

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月22日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21350021

研究課題名（和文）新世代農薬リード化合物として期待される高次構造テルペノイドの全合成研究

研究課題名（英文）Synthetic Studies on Complex Terpenoids with Bioactivities as Lead Compounds of Agricultural Chemicals

研究代表者

谷野 主持（TANINO KEIJI）

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：40217146

研究成果の概要（和文）：ジャガイモシストセンチュウは、ナス科植物の根に寄生する小生物であり、馬鈴薯の収穫に甚大な被害を与える。その孵化促進物質として馬鈴薯の水耕栽培液から発見されたソラノエクレピン A は、6つの炭素環と多くの官能基を含む複雑な有機化合物である。本研究では、52工程でソラノエクレピン A の世界初の全合成を達成し、合成品がセンチュウふ化促進活性を示すことを証明した。他の生物に影響を与えない新世代農薬の開発に繋がる成果である。

研究成果の概要（英文）：Potato cyst nematode is a troublesome parasite that live on, and destroy, important vegetable plants including potatoes. We have achieved the first total synthesis of solanoelepin A, the key hatch-stimulating substance for potato cyst nematode, through 52-step transformations. The synthetic solanoelepin A was shown to stimulate the hatching activity at high dilution in water, and the present synthesis has the potential to contribute to the critical food supply issue.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：合成有機化学

1. 研究開始当初の背景

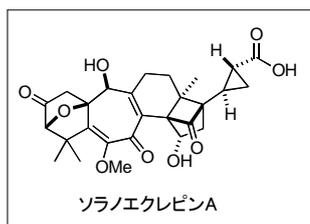
(1) 植物由来のテルペノイドには、様々な員数の炭素環が互いに縮合し、かつ多種多様な官能基を有する高次構造天然物が数多く存在する。そのような高次構造天然物の全合成研究は、新規分子変換法と合成方法論の開発を促し、有機合成化学に飛躍的な発展をもたらしてきた。その意義は学術面に留まらず、社会的な要請にも応えるものであり、具体例

として、世界的に競われたタキソールの全合成研究が、半合成品の大量供給を可能とし、医薬品としての実用化に道を拓いたことが挙げられる。

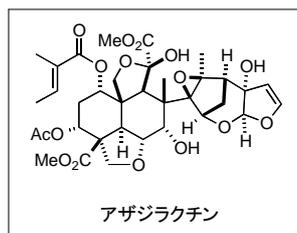
(2) ソラノエクレピン A は 1986 年にジャガイモの水耕栽培液より単離されたテルペノイドであり、ジャガイモシストセンチュウ（PCN）の孵化促進に顕著な活性を示す。ジャガイモやトマトを寄主とする農害虫 PCN

は、卵の状態では畑土の中で数年間生き延びることが可能であり、寄主作物の植え付けとともに孵化して、その根に寄生する。

このため、孵化促進物質を生態的農薬として利用する PCN 防除法が模索されてきた。すなわち、寄主作物の栽培されていない時期に孵化促進物質を散布して PCN を孵化させれば、その幼虫は餓死に追い込まれることとなり、環境に負荷を与えず線虫被害が根絶可能と考えられる。ただし、ソラノエクレピン A は天然からは極微量しか得られないため、孵化促進物質の構造活性相関研究には人工合成による量的供給が不可欠とされてきた。研究開始時までにはその全合成は達成されておらず、Hiemstra らによるモデル化合物の合成研究がいくつか報告されているのみであった。



(3) アザジラクチンは、インドセンダンに含有されるテルペノイドであり、昆虫に対して強力な摂食阻害活性を示すことから注目を集めてきた。インドセンダンの抽出物は、「ニームオイル」の名前で市販されており、環境に優しい農薬として栽培植物の虫除けに広く用いられている。ソラノエクレピン A とは異なり、アザジラクチンは天然資源から豊富に供給可能であるが、極めて複雑な構造を有するために、その全合成は長らく有機合成化学上の最大の難関の一つとされてきた。2007 年に、英国の Ley により世界初の全合成が発表されたが、その完成までには 22 年もの歳月が費やされている。またその後、他の研究者による全合成は報告されていなかった。



2. 研究の目的

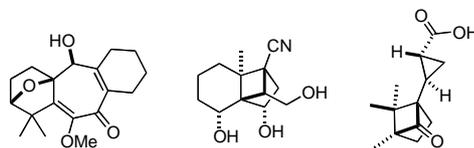
本研究の目的は、新世代農薬のリード化合物として注目される高次構造天然物ソラノエクレピン A およびアザジラクチンを対象とし、それらの不斉全合成を目指すと同時に、その過程で得られる各種誘導体を生物活性試験に付して構造活性相関を解明することにある。

2. 研究の目的

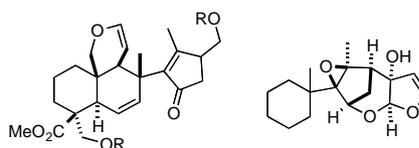
3. 研究の方法

(1) ソラノエクレピン A の全合成における問題点は、1) 高度に歪んだビシクロ[2.1.1]ヘキサン骨格を含む右側部分の立体選択的

構築、2) シクロプロパンカルボン酸側鎖の立体選択的導入、3) エーテル架橋したビシクロ[5.4.0]ウンデカン骨格を含む左側部分の構築、に分けて考えることができる。本研究では、まず各々の部分構造に対応する以下のモデル化合物を用いて問題解決を図った後、それらの知見を総合してソラノエクレピン A の全合成を目指すこととした。

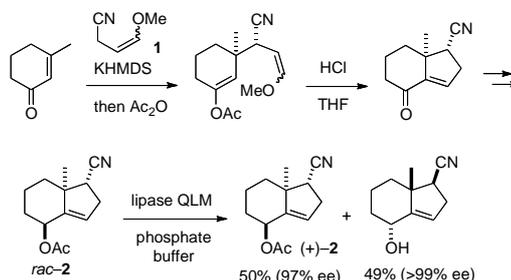


(2) 一方、アザジラクチンの全合成における問題点は、1) 混み合った環境にある C8 位四級不斉炭素の立体選択的構築、2) 高度に酸素官能基化され、不安定なエノールエーテル構造を含む EFG 環部の構築、にある。これらの問題についても、部分構造に対応する以下のモデル化合物の合成を通して解決策を見出すこととした。



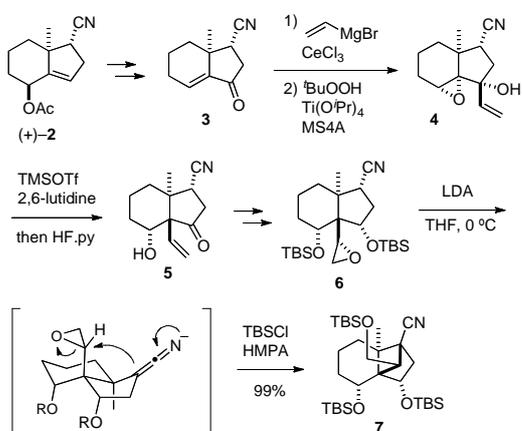
4. 研究成果

(1) 2009 年度には、ソラノエクレピン A のモデル化合物の合成に成功した。続いて 2010 年度には、本研究の最大の目標であるソラノエクレピン A の世界初の全合成を達成した。まず、ニトリル **1** と環状エノンの共役付加反応を鍵とするシクロペンテンアヌレーション法を用い、リパーゼによる光学分割を経て鍵中間体 (+)-**2** を 10 グラム単位で合成した。

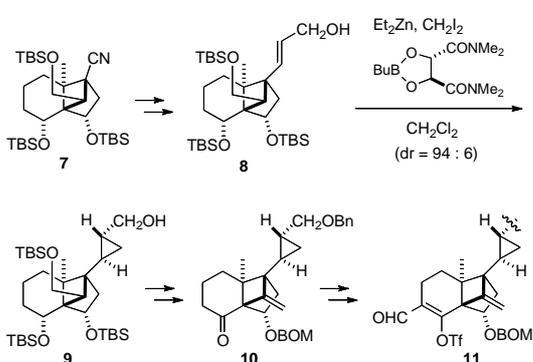


アリルエステル (+)-**2** をトランスポジションしてエノン **3** に変換後、有機セリウム試薬を用いてビニル基を立体選択的に導入した。得られた付加体をエポキシド **4** とし、TMSOTf を用いるセミピナコール転位反応に付して、トランス縮環骨格を有するケトン **5** に導いた。**5** の合成に転位反応を用いたのは、核間位への直接的なビニル基の導入が極めて困難だ

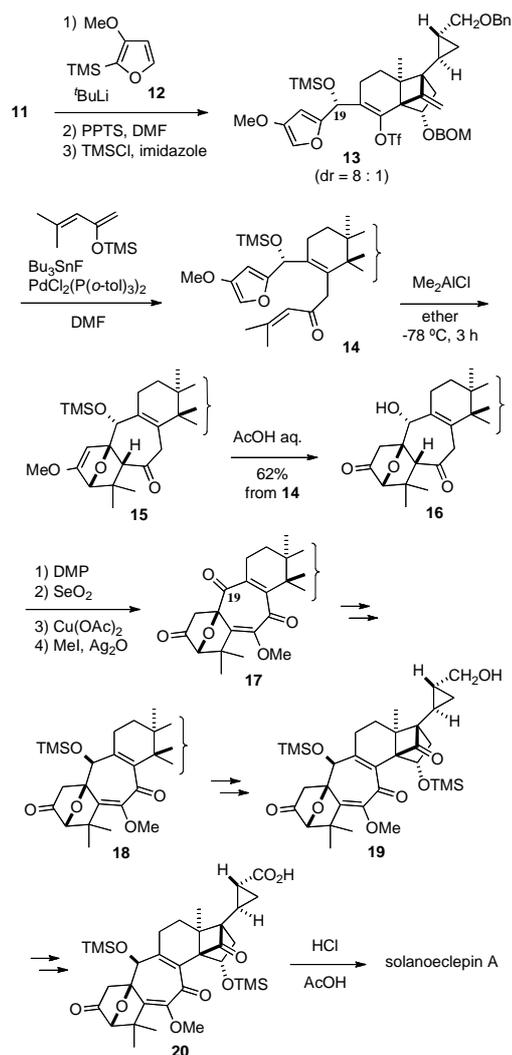
ったためである。これと対照的に、鍵反応であるエポキシド **6** の分子内環化は、LDA の存在下で容易に進行した。本反応においては 4-exo 環化体 **7** が高選択的に得られ、5-endo 環化体の副生は全く見られない。



ニトリル **7** を Honor-Emmons 反応を経てアリルアルコール **8** に変換し、酒石酸アミドから誘導された光学活性ホウ素試薬を用いる Charett 法を適用したところ、高立体選択的にシクロプロパン誘導体 **9** が得られた。ベンジロキシメチル (BOM) 基などの保護基の導入と官能基変換を行い、ケトン **10** を経て右側セグメントとなるアルデヒド **11** の合成を完了した。



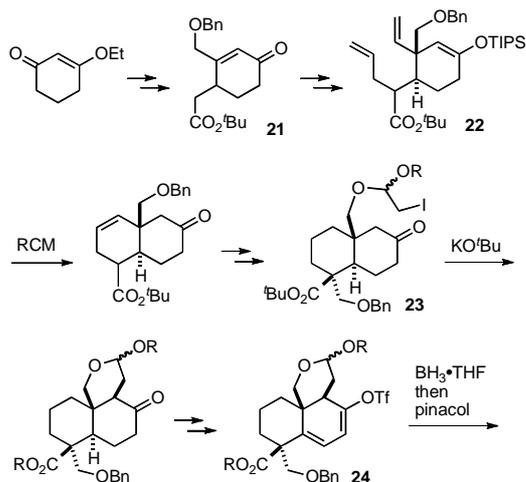
左側部分の構築には分子内 Diels-Alder 反応を用いた。(1) 工程数を抑制した効率的原料合成法、(2) 分子右側の遠隔不斉中心による反応面の制御、が課題となったため、以下に示すフラン **12** を用いてこの問題を解決した。すなわち、**12** から調製したアニオンとアルデヒド **11** の付加反応を行い、8:1 のジアステレオ比で中間体 **13** を合成した。主生成物の C19 位の立体配置は天然物と逆であったが、予想以上の高い選択性で遠隔不斉制御が実現できたことになる。エノン側鎖を導入して得た **14** の Diels-Alder 反応は、ルイス酸の存在下で円滑に進行し、正しい立体配置の 6 員環が選択的に構築された。



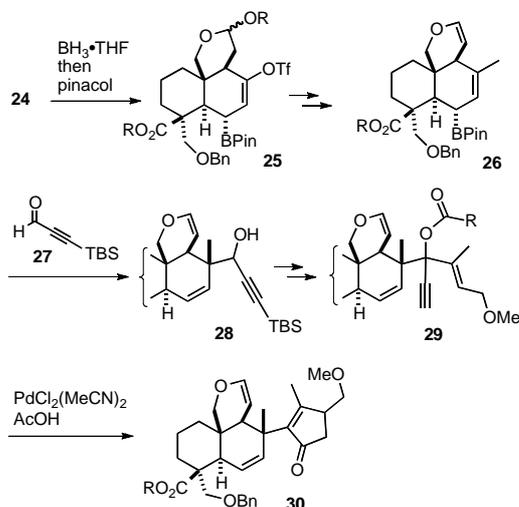
環化体 **16** の 7 員環部を酸化してエノールエーテル **17** に誘導後、C19 位ケトンの立体選択的還元を経て **18** を得た。4 員環上のメチレン基を酸化的に開裂し、アルコール **19** を天然物のビスシリルエーテルに相当するカルボン酸 **20** へと酸化した。その立体構造を X 線結晶解析により確認した後、酸性条件下で TMS 基を除去してソラノエクレピン A の初の不斉合成を完了した (合計 52 工程、通算収率 0.18%)。

(2) 合成品についてジャガイモシストセンチュウの孵化実験を行った結果、極めて低濃度で孵化促進活性を示すことを実証した。ただし、その活性 (孵化率) は 60% くらいであり、天然品に比べると若干の低下が認められた。これは、ソラノエクレピン A の活性を増強する因子が土壌中に存在することを示唆している。そこで 2011 年度には、北海道農業研究センターとの共同研究により、孵化活性を増強する因子の探索を実施した。すなわち、土中で合成品の試験を行い、孵化率が 80% 以上に向上することを明らかにした。

(3) アザジラクチンの全合成研究については、2010年度にモデル化合物の合成を完了した。まず、3-エトキシ-2-シクロヘキセノンからエノン **21** を合成し、ビニル銅の共役付加とエステル部のアリル化を経てエノールシリルエーテル **22** を得た。閉環メタセシス反応により A 環を構築後、対応するエステルエノラートのアルキル化により立体選択的に四級不斉炭素を構築した。ヨードアセタール側鎖を有するケトン **23** の分子内アルキル化反応により立体選択的に C 環を構築後、ジエノールトリフラート **24** へ変換した。



ジエノールトリフラート **24** のヒドロホウ素化反応により得た **25** を、ジメチル亜鉛とのクロスカップリング反応を経てアリルボラン **26** に変換した。本合成計画の鍵となるアルデヒド **27** との付加反応は円滑に進行し、プロパルギルアルコール **28** が単一の立体異性体として得られた。続いて、数工程を経て得たエンイン **29** を、パラジウム触媒を用いる Nazarov 環化反応に付して E 環を構築し、ABCE 環モデル **30** の合成を達成した。



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 8 件)

- ① ジャガイモシストセンチュウふ化促進物質の化学合成-環境調和型シストセンチュウ駆除剤への期待-, 谷野圭持, 農林水産技術研究ジャーナル, **35**, (5), 45-48 (2012). 査読無
<http://www.afftis.or.jp/books/order/journal/yousi/3505.htm>
- ② Total Synthesis of Solanoeclepin A, K. Tanino, M. Takahashi, Y. Tomata, H. Tokura, T. Uehara, T. Narabu, and M. Miyashita, *Nature Chem.*, **3**, (6), 484-488 (2011). 査読有
DOI: 10.1038/nchem.1044
- ③ Asymmetric Total Synthesis of Glycinoeclepin A: Generation of a Novel Bridgehead Anion Species, Y. Shiina, Y. Tomata, M. Miyashita, and K. Tanino, *Chem. Lett.*, **39**, (8), 835-837 (2010). 査読有
DOI: 10.1246/cl.2010.835
- ④ Synthetic Studies on Azadirachtin: Stereoselective Construction of the ABCE Ring System, D. Nakagawa, M. Miyashita, and K. Tanino, *Tetrahedron Lett.*, **51**, (20), 2771-2773 (2010). 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.03.077

[学会発表] (計 10 件)

- ① Design, Tactics, and Findings in Natural Product Synthesis, K. Tanino, The Nagoya Medal of Organic Chemistry 2011, 2011.11.14, Nagoya.
- ② Total Synthesis of Solanoeclepin A, K. Tanino, 22nd French-Japanese Symposium of Medicinal and Fine Chemistry, 2011.9.14, Rouen.
- ③ シストセンチュウ孵化促進物質の不斉全合成, 谷野圭持, 第 28 回有機合成化学セミナー, 2011.9.2, 天童.
- ④ Asymmetric Total Synthesis of Solanoeclepin A, K. Tanino, NTU-JSPS Joint Symposium "Recent Advances in Organic Syntheses", 2011.8.1, Singapore.

[その他]

ホームページ等

<http://barato.sci.hokudai.ac.jp/~oc2/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷野 圭持 (TANINO KEIJI)

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号: 40217146

(2)研究分担者
なし

(3)連携研究者
なし