

機関番号：12601

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21780108

研究課題名 (和文) 効率合成を指向した生物活性テルペン類の合成研究

研究課題名 (英文) Studies for the efficient synthesis of bioactive terpenoids

研究代表者

森 直紀 (MORI NAOKI)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教

研究者番号：60463882

研究成果の概要 (和文)：効率合成を指向して生物活性テルペノイド (アザジラクチン、カモブツシン A) の合成研究を行った。タンデム型ラジカル環化反応を用いて非常に短工程でアザジラクチンの全炭素骨格の構築に成功した。また、分子内アザマイケル環化反応を鍵反応としてカモブツシン A の全合成も達成した。

研究成果の概要 (英文)：I have studied for the efficient synthesis of bioactive terpenoids (azadirachtin and chamobtusin A). Construction of the full carbon skeleton of azadirachtin has been accomplished by using tandem radical cyclization in very short steps. Total synthesis of chamobtusin A has also been accomplished by using intramolecular aza-Michael cyclization as a key reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学・生物生産化学・生物有機化学

キーワード：アザジラクチン、昆虫摂食阻害、カモブツシン A、ジテルペン、アルカロイド

## 1. 研究開始当初の背景

有機合成化学の分野では、近年様々な方法論の発展により、数多くの有用な反応が開発されている。しかし、試薬が高価であることが問題として残り、金属試薬による環境汚染が懸念されているのも事実である。生物活性を有する天然有機化合物を効率的に合成することは、試料の大量供給を可能とし、構造活性相関研究に寄与するだけでなく、有機合成においては有用な合成法の開発そのものが大きな功績となりうる。したがって、申請者は「効率的合成」を念頭に、強力な昆虫摂食阻害活性を有するアザジラ

クチンおよび、新規ジテルペンアルカロイドであるカモブツシン A の合成研究を行うこととした。

## 2. 研究の目的

## (1) 昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究

アザジラクチンは昆虫摂食阻害物質の中で天然抽出物が農薬として実用化されている唯一の化合物であり、今後その実用性が一層期待されている。したがって、アザジラクチンの効率的合成法の確立および構造活性相関研究は、本化合物の農薬としての本格的

な実用化に貢献できると考えられる。

2007年にLeyらのグループによりアザジラクチンの合成が報告されたが、工程数が非常に長い、天然からの分解物を用いて合成しているという2つの問題点が残されていた。したがって申請者はこれらの問題を解決すべく、天然分解物を用いずLeyらの約半分の工程数でアザジラクチンを効率的に合成することを目的とした。

## (2)カモブツシン A の合成研究

カモブツシン A は2007年にヒノキ科の植物から単離・構造決定された新規ジテルペンアルカロイドである。そのユニークな2H-ピロール環構造は合成化学的にも非常に興味深い。カモブツシン A は相対立体配置しか決定されておらず、本研究ではカモブツシン A の2H-ピロール環の効率的構築法の開発および絶対立体配置の決定を目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1)昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究

アザジラクチンの効率的全合成を目指し、Ley グループなど他のグループのアプローチとは異なる新しい方法での合成を行う。その方法はあらかじめC8-C14結合に相当する結合を導入しておき、タンデム型ラジカル環化反応によって骨格を構築するものである。本方法では他の官能基を揃えた後、最終段階近くでラジカル環化反応を行うことができるので、全合成に向けて優れた合成法である。

### (2)カモブツシン A の合成研究

カモブツシン A の2H-ピロール環の効率的構築を目指し、申請者はその生合成経路に基づいた合成経路を立案した。カモブツシン A はアビエタンジテルペノイドのベンゼン環が酸化的開裂の後、生じたケトアルデヒドが生体内でアンモニアの作用を受け、イミン形成続くアザマイケル付加反応によって生合成されていると考えられる。したがって、この分子内アザマイケル付加反応を鍵反応として合成研究を行った。

## 4. 研究成果

### (1)昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの合成研究

これまでの研究において、アザジラクチンの左右ユニットを光学活性体としてそれぞれ既知化合物より17工程および15工程で調製した。本基質を用い最終段階近くの官能基変換の検討を行ったところ、右側ユニットのジオール部分の保護基に用いていたアセトニドの脱保護が困難であり、保護基として適さないことが分かった。そこで保護基をアセトニドから p-メトキシベンジリデン

アセタールへと変換することとした。実際に種々検討した結果、途中の基質において保護基の掛け替えを行うことができ、p-メトキシベンジリデンアセタールとして保護した状態で右側ユニットを調製することができた。p-メトキシベンジリデンアセタール保護体を用いて左右ユニットのカップリングおよび鍵反応であるタンデム型ラジカル環化反応に成功し、アザジラクチンの全炭素骨格を有する化合物の合成を完了した。

### (2)カモブツシン A の合成研究

推定生合成経路を実証すべく、まずはラセミ体での合成研究を行った。β-シクロシトラールを出発原料として基本骨格を構築した。さらに特徴的な2H-ピロール環は得られたケトアルデヒドに対し、t-ブチルアルコール中において酢酸存在下アンモニアガスを作用させることにより構築できることを見いだした。これにより生合成仮説の正当性を示すことができたと考えている。既知化合物より全13工程、総収率5.3%でカモブツシン A の初の全合成を達成した。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① Synthesis of (±)-Chamobtusin A by a Presumed Biomimetic Aza-Cyclization  
Kuzuya, K.; Mori, N.; Watanabe, H.  
*Org. Lett.* **2010**, *12*, 4709-4711.  
(査読有)

[学会発表] (計4件)

- ① 新規ジテルペンアルカロイド Chamobtusin A の合成研究  
葛谷一馬、森直紀、石神健、渡邊秀典  
第54回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
- ② (±)-Chamobtusin A の全合成  
葛谷一馬、森直紀、石神健、渡邊秀典  
第60回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
- ③ 分子内アザマイケル環化反応を用いた Chamobtusin A の合成研究  
葛谷一馬、森直紀、石神健、渡邊秀典  
日本農芸化学会2010年度大会
- ④ アザジラクチン全炭素骨格の構築  
森直紀、小林宣章、石神健、渡邊秀典  
日本農芸化学会2010年度大会

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森 直紀 (MORI NAOKI)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・助教

研究者番号：60463882

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：