

論文の内容の要旨

応用生命化学専攻

平成25年度博士課程進学

氏名 柿本 望

指導教員名 渡邊 秀典

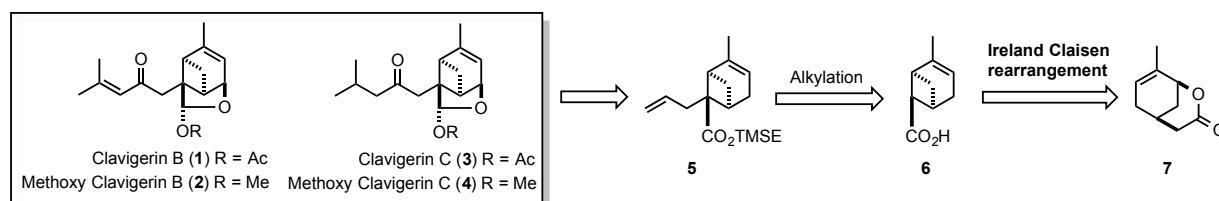
論文題目

昆虫摂食阻害活性を有する Clavigerin 類の光学活性体の合成

昆虫摂食阻害物質とは、「昆虫を直接殺すわけではないが昆虫の摂食を阻害することで、結果的に飢餓から死に至らしめる物質の総称」である。すなわち昆虫は、その物質に触れた時即座に死に至るわけではなく、周囲に餌がありながらそれを摂取することができずに餓死に至る。この点は伝統的に用いられてきた農薬であるピレスロイド系、塩素系、有機リン系殺虫剤とは作用機構に関して大きく異なる。昆虫摂食阻害物質は昆虫に対する活性が十分強く、かつ使用濃度において人畜に対して悪影響を及ぼさないのであれば、害虫防除剤として使用可能である。しかし実用化されている例は極めて少なく、アザジラクチンを含むインドセンダンの種子抽出物が民間駆虫薬、害虫防除剤として利用されているのみであるのが現状である。

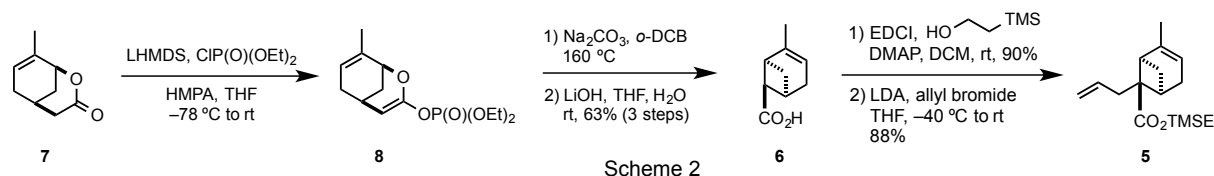
今回筆者が着目した Clavigerin 類はニュージーランド産の苔類である *Lepidolaena clavigera* より単離・構造決定されたベルガモタンセスキテルペンであり、衣類害虫であるコイガやカツオブシムシの幼虫に対して摂食阻害活性を有することが報告されている¹⁾。そのため本化合物群は新たな農薬のシーズとして魅力的である。しかし、構造と活性の相関関係や阻害機構について不明な点が多く、また絶対立体配置も未決定であることから化学合成を含む基礎研究が求められている。故に筆者は本化合物群の効率的な骨格構築法の確立と絶対立体配置の決定を目的に合成研究に着手した。

Clavigerin 類の合成戦略を以下に示す (Scheme 1)。筆者は不飽和ラクトン **7**²⁾ の Ireland Claisen 転位反応によりビシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格を有する **6** を合成する計画を立てた。各種 Clavigerin 類は **6** に対して立体選択的にアリル基を導入し **5** とした後、三環性骨格の構築と側鎖の伸長を行えば合成可能であると考えた。まずは合成経路の確立を目的にラセミ体での合成を行うこととした。

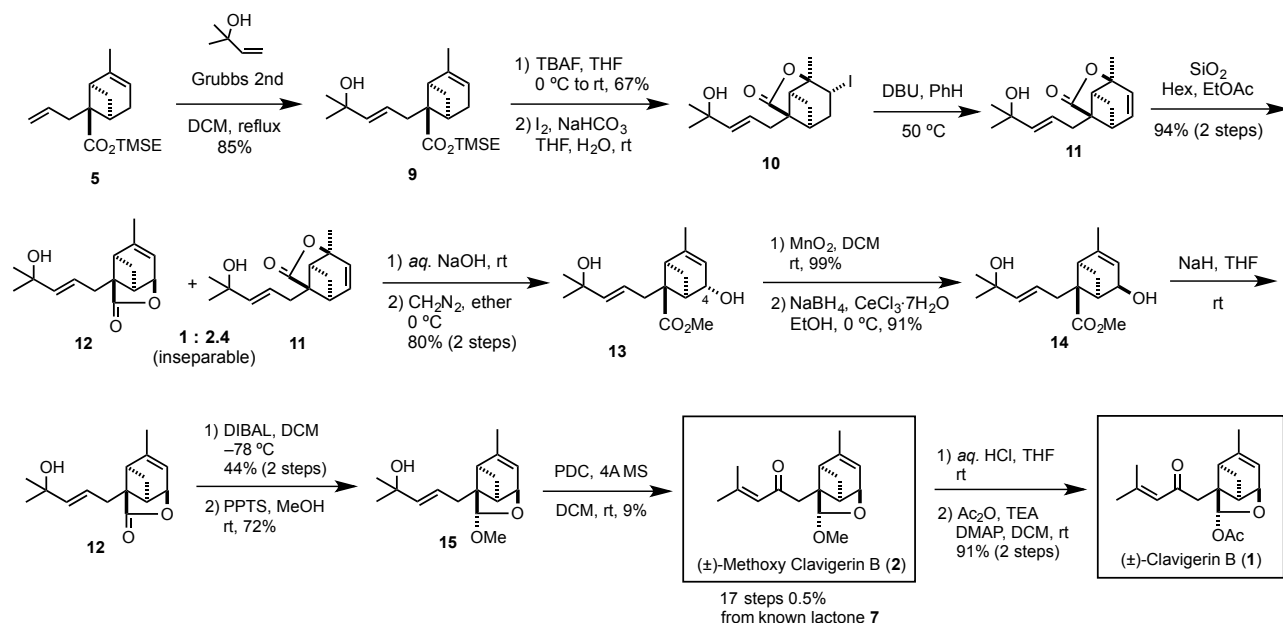


Scheme 1

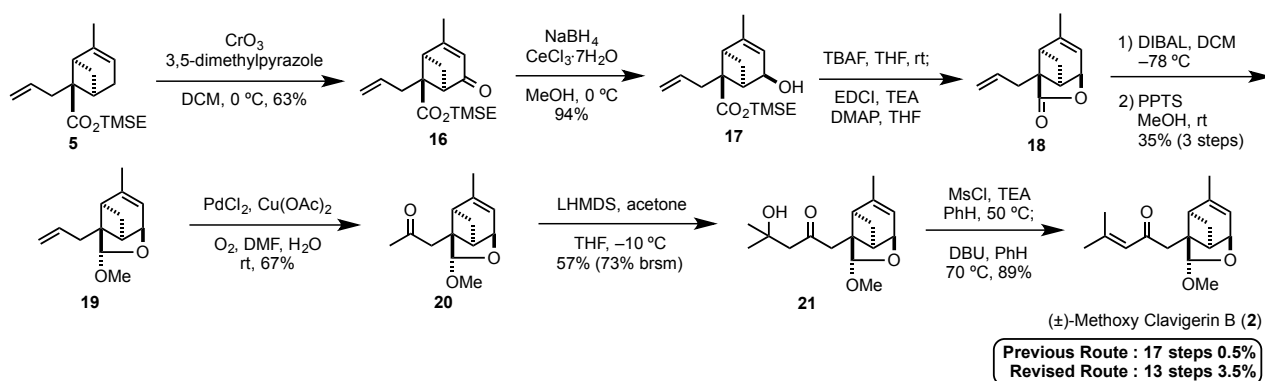
鍵反応である Ireland Claisen 転位反応について種々検討した結果、ラクトン **7** をエノールホスフェート **8** とした後、160 °C の加熱条件に付すと、望む転位反応が収率よく進行することを見出した。続いてカルボン酸 **6** をエステル化後、臭化アリルとのアルキル化反応を行い、望むエキソアリル体 **5** を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した (Scheme 2)。



アリル体 **5** に対してクロスメタセシス反応を行い **9** とした後、TMSE 基の除去と続くヨードラクトン化反応を行い **10** を得た。得られた **10** に対して DBU を作用させ、得られた脱離体 **11** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製したところ、シリカゲル中で望むアリル転位反応が部分的に進行し、アリル転位体 **12** と脱離体 **11** を 1:2.4 の比率の混合物として得ることに成功した。この比率の向上は不可能であったが、**12** と **11** の混合物に対して水酸化ナトリウムを作用させた後メチルエステル化すると、望む 4 位に水酸基が位置する異性体 **13** が収率よく得られることが判明した。得られたアルコール **13** の水酸基の立体化学の反転を行い **14** とした後、水素化ナトリウムによるラクトン化を行い、**12** を単一の化合物として得た。続いて DIBAL 還元とメチル化を行い、Clavigerin 類の三環性骨格を有する **15** の合成を完了した。次に PDC を用いた側鎖の酸化的転位反応を行い、単離の際の artifact として報告されている Methoxy Clavigerin B (**2**) のラセミ体合成に成功した。続いて、**2** のメチル基を除去した後、最後にアセチル化を行い天然物である Clavigerin B (**1**) のラセミ体合成を達成した。Methoxy Clavigerin B (**2**) の合成は、既知化合物 **7** から 17 工程、総収率 0.5%であった (Scheme 3)。

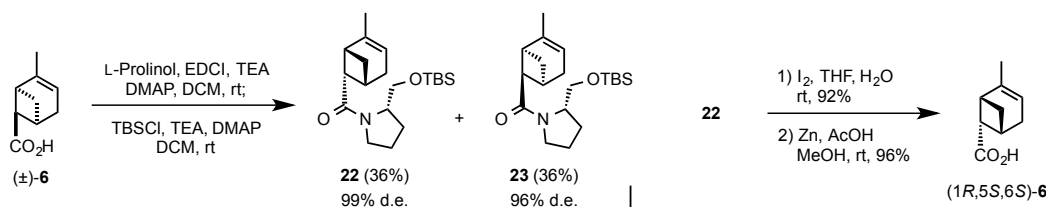


前節において **1** と **2** のラセミ体合成を達成したが先の合成経路では、三環性骨格の構築に多段階を要する点、側鎖のエノンの構築が低収率である点の二つの問題点があったので、合成経路の改良を行った。まず三環性骨格構築の短工程化に向け **5** に対するアリル位酸化を行ったところ、位置選択的に反応が進行し、望むエノン **16** を得ることができた。得られた **16** に対し数工程の変換反応を行い、三環性骨格を先に構築した後に、新たな側鎖のエノンの構築法を検討した。その結果、Wacker 酸化と続くアセトンとのアルドール縮合を用いることで、収率よく **2** を合成することができた。以上の改良により **2** の合成を先の合成経路から総工程数を 4 つ削減し、総収率を 0.5% から 3.5% にまで大きく改善することに成功した (Scheme 4)。



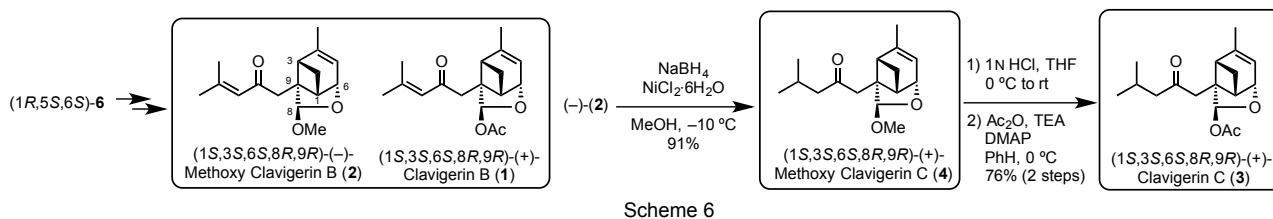
Scheme 4

ラセミ体の Clavigerin 類の合成経路の確立に成功したので、続いて光学活性体の合成に向け、合成中間体の光学分割を行うこととした。その結果、転位体 **6** に対する L-プロリノールを不斉補助基として用いたジアステレオマー法による光学分割法を見出し、高ジアステレオマー過剰率を有するアミド **22** および **23** を得ることに成功した。続いてアミド **22** を用い、導入した不斉補助基の除去を試みた。加水分解条件や還元条件での除去は困難であったが、環内の二重結合を利用したヨードラクトン化反応、続くヨウ素の還元的脱離を行うことで、光学的に純粋な (1*R*,5*S*,6*S*)-**6** を得ることができた (Scheme 5)。

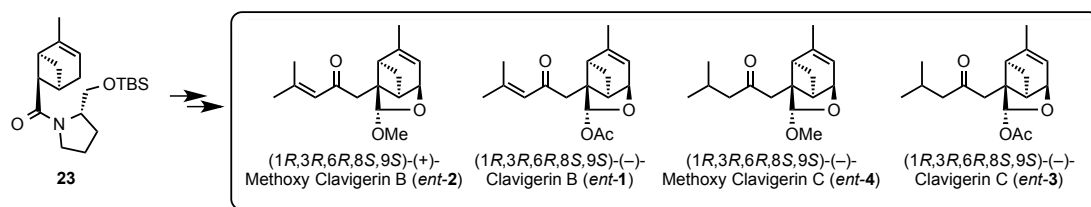


Scheme 5

(1*R*,5*S*,6*S*)-**6** を用いてラセミ体合成と同様の反応を行い、(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(-)-Methoxy Clavigerin B (**2**) および (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin B (**1**) の不斉合成を達成した。類縁体である (1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Methoxy Clavigerin C (**4**) は **2** の側鎖の二重結合をホウ化ニッケルを用いて還元することで合成に成功した。(1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R*)-(+)-Clavigerin C (**3**) は Clavigerin B (**1**) の合成と同様に **4** のメチル基の除去とアセチル化を行い合成した (Scheme 6)。



続いてアミド **23** を用いて、1*R*,3*R*,6*R*,8*S*,9*S* の絶対立体配置を有する四種類の Clavigerin 類を合成した。以上により四種類の Clavigerin 類に関して両鏡像体の合成を達成することができた (Scheme 7)。



合成した両鏡像体の比旋光度を文献値と比較した結果、天然物の絶対立体配置は 1*S*,3*S*,6*S*,8*R*,9*R* であると決定することに成功した (Table 1)。

Table 1

Compound	Lit.	Natural form (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)	Ent form (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>S</i> ,9 <i>S</i>)
Methoxy Clavigerin B (2)	$[\alpha]_D -16$ (c 0.2, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{24} -11.4$ (c 1.00, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{24} +11.2$ (c 0.20, CHCl ₃)
Clavigerin B (1)	-	$[\alpha]_D^{26} +8.7$ (c 0.54, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{22} -6.9$ (c 0.39, CHCl ₃)
Methoxy Clavigerin C (4)	$[\alpha]_D +6$ (c 0.3, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{22} +7.9$ (c 0.95, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{22} -7.9$ (c 0.33, CHCl ₃)
Clavigerin C (3)	$[\alpha]_D +15$ (c 0.1, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{22} +16.1$ (c 0.45, CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{22} -15.1$ (c 0.50, CHCl ₃)

以上、筆者は Ireland Claisen 転位反応を利用したビシクロ[3.1.1]ヘプテン骨格の新規構築法を開発し、それを利用して Methoxy Clavigerin B、Clavigerin B のラセミ体合成を達成した。さらに合成中間体のジアステレオマー法を用いた光学分割法を見出し、得られた両ジアステレオマーより artifact を含む四種類の Clavigerin 類の両鏡像体の不斉合成を達成するとともに、未決定であった絶対立体配置の決定に成功した。今後本研究を基にした Clavigerin 類の構造活性相関研究が進展し、その作用機構が明らかになれば新規農薬創出への足がかりになると考えている。また、本研究で得られた合成化学的知見が他の天然物の合成に応用され、今後の有機合成化学、ひいては生命科学分野の発展に少しでも貢献できれば幸いである。

参考文献

- 1) (a) Y. Asakawa. *Progr. Chem. Org. Nat. Prod.*, **1995**, 65, 1. (b) N. B. Perry, E. J. Burgess, L. M. Foster, P. J. Gerard. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1651. (c) N. B. Perry, E. J. Burgess, L. M. Foster, P. J. Gerard, M. Toyota, Y. Asakawa. *J. Nat. Prod.*, **2008**, 71, 258.
- 2) D. P. Richardson, T. E. Smith, W. W. Lin, C. N. Kiser, B. R. Mahon. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5973.