

論文の内容の要旨

応用生命化学 専攻
平成23年度博士課程 進学
氏名 今岡 忠
指導教員名 渡邊秀典

論文題目

ジャガイモシストセンチュウに対する孵化促進物質ソラノエクレピン A の合成研究

ジャガイモシストセンチュウはハリセンチュウ目ヘテロデラ科に属し、ジャガイモ、トマト、ナスを加害作物とする。宿主の根に寄生して栄養水分の吸収を妨げる病害虫として知られており、日本には昭和30年代にペルーから輸入した肥料鳥糞石（グアノ）にシストが混入したことで持ち込まれた。ジャガイモシストセンチュウに寄生されたジャガイモは、7月中旬に葉のしおれと黄化が始まり、8月の中旬には枯死してしまうため、収穫に多大な影響を及ぼす。従って、ジャガイモシストセンチュウの早期発見と伝播の予防に努めなければならない。

ジャガイモシストセンチュウの生態的特徴は宿主特異性と休眠状態の二点にある。ジャガイモシストセンチュウの雌はシストと呼ばれる褐色の殻に卵を内包して越冬する。春に宿主であるジャガイモの根から分泌される孵化促進物質の働きによって孵化し、5月頃から根に侵入し、7月には成虫となり肉眼でも観察が可能となる。そして8月以降にシストの状態ですらに離脱する。シストは乾燥や低温に強く宿主のいない状態で10年以上生存が可能である。以上の特徴は、防除をより一層困難とさせると同時に、被害を拡大させる要因となっている。

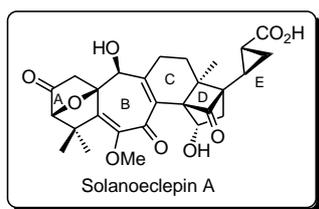


Figure 1.

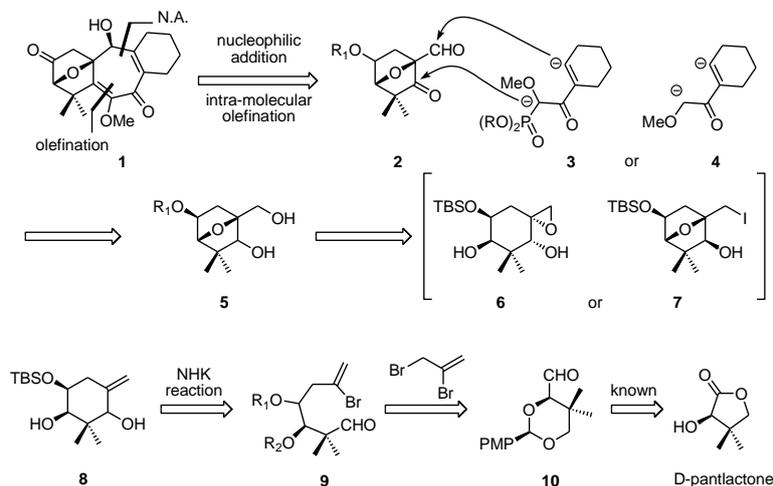
オランダの Mulder らは 1993 年にジャガイモの水耕培養液からソラノエクレピン A という化合物を単離、構造決定した (Figure 1)。彼らは、この化合物がジャガイモシストセンチュウに対する孵化促進活性を有していることを報告している。この報告により、ソラノエクレピン A を生態的農薬として用いることでジャガイモシストセンチュウの防除が可能になるのではないかと期待が広がっ

ている。

ソラノエクレピン A は、活性のみならず、構造的にも興味深い化合物である。架橋エーテル環を含む A 環、高度に酸化を受けた B 環、3 連続 4 級不斉中心と、歪んだシクロブタノン環を有する CD 環、側鎖上の 3 員環を有している。3~7 員環の全てを持つ唯一の天然物として、盛んに合成研究が行われており、有機合成化学の試金石的な役割も果たしている。そこで、筆者は農学的に有用な活性と有機合成化学的に興味深い構造の合成方法確立という点に着目し、合成研究を行った。

筆者はソラノエクレピン A の合成経路を立案するにあたり、7 員環を合成の最終段階で構築する収束的な逆合成解析を行った (Scheme 2)。7 員環構築のモデル化合物として **1** を選択した。**1** のエノールエーテルを分子内 HWE 反応、あるいはアルドール縮合によって合成し、アリルアルコール部分の結合を求核付加反応によって構築すると考えた。左側ユニットについては A 環の骨格と酸素官能基を有するケトアルデヒド **2** を設定し、右側ユニットのモデル化合物として、ホスホネート **3**、またはメトキシケトン **4** を設定した。

左側ユニットのケトアルデヒド **2** については、二通りの逆合成解析を行った。ケトアルデヒドは、対応するジオール **5** に対する酸化反応により合成が可能であると考えた。ジオール **5** は化合物 **6** に対するエポキシドの開環、またはヨウ化物 **7** の官能基変換によって得られると考え、これらはエキソオレフィン **8** に対するエポキシ化、あるいはヨードエーテル化によって、合成が可能であると考えた。エキソオレフィン **8** は対応するアルデヒド **9** の分子内 NHK 反応により合成が可能であり、環化前駆体の合成は D-パントラクトンから得られる既知のアルデヒド **10** より導けると考え、合成に着手した

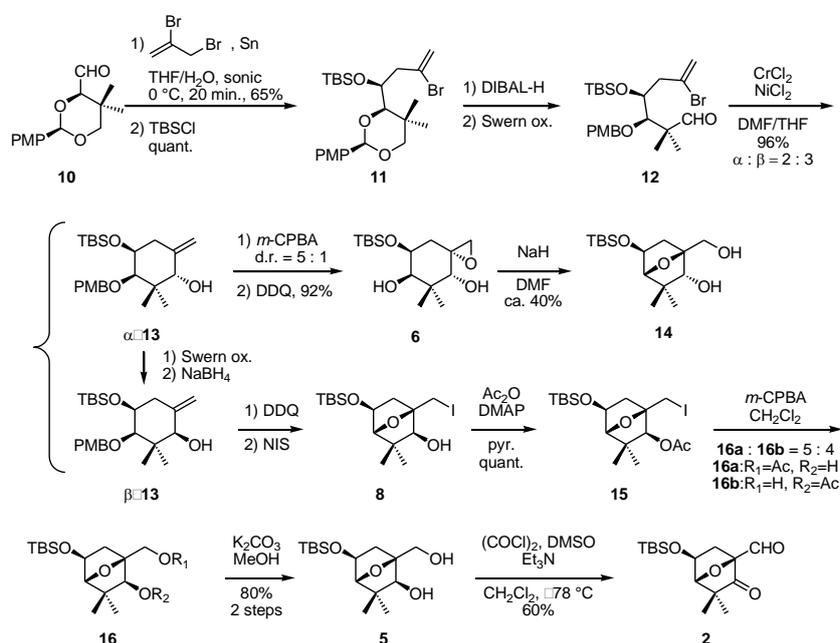


Scheme 1. 逆合成解析

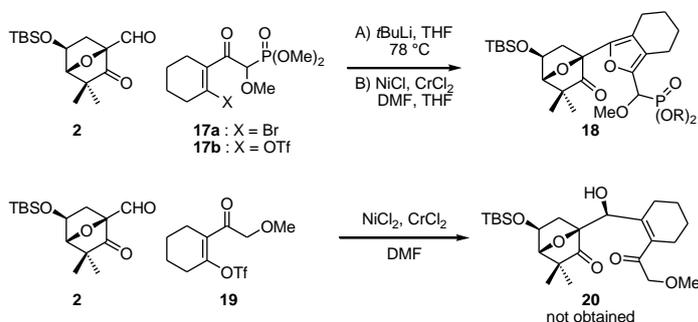
D-パントラクトンから 3 工程で得られる既知のアルデヒドに対し、Barbier 反応によってアリル炭素鎖を導入、生じた水酸基を TBS 基で保護し **11** とした。**11** に DIBAL を作用させることでベンジリデンアセタールの還元を行い、生じた水酸基を Swern 酸化によりアルデヒド **12** に導き、分子内 NHK 反応による環化を行ったところ、環化体 α -**13**: β -**13** が 2:3 の比で得られた。

α -**13** に対し、*m*CPBA を作用させ、エポキシドをジアステレオマー比 5:1 で得たが、これらの分離精製は困難であったため、異性体混合物のまま反応の検討を行った。DDQ を用いることで PMB 基の除去を行い環化前駆体 **6** とした。酸性条件では望む架橋エーテル環の構築ができなかったため、塩基性条件で反応を行ったところ、ジオールが得られたものの中程度の収率に留まったため、 β -**13** を用いるヨードエーテル化を経由する合成を検討した。

β -**13** の PMB 基を DDQ によって除去し、ジオールとした後に NIS を作用させたところ、ヨードエーテル化反応が進行したヨウ化物 **8** を与えた。ヨウ素を酸素官能基に変換するため、アセチル基の導入と *m*CPBA による酸化的脱ヨウ素化を行うことで、アセテート **16a** と **16b** を 5:4 の比で得た。これらに対し、炭酸カリウム-メタノール条件でアセチル基を除去することでジオール **5** とし、Swern 酸化を行い左側ユニットのケトアルデヒド **2** の合成を完了した。

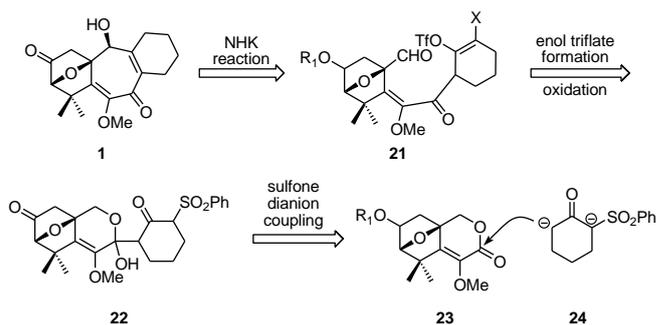


Scheme 2. 左側ユニットの合成



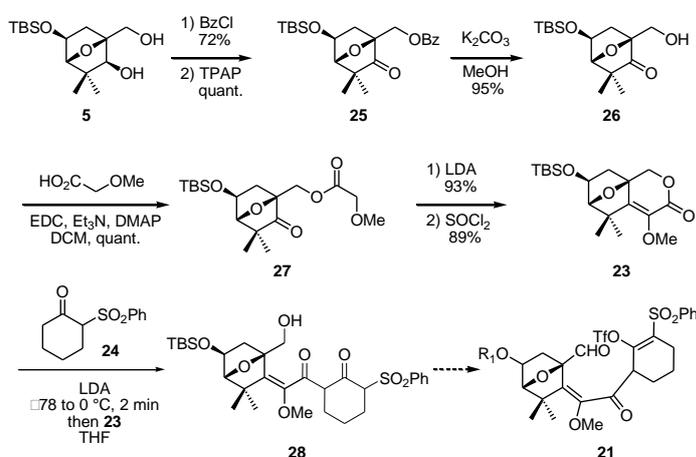
Scheme 3. 7員環構築の検討

左側ユニットの合成が完了したため、7員環構築の検討を行った。ホスホネートタイプの化合物として、臭化物 **17a**、エノールトリフラート **17b** を調製し、*t*BuLi を用いたリチオ化条件、NHK 反応条件を試したが、望む付加体を得ることができず、フラン環 **18** を与える結果となった。一方、 α -メトキシケトン **19** を用いた NHK 反応では付加体そのものを得ることができなかった。まだ条件検討の余地はあるものの、7員環の構築方法を見直すことにした



Scheme 4. 第二の 7 員環構築方法

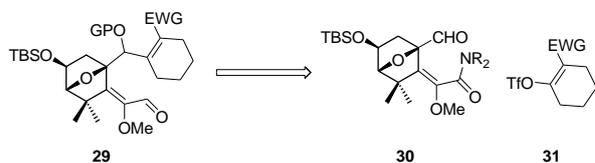
新しい 7 員環の構築法を Scheme 4 に示す。分子内 NHK 反応により、7 員環の構築を行うとすると、環化前駆体はアルデヒド **21** となり、アルデヒド **21** は、ラクトン **23** に対する **24** のジアニオン反応によって得られる **22** より合成が可能であると考えた。ラクトン **23** はジオール **5** より合成が可能であると考えた。



Scheme 5. ラクTONの合成

ジオール **5** の 1 級水酸基をベンゾイル基で保護し、TPAP 酸化を行うことでケトン **25** とした。ベンゾイル基を除去後、メトキシ酢酸と縮合させることで、アセテート **27** とし、LDA を作用させたところ、アルドール反応は速やかに進行し、塩化チオニルによる脱水を行うことで、7 員環構築前駆体の不飽和ラクトン **23** の合成を完了した。

ラクトン **23** に対する **24** のジアニオン付加反応は、2 当量の LDA を作用させることで進行し、望む付加体をラクトールが開環したケトンのエノール型 **28** を *EZ* 異性体混合物として与えた。付加体から種々の官能基変換を検討したものの、環化前駆体のアルデヒド **21** を得ることができなかったため、初期の合成経路に立ち返ることにした。



Scheme 6. 環化反応の見直し

ラクトン **23** から誘導が可能と考えられるアルデヒド **30** とエノールトリフラート **31** を NHK 反応により連結させ、官能基変換によってアミドをアルデヒド **29** とし、分子内の電子求引性基の γ 位と結合を形成さ

せることで 7 員環を構築する手法を立案した。この逆合成は、Scheme 3 におけるフラン環の形成を回避することが可能であると同時に、Scheme 5 において問題となった選択的な官能基変換を最小限に抑えることが可能である。現在はアルデヒド **30** の合成を行っている。

本研究では、ソラノエクレピン A の A 環部分の合成を完了し、合成の最終段階で B 環を構築する手法を確立すべく検討を行ってきた。官能基密集型の骨格構築は困難を伴うことから、問題を把握し最適化することで **1** の合成に繋がりたいと考えている。