

論文の要旨

応用生命化学専攻

平成 10 年度博士課程入学

氏 名 西村 裕

指導教官名 北原 武

論文題目 昆虫生理活性を有する環式化合物の合成研究

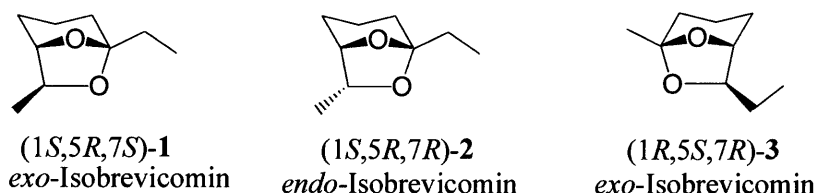
地球上には 100 万種以上といわれる昆虫が生息し全動物種の 7 割を占めており、我々はこれから先も彼らと共存していかなければならない。しかし我々は彼らと直接話し合えるでもなく、彼らとの交信のすべは主に化学物質に頼るしかない。そのために複雑に絡み合った生物個体間の相互作用を化学的見地から解明していくことは非常に重要なことである。一方 DDT などに代表されるように近年人類は昆虫をふくめた生物の生態系そして地球環境を無視して農薬を使用し、害虫のみならず多くの生物を絶滅に追い込んできた。だが、最近はこのような惨状が問題視され総合防除の考え方が主流となってきている。1999 年にはついに総人口が 60 億を越え今なお増加の一途をたどる人類が永く繁栄していくためには、この考え方に基づき昆虫のさらなる理解、そしてより環境に優しい昆虫生理活性物質の創出は必要不可欠である。以下の研究はこのような趣旨のもと筆者が多少なりとも貢献できればと考え、行ったものである。

1. 昆虫フェロモンの合成研究

1-1. (-)-exo-および(-)-endo-Isobrevicomin の効率的合成¹⁾

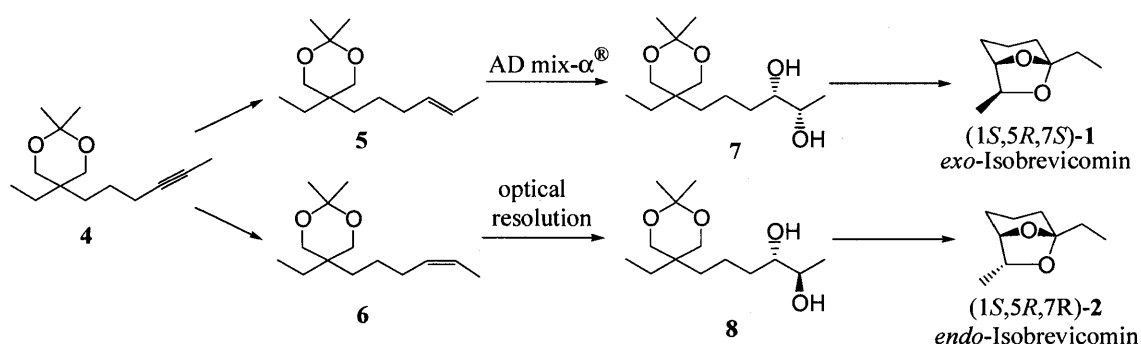
北アメリカに生息するキクイムシの一種である mountain pine beetle, *Dendroctonus ponderosae* はポンドローザ松に付く森林害虫として知られている。

W. Francke らは *Dendroctonus ponderosae* のオスの放出する集合フェロモンを分析することにより、その構成成分として従来知られている *exo*-Brevicomin **3** などのブレビコミン類とともに、同様のピシクロアセタール骨格を有する新規化合物として *exo*-Isobrevicomin **1**, *endo*-Isobrevicomin **2** を含めた数種類の化合物の単離構造決定を行った²⁾。しかし **1** 及び **2** は、相対立体配置は決定されていたものの絶対立体配置は未決定であった。そこで筆者はその決定を目的とし、おそらく天然型であると推測される (1*S*,5*R*,7*S*)-**1** 及び (1*S*,5*R*,7*R*)-**2** の合成を行った。



(1*S*,5*R*,7*S*)-1 及び (1*S*,5*R*,7*R*)-2 はジアステレオマーの関係にあり、共通の中間体を用いることにより効率的に合成することが可能である。そこで共通の中間体としてアルキン 4 を用い、三重結合部分を選択的に還元することにより *trans*-オレフィン 5 及び *cis*-オレフィン 6 へ変換した。これらに対し Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応を用いることにより、光学活性なジオールを得た。しかし、双方とも鏡像体純度が低い形でしか得られないため、7 は誘導体に導いて再結晶することにより、その向上を行った。しかし、8 に関しては、再結晶による鏡像体純度の向上が不可能だったため酵素による鏡像体純度向上を試みることにした。その結果鏡像体純度の向上に成功し、最後に 7, 8 のジオールを酸処理する事により、アセタール交換による分子内環化反応が起こり目的化合物 (1*S*,5*R*,7*S*)-*exo*-Isobrevicomin 1, (1*S*,5*R*,7*R*)-*endo*-Isobrevicomin 2 をそれぞれ高鏡像体純度で得ることができた。

以上の様に、筆者は効率よく高鏡像体純度で 1 及び 2 を合成することに成功した。また合成物は W. Francke に送付し、分析の結果天然物の絶対立体配置は合成物と同じであることが判明した³⁾。

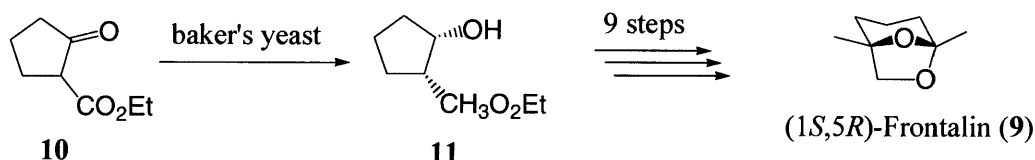


1 - 2. (-)-Frontalin 9 の大量合成法の開発および合成⁴⁾

天然型 Frontalin 9 は (1*S*,5*R*)-(-)-1,5-dimethyl-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octane 構造を有する化合物で southern pine beetle (*Dendroctonus frontalis*) や western pine beetle (*Dendroctonus brevicomis*), Douglas-fir beetle (*Dendroctonus pseudotsugae*) などの生産する集合フェロモンとして知られている。また、この化合物はアジア象 (*Elephas maximus*) においてもフェロモンとして働いている可能性が示唆されるなど大変興味深い物質である。

1996年、S. J. Seybold らは、アメリカにおいて毎年多くの立ち木を枯らす害虫 Jeffrey pine beetle (*Dendroctonus jeffreyi*) の雄が放出するフェロモンを分析し、その構成成分の一つとして Frontalin 9 を単離構造決定した。

彼らはさらに野外生態調査を実施することを希望したが、そのためには大量の Frontalin 9 が必要であった。そこで、筆者は (-)-Frontalin 9 の大量合成法の開発および合成を行い野外調査に協力することとした。



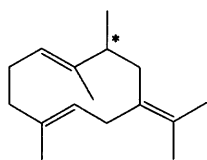
不斉の導入法として出発物質ケトエステル **10** へのパン酵母による不斉還元を用いることにより 10 工程、総収率 7.8%にて合成することに成功した。そしてこの手法にて合成した(-)-Frontalin **9** を計 10 g ネバダ州立大へ供与した。

1-3. 9-Methylgermacrene B の合成研究 —Germacrene B (**12**)の合成—⁵⁾

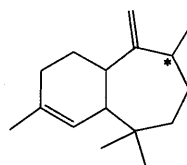
化学の発達した現代においても感染症は依然エイズ、エボラ熱をはじめ地球上に多く存在し、その中の一つにリーシュマニア症がある。このリーシュマニア症はオーストラリア以外の全ての大陸広がっている重要な人畜共通症でありブラジルにおいてもこのリーシュマニア症は甚大な被害をもたらしている。また、ブラジルにおけるこの病は Sandfly, *Lutzomyia longipalpis* により媒介される寄生原生虫 *Leishmania chagasi* によって引き起こされることがわかっている。

J. G. C. Hamillton らは、この sandfly の雄が性誘引物質（性フェロモン）を放出していることをつきとめ、ブラジル南部の Lapinha 地方と北東部の Jacobina 地方の二ヶ所の昆虫より単離することに成功した。そして、そのガスクロマトグラフ-質量分析スペクトルなどから Lapinha 地方の sandfly は 9-Methylgermacrene B を生産し、Jacobina 地方の sandfly は 3-Methyl- α -himachalene を生産すると報告した⁶⁾。

しかし、この sandfly 性フェロモンは、昆虫の生息地方に限られ、さらにその昆虫の有している病原体は非常に致死率の高い病気のものであるため捕獲者ですら感染の危険にさらされるので、捕獲できる数は限られるため単離された量は極めて微量であった。それ故に現在の分析技術をもってしても構造推定は非常に困難であり絶対立体配置はおろか平面構造ですら確証がなかった。

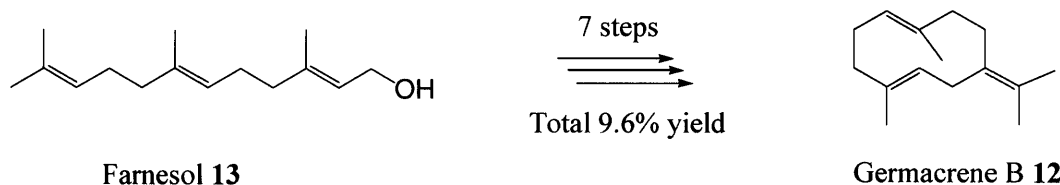


9-Methylgermacrene B



3-Methyl- α -himachalene

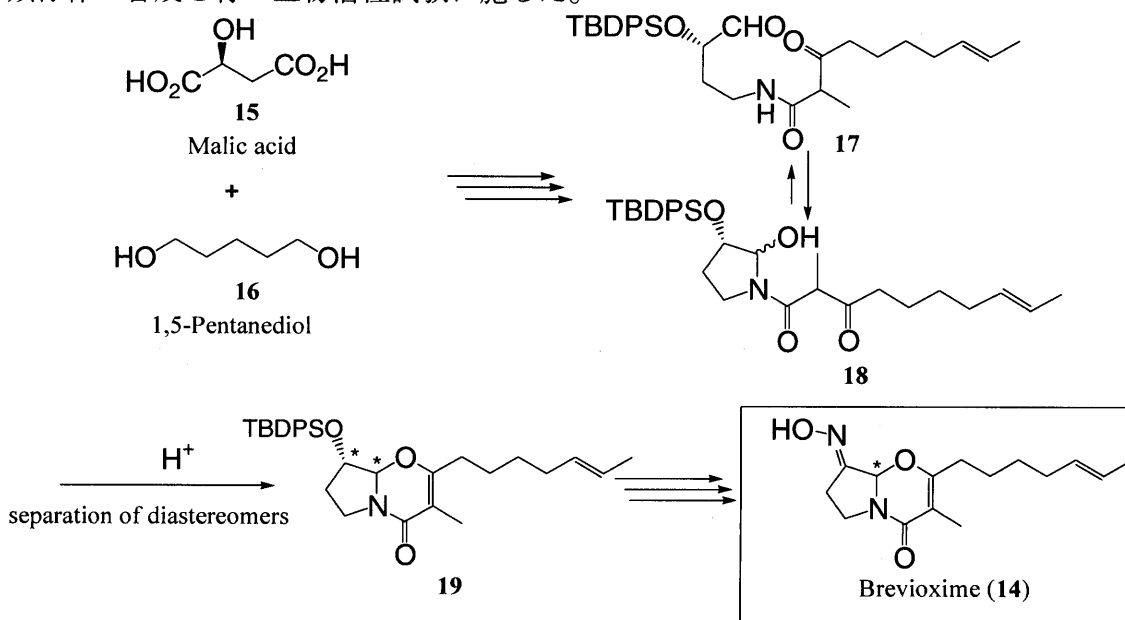
著者はこの構造の推定されている化合物を合成できれば物性評価、生物活性評価をとおして構造の確認、そしてこのような感染症を引き起こす媒介昆虫の駆除や発生数調査に利用可能ではないかと考え 9-Methylgermacrene B の合成研究を行い、新規な Germacrene B 骨格の構築法を開発するとともに、主に柑橘類の香気成分として知られている Germacrene B (**12**)そのものの合成に成功し、この性フェロモン合成の基礎を確立した。



2. 抗幼若ホルモンホルモン活性物質 Brevioxime (14)の合成⁷⁾

1998年、E. Primo-Yúferaらは *Penicillium brevicompactum* について幼若ホルモン活性の阻害作用を指標に成分検索を行い、Brevioxime (14)をはじめとする複数の化合物を新規化合物として単離した⁸⁾。その活性は幼若ホルモン生合成経路の最終段階であるエポキシ化、エステル化を阻害することにより発現する。また、*in vivo*のみならず *in vitro* においても活性を示す。これらのことは、つまり活性は昆虫特異的であることを示し、新規な農薬としての可能性を秘めていることを意味している。

著者はこの Brevioxime (14)の大変興味深い活性、そして構造に興味を持ち、ラセミ体及び両鏡像体の合成による絶対立体配置の決定、さらには構造-活性相関を目的として類縁体の合成を行い生物活性試験に施した。



リンゴ酸を光学活性原料として使用し、18 のジアステレオ選択的環化反応により核間位の不斉を創出し立体選択的合成を行う計画だったが選択的に閉環せず、結果的にはジアステレオマーを分離することにより両鏡像体の合成を達成した。また、それによって天然物の絶対立体配置は核間位の水素がβ側に向いた(-)-Brevioxime であり高鏡像体純度での比旋光度は-200 を越えることを明らかにした。 $[\alpha]_D^{22} = -209$ (97%e.e.) (lit. $[\alpha]_D = -38^8)$, $[\alpha]_D = -126^9)$

- 1) K. Mori, H. Takikawa, Y. Nishimura, H. Horikiri, *Liebigs Ann.*, **1997**, 327-332.
- 2) W. Francke, S. Schöder, P. Philipp, H. Meyer, V. Sinnwell, G. Gries, *Bioorg., Med. Chem.*, **1996**, 4, 363-374.
- 3) W. Francke, personal communication to K. Mori.
- 4) Y. Nishimura, K. Mori, *European J. Org. Chem.*, **1998**, 233-236.
- 5) Shin-etu Muto, Y. Nishimura, K. Mori, *European J. Org. Chem.*, **1999**, 2159-2165.
- 6) J. G. C. Hamillton, G. W. Dawson, J. A. Pickett, *J. Chem., Ecol.*, **1996**, 22, 1477-1491.
J. G. C. Hamillton, G. W. Dawson, J. A. Pickett, *J. Chem., Ecol.*, **1996**, 22, 2331-2340.
- 7) Y. Nishimura, T. Kitahara, *Heterocycles*, **2000**, 52, 553-556.
- 8) P. Moya, M. Castillo, E. Primo-Yúfera *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8544-8545.
- 9) David Clark, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 6181-6184.