

Asymmetric Synthesis of the Decalin Part of Azadirachtin

(アザジラクチンのデカリン部分の不斉合成)

学位論文内容の要旨

近年の人口増加に伴い、地球規模での食料不足が深刻な問題となってきた。この問題を緩和するためには、今後21世紀を迎えるにあたって、限られた耕作地から出来るだけ多くの収穫を得ることがますます重要となる。この目的のためには、作物に害を及ぼす害虫の発生をいかに制御するかが鍵となる。1988年の統計により、農業につぎ込まれた世界規模での支出の過半数、約40億ドルが、50万種を越える害虫の駆除のための殺虫剤に費やされたことが報告されている。現在では、合成農薬は多岐にわたって利用されているが、反面、その幅広い殺虫スペクトルと強力な毒性により、害虫の天敵の減少や、環境汚染が引き起こされるという問題が生じている。

この様な現状をふまえて、環境に優しい、農作物を守る方法が必要とされている。植物が、2次代謝産物を生産することで、自分自身の身を守るシステムを有していることは昔から知られているが、我々に課せられた上記の課題を解決するための一つのアプローチとして、植物のこの能力を利用することが挙げられる。化学的には、植物の代謝する抗菌物質を単離し、そのまま利用する方法、またさらに広範囲には、これらの化合物をリード化合物として、構造に必要な機能を付け加えた結果、生まれた化合物を利用する方法である。いずれにしろ、環境に優しく、かつ強い活性を有する天然由来の物質を得ることが第1条件である。

本論文で研究されたアザジラクチンは1968年にインドのセンダンの木から、ある種のバッタに対する摂食阻害を指標として単離された、分子量720の有機分子である。構造決定には17年もの歳月を要したが、80年代半ばにようやく決定された構造は、高度に酸素官能基化されたトリテルペノイドであった。エステル、エーテル、エポキシド、ヘミアセタールなどの多数の酸素官能基を含む上に、10個の不斉点が密集し連続している複雑なデカリン骨格を有していることから、上に挙げた強い活性を持つことに加えて、近年発展を遂げ、蓄積されてきた有機合成化学の技術と知識をもって合成研究を行うのに格好の材料である。私は、全合成と、この有機分子を主眼においた構造活性相関を行うことを目的とし、研究を行った。

私は、アザジラクチンの母核となっているデカリン骨格部分の不斉合成を担当した。1つの4級不斉中心が環の縮合部位にあることから、分子内ディールズアルダー反応が有効であると考えた。さらにその前駆体となるトリエンに、1つの不斉中心を導入し、ディールズアルダー反応の際の、他の不斉点の誘起を計画した。まず最初に、ラセミ体のトリエンを合成し分子内ディールズアルダー反応の検討をおこなった。ルイス酸触媒下での反応は基質の分解が優先し、実用とならなかった。しかし、熱反応では、選択性はさほど高くなかったが、望むジアステレオマーを主生成物として得ることが出来た。次に、不斉還元を用いた光学活性体トリエンの合成を検討した。当初は光学純度が20-50%程度の合成中間体を得るにとどまっていたが、不斉還元の際に、基質の静電的性質を逆転させたことが大きな効果を示し、97%の光学純度を不斉還元で達成出来た。更に、光学活性トリエンの分子内ディールズアルダー反応で得た合成中間体から誘導し、ジヒドロフランアセタール部分との結合部位を除き、デカリン骨格部分に存在する9個の不

斉炭素のうち、7個までを構築することに成功した。さらに残りの2つの不斉点の内、ヘミアセタールに存在する4級不斉中心の構築についてはモデル化合物を用いて検討した。その結果、ラクトンカルボニル基のメチレン化、更に生じた2重結合の酸化を経て、この不斉点が穏和な条件で構築出来ることが分かった。

この様に私は、担当したデカリン骨格部分の不斉合成を行い、デカリン上の10個の不斉中心の内、7個を有する合成中間体を合成した。さらにヘミアセタールに存在する4級不斉中心の構築方法をモデル化合物で示した。現在までに報告された1例の合成例では、ラセミ体の合成中間体の光学分割を行っているが、本論文に示した合成では、触媒量の不斉源から誘起された、1つの不斉点から他の全ての不斉点を構築するという点で、極めて意義のあるものと考えられる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 村 井 章 夫

副 査 教 授 辻 孝

副 査 教 授 宮 下 正 昭

副 査 教 授 丸 岡 啓 二

学 位 論 文 題 名

Asymmetric Synthesis of the Decalin Part of Azadirachtin

(アザジラクチンのデカリン部分の不斉合成)

近年、合成農薬は多岐にわたって利用されているが、反面、その幅広い殺虫スペクトルと強力な毒性によって、害虫の天敵の減少や、環境汚染が引き起こされるという問題が生じており、環境に優しい、農作物を守る方法が求められている。そのためには2次代謝産物を生産することで、自分自身の身を守るシステムを有する植物を利用することが考えられる。すなわち植物が代謝する抗菌物質を利用する方法、あるいはこれら化合物をリード化合物として機能性を付加した化合物を利用する方法などがあげられる。

本論文は、インドのセンダンの木から、ある種のバッタに対する摂食阻害を指標として単離され、構造が決定された化合物アザジラクチンの人工合成展開をまとめたものである。この化合物は720の分子量を有する極めて複雑な構造の有機化合物であり、その極めて強い昆虫摂食阻害活性と構造上の特徴から「夢の農薬」として数多くのグループによってその人工合成が競われているが、未だにその成功例は報告がない。16個の不斉炭素を有しているが、構造的には大きな島と小さな島が結合した形を有している。著者は、母核である大きな島部分のデカリン部の効率的な合成を展開した。この部分は10個のデカリン炭素のうち9個までが不斉炭素であり、その構造は極めて複雑である。著者は1つの不斉中心を導入したトリエン体の分子内ディールズアルダー反応を検討し、効率的にデカリン骨格を形成し、さらに立体選択的誘導を行ってデカリン骨格部分に存在する9個の不斉炭素のうち、7個までを構築することに成功した。この展開は触媒量の不斉源から誘起された1つの不斉点から他の全ての不斉点を導入するという点で、過去に例を見ない開拓的な業績と判断される。

これを要するに、著者は、極めて強い昆虫摂食阻害活性を有し、夢の農薬として大きな話題を集めているアザジラクチンの合成について、主要部分の効率的合成の展開に関する新知見を得たものであり、この化合物の完全合成への途を具体的に示したものとして、現代有機合成化学に対し貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。