

ジャガイモシスト線虫孵化促進物質の化学合成

Synthesis of a Hatching Stimulating Agent of Potato Cyst Nematode

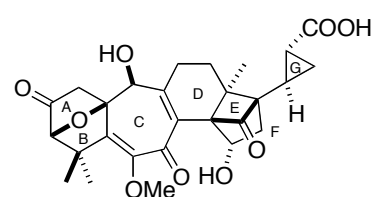
(日本農芸化学会推薦)

代表研究者	名古屋大学	西川俊夫	Nagoya University	Toshio Nishikawa
協同研究者	名古屋大学	安立昌篤	Nagoya University	Masaatsu Adachi
協同研究者	名古屋大学	近藤竜彦	Nagoya University	Tatsuhiko Kondo

Potato cyst nematode has damaged the production of potato worldwide, however, control method of the nematode has not been developed. The nematode overwinter as an egg covered with hard shell called cyst, and the egg hatches by solanoeclepin A, a hatching-stimulating compound, secreted from potato plants. Therefore, a method of removal of the nematode by hatching by solanoeclepin A in a winter season is highly anticipated. However, as amount of solanoeclepin A obtained from potato is very limited, chemical supply of the compound has been desired for its agricultural application. This research aims at development of synthetic route of solanoeclepin, an unprecedented heptacyclic compound. We planned to synthesize the molecule in a divergent manner; the left and the right segments were synthesized separately, and then coupled together. The six-membered ring of the left segment was synthesized from D-pantolactone by tin-mediated radical cyclization of an intermediate possessing acetylene and unsaturated ester. Iodoetherification of the product gave an oxabicyclo-compound, which was further transformed into tricyclic intermediate including the ABC rings. The four-membered structure of the right segment was synthesized by SmI_2 -mediated radical reaction of a precursor having aldehyde and enone, which was prepared from Hajos-Parrish ketone as a starting material.

研究目的

ジャガイモシスト線虫 (Potato Cyst Nematode) は、ジャガイモの根に寄生する害虫である。世界的な規模で大きな被害を与えているが、その効果的な防除法がない。この線虫の卵は、シストと呼ばれる極めて丈夫な殻に包まれ越冬し、ジャガイモの根から分泌される孵化促進物質ソラノエクレピン A (solanoeclepin A, **1**) によって孵化する。そこで、この現象を利用して、宿主であるジャガイモがない時期にこの孵化促進物質を使ってシスト線虫を孵化させ、餓死させることで駆除する方法に大きな期待が寄せられている。

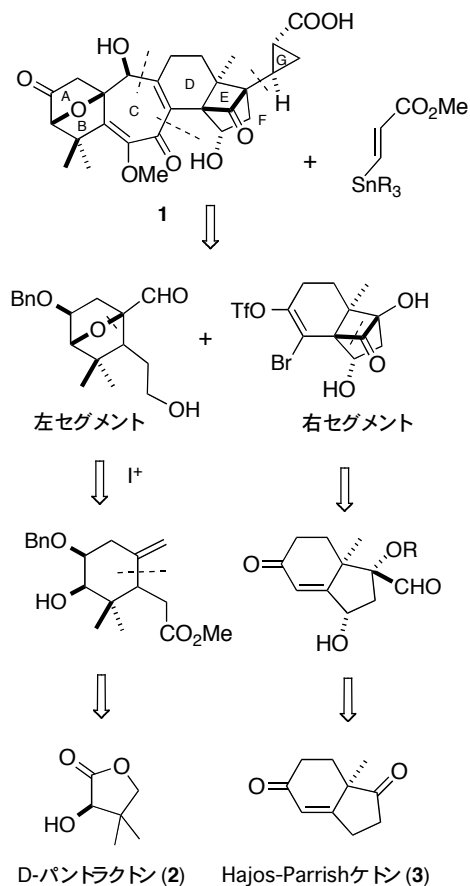


ソラノエクレピン A (1)

Figure 1. ソラノエクレピン A の化学構造

しかし、ソラノエクレピン A が天然からはごく微量しか得られない事 (約 1000 株のジャガイモ水耕栽培液から 0.245 mg) から、その化学合成による供給が期待されている。また、ソラノエクレピン A による孵化促進活性発現の分子機構も明らかになっておらず、その研究にも分子プローブなど関連化

化合物の合成化学的供給が不可欠である。このような背景のもと本研究では、ソラノエクレピン A とその関連化合物の完全化学合成による供給を目指してきた。



Scheme 1. ソラノエクレピン A の合成計画

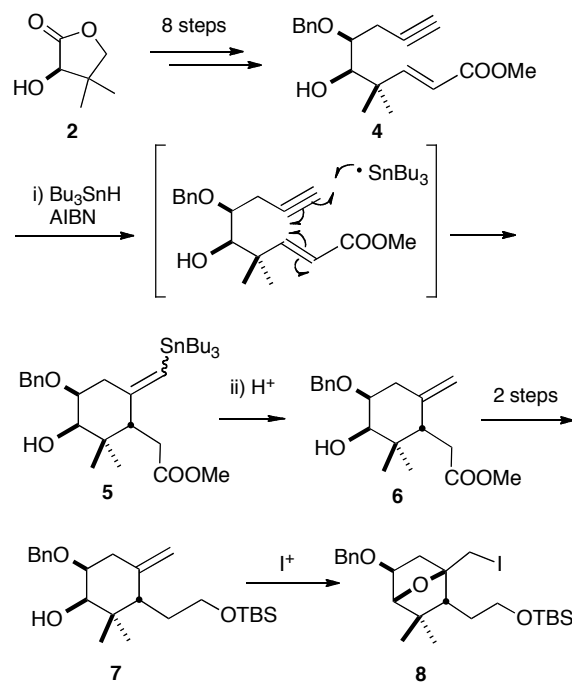
ソラノエクレピン A は、3 員環から 7 員環まですべての員数の炭素環を含む類例のない特異な構造を有した有機化合物である。特に右側にある 4 員環を含む DEF 環部分は、複雑な環構造と極めて大きな歪みをもっており、その合成法の開発はこの化合物の化学合成における最も困難な重要課題である。ソラノエクレピン A の化学合成は、この分子の特異な化学構造と、その化学合成が極めて困難だと考えられることから、天然物合成の頂点を狙うようなチャレンジングな研究テーマとして世界の第一線の有機合成化学者によって化学合成が試みられてきた。しかし、その全合成に成功しているのは、

谷野（北大）らだけである。本研究では、ソラノエクレピン A を左右のセグメントに分けて個別に合成し、それを中央部分で連結する収束的な合成ルートを開発する (Scheme 1)。AB 環部を含む左側セグメントの 6 員環と、DEF 環部分を含む右側セグメントの 4 員環は、ラジカル環化反応を利用して合成する計画である。両セグメントは有機金属反応剤等によって連結させ、A から F 環を含む中間体を合成し、G 環部分は EF 環の橋頭位ラジカルを利用したビニルスズとのカップリングによって導入する。

研究経過

(1) 左セグメントの合成:

出発原料として光学活性な D-パントラク톤 (2) を使い、プロパルギル化、Wittig 反応剤による不飽和エステルを導入を経て A 環の環化前駆体 4 を合成した。AIBN をラジカル開始剤とするスズヒドリドによる環化反応は収率よく進行し、生成物 5 を酸処理によって脱スズ化し 6 を得た。



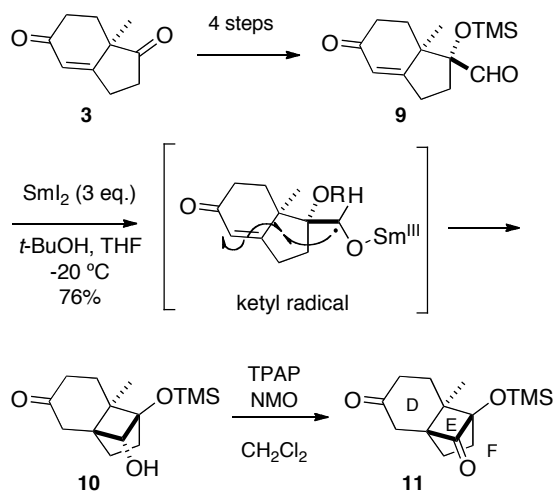
Scheme 2. 左側セグメントの合成

2 段階を経て調製した 7 をヨウ素コリジン錯体によってヨードエーテル化し、左側セグメントのオキサ

ビシクロ骨格を含む化合物 **8** の合成に成功した。

(2) 右側セグメントの合成：

右側セグメントには、きわめて大きな歪みを持つシクロブタノン (4 員環ケトン) を含む複雑な縮環構造があり、その効率的構築法の開発はソラノエクレピンの全合成の成否を握ると考えられる。これまでに、全合成を報告した谷野らを含む数グループによってこの部分構造の合成法が報告されているが、どの合成もかなりの多段階を要している。我々は、様々な 4 員環形成反応を検討し、最終的にラジカル環化反応を利用することで、この環骨格の簡便な合成法を見出すことができた。すなわち、光学活性な Hajos-Parrish ケトン (**3**) を出発原料に、シアノ基の付加を利用して、 α -ヒドロキシアルデヒド **9** を調製した。この化合物に 2 価のヨウ化サマリウム SmI_2 を作用させるとラジカル環化反応が進行し、収率よくシクロブタン化合物 **10** が得られた。水酸基を酸化して、シクロブタノン構造をもった DEF 環骨格の構築法の開発に成功した。

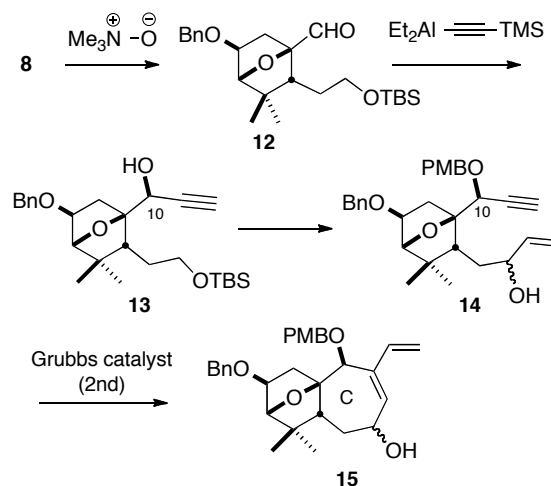


Scheme 3. 右側セグメントの合成

(3) C 環合成法：

A, B 環を含む左側セグメント **8** (Scheme 2) を使って C 環 (7 員環) の合成を検討した。ここでは、エンイン閉環メタセシスを利用した試みについて示す。まず、**8** のヨウ化物をアミノオキシドでアルデ

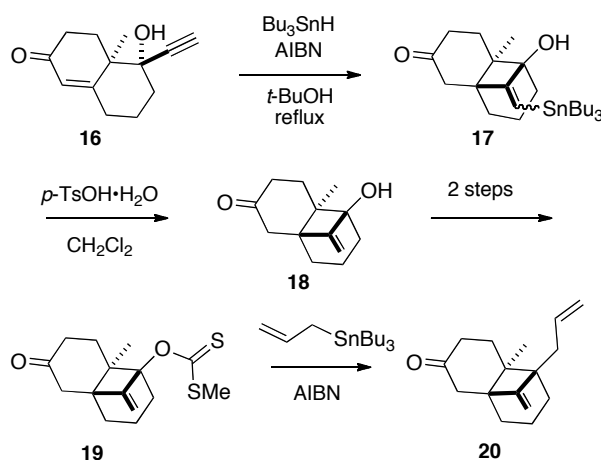
ヒド **12** へ変換後、アルミニウムアセチリドを付加させると、ソラノエクレピン 10 位と同じ *S* 配置の付加体 **13** が主生成物として得られた。ついで、下部側鎖にビニル基を導入しエンイン **14** を調製した。閉環反応は、第 2 世代 Grubbs 触媒を用いて行い、良好な収率で 7 員環を有する生成物 **15** を得ることに成功した。なお、興味深いことに、この閉環メタセシスは、前駆体の **14** の 10 位が *S* 配置 (天然物と同じ立体配置) である化合物のみ進行する。



Scheme 4. C 環の合成

(4) 側鎖の導入法に関する予備的実験：

G 環を含む側鎖導入法について以下のようなモデル実験を実施した。



Scheme 5. 橋頭位ラジカルによる側鎖導入

(2) で示した 4 員環形成法の開発に先立って行われたアセチレンを含むモデル基質 **16** (F 環が 6 員環

となった類縁体) のラジカル環化反応では、シクロブタン **18** が収率よく得られた。橋頭位の水酸基をキサンテート **19** に変換し、アリルスズ化合物とのラジカルカップリングを行うと、期待した生成物 **20** が得られた。

考察

以上のように、ソラノエクレピン A の全合成を目指して研究をおこない、左右のセグメントの連結法に関する課題以外は、すべて予備実験を完了した。その結果、重要な合成局面では、すべてラジカル反応による炭素—炭素結合形成反応を利用することになった。これは、計画したと云うよりむしろ試行錯誤の結果である。左右のセグメントの連結法は、当初の計画では、Scheme 1 に示すように有機金属化学反応の利用を考えていたが、C 環形成で得られたジエン **15** (Scheme 4) を利用した Diels-Alder 反応で EF 環を導入することも可能だと考えられる。今後、両方法を検討して、ソラノエクレピン A とその関連物質の合成を完成させたい。合わせて、合成化合物の活性評価を進めてゆく計画である。また、シスト線虫の駆除への応用的展開だけでなく、なぜジャガイモが自らに不利になるソラノエクレピン A を合成・分泌しているかという点についても追求したい。

研究の発表

口頭発表

1. 西川俊夫：多環多官能性天然物の合成戦略。日本薬学会シンポジウム「新しい分子構築戦略 – 効率的な生物活性分子の合成に向けて–」日本薬学会第 133 年会（横浜）2013.3.28.
2. 安立昌篤：多環式天然物の合成研究。天然物化学研究会「天然物化学の潮流を読む」（東京）2013.10.18
3. Toshio Nishikawa ”Synthesis of Polycyclic Natural Products” Asian Core program Lectureship tour Nanyang Technological University, National University of Singapore, 2013.9.9-2013.9.13.
4. 西川俊夫：ヘテロ多環天然物の合成研究。神戸薬科大学特別研究セミナー（神戸）2014.3.12
5. Toshio Nishikawa: Synthesis of Polycyclic Natural Products. International Symposium on Natural Products Chemistry and Chemical Biology 2012 (Hangzhou, China) 2012.11.23-2012.11.26.

誌上発表

1. Adachi, M.; Torii, M. Nishikawa, T. Synthesis of a left part of solanoeclipine A, a hatching stimulating agent of potato cyst nematode, manuscript in preparation.