種子はSLの最も本質的な部分構造を認識していると理解でき、それが活性発現におけるD環の必須性の根幹であると思われる。したがって、高い活性を維持したD環構造改変アナログの創出が可能か否かには分子設計の観点から興味もたれる。

4. 生合成経路の解明に資する

「はじめに」で言及したが、SL生合成は2010年頃まで完全に黒い箱の中にあつた。その後、SLの植物生理学的意義が認識されたことをきっかけに研究が急速に進展し、生合成経路の概要が明らかになってきた(図6)。ただし、わずか5年前の時点で疑問の余地なく明らかだったのは、 β -カロテンからCLそしてCLAを経由してSL

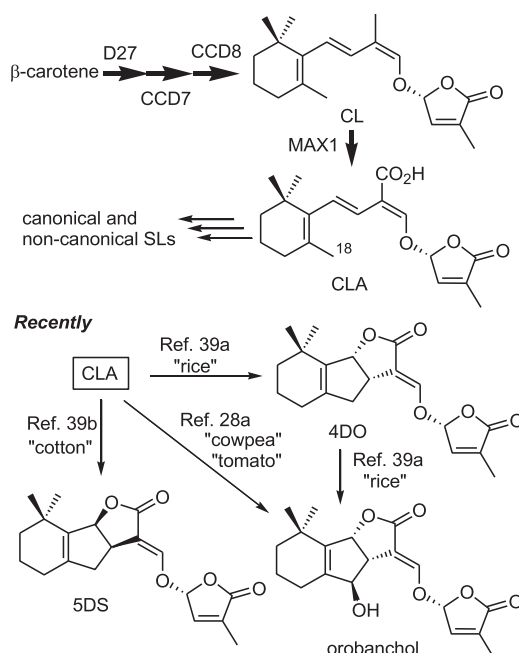


Fig. 6 Biosynthesis of SLs.

類全般が生合成されることである⁷⁾。最近になってようやくそこから先がわかり始め、P450によるCLAの18位酸化が引き金となりBC環部が構築されることを示す研究成果が報告されるようになってきた^{28a,39)}。これらの成果は天然物化学における古典的手法である代謝実験によるものだが、得られた実験化学的事実はSL生合成の全貌を解明するうえで貴重な知見の集積となり得るであろう。ちなみに、我々が合成・供給したCLA類も多少は役に立っているようで、以下は共同研究によって明らかになったSL生合成に関する新規知見の例である。1) トマトやササゲはCLAを直接的にorobancholへと変換する^{28a)}。2) 綿はCLAを5DSへと導く^{39b)}。3) ヒマワリはMeCLAをheliolactoneへと変換する^{28b)}。

SL生合成の全貌が徐々に明らかになりつつあるなか、未だもって黒い箱の中にとどまっているのがBC環形成の過程である。誤解を恐れずに言うならばBC環の形成過程は全くわかっておらず、以下に例を示すように、BC環形成にまつわる謎は尽きない。1) CLAの18位が酸化されることは確実だが、18-hydroxy-CLAは単離されていない。2) B環あるいはC環のみが形成された中間生成物は単離されていない。3) 酸化酵素であるP450がBC環形成も制御しているのか？ 4) Orobanchol生合成には4DOを経由するものとししないものがある。5) 後者は18-oxo-CLAを経由しているのか？ 6) BC環の環化機構はどうなっているか？ 等々。

4.1 フラスコ内でのBC環形成反応

未解明なBC環形成過程を理解するために我々が目指したのは、BC環形成反応をフラスコ内で再現することである。その根幹には植物体内でのP450酸化によって生じる18-hydroxy-CLAはあまり安定ではなく、同旋的 4π 電子環状反応を含むカチオン性カスケード反応によって、なし崩し的に連続環化が起きるという独自の仮説があった(図7)。この仮説が正しいとすれば、先述の謎の多くが説明できると思われた。ちなみに、一般的に信じられてきた環化機構は求核置換型反応を含むもの

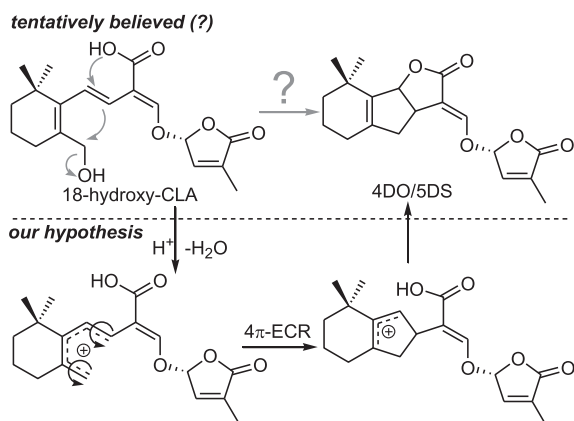
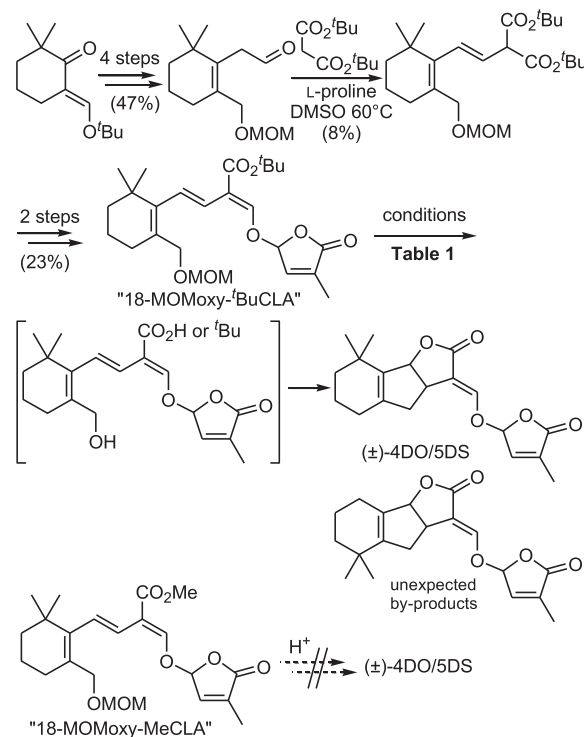


Fig. 7 Possible mechanisms of BC-ring formation.

(グレー矢印)であるが、我々の知る限り根拠が示されたことはなく^{4c)}、明確な議論もなされていない。少なくとも植物科学の領域においては容認されてきたこの環化機構だが、私自身は以前からこの機構に違和感を覚えていた。そして、上述の着想を得るに至った。

反応機構に関する考察はさておき、実際にやろうとしたことの基本的アイデアは極めて単純である。すなわち、18-hydroxy-CLAが不安定であるならより安定なその保護体を調製し、脱保護により反応系中に18-hydroxy-CLA(もしくはその等価体)を発生させればよい。また、カチオン性カスケード反応を想定している以上、酸で脱保護可能な保護基を選択すれば脱保護条件下で環化反応も進行すると期待した。このアイデアを具現化すべく、18-hydroxy-CLA等価体として18-MOMoxy-^tBuCLAを設計した(スキーム5)。実際の合成では、中間体アルデヒドの合成までは問題なかったが、次のKnoevenagel型縮合には苦戦を強いられた。この縮合に用いられてきた塩基性条件下でアルデヒドの δ 位にある酸素官能基が脱離してしまうことが問題の本質であり、保護基の変更や反応条件の検討も結果には直結しなかった。紆余曲折の末、最終的にはプロリンを用いる縮合条件を見出し、低収率ながら何とか18-MOMoxy-^tBuCLAまでたどり着くことができた。この化合物を酸処理すると、期待どおり脱保護のみならず連続的なBC環形成反応が進行し4DOと5DSの混合物(もちろんラセミ体)が得られた⁴⁰⁾。表1に脱保護・環化



Scheme 5 Studies on BC-ring formation: Synthesis of (±)-4DO/5DS via the acid-mediated cascade reaction.

Table 1 Studies on the acid-mediated BC-ring formation.

Entry	Acid (eq.); Solvent; Temp.; Time	Yield (%) ^a
1	AcOH (>100); CH ₂ Cl ₂ ; 0 °C to rt; 4 h	N.R.
2	TFA (0.3); CH ₂ Cl ₂ ; rt; 3 h	N.R.
3	TFA (30); CH ₂ Cl ₂ ; 0 °C to rt; 3 h	22–28
4	<i>p</i> -TsOH (0.1); CH ₂ Cl ₂ ; 0 °C to rt; 1 h	trace
5	<i>p</i> -TsOH (0.3); CH ₂ Cl ₂ ; 0 °C to rt; 3 h	18
6	<i>p</i> -TsOH (1.0); CH ₂ Cl ₂ ; 0 °C to rt; 3 h	22
7	TESOTf (5.0); CH ₂ Cl ₂ ; 0 °C to rt; 1 h	Decomp.

^a Combined yield of 4DO/5DS and their region isomers.

の条件検討結果を示す。収率は必ずしも高くはないが、反応系が複雑化することはなく、LC-MS 分析の結果から、D 環部が残存している生成物はほぼ目的化合物のみであった。言い換えると、脆弱なエノールエーテル結合の切断(すなわち分解)が起こりさえしなければ、かなり高い変換効率で環化反応が進行するということである。

当初の目論見どおり、我々は連続環化反応によって典型的 SL の完全骨格構築に成功したが、その過程で以下の興味深い知見も獲得した。1) 生成比は反応条件に依存するが、あたかも *gem*-ジメチル基が移動したかのような全く予期しなかった位置異性体が生成する。2) 対応するメチルエステル(18-MOMoxy-MeCLA)からは連続環化が進行しない。位置異性体が生じる反応機構も含めて、本稿ではこれらに誌面を割くことは割愛させていただく。原著論文⁴⁰⁾を参照されたい。

4.2 BC 環の生合成に関する洞察

首尾よく典型的 SL の BC 環形成をフラスコ内で実現することに成功したが、我々がフラスコ内で実現した連続環化反応は植物体内で本当に起こり得るだろうか？ フラスコ内での連続環化が室温以下の温度で単純な酸によって進行している事実は、植物体内でも類似反応が起こり得る可能性を示唆しているかもしれない。一方、生体内での BC 環形成は相対立体配置の制御された生成物(4DO あるいは 5DS のどちらか)を選択的に与えるため^{39b,39c)}、なんらかの制御因子(酵素など)の介在を考慮せざるを得ない。したがって、フラスコ内反応と植物体内反応を全く同列に論じることは難しいが、SL 生合成における BC 環形成の理解に一石を投じる結果であると考えている。

酸による連続環化の反応機構は、我々が想定した 4π 電子環状反応を含む反応機構であろうか？ 正直、この議論に関する直接的な証拠はない。現在 DFT 計算も行っているが、まだ明確な議論ができる段階に至っていない。ただし、類似の連続環化反応が 4π 電子環状反応を基に説明されている事実や⁴¹⁾、Piancatelli 転位を 4π 電子環状反応と捉えることが一般的である事実は⁴²⁾、この BC 環形成反応が 4π 電子環状反応を含んでいることを支持していると考えている。また、 4π 電子環状反応

を考慮すれば、先述した BC 環生合成に関連した謎もそれなりに説明がつく。例えば、4DO を経由しない orobanchol 生合成は図 8 によって説明できる。すなわち、植物体内で CLA の 18 位が酸化され 18-oxo-CLA が生成すれば(18-oxo-CLA の生成は確実視されている)、我々が想定している過程によって orobanchol の生成が説明できる⁴⁰⁾。ちなみに、一般的には求核付加型反応に基づく反応機構(グレー矢印)が提唱されているが、明確な議論がなされた形跡はないため反応機構を考えてみる意味はあるだろう。ここで参考とすべき事例の 1 つが Piancatelli 転位であり、そのジアステレオ選択性発現は同旋的 4π 電子環状反応によって説明されている(議論の余地は残されている)。であるならば、orobanchol の立体化学にも同様の説明が可能ではないかと考えているが、残念ながら我々はこの仮説に関してなんの証拠も示すことができない。そこで、現在は 18-oxo-CLA 等価体の合成とその orobanchol への変換を試みており、興味深い結果が出つつあるところである。

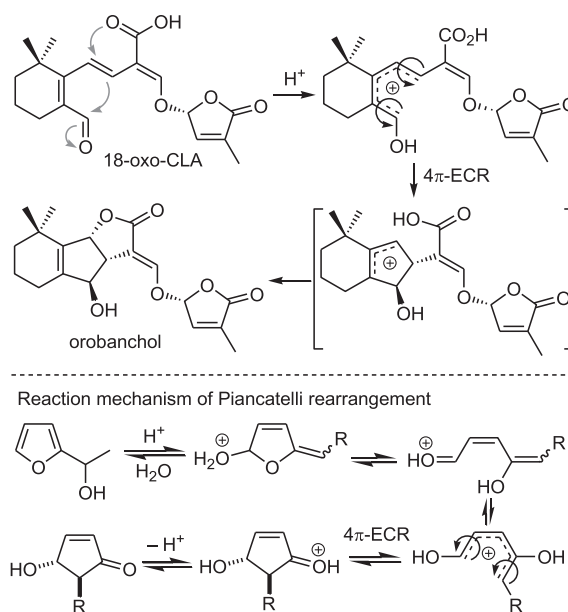


Fig. 8 Plausible orobanchol biosynthesis.

SL の生合成を理解するうえで今まで考慮されたことがなかった 4π 電子環状反応を考慮に入れると、典型的 SL における BC 環形成のみならず、非典型的 SL の生合成過程において説明が難しかった事柄の多くが説明できる可能性がある。ただし、それらの多くは空想の域を脱しておらず、今後、有機合成化学の力を使って検証していく必要があると考えている。現在、 4π 電子環状反応を思考の軸足に据えたいいくつかの研究実験を実行中あるいは計画中であり、DFT 計算の結果も含めて、もう少し明確な議論が近い将来できるであろう。

おわりに

本稿では有機合成化学の視点から SL 研究をまとめさせていただいたが、俯瞰的な視点から総説を執筆するにはまだまだ勉強不足であり、自身の研究の紹介に偏ってしまった点は誠に恐縮である。その点にご容赦いただきたいが、加速し続ける SL 関連研究の潮流の中で、有機合成化学者としてなができるかを少しは考えてきたつもりである。私自身は天然物合成が本業であるため研究の始発点は天然物合成であったが、最近、天然 SL の合成だけではもったいないと心から思うようになった。そして、有機合成の力を使ってなができるかを模索しながら、本稿で紹介した多少なりとも多面的な研究を展開してきた。ただし、雑草防除や生合成に関連する研究はかつての上司やお世話になっている共同研究者がいてこそその仕事であるため、ただ単に周囲に恵まれただけなのかもしれない。それでも、4.1 で紹介した 4DO/5DS 合成は完全に独自の発想が出発点であり、「生合成経路が不明だから有機化学的に妥当だと考えられる経路を考え、それを有機合成の力で再現してみました」という構成である。したがって、生合成の模倣ではなく“生合成の先導”であると理解しており、いささか大げさな表現で恐縮だが、有機合成の力を使って生合成の謎を解くことを面白いと感じている。

1989 年、今は亡き恩師森謙治先生を通じて私は SL の存在を知った。生前の森先生は私の SL 合成研究に対して「生物にとって本質的意義のある化合物に着目する方向性は正しいと思う」とおっしゃられた。最近の成果に関する感想・評価を拜聴することができないことに若干の寂しさを感じるが、恩師の教えや前任地神戸で育んだ縁を大切にしながら SL 研究を継続していきたい。

謝 辞 本稿で紹介した研究成果は、神戸大学大学院農学研究科および東京大学大学院農学生命科学研究科で行われたものであり、終始ご尽力を賜りました神戸大学 杉本幸裕教授に心より御礼申し上げます。また、研究を展開するきっかけを与えて下さいました神戸大学名誉教授 佐々木満先生に深く感謝致します。当然のことながら、これらの成果は共同研究者諸氏の弛まぬ努力の賜物であり、ここに感謝の意を表します。本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費、地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム (SATREPS) の助成を受けたものであり、ここに記して感謝致します。

(2021 年 3 月 31 日受理)

文 献

- 1) H. Takikawa, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **64**, 819 (2006)
- 2) (a) C. E. Cook, L. P. Whichard, B. Turner, M. E. Wall, G. H.

- Egley, *Science*, **154**, 1189 (1966); (b) C. E. Cook, L. P. Whichard, M. E. Wall, G. H. Egley, P. Coggon, P. A. Luhan, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6198 (1972)
- 3) L. G. Butler in *Allelopathy, Organisms, Processes and Applications*, eds. by K. M. Inderjit, M. Dakshini, F. A. Enhelling, American Chemical Society, **1995**, p 158
- 4) (a) A. W. Johnson, G. Rosebery, C. Parker, *Weed Res.*, **16**, 223 (1976); (b) A. W. Johnson, G. Gowda, A. Hassanali, J. Knox, S. Monaco, Z. Razavi, G. Rosebery, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1981**, 1734; (c) G. H. L. Nefkens, J. W. J. F. Thuring, M. F. M. Beenackers, B. Zwanenburg, *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 2284 (1997); (d) J. W. J. F. Thuring, H. H. Bitter, M. M. de Kok, G. H. L. Nefkens, A. M. D. A. van Riel, B. Zwanenburg, *J. Agric. Food Chem.*, **45**, 2284 (1997)
- 5) K. Akiyama, K. Matsuzaki, H. Hayashi, *Nature*, **453**, 824 (2005)
- 6) (a) V. Gomez-Roldan, S. Fermas, P. B. Brewer, V. Puech-Pages, E. A. Dun, J. P. Pillot, F. Letisse, R. Matusova, S. Danoun, J. C. Portais, H. Bouwmeester, G. Becard, C. A. Beveridge, C. Rameau, S. Rochange, *Nature*, **455**, 189 (2008); (b) M. Umehara, A. Hanada, S. Yoshida, K. Akiyama, T. Arite, N. Takeda-Kamiya, H. Magome, U. Kamiya, K. Shirasu, K. Yoneyama, J. Kyojuka, S. Yamaguchi, *Nature*, **455**, 195 (2008)
- 7) (a) A. Alder, M. Jamil, M. Marzorati, M. Bruno, M. Vermathen, P. Bigler, S. Ghisla, H. Bouwmeester, P. Beyer, S. Al-Babili, *Science*, **335**, 1348 (2012); (b) Y. Zhang, A. D. J. van Dijk, A. Scaffidi, G. R. Flematti, M. Hofmann, T. Charnikhova, F. Verstappen, J. Hepworth, S. van der Krol, O. Leyser, S. M. Smith, B. Zwanenburg, S. Al-Babili, C. Ruyter-Spira, H. J. Bouwmeester, *Nat. Chem. Biol.*, **10**, 1028 (2014); (c) S. Abe, A. Sado, K. Tanaka, T. Kisugi, K. Asami, S. Ota, H. I. Kim, K. Yoneyama, X. Xie, T. Ohnishi, Y. Seto, S. Yamaguchi, K. Akiyama, K. Yoneyama, T. Nomura, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **111**, 18084 (2014); (d) S. Al-Babili, H. J. Bouwmeester, *Annu. Rev. Plant Biol.*, **66**, 161 (2015)
- 8) 例えば: R. J. Chesterfield, C. E. Vickers, C. A. Beveridge, *Trends Plant Sci.*, **25**, 1087 (2020)
- 9) B. Zwanenburg, S. Č. Zeljković, T. Pospišil, *Pest Manag. Sci.*, **72**, 15 (2016)
- 10) 例えば: (a) K. Mori, J. Matsui, T. Yokota, H. Sakai, M. Bando, Y. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 943 (1999); (b) Y. Sugimoto, S. C. M. Wigchert, J. W. J. F. Thuring, B. Zwanenburg, *J. Org. Chem.*, **63**, 1259 (1998)
- 11) X. Xie, D. Kusumoto, Y. Takeuchi, K. Yoneyama, Y. Yamada, K. Yoneyama, *J. Agric. Food Chem.*, **55**, 8067 (2007)
- 12) H. Takikawa, S. Jikumaru, Y. Sugimoto, X. Xie, K. Yoneyama, M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4549 (2009)
- 13) V. X. Chen, F. D. Boyer, C. Rameau, P. Retailleau, J. P. Vors, J. M. Beau, *Chem. Eur. J.*, **16**, 13941 (2010)
- 14) H. Kumagai, M. Fujiwara, M. Kuse, H. Takikawa, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **79**, 1240 (2015)
- 15) 例えば: K. Ueno, S. Nomura, S. Muranaka, M. Mizutani, H. Takikawa, Y. Sugimoto, *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 10485 (2011)
- 16) X. Xie, K. Yoneyama, D. Kusumoto, Y. Yamada, Y. Takeuchi, Y. Sugimoto, K. Yoneyama, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 2066 (2008)
- 17) S. Kitahara, T. Tashiro, Y. Sugimoto, M. Sasaki, H. Takikawa, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 724 (2011)
- 18) (a) K. Ueno, M. Fujiwara, S. Nomura, M. Mizutani, M. Sasaki, H. Takikawa, Y. Sugimoto, *J. Agric. Food Chem.*, **59**, 9226 (2011); (b) S. Nomura, H. Nakashima, M. Mizutani, H. Takikawa, Y. Sugimoto, *Plant Cell Reports*, **32**, 829 (2013)
- 19) X. Xie, K. Yoneyama, J. Kurita, Y. Harada, Y. Yamada, Y. Takeuchi, K. Yoneyama, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 1367 (2009)
- 20) M. Tanaka, Y. Sugimoto, M. Kuse, H. Takikawa, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **77**, 832 (2013)
- 21) 例えば: T. Tokunaga, H. Hayashi, K. Akiyama, *Phytochem-*

- istry, 111, 91(2015)
- 22) H. I. Kim, T. Kisugi, P. Khetkam, X. Xie, K. Yoneyama, K. Uchida, T. Yokota, T. Nomura, C. S. P. McErlean, K. Yoneyama, *Phytochemistry*, **103**, 85(2014)
- 23) (a)M. Yasui, R. Ota, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Nature commun.*, **8**, 674(2017); (b)C. Tsukano, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **76**, 486(2018)
- 24) T. V. Charnikhova, K. Gaus, A. Lumbroso, M. Sanders, J. Vincken, A. De Mesmaeker, C. P. Ruyter-Spira, C. Screpanti, H. J. Bouwmeester, *Phytochemistry*, **137**, 123(2017)
- 25) M. Yoshimura, M. Dieckmann, P. Dakas, R. Fonné-Pfister, C. Screpanti, K. Hermann, S. Rendine, P. Quinodoz, B. Horoz, S. Catak, A. De Mesmaeker, *Helv. Chim. Acta*, **103**, e2000017(2020)
- 26) K. Ueno, T. Furumoto, S. Umeda, M. Mizutani, H. Takikawa, R. Batchvarova, Y. Sugimoto, *Phytochemistry*, **108**, 122(2014)
- 27) S. Abe, A. Sado, K. Tanaka, T. Kisugi, K. Asami, S. Ota, H. I. Kim, K. Yoneyama, X. Xie, T. Ohnishi, Y. Seto, S. Yamaguchi, K. Akiyama, K. Yoneyama, T. Nomura, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **111**, 18084(2014)
- 28) (a)T. Wakabayashi, M. Hamana, A. Mori, R. Akiyama, K. Ueno, H. Suzuki, H. Takikawa, M. Mizutani, Y. Sugimoto, *Science Advances*, **5**, eaax9067(2019); (b)T. Wakabayashi, H. Shinde, N. Shiotani, S. Yamamoto, M. Mizutani, H. Takikawa, Y. Sugimoto, *Nat. Prod. Res.*, Ahead of Print(2020)
- 29) M. C. Dieckmann, P. Dakas, A. De Mesmaeker, *J. Org. Chem.*, **83**, 125(2018)
- 30) S. Woo, C. S. P. McErlean, *Org. Lett.*, **21**, 4215(2019)
- 31) S. Yamamoto, T. Atarashi, M. Kuse, Y. Sugimoto, H. Takikawa, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **84**, 1113(2020)
- 32) E. M. Mangnus, B. Zwanenburg, *J. Agric. Food Chem.*, **40**, 1066(1992)
- 33) Y. Kondo, E. Tadokoro, M. Matsuura, K. Iwasaki, Y. Sugimoto, H. Miyake, H. Takikawa, M. Sasaki, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **71**, 2781(2007)
- 34) 佐々木満, 杉本幸裕, 滝川浩郷, 三宅秀芳, 松尾憲忠, 特願 2010-082370, 国際公開 WO2011125714 A1
- 35) B. Zwanenburg, A. S. Mwakaboko, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 7394(2011)
- 36) D. Uraguchi, K. Kuwata, Y. Hijikata, R. Yamaguchi, H. Imaizumi, Sathiyarayanan A. M., C. Rakers, N. Mori, K. Akiyama, S. Irle, P. McCourt, T. Kinoshita, T. Ooi, Y. Tsuchiya, *Science*, **362**, 1301(2018)
- 37) H. Samejima, A. G. Babiker, H. Takikawa, M. Sasaki, Y. Sugimoto, *Pest Manag. Sci.*, **72**, 2035(2016)
- 38) 滝川浩郷, 杉本幸裕, 農薬の創製研究の動向－安全で環境に優しい農薬開発の展開－, 梅津憲治監修, シーエムシー出版, 2018, p 194
- 39) (a)K. Yoneyama, N. Mori, T. Sato, A. Yoda, X. Xie, M. Okamoto, M. Iwanaga, T. Ohnishi, H. Nishiwaki, T. Asami, T. Yokota, K. Akiyama, K. Yoneyama, T. Nomura, *New Phytol.*, **218**, 1522(2018); (b)T. Wakabayashi, K. Shida, Y. Kitano, H. Takikawa, M. Mizutani, Y. Sugimoto, *Planta*, **251**, 97(2020)
- 40) N. Shiotani, T. Wakabayashi, Y. Ogura, Y. Sugimoto, H. Takikawa, *Tetrahedron Lett.*, **68**, 152922(2021)
- 41) C. C. Lin, T. M. Teng, C. C. Tsai, H. Y. Liao, R. S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **130** 16417(2008)
- 42) (a)G. Piancatelli, A. Scettri, S. Barbadoro, *Tetrahedron Lett.*, **17**, 3555(1976); (b)C. Piutti, F. Quartieri, *Molecules*, **18**, 12290(2013)

PROFILE



滝川浩郷 東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻・教授 博士(農学)
 [経歴] 1993年東京大学大学院農学系研究科農芸化学専攻博士課程修了, 1993年三菱化成株式会社, 1994年年東京理科大学理学部助手, 2001年神戸大学農学部講師, 2002年助教授, 2010年神戸大学大学院農学研究科教授, 2018年4月より現職。[専門] 有機合成化学, 天然物化学。[連絡先] e-mail: atakikawa@mail.ecc.u-tokyo.ac.jp