

平成 22 年 5 月 6 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19380065
 研究課題名 (和文) 新規殺虫・除草活性物質の創製を指向した生物活性天然物の合成研究
 研究課題名 (英文) Synthetic studies on bioactive natural products directed toward the creation of new insecticides and herbicides.
 研究代表者
 桑原 重文 (KUWAHARA SHIGEFUMI)
 東北大学・大学院農学研究科・教授
 研究者番号：30170145

研究成果の概要 (和文)：農薬のリード化合物としての応用 (殺虫剤, 除草剤, 抗菌剤など) が期待できる各種の生物活性天然有機化合物を主な標的として, 数々の天然物の全合成に成功した。ほとんどの全合成研究が当該化合物の世界初の全合成を達成した研究である。また, 立体化学が未決定であったものについてはそれらの絶対立体配置を決定した。

研究成果の概要 (英文)：Total syntheses of natural products possessing such biological properties as insecticidal, herbicidal, and antimicrobial activities have been accomplished. Most of the target molecules were synthesized for the first time and the absolute configuration of some of the natural products were elucidated by this synthetic studies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2008 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
2009 年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	12,600,000	3,780,000	16,380,000

研究分野：有機合成化学

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：有機化学, 有機合成化学, 全合成, azadirachtin, thiersinine, bacilosarcin, 除草剤, 殺虫剤

1. 研究開始当初の背景

「ゲノム創薬」という術語に象徴されるように, 特に医薬品の開発において, 生命現象に関わる遺伝子・タンパク質の側から新薬を生み出すアプローチが重要性を増しているが, 有用な生物活性を持つ新規天然有機化合物の探索とその類縁体の合成および活性評価 (構造活性相関) による低分子側からの新薬創成も依然として重要なアプローチであ

ることに変わりはない。特に新規農薬の開発においては, コストパフォーマンス, 開発成功実績等の観点から, 依然として後者のアプローチが主流となっている。申請者は, 極めて強力な生物活性を持ちながら, これまで農薬開発の対象とされてこなかった天然物ならではの特異な構造単位に着目して, それらを含む生物活性物質の全合成を実施するとともに, 合成類縁体および合成中間体につい

て、殺虫、除草、抗菌等の活性評価を行うことにより、全く新しい活性発現機構を持つ新規農薬候補化合物を創成できるものと期待して研究を開始した。

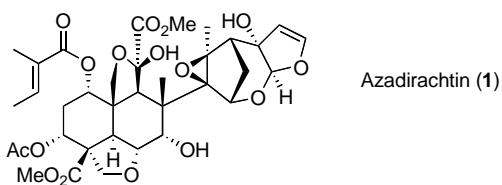
2. 研究の目的

有機合成化学領域における学術的インパクトを保ちつつ、実用的な新規農薬の創成も視野に入れた研究の一環として、本申請においては、注目すべき特異な構造を持ち、強力な昆虫摂食阻害活性を有する **Azadirachtin (1)**、同じく強力な殺虫作用を持つ **Thiersinine A (2)**、**B (3)**、および植物生長阻害活性（除草活性）を有する **Bacilosarcin A (4)** および **B (5)** の世界初の全合成達成を目指すとともに、合成中間体および部分構造類縁体の活性を評価し、実用的な新規農薬の開発に繋げることを主な目的とした。また、様々な生物活性を有するそれらの類縁体についても全合成研究を実施し、詳細な生物活性評価のための標品を供給することを目指した。

3. 研究の方法

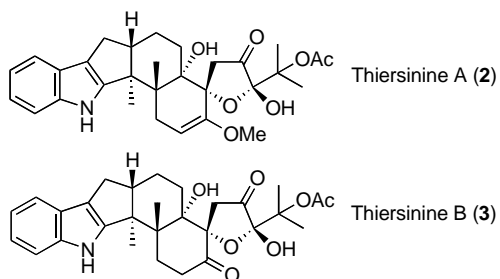
(1) Azadirachtin (1) の全合成研究

Azadirachtin の予想全合成経路に従って、ステロイドタイプの前駆体の C 環部を酸化的に切断することにより、分子左側部位と右側部位の連結部を構築するという全合成経路を検討した。



(2) Thiersinine A (2), B (3) の全合成研究

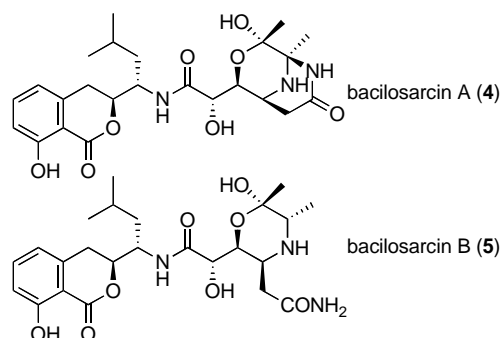
Wieland-Miescher ケトンを原料とし、シクロプロピルケトンの還元開裂を伴うエノレート形成反応を鍵として **CDE** 環部の立体化学の構築するとともに、インドール環形成へと展開する簡潔な全合成経路を検討した。



(3) Bacilosarcin A (4), B (5) の全合成研究

光学活性エポキシドの開環反応を基本合成戦略とする簡明な合成ルートを着想する

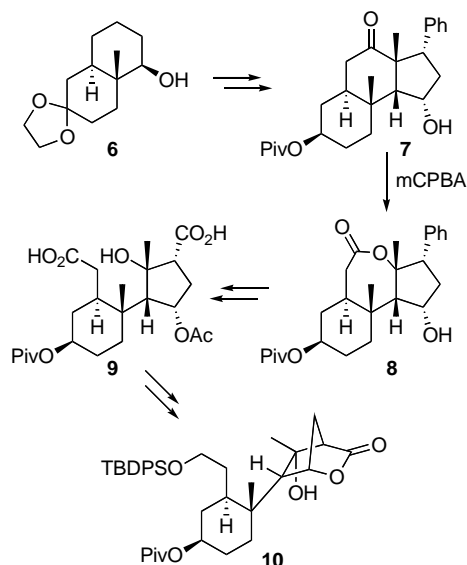
とともに、分子右端の極めて特異な複素環部位を短段階で構築する合成経路について検討した。



4. 研究成果

(1) Azadirachtin (1) の全合成研究

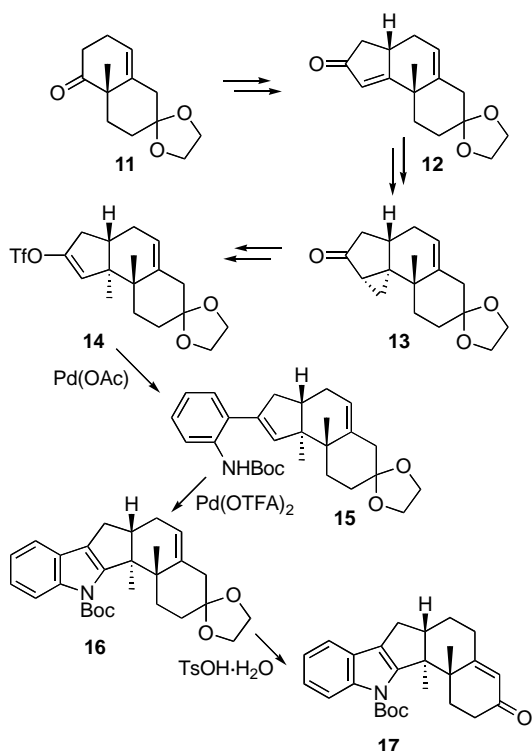
Wieland-Miescher ケトン誘導体 **6** を、**Nazarov** 環化反応等により三環性ケトン **7** に導き、**Baeyer-Villiger** 酸化を用いてケトン基を含む中央の六員環の炭素-炭素結合を酸化的に切断して **8** を得た。**8** のベンゼン環の酸化開裂を含む数工程で、**Azadirachtin** のモデル化合物 **10** を得ることに成功した。



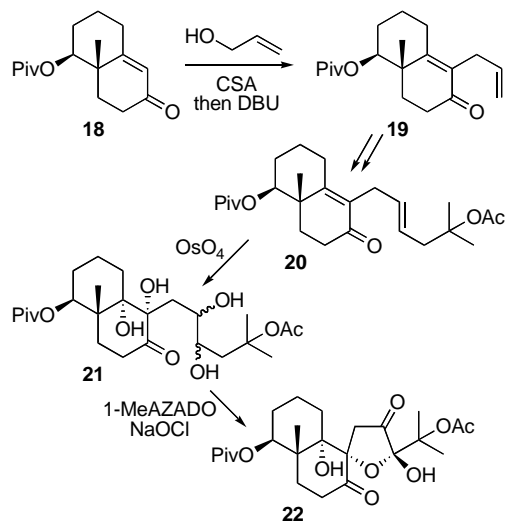
(2) Thiersinine A (2), B (3) の全合成研究

Wieland-Miescher ケトン誘導体 **11** を分子内 **Wittig** 反応等を経てシクロペンテノン誘導体 **12** に変換した。**12** を立体選択的還元、立体選択的 **Simmons-Smith** シクロプロパン化、及び酸化により **13** とした後、ナトリウムナフタレナイドによるシクロプロパン環の還元開裂及び **Comins** 試薬によるトリフレート化により **14** に導いた。**14** に対して、パルジウム試薬を用いる 2 工程によりインドール核を導入して **16** を得た。最後に、アセタール

を選択的に脱保護することにより Thiersinine 類の ABCDE 環部位に相当する **17** を、簡便かつ効率的に得ることに成功した (**11** から 10 工程)。



さらに、Thiersinine 類の全合成の完成に向けて、分子右端のスピロ環部の構築法の開発を行なった。

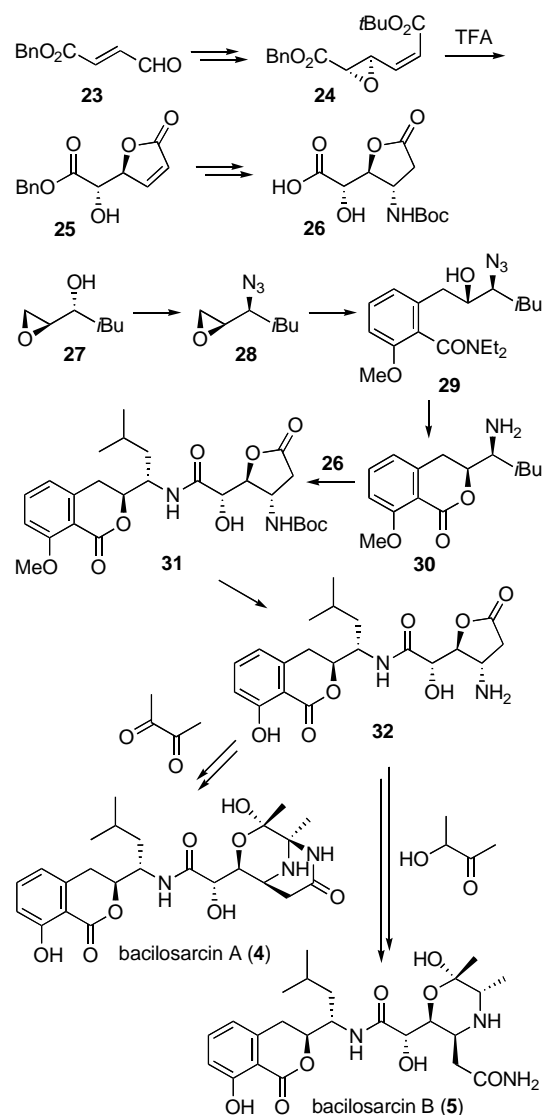


Wieland-Miescher ケトン誘導体 **18** を Claisen 転位を含むワンポットでアリル化体 **19** に変換する方法を見出し、Cross-metathesis により **20** を得た。**20** の 2 つの二重結合をジヒドロキシル化して **21** に導いた後、2 つの二級ヒドロキシ基を酸化することで、Thiersinine 類

の DEF 環部に相当する **22** を得ることに成功した。

(3) Bacilosarcin A (**4**), B (**5**)の全合成研究

Córdova法による **23** の不斉エポキシ化で得た **24** を TFA で処理することにより **25** に導いた後、3 工程を経由して bacilosarcin 類を構成するカルボン酸フラグメント **26** を得た。また、Sharpless の速度論的光学分割により得た **27** を 2 工程で **29** に導き、アジド基の還元と酸によるラクトン化により **30** とした。**30** と **26** を縮合して **31** を得た後、保護基の除去により受容中間体 **32** (amicoumacin C) に変換した。

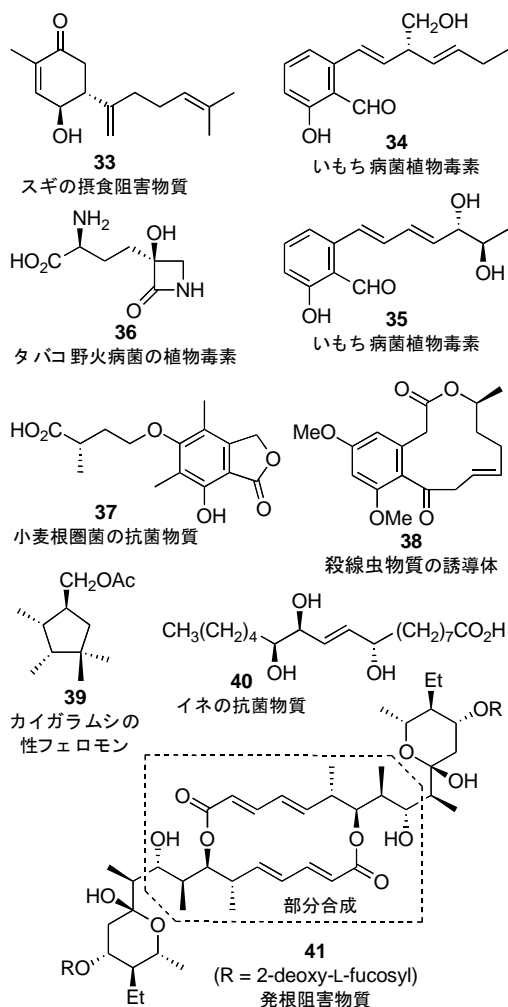


32 を加水分解して AI-77-B を得た後、diacetyl と反応させることにより bacilosarcin A (**4**)の世界初の全合成を達成した。また、**32** と acetoin との Amadori 反応と加アンモニア分解により bacilosarcin B (**5**)の最初の全合成にも成功した。**4** 及び **5** の各種合成中間体は、除草活性の評価を実施中であり、その作用機

構の解明とともに、新規農薬リード化合物の探索研究が進行中である。

(4) その他の生物活性天然物の全合成

1-5 以外にも、農薬としての応用が期待できる様々な生物活性天然有機化合物の全合成を行なった（下に例を示す）。



34 の合成では光学異性体間での活性の差異を明らかにし、33, 35, 37 については、合成により絶対立体配置を決定した。33, 34, 35, 37, 39 については、世界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 26 件)

- ① Tomohiro Nagasawa, Shigefumi Kuwahara. Synthesis of aspergillide A from a synthetic intermediate of aspergillide B. *Tetrahedron Lett.*, 査読有, vol. 51, 2010, 875-877.
- ② Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara. Concise synthesis of PM-94128 and Y-05460M-

A. *J. Org. Chem.*, 査読有, vol. 74, 2009, 7566-7569.

③ Ayako Miura, Shigefumi Kuwahara. A concise synthesis of pinellic acid using a cross-metathesis approach. *Tetrahedron*, 査読有, vol. 65, 2009, 3364-3368.

④ Tomohiro Nagasawa, Shigefumi Kuwahara. Enantioselective total synthesis of aspergillide C. *Org. Lett.*, 査読有, vol. 11, 2009, 761-764.

⑤ Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara. Total synthesis of bacilosarcins A and B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, vol. 48, 2009, 1144-1148.

⑥ Kosuke Hashimoto, Akira Morita, Shigefumi Kuwahara. Enantioselective synthesis of a mealybug pheromone with an irregular monoterpene skeleton. *J. Org. Chem.*, 査読有, vol. 73, 2008, 6913-6915.

⑦ Naoto Katoh, Takashi Nakahata, Shigefumi Kuwahara. Synthesis of novel antifungal phthalides produced by a wheat rhizosphere fungus. *Tetrahedron*, 査読有, vol. 64, 2008, 9073-9077.

⑧ Munefumi Torihata, Takashi Nakahata, Shigefumi Kuwahara. Enantioselective total synthesis of ishippuric acid B via intramolecular Michael reaction. *Org. Lett.*, 査読有, vol. 9, 2007, 2557-2559.

⑨ Akira Morita, Shigefumi Kuwahara. Cross-metathesis approach to a (2E,4E)-dienoic acid intermediate for the synthesis of elaiolide. *Tetrahedron Lett.*, 査読有, vol. 48, 2007, 3163-3166.

[学会発表] (計 61 件)

① 嶋田直之, 永沢友裕, 鳥羽田宗史, 桑原重文, Idesolide の合成研究, 日本農芸化学会 2010 年度大会, 2010 年 3 月 28 日, 東京大学教養学部.

② 永沢友裕, 桑原重文, Aspergillide B 及び C の全合成, 第 95 回有機合成シンポジウム, 2009 年 6 月 10 日, 慶応大学薬学部.

③ 榎本賢, 桑原重文, Bacilosarcin A および B の全合成, 第 50 回天然有機化合物討論会, 2008 年 9 月 31 日, 福岡国際会議場.

④ Masaru Enomoto, Shigefumi Kuwahara. Synthetic studies on bacilosarcins A and B and related natural products, ICOS-17, June 24, 2008, Daejeon/Korea.

⑤ Akira Morita, Hiromasa Kiyota, Shigefumi Kuwahara. Enantioselective total synthesis of litseaverticillols A and B. 1st International Symposium IREMC, March 13, 2008, Tohoku University.

⑥ 中畑崇, 桑原重文, 昆虫摂食阻害物質アザジラクチンの全合成研究, 日本農芸化学会東北支部第 142 回大会, 2007 年 11 月 10 日, 東北大学農学研究科.

⑦ 榎本賢, 桑原重文, 抗ストレス性潰瘍物質

AI-77-Bおよびその関連物質の合成研究, 第49回天然有機化合物討論会, 2007年, 9月20日, 札幌コンベンションセンター.

⑧ Shigefumi Kuwahara, Masaru Enomoto, Munefumi Torihata. Total synthesis of AI-77-B and isishippuric acid B, 2nd International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, Sep. 4, 2007, Busan/Korea.

[その他]

ホームページ等

<http://www.agri.tohoku.ac.jp/yuuki/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

桑原 重文 (KUWAHARA SHIGEFUMI)
東北大学・大学院農学研究科・教授
研究者番号: 30170145

(2) 研究分担者

清田 洋正 (KIYOTA HIROMASA)
東北大学・大学院農学研究科・准教授
研究者番号: 30234397