

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 入学
氏 名 深津 裕一
指導教員名 渡邊 秀典

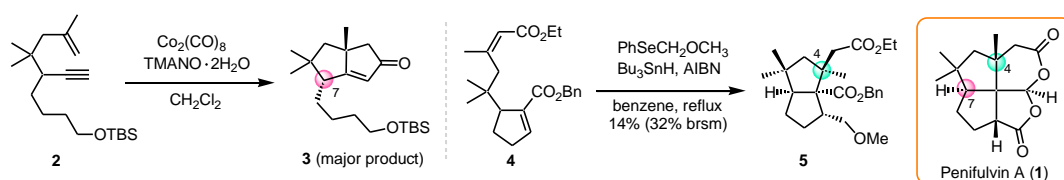
論文題目

昆虫成長抑制活性を有するペニフルビン A の合成研究

ツマジロクサヨトウ(*Spodoptera frugiperda*)はヨトウガの一種であり、その幼虫はトウモロコシをはじめとする 80 種以上の農作物を食害することが知られている。その多くは亜熱帯地域に生息しており、アメリカやブラジルで特に農作物の食害が数多く報告されている。日本においてもツマジロクサヨトウは、植物防疫法によって検疫有害動物に指定されている。このようなツマジロクサヨトウの生態的特徴を知ることが駆除への第一歩となるため、その生態については詳しく研究されている。また近年、農薬に対して薬剤耐性を示すものが存在しているとの報告がなされ、ツマジロクサヨトウは駆除の困難な節足動物であると認識されていることから、新たな薬剤の開発が望まれている。そのような背景のもと、2006 年に Gloer らによって真菌 *Penicillium griseofulvum* の二次代謝産物として単離構造決定されたペニフルビン A (**1**)は、ツマジロクサヨトウに対して成長抑制活性を示すことが明らかとなっている¹⁾。本化合物の構造的特徴としては、中心となる四級炭素原子が四つの環に共有されたジオキサ[5.5.5.6]フェネストラン骨格という新規な骨格を有していることや、五つの連続した不斉炭素を有していることが挙げられることから、有機合成化学的に興味深い。生理活性についてはツマジロク

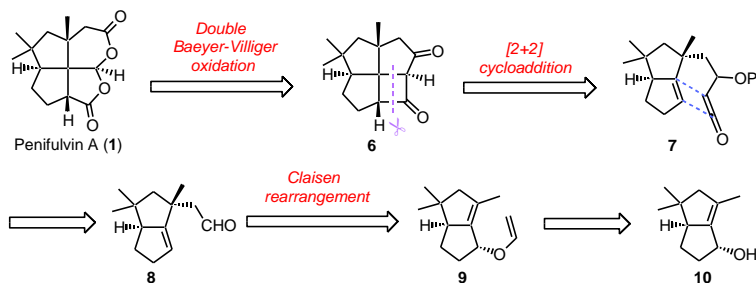
サヨトウに対して評価が行われているが、その他のヤガ科のヨトウガ類に対しても生理活性を示すのかについても興味を持たれる。また本化合物の有するビスラクトン部位は、その他の天然有機化合物にも見受けられる構造であるので、本化合物の骨格構築法の確立ができれば、その他の生理活性物質の合成にも適用可能であると考えられる。そこで筆者は、活性試験に試料を供給すること、新規骨格を有する本化合物の合成法の確立により新たな合成の方法論を提供することを目的として合成研究に着手した。

当研究室において、これまでに本化合物の合成研究がなされている (Scheme 1)²⁾。ペニフルビン A (**1**) の二環性部位を構築する目的で、**2** に対して Pauson-Khand 反応、**4** に対しては連続的ラジカル環化反応をそれぞれ行った。その結果、**2** と **4** のいずれからも二環性化合物は得られたが、構造解析の結果、**1** の C7 位または C4 位にあたる四級炭素の立体化学が逆である **3** または **5** であることがわかった。



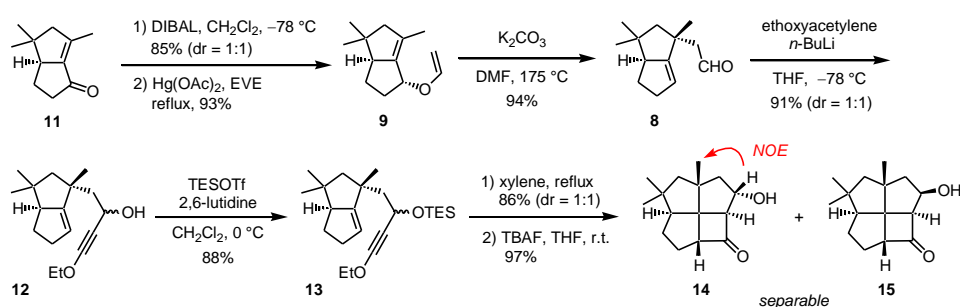
Scheme 1

上の結果をふまえた筆者の逆合成解析を Scheme 2 に示す。ペニフルビン A (**1**) は、1,3-ジケトン **6** に対して二ヶ所の Baeyer-Villiger 酸化を一挙に行うことで合成可能であると考え、**6** はケテン **7** を用いる分子内[2+2]環化付加反応によって導くことができると考えた。またケテン **7** はアルコール **10** のビニル化により **9** を得た後に、Claisen 転位によって得られる **8** から二炭素増炭を経て導けると考えた。Claisen 転位によって構築される四級炭素原子は、Scheme 1 で述べた、**1** の C4 位にあたる。まずは合成ルートを確立するために **1** のラセミ体の合成を行うこととした。



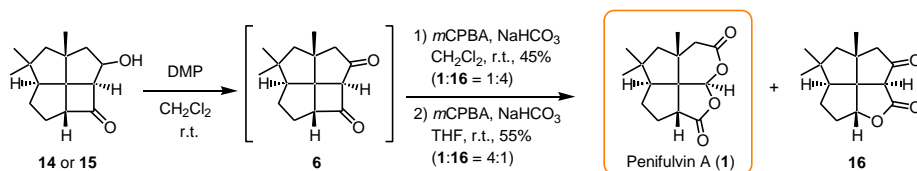
Scheme 2.

実際の合成を以下に示す。まずは分子内[2+2]環化付加反応の前駆体合成と環化付加反応の条件検討を行った(Scheme 3)。既知の **11**³⁾ に対して DIBAL 還元とビニルエーテル化により **9** を得た後、加熱条件での Claisen 転位を行い、望む立体化学を有するアルデヒド **8** を得た。アルデヒド **8** に対してエトキシアセチリドの付加を行い **12** とした後、生じた水酸基に対して TES 保護を行って環化付加反応の前駆体となる **13** を合成した。エトキシアセチレン **13** より発生したケテンの分子内 [2+2]環化付加反応はキシレン溶媒中で反応が円滑に進行して目的の四環性化合物を高収率で得ることに成功した。次に TBAF を用いて TES 基の除去を行い、**14** と **15** へ導いた。



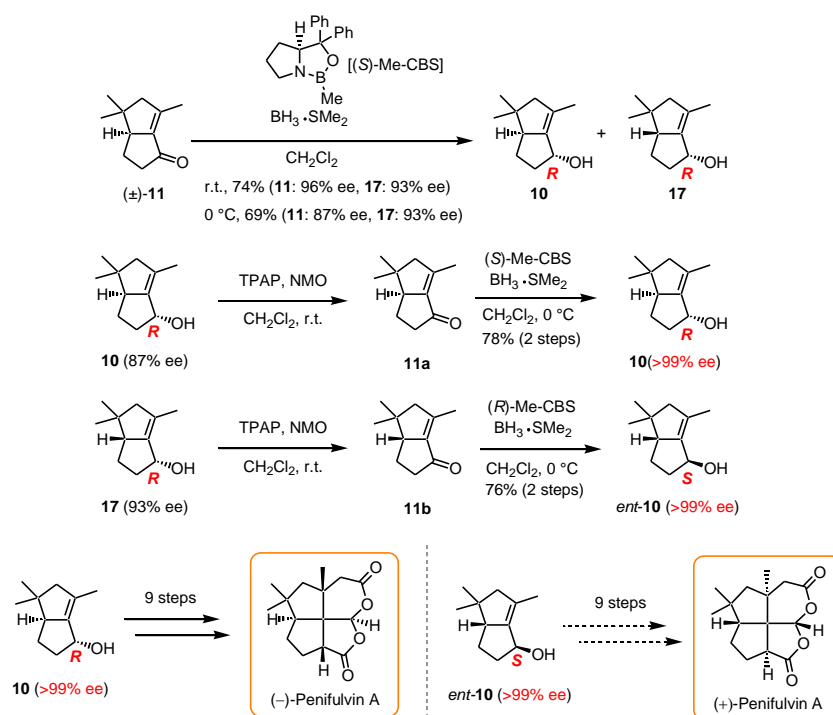
Scheme 3.

得られた **14** と **15** を用いて Double Baeyer-Villiger 酸化の検討を行った(Scheme 4)。ヒドロキシケトン **14** または **15** の水酸基を酸化して得られる 1,3-ジケトン **6** は不安定であったので単離精製を行わずに Double Baeyer-Villiger 酸化を行った。まず初めに **14** または **15** に対して CH₂Cl₂ 溶媒中、Dess-Martin 酸化を行った後に、*m*CPBA を用いて Baeyer-Villiger 酸化を行ったところ、狙い通り **1** が得られたが、ラクトン **16** が主生成物となってしまった。溶媒を THF へ変更したところ、**1** と **16** の比率は 4:1 まで向上させることに成功した。ペニフルビン A (**1**) と **16** はシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分離が困難であったので、再結晶精製を行って **1** を単離しラセミ体の全合成を達成した。



Scheme 4.

次に **1** の光学活性体の合成を行った(Scheme 5)。光学活性なアルコール **10** と **17** を得るために、ラセミ体のエノン **11** に対して Corey-Bakshi-Shibata 還元を適用することとした。アルコール **10** からは、(-)-体、**17** からは水酸基を反転させれば(+)-体の合成が可能と考えた。その検討結果を Scheme 5 に示す。アルコールの収率と光学純度の温度依存性について検討を行った結果、室温または 0 °C において良好な結果を与えることが明らかとなった。**10** と **17** は分離後、水酸基の酸化を行った後に、再び CBS 還元を行うことで > 99% ee の **10** と *ent*-**10** を得ることができた。現在、**10** と *ent*-**10** を用いてラセミ体合成の際と同様の条件で合成を進め、現在 (-)-**1** の精製を検討中ではあるが、光学活性体の合成も成功した。



Scheme 5.

以上をまとめると、既知化合物より総工程数 9 工程でペニフルビン A のラセミ体、11 工程で(-)-体の全合成を完了した。(+)体については現在合成を行っており、合成が完了出来次第、活性試験に供与したいと考えている。

Reference: 1) J. B. Glore *et al.*, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1225-1228. 2) 平成 22 年度 小佐野雄太 東京大学大学院農学生命科学研究科 修士論文 3) L. A. Paquette *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7352-7358.