

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成12年度博士課程入学

氏名 伊藤 大輔

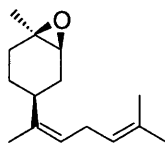
指導教官 北原 武

論文題目 昆虫の生理に関わる生物活性天然物の合成研究

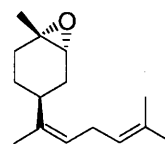
1950年頃から始まった世界の人口爆発は最近になって当初の予測を下回る事が報告されてはいるもののすでに総人口は60億人を超過しており、現在ではそれに懸かる様々な問題が山積している。なかでも農学に関わる問題のうち特に重要なものは食糧問題であり、これまで生産効率の向上を目的とした農薬の使用が必要不可欠であった。しかしながら環境問題が顕在化している現在、従来の合成農薬に代わる環境への負荷が少ない農薬、もしくは新たな防除方法の開発が重要となり活発に研究がなされてきている。そのような状況のなか筆者は、問題解決の糸口の一つとなるべく、特に害虫の防除に関して有用と考えられる生物活性天然有機化合物の合成研究、およびそれに有用な新規不斉反応の開発に関する研究を行った。

1. ミナミアオカメムシの性フェロモンの高効率合成¹⁾

ミナミアオカメムシ (*Nezara viridula* (L.)) は熱帯・亜熱帯地域を中心に全世界的に分布する害虫であり、非常に広い植食性を持つことが知られている。そのオスが放出する性フェロモンの主要構成成分は**1**および**2**であるが、同種のミナミアオカメムシでも生息地域によってフェロモン中の**1**と**2**の比率が異なり、さらに近縁種のアオカメムシもそれらを異なる比率で用い、比率の違いによって交雑



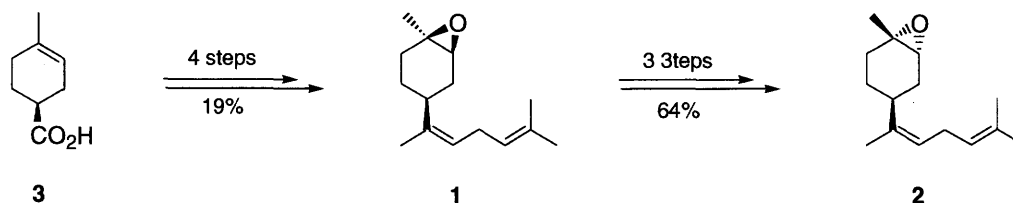
(2S,3R,6S,7Z)-2,3-Epoxy-7,10-bisaboladiene 1



(2R,3S,6S,7Z)-2,3-Epoxy-7,10-bisaboladiene 2

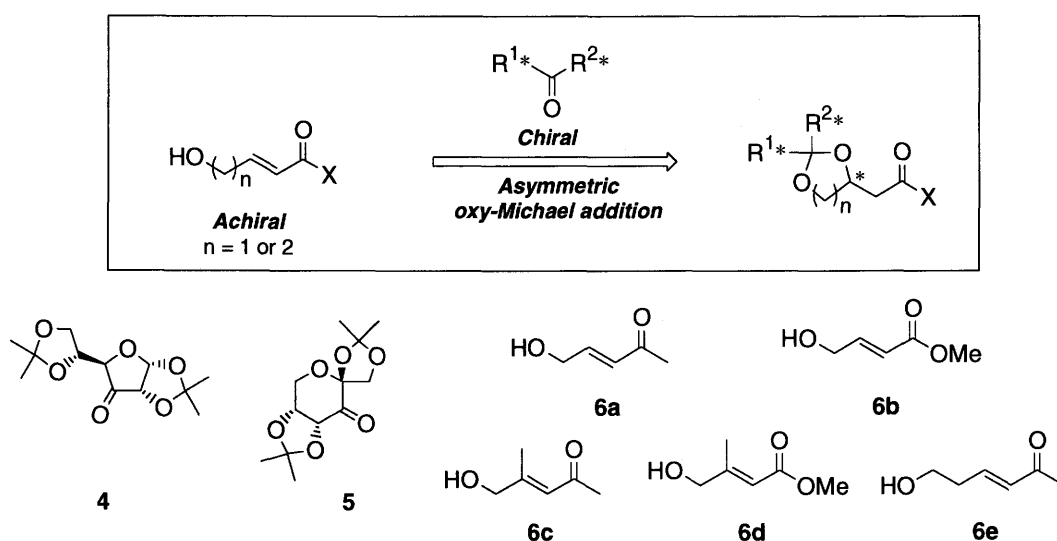
をさけ、種の保存を行っていることが明らかにされてきた。従ってこれらカメムシ類の生態およびフェロモンを用いた防除の研究を行うには、**1** と **2** をそれぞれ純粋に合成して任意にブレンドして用いることができれば便利であると考え、それらの効率的な合成法の確立を目的として研究を行った。

既知の光学活性カルボン酸 **3** を出発原料としてプロモラクトン化、側鎖部分の導入、立体選択的なメチル基の導入および立体特異的アンチ脱離によりわずか 4 工程で **1** を合成した。そして **1** からさらに 3 工程でエポキシドの立体化学を反転することにより **2** へと変換することにも成功した。この合成法は短段階・高選択的という当初の目的を達成し、十分量のサンプルを供給することが可能であることから、ミナミアオカメムシの生態および防除の研究に寄与できるものとする。



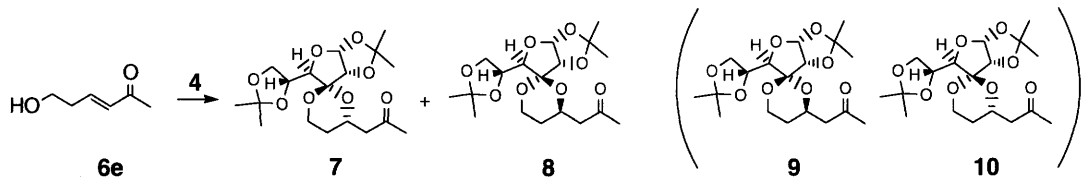
2. 新規不斉オキシマイケル付加反応の開発とそれを利用したオリーブミバエの性フェロモン成分の合成²⁾

天然有機化合物中には様々な官能基が含まれており、活性の発現に重要な役割を果たすことが多い。なかでもβ-ヒドロキシカルボニル構造は多くの天然有機化合物中に含まれる重要な部分構造であり、その構築法として最も直接的で効率的なものはα,β-不飽和カルボニル化合物に対するアルコキシドなどの酸素求核剤の 1,4-付加反応、すなわちオキシマイケル付加反応が考えられる。これまでもいくつかのオキシマイケル付加反応の報告がなされてきたが、アキラルなα,β-不飽和カルボニル化合物とキラルなアルデヒドやケトンを用いた立体選択的な分子間オキシマイケル付加反応はこれまでに知られていなかった。そこでキラルなケトンとして D-グルコース由来の糖ケトン **4** と D-フルクトース由来の **5** を用いた、アキラルなδ-およびγ-ヒドロキシ-α,β-不飽和カルボニル化合物との新規不斉オキシマイケル付加反応の開発を行った。



炭酸セシウムを塩基としてアセトニトリル中で反応を行った結果、糖ケトン **4,5** とアルコール **6a-d** からなるジオキシラン形成反応では、反応自体は進行するものの選択性はあまり高くなかった。とこ

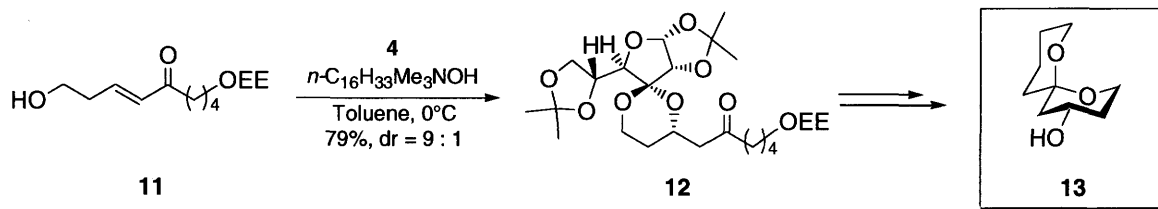
ろが **4** と **6e** からなるジオキサン形成反応の選択性は 7 : 1 と比較的良好であり、更なる検討の結果トルエン中で $n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{Me}_3\text{NOH}$ を用いた場合、13~16 : 1 という良い選択性で反応が進行することを見いだした。



Entry	Base (0.1equiv.)	Solv.	Temp. (°C)	Time	Yield (%)	Ratio		
						7	8	9 or 10
1	Cs_2CO_3	MeCN	0	3.5 h	40	7	1	ND
2	Triton B	MeCN	0	1.5 h	21	2	1	ND
3	Triton B	Toluene	0	3 h	38	4	1	ND
4	$n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{Me}_3\text{NOH}$	Toluene	0	20 min	89	13	1	ND
5	$n\text{-C}_{16}\text{H}_{33}\text{Me}_3\text{NOH}$	Toluene	-20	24 h	< 60	16	1	ND

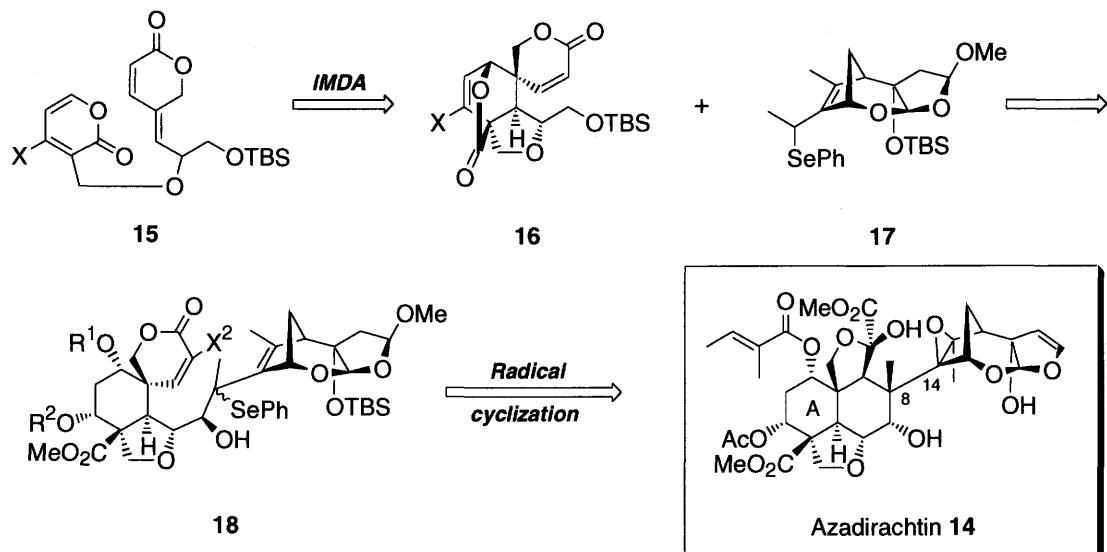
ND; Not Detected

そこでつぎに本反応を利用した天然物合成を行った。**11** に対する不斉 oxy-Michael 付加反応は 9 : 1 で進行して環化体 **12** を与え、その後糖部分を除去して **13** へと変換することができた。**13** は農業害虫であるオリーブミバエの性フェロモン成分であり、フェロモンの活性本体であるオレ안의合成中間体でもある。これにより本反応が実際の天然物の合成にも有用な反応であることが実証できた。

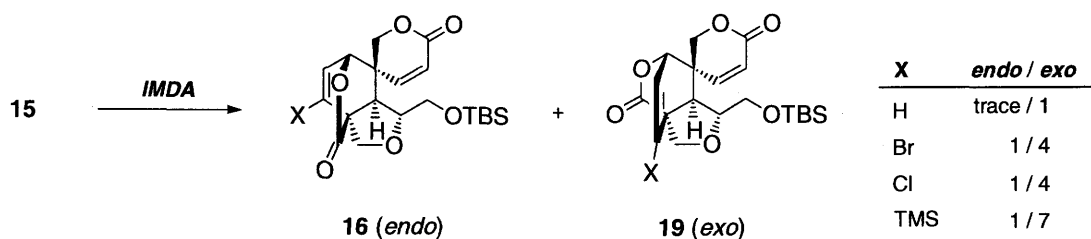


3. 昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究

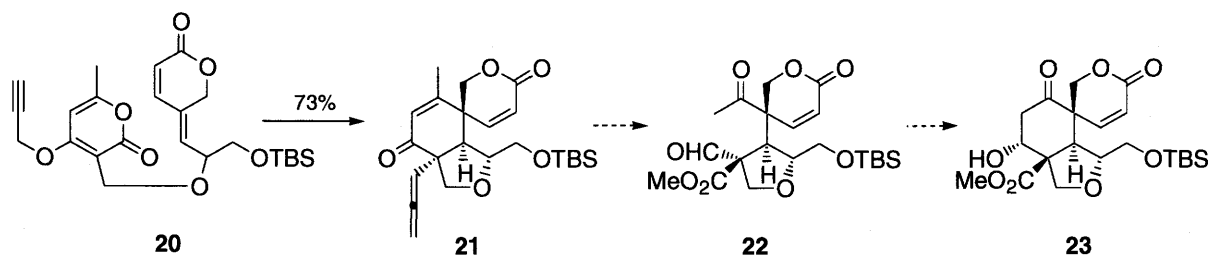
アザジラクチン **14** はインドセンダン (*Azadirachta indica* A. Juss (Meliaceae)) の種子から単離されたリモノイドであり、広範な種の昆虫に対して強力な摂食阻害活性と成長阻害活性を示す。そのうえ



害虫の天敵となる肉食性昆虫やミミズなどの益虫および脊椎動物に対して無毒なことから新たな農薬として注目を浴びている。アザジラクチンはこれまでに多くの合成研究が行われてきたがいまだに全合成は達成されていない。それは C8-C14 結合が非常に大きな立体障害のために構築が困難なためである。しかし当研究室ではすでにラジカル環化反応によってモデル化合物での C8-C14 結合の構築に成功しており、著者はそれによる全合成を目指した研究を行った。合成計画としてはピロンとジエンラクトンを用いた分子内ディールス-アルダー反応(IMDA)によって **16** としたのち右側部分を導入し、ラジカル環化反応によって C8-C14 を有するかたちでのデカリン環構築を行うというものである。4 位置換ピロンを用いればその立体障害によって IMDA がエンド選択的に進行するとともに A 環上の官能基の導入が可能となり、さらに α,β -不飽和ラクトンを用いることでラジカル環化反応が効率よく進行するものと考えた。そして種々のピロンを用いて IMDA の検討を行ったところ予想に反し望むエンド付加体 **16** ではなくエキソ付加体 **19** が優先的に得られてきた。このことにより IMDA の選択性が当初予想した立体的要因ではなく、ピロンとラクトンの酸素官能基の電子的要因で支配されていることが示唆された。



そこでつぎにピロンのディールス-アルダー付加体が脱炭酸しやすいことを利用して A 環部分の立体反転を行う合成経路について検討を行うこととした。これまでのところピロン上にプロパルギルエーテルとメチル基を有する **20** について IMDA を行った結果、IMDA につづいて脱炭酸反応とクライゼン転位が一挙に進行したアレン **21** を得ることができた。**21** のアレン部分はアルデヒドへ、さらに α,β -不飽和ケトン部分はメチルケトンとメチルエステルに変換することで **22** へと変換可能であると考えられる。そして **22** は分子内アルドール反応によって閉環し、望む立体化学を有する **23** へと変換可能であると考え現在検討を行っている。



- 1) Kuwahara, S.; Itoh, D.; Leal, W.-S.; Kodama, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1183-1184.
Kuwahara, S.; Itoh, D.; Leal, W.-S.; Kodama, O. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11421-11430.
- 2) Watanabe, H.; Machida, K.; Itoh, D.; Nagatsuka, H.; Kitahara, T. *Chirality* **2001**, *13*, 379-385.
Watanabe, H.; Itoh, D.; Kitahara, T. *Synthesis* **2000**, *13*, 1925-1929.