

平成 31 年 4 月 16 日	発表者 小出 拓人
【Journal】 <i>Nature Communications</i> 2019 , 9.	
【Title】 Scalable total synthesis and comprehensive structure-activity relationship studies of the phytotoxin coronatine	
【Affiliation & Authors】 Department of pure and applied chemistry, university of Strathclyde Mairi M. Littleson, Christopher M. Baker, Anne J. Dalencon, Elizabeth C. Frye, Craig Jamieson, Alan R. Kennedy B. Ling, Matthew M. McLachlan, Mark G. Montgomery, Claire J. Russell & Allan J.B. Watson	
【Abstract】 グラム陰性桿菌 <i>Pseudomonas syringae</i> が産生する植物毒素である coronatine は、COI1-JAZ 共受容体のアゴニストであり、除草剤の有望なリード化合物として注目されている。しかしその効率的な合成法が確立されていないことから、量的供給が困難であり、十分に構造活性相関 (SAR) が研究されていない。そこで本研究では、coronatine の大量合成法を確立するとともに誘導体を合成することで、SAR の解明を検討した。筆者らは、逆合成解析により coronatine を coronafacic acid および coronamic acid の 2 つに分割し、その後縮合する経路を検討した。初めに coronafacic acid の合成では、1,4-butanediol から 5 工程でアルデヒド体 7 を得た後、アルデヒド体 7 とエステル体 8 のアルドール反応により化合物 9 を合成した。その後、脱水反応によりトリエンを形成し、分子内 Diels-Alder 反応を用いて bicycle 体 10 を合成した後、Dess-Martin 酸化および加水分解することで coronafacic acid を得た。本合成経路では、coronafacic acid を 2.7 g スケールで得ることが可能であった。次に、coronamic acid はマロン酸エステルおよびジブロモブテンから 4 工程で合成した。その後、coronafacic acid および coronamic acid を縮合することで、coronatine の全合成を達成した。また、同様の合成経路を用いて 120 種類以上の誘導体の合成も達成した。合成した化合物の除草活性を評価した結果、coronatine は強力な活性を示した一方で、coronafacic acid 部位を変換した誘導体は活性の減弱が確認された。この結果から、coronafacic acid 部位は活性に重要であることが示唆された。さらに coronatine の docking study より、coronafacic acid 部位は複数の相互作用が示されたことから、その重要性が支持された。以上の結果より、量的供給が可能な合成経路が確立されたことに加え、coronatine の SAR が解明されたことから、今後 coronamic acid 部位を変換した誘導体は除草剤になりうると期待される。	