

(学位論文内容の要旨)

昆虫摂食阻害物質アガジラクチンの合成研究

錦見裕司

アガジラクチンは、インドセンダン科の植物から単離されたトリテルペンである。そして、高度に酸素官能基化された複雑な構造を有する天然物であるため、構造決定は、最近になってようやく達成されるに至った。そのため、全合成の例は、未だ報告されておらず、有機合成化学上、未開拓の分野である。また、アガジラクチンは、薬理的には、昆虫摂食阻害作用という興味ある生理活性を有し、その作用は、現在知られているものの中で最強である。こうした生理活性を有する化合物は、虫を殺さずに、しかも環境破壊をすることなく、農作物を害虫から守れるという意味で新健康薬として期待される化合物である。実際、この化合物を含む粗抽出物が、米国では食物とならない農作物に限定されてはいえるものの、農業として認可されている。筆者は、このような薬理作用が、アガジラクチンの特異な構造に由来すると考えた。アガジラクチンの構造は、大きく分けて、他の天然物には見られない右側部分の特異な三環性アセタール構造(5,7-ジオキサトリシクロ[6,2,1,0^{2,6}]コウンデカン)と左側部分の酸化段階の高いトランス-デカリン骨格(1-ヒドロキシ-4-メチルシクロ[4,4,0]デカン)より成っており、これら二つの部分が炭素-炭素結合で結ばれている。ところが、天然物の分解反応では、これら二つの部分を分けることは不可能であり、構造活性相関を検討するためには、有機合成的にそれぞれの部分を合成する方法が最も合理的かつ最良の方法であると考えられる。また、このように、二つのフラグメントに分解して合成を進めることは、全合成を逆合成的に考えた時にも合理的である。さらに、それぞれの部分の骨格合成は、それ自体有機合成的に意義あることである。筆者は、アガジラクチンの合成研究に取り組み、右側部分に相当する三環性アセタールである(1R,2R,6S,8S,10S)-2-セ-ブチルシ-メチルシリルオキシ-10-メチル-5,7-ジオキサトリシクロ[6,2,1,0^{2,6}]コウンデカ-3-エン-9-オンと左側部分に相当するトランス-デカリン骨格である(1S*,2S*,6S*,9R*,10S*)-6-アセトキシ-4-メチル-9-セ-ブチルシ-メチルシリルオキシ-10-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニルシクロ[4,4,0]デカ-7-エン-3-オンの合成に成功した。具体的には、右側部分のアセター

ル構造は、分子内にアルコールとアルデヒドを二つ有する化合物の分子内アセタール化反応によって、光学活性体で一挙に合成することができた。このアセタール化の基質は、五つの不斉炭素を有する化合物であるが、それらは、多量エステルを出発原料として、フライゼン転位、シャープレスの不斉エポキシ化反応、ケトンの α 位の水酸化、 α -ヒドロキシケトンの還元反応を立体選択的に行うことにより合成した。またアセタール化反応が平衡反応であることを考慮し、アセタール化のための熱力学的に有利な系を、積極的に分子カ場計算を利用してデザインを行った。こうして、右側部分を効率よく合成することができた。一方、左側部分のトランス-デカリンは、まず六員環化合物の側鎖を環化させることにより、シス-デカリンを合成した後、そのシス-デカリンの核間の水素を反転させて合成した。実際には、ジヒドロ安息香酸エステルとナガロフ試薬を改良した試薬を用いて、側鎖を伸長した分子内に対称面を有する六員環化合物を得た。この化合物を、近年、有機合成に応用されるようになった遷移金属触媒であるパラジウムおよび銅触媒を用いて分子内環化反応を行い、シス-デカリンを合成することができた。この時、不斉の配位子をこれら遷移金属触媒に配位させると、触媒的不斉合成が可能になる。こうして、左側部分のトランス-デカリンを光学活性体で合成できるルートで合成することができた。こうしてできた両部分は全合成のための中間体として適当であると考えられる。また、本ルートができたことにより、構造活性相関を解明するための種々の誘導体合成が可能になったと考えられる。また、最近の有機合成化学での利用が注目されている分子カ場計算および遷移金属触媒を積極的にその合成に取り入れることができた。そして、合成過程で、シャープレスの不斉エポキシ化反応を用いた新しい三級アルコールの合成法、および、改良型ナガロフ試薬など有機合成化学上有用な方法論や試薬を開発することができた。本研究は、アサガラフチンの合成において、先駆的な役割を果たすことができたと考えられる。

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

主 査	教 授	柴 崎 正 勝
副 査	教 授	米 光 幸
副 査	助 教 授	森 美 和 子
副 査	助 教 授	濱 田 辰 夫

世界最強の昆虫摂食阻害物質・アザジラクチンは、インドねむの木から単離された極めて複雑な構造を有するテルペンである。その構造は、左側部分の酸化段階の非常に高いトランスーデカリン構造と右側部分の三環性トリシクリックアセタール構造からなっている。古くからインドでは、ねむの木の抽出物を民間薬ならぬ民間農薬として使用していた。数年前にその生物活性の本体がイギリス、ドイツの化学者によって解明され、アサジラクチンと命名された。アザジラクチンは数多くの昆虫に有効であり、変異原性がなく、しかも分解されやすい性質のため、21世紀の農薬として多大の期待を集めている。しかしながら、アザジラクチンは極めて複雑な構造を有するため、その化学合成による生産はほとんど不可能に近い状態にある。そのため、構造活性相関の検討による、より簡単な類縁体の探索が世界中で活発に行なわれている。

申請者はアザジラクチンの世界最初の全合成をめざし、さらにはその研究過程での構造活性相関データ獲得をもめざして研究を実施し、昆虫摂食阻害物質・アザジラクチンの合成研究というタイトルで博士論文を提出した。なお現時点では、アザジラクチンの全合成は世界のいずれのグループによっても達成されていない。

前述したごとく、アザジラクチンは、左側部分のトランスーデカリン構造と右側部分の三環性トリシクリックアセタール構造からなるテルペンである。まず申請者は、乳酸を出発物質とする光学活性三環性トリシクリッ

ク構造の構築に世界で初めて成功した。本構築中には、クライゼン転位を活用するC-O不斉のC-C不斉への転写や三級アルコールの新しい立体選択的構築法など有機合成化学的に価値の高い反応が数多く含まれている。次に申請者は、トランスーデカリン構造を光学活性体として合成すべく、その基本反応を集中的に検討した。最終的には触媒量の不斉源から多量の光学活性体を得ることを念頭に置き、パラジウムやロジウムを活用するシスーデカリン骨格の合成を行ない、目的を達成した。さらには、シスーデカリン骨格をアザジラクチンの左側部分へ変換可能なトランスーデカリン構造に効率よく変換することにも成功した。このように、いまだアザジラクチンの全合成には成功していないが、アザジラクチンの科学に貢献する数多くの成果を得ることに成功した。

以上、錦見裕司氏の論文は博士(薬学)の学位を受けるに充分値するものと認めた。