

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24580158

研究課題名(和文)有機合成を基盤としたメチル分岐を有する昆虫フェロモンの生物有機化学的研究

研究課題名(英文)Biological and organic chemistry of methyl-branched insect pheromones basen on enantioselective syntheses

研究代表者

安藤 哲(Ando, Tetsu)

東京農工大学・(連合)農学研究科(研究院)・教授

研究者番号：50151204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：メチル分岐を有する昆虫フェロモンは、分岐位置と立体化学の両面で興味深い研究対象である。特定な位置の分岐を立体選択的に導入する汎用性のある合成法検討し、キラルなプロピレンオキサイドから調製した2級トシル化物への立体反転を伴った求核試薬のSN2反応により、高い光学純度で分岐を含むユニットの合成ルートを確立した。得られた合成ユニットを活用し、ハモグリガ、ミノガ、コケガ、およびカメムシが分泌する性フェロモンの立体選択的合成に成功した。

さらに今後の研究課題を明確にする目的で、キラルな昆虫フェロモンの構造決定、立体選択的合成、および生合成研究に関する国内外の報告のとりまとめを行い、総説として公表した。

研究成果の概要(英文)：Methyl-branched insect pheromones are interesting natural products, which need studies on branched positions and the stereochemistry. We examined convenient and versatile synthetic methods to introduce branches at target positions stereoselectively, and established routes to prepare chiral synthetic units by an SN2 reaction of secondary tosylates derived from chiral propyleneoxide. By utilizing the units, the following sex pheromones were stereoselectively synthesized; 5,9-dimethylheptadecane and 10,14-dimethyloctadec-1-ene of leafminer moths, 3,13-dimethylpentadecanoate of a bag moth, 5-methylheptadecan-7-ol of a lichen moth, and 6,10,13-trimethyltetradecan-2-one of a stink bug.

In addition to the synthetic experiments, more than one hundred known methyl-branched pheromones were listed according to chemical groups, and their studies on identification, stereoselective synthesis, and biosynthesis were reviewed.

研究分野：農芸化学

キーワード：昆虫フェロモン キラル合成 立体化学 立体反転 メチル分岐 鱗翅目昆虫 性誘引物質 天然物化学

1. 研究開始当初の背景

個々の生物は、無機的な環境要因だけではなく、他個体の発信する化学物質(セミオケミカル)を認識することで、有機的な要因にも適合した生活環を構築し永続的な種として存在している。これまで多くの研究により、様々なセミオケミカルの実体が明らかになってきた。特に昆虫においては、フェロモンを中心に研究が展開し、その巧みな仕組みの理解が進んでいる。しかしながら、種の多様性を鑑みると現在の理解は未だ限られたものである。

これまで本研究代表者は、セミオケミカルに関して、主に鱗翅目昆虫の性フェロモン研究に携わってきた。鱗翅目昆虫は全世界で約15万もの種が生息し、種の保存にフェロモンが重要な役割を担っている。これまでに世界で650種を超える蛾類から性フェロモンが同定され、その約75%はボンピコールのような末端官能基を持ったタイプの化合物である。また、シャクガ科昆虫などから、末端官能基を含まないタイプの化合物も同定され、約15%を占めている(Ando *et al.* 2004, *Topics Current Chem.*, 239: 51-96 の総説を参照)。

一方、これらの直鎖状の化合物に加え、モモハモグリガやマイマイガのフェロモンのようにメチル分岐を含むアルケンやエポキシ化物も知られている。さらに最近、本研究者がコケガより新規なメチル分岐を含むケトンやアルコールを同定したことで、直鎖脂肪酸を経由せずに生合成される化合物を利用している昆虫は、決して珍しくないことが明らかになってきた。

2. 研究の目的

メチル分岐を有するフェロモン等の構造決定には、炭素鎖長と官能基に加え、分岐の位置ならびに立体化学を解明することが求められる。1個体当たりのフェロモン含有量は限られているため構造決定は決して容易

ではなく、また、これまでの研究で公表されているケミカルデータや生理学上の知見は断片的で、総合的な理解に至っていない。多くの未知の分岐状セミオケミカルの存在が予測され、それらの生物有機化学的研究に資する網羅的な追究の重要性が指摘されている。

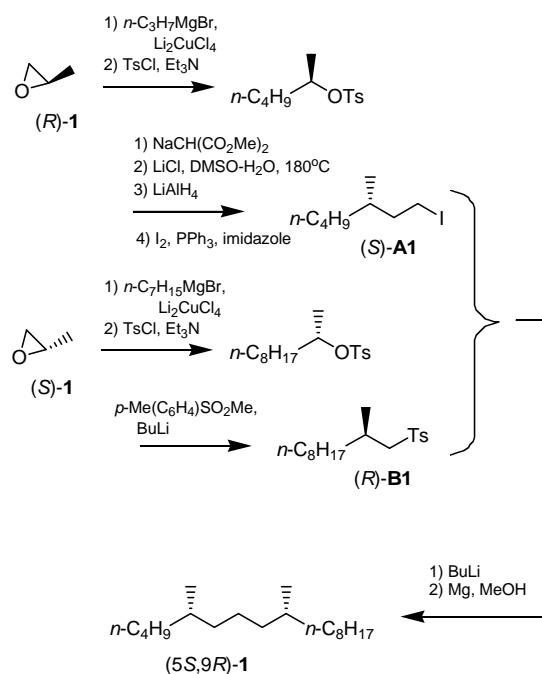
そこで今回、位置異性および立体化学の両面で興味深い研究対象であるメチル分岐を有する昆虫フェロモンに焦点を当て、天然性フェロモン研究に活用可能な汎用性の高い新たなキラル合成法を確立するとともに、これまでに報告されている同定、合成および生合成研究を整理して取りまとめ、今後の研究に資することとした。

3. 研究の方法

キラルな合成ユニットの調製法(論文6): 比較的安価で光学活性なプロピレンオキサイドを原料にして、Grignard試薬との反応でキラルな二級アルコールを合成した。そのトシル化物をキラルHPLCにて分析したところ、反応はラセミ化することなく進行することが確認されたため、その二級トシル化物と種々の求核試薬との S_N2 反応を試みた。最終的にマロン酸ジエチルのエノラートの処理が、メチル基が高い選択性のもとに反転した生成物を与えることを発見し、脱炭酸の後に3-位にメチル基を有するキラルな合成ユニット(A1)に導くことにも成功した。一方、メチル*p*-トリルスルホンから調整したカルバニオンも効率よく反応し、2-位にキラルなメチル基を有する合成ユニット(B1)へと導くことができた。キラルHPLC分析の結果、いずれのユニットの合成もラセミ化が全く進行していないことが確認でき、両者をカップリングすることで1,5-ジメチル構造を有する光学活性な化合物が合成可能となった。実際にモデル実験として、ハモグリガの1種である *Leucoptera scitella* (Lepidoptera: Lyonetiidae)の性フ

エロモン5,9-dimethyl-heptadecane (1)の4つの立体異性体をScheme 1に示したルートで高収率に合成し、その結果を踏まえて蛾類昆虫やカメムシの性フェロモンの合成にも同様なユニットを利用することとした。

<Scheme 1>



4. 研究成果

ハモグリガ類のフェロモン合成 (論文 2)

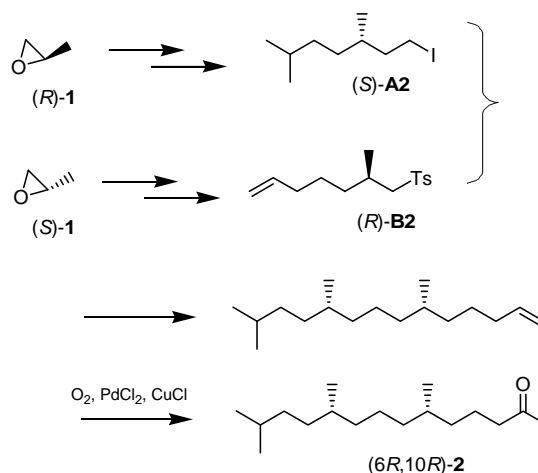
*L. scitella*に近縁なリンゴハモグリガ (*Lyonetia prunifoliella*, Lepidoptera: Lyonetiidae)の性フェロモン10,14-dimethyloctadec-1-eneも同様なルートで合成し、盛岡市のリンゴ園での誘引試験を行ったところ、(10*S*,14*S*)-体への特異的な雄蛾の誘引が観測され、合成フェロモンのモニタリング資材としての有効性が確認された。

カメムシの新規性フェロモン6,10,13-trimethyltetradecan-2-one (2)の立体選択的合成 (論文 5)

Pallantia macunaima (Heteroptera: Pentatomidae)はブラジルでの大豆の重要害虫で、本種の雌成虫は雄が分泌する6-位と10-位に不斉中心を有する1,5-ジメチル型のフェロモンを手掛かりに交尾に至ることがわかってき

た。そこで、光学活性なプロピレンオキシドを原料に2級トシル化物の $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を活用したScheme 2のルートで4つの立体異性体の合成を行った。キラルHPLC分析の結果、本合成に用いた合成ユニット (A2およびB2) も高い光学純度であることが確認でき、その後、本合成化合物を標品とした分析結果ならびに生物活性から、天然フェロモンにおける(6*R*,10*S*)の絶対立体配置が明らかになった。

<Scheme 2>

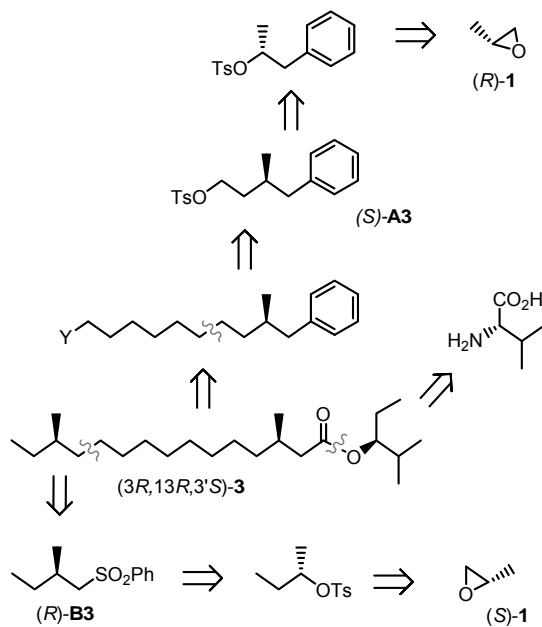


オオミノガの性フェロモン3,13-ジメチルカルボン酸エステル (3)の立体選択的合成 (論文 4)

Clania variegata (Lepidoptera: Psychidae)の雌成虫は性フェロモン成分として(*S*)-2-methylpent-3-yl 3,13-dimethylpentadecanoate (3)を分泌する。このエステルのカルボン酸側の2つのメチル分岐はかけ離れて位置しているが、上記の1,5-ジメチル型のフェロモンと同様に、プロピレンオキシドから調製されるキラルな2級トシル化物を経由した合成戦略 (Scheme 3)を立案し実行した。すなわち、フェニル基は RuO_4 酸化によりカルボキシル基に変換できることから、3-位にメチル分岐を有するキラルな合成ユニット (A3)の炭素鎖を伸張させ、その長鎖置換ベンゼンに2-位のメチル分岐を有するキラルな合成ユニット (B3)をカップリングさせることにより光学活性な3,13-ジメチル構造を持つ

カルボン酸の4つの立体異性体を合成した。それぞれの合成ユニットの高い光学純度は、キラルHPLC分析で確認された。最終的に、(S)-バリンから導いた光学活性なアルコールとの脱水縮合により、目的のエステルを得ることができた。

<Scheme 3>

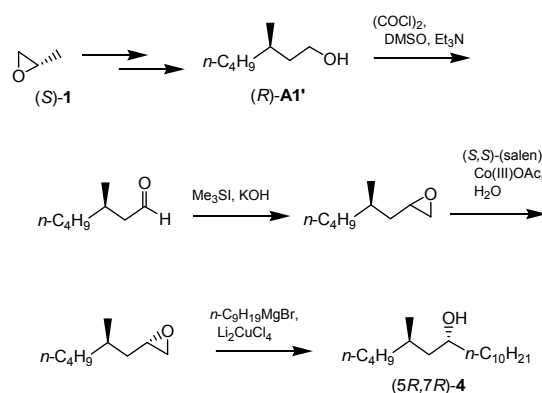


ハガタキコケガの性フェロモン 5-methylheptadecan-7-ol (4) の立体および位置異性体の合成と野外誘引試験 (論文 3)

Clania variegata (Lepidoptera: Psychidae) の雌成虫は性フェロモン成分として 5-methylheptadecan-7-ol (4) を分泌する。過去のシトロネロールを原料として合成した4つの立体異性体の誘引試験で、(5*R*,7*R*)-体のみが高い誘引活性を示すことが明らかになった。より簡便な合成法を確立する目的で(S)-プロピレンオキシドからの新たなルートを検討した (Scheme 4)。すなわち3-位にメチル基を有するキラルな合成ユニット(A^{1'})を2級トシル化物のS_N2反応を活用して調製し、Swern酸化でアルデヒドにした後に Corey-Chaykovsky反応でエポキシ化物を合成した。このジアステレオマー混合物を Jacobsen速度論的光学分割に供し求める単一の立体異性体とし、Grignard試薬との反応で

高い光学純度を有する(5*R*,7*R*)-体のフェロモンを合成することに成功した。

<Scheme 4>



さらに、Grignard試薬の炭素鎖を変化させることで(5*R*,7*R*)-4と同様な -ヒドロキシメチル構造を有する関連化合物を合成しそれらを誘引源とした野外試験を実施したところ、興味深いことに、6化合物のうち5化合物に誘引活性が認められ、本種のオス成虫はフェロモンの立体構造を厳密に認識するが、メチル基と水酸基に結合している2つの炭素鎖の長さを正確に識別できないことが判明した。

メチル分岐を有するキラルな昆虫フェロモンの研究リスト (論文 1)

今後の課題を明確にする目的で、上記の研究結果を含めてキラルな昆虫フェロモンとアロモンの構造決定、立体選択的合成、および生合成に関する国内外の報告のとりまとめを行い、総説として発表した。カイガラムシ類 (Hemiptera) のフェロモンは他の総説がとりまとめを行っているため対象から外し、methylmalonyl-CoAから脂肪酸あるいはポリケタイド生合成で生産されるプロピオン酸ユニットを含む非テルペン系の化合物、すなわち “propanogenin” であることが予想される化合物を中心に検索したところ、炭化水素21化合物、1級アルコールとその誘導体19化合物、2級アルコールとその誘導体20化合物、ケトン16化合物、脂肪酸とその誘導体16化合物、およびその他として13化合物がリストアップ

できた。炭素数4の高い揮発性を有する化合物から炭素数が30ほどのコンタクトフェロモンのように、またメチル分岐数も1~5までであるように多様な化合物が構造決定されていた。分岐位置は生合成経路を反映していることが考えられるが、興味深いことにケトンでは炭素数6~9までのフェロモンは3-位に、炭素数10以上のフェロモンは2-位にカルボニル基を有していることから、炭素鎖の長さに依存した異なる生合成過程が予想された。

微量成分であることから、構造決定は主にGC-MSを利用して行われている。複数のメチル分岐を含む化合物でも特徴的な2級の開裂イオンが分岐位置の決定に有効であるため、二重結合や官能基を含むフェロモンは多くの場合飽和炭化水素に変換しそのMSスペクトルを解析している。また、最終的に合成化合物のスペクトルデータおよび生物活性から推定構造は確認されるため、フェロモン研究で有機合成の役割は重要である。特に絶対立体配置の決定は、各立体異性体のキラルカラム上の挙動や生物活性試験に依存しており、立体選択的合成は不可欠である。

キラルなフェロモン合成にはシトロネロールなどの天然物に加え、両光学活性体が市販されている3-hydroxy-2-methylpropionate (Rocheエステル)や、本研究で利用したプロピレンオキサイドのように既にキラルなメチル分岐を有する化合物を出発原料として合成する方法と、立体選択的反応を利用する方法とが考えられる。後者においては、Enders SAMP/RAMP ヒドラゾンアルキル化反応、Evans キラル補助剤を用いた反応のようにキラルな中間体へのC-Cカップリングを含むもの、Sharpless不斉エポキシ化反応やJacobsen速度論的光学分割のようにエポキシ化合物を経由するもの、キラルな触媒を利用した還元反応やメチル化反応を利用したもの、さらにはリパーゼなどの酵素やパン酵母による生化学反応を利用した合成が多数報告されている。

一方、生合成研究は限られているが、数種の昆虫において推定前駆体の重水素(D)あるいは ^{13}C -標識体の変換実験が報告されている。たとえば、 $[\text{Me-D}_3]$ -および $[\text{Me-D}_3\text{-1,3-}^{13}\text{C}_2]$ -methylmalonic acidを注入したコオロギを餌としてアリ (*Harpegnathos saltator*, Hymenoptera: Formicidae) のコロニーに加え、3週間後にフェロモンである4-methylheptan-3-oneを大腮腺から抽出し分析したところ m/z 128の M^+ に加え m/z 137 (D_9 -標識体)と m/z 139 ($\text{D}_9, ^{13}\text{C}_2$ -標識体)が検出され、このフェロモンは3つのプロピオン酸ユニットの導入とジケトン中間体の脱炭酸から生合成されるという興味深い結果が報告されている。しかし現在のところ、昆虫の分泌する“propanogenin”が脂肪酸生合成とポリケタイド生合成のどちらの酵素の働きで生産されているか明らかになっていない。

昆虫種の多様であることを考えると、これまでに得られているフェロモンに関する知見は未だ限られたものであり、その化学構造上の特徴と生産者の分類や機能との関係を議論することは難しい。すでに1970年代にメチル分岐をもつ幾つかのフェロモンが構造決定されているが、今世紀になってからも約40化合物が新たに同定されており、このことは今後の更なる研究で興味深い新奇な化合物が発見される可能性を示している。酵素レベルでの生合成研究も重要であり更なるメチル分岐を有する昆虫フェロモンに関する生物有機化学的追究が求められていることが、今回の文献検索で明らかになった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

(論文1) Chiral methyl-branched pheromones. *Nat. Prod. Rep.*, **32**, in press (2015), Tetsu ANDO and Rei YAMAKAWA. (DOI: 10.1039/c4np00138a) (査読有)

(論文2) Enantiospecific synthesis and filed evaluation of four stereoisomers of 10,14-dime-

thyloctadec-1-ene, a sex pheromone component secreted by female moths of the apple leafminer. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **78** (5): 761–765 (2014), Tomonori TAGURI, Katuhiko YAGINUMA, Masanobu YAMAMOTO, Toru FUJII, and Tetsu ANDO. (DOI: 10.1080/09168451.2014.905187) (査読有)

(論文 3) Synthesis and field evaluation of stereoisomers and analogues of 5-methylheptadecan-7-ol, an unusual sex pheromone component of the lichen moth, *Mitochrista calamine*. *J. Chem. Ecol.*, **40** (3): 250–258 (2014), Yuta MURAKI, Tomonori TAGURI, Rei YAMAKAWA, and Tetsu ANDO. (DOI: 10.1007/s10886-014-0405-5) (査読有)

(論文 4) Synthesis of four stereoisomers of (*S*)-2-methylpent-3-yl 3,13-dimethylpentadecanoate, a sex pheromone of the bagworm moth *Clania variegata*, using stereospecific inversion of secondary sulfonates as a key step. *Euro. J. Org. Chem.*, **2013** (30): 6924–6933 (2013), Tomonori TAGURI, Masanobu YAMAMOTO, Toru FUJII, Yuta MURAKI, and Tetsu ANDO. (DOI: 10.1002/EJOC.201300874) (査読有)

(論文 5) Synthesis of all four stereoisomers of 6,10,13-trimethyltetradecan-2-one, a sex pheromone component produced by males of the stink bug *Pallantia macunaima*. *Euro. J. Org. Chem.*, **2013** (11): 2209–2215 (2013), Yuta MURAKI, Tomonori TAGURI, Masanobu YAMAMOTO, Paulo H. G. ZARBIN, and Tetsu ANDO. (DOI: 10.1002/EJOC.201201688) (査読有)

(論文 6) Stereospecific inversion of secondary tosylates to yield chiral methyl-branched building blocks, applied to the asymmetric synthesis of leafminer sex pheromones. *Tetrahedron: Asymmetry*, **23** (11/12): 852–858 (2012), Tomonori TAGURI, Rei YAMAKAWA, Toru FUJII, Yuta MURAKI, and Tetsu ANDO. (10.1016/J.TETASY.2012.05.023) (査読有)

[学会発表](計7件)

(1) 「フェロモンの生合成はまだおもしろい」 安藤 哲、日本応用動物昆虫学会 第 58 回大会(招待講演)、2015 年 3 月 27 日、山形大学

(2) 「リンゴハモグリガ (*Lyonetia*

prunifoliella) の性フェロモンである 10,14-dimethyloctadec-1-ene の立体選択的合成と野外誘引試験」 田栗知憲、柳沼勝彦、山本雅信、藤井 透、安藤 哲、日本応用動物昆虫学会 第 58 回大会、2014 年 3 月 27 日、高知大学

(3) 「Enantioselective syntheses of insect pheromones with a methyl-branched skeleton verified by chiral HPLC analyses」 Tetsu Ando, Tomonori Taguri, Yuta Muraki, Toru Fujii, Masanobu Yamamoto, International Chemical Ecology Conference 2013 (招待講演), 2013 年 8 月 21 日, Melbourne, Australia

(4) 「Asymmetric synthesis and field evaluation of the sex pheromone of *Mitochrista calamine* and its related compound」 Yuta Muraki, Tomonori Taguri, Masanobu Yamamoto, Tetsu Ando, International Chemical Ecology Conference 2013, 2013 年 8 月 21 日, Melbourne, Australia

(5) 「二級トシラートの立体反転を利用したモモハモグリガ性フェロモン類のキラル合成」 田栗知憲、山川 玲、藤井 透、村木優太、安藤 哲、日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 26 日、東北大学

(6) 「ハガタキコケガ性フェロモンとその関連化合物の不斉合成および野外誘引試験」 村木優太、田栗知憲、山川 玲、山本雅信、安藤 哲、日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 26 日、東北大学

(7) 「二級トシラートの立体反転を活用したメチル分岐を有する昆虫フェロモン類の不斉合成」 田栗知憲、村木優太、藤井 透、山本雅信、安藤 哲、日本農薬学会 第 38 回大会、2013 年 3 月 16 日、筑波大学

[図書](計0件)

[産業財産権]
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]
ホームページ等 なし

6. 研究組織
(1) 研究代表者
安藤 哲 (Ando Tetsu)
東京農工大学・大学院農学研究院・教授
研究者番号: 50151204

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし