ミニレビュー

昆虫の生産する生態関連物質の合成研究

桑 原 重 文*

茨城大学農学部

Synthesis of Some Insect Semiochemicals

Shigefumi KUWAHARA*

Laboratory of Agricultural Chemicals, Faculty of Agriculture, Ibaraki University, Ami-machi, Inashiki-gun, Ibaraki 300-0393, Japan

はじめに

昆虫は各種のフェロモンを用いて生物種内での情報を伝達し合い、またアロモン、カイロモンなどのアレロケミカルを用いて同種以外の個体と相互作用を及ぼし合いながら、自然生態系の中で巧みに生存している。そのような昆虫間の相互作用や、植物と動物間および植物と植物間の相互作用について興味深く解説された化学生態学一般への入門書も出版されているので、是非御一読をお薦めしたい¹⁾。本稿では、筆者らの研究室で最近行われた昆虫の生産する生態関連物質 (semiochemicals, eco-chemicals) の合成研究のうち、2種のフェロモンと1種のエリシターの合成を、それらにまつわる生態学的背景とともに紹介させていただきたい。

ミナミアオカメムシの生産する性フェロモンの合成

ミナミアオカメムシ (*Nezara viridula*) は世界中の熱帯から温帯地域に広く分布し、広範な農作物を食害する害虫として知られている。このカメムシの雄が放出する性フェロモンについては、Baker らおよび Aldrich らにより単離・構造決定がなされ^{2,3)}、Fig. 1 に示すような (Z)- α -bisabolene の 2, 3-位が側鎖に対して *cis* および *trans* にエポキシ化された **1** および **2** がフェロモン活性の主要部分をなすことが明らかにされた。Table 1 に示したように、世界各地に生息するミナミアオカメムシは、その生息地域によって **1** と **2** の比率が大きく異なっており、日本のミナミアオカメムシは **1** と **2** の比率が約 1:1 であるが、アメリカ大陸のものでは *trans*-体の **2** が主成分となっている。同じ種でありながらこのように生息域によって成分比率が異なることに対し

て、Aldrich は以下のようなストーリーを展開している^{3,4)}。即ち、アメリカ大陸にもともと生息していた近縁の *Acrosternum* 属のアオカメムシも **1** と **2** の混合物をフェロモンとしており (Table 1, 下段)、その比率は *cis*-体である **1** が圧倒的に優勢である。またアメリカ大陸には、この *Acrosternum* 属のカメムシを寄主とし、その放出する *cis*-体に富むフェロモンを手がかりとして生息場所を探索しているヤドリバエ (*Trichopoda pennipes*) が住んでいる (Fig. 2)。東南アジアを原産とし、約 200 年前に新大陸に侵入したミナミアオカメムシは元々 **1** と **2** を日本のカメムシと同様、約 1:1 の比率で持っていたが、*cis*-体により強く誘引されると考えられる *T. pennipes* の寄生を逃れるために、少しずつフェロモンの成分比率を *trans*-体に富むものに変えつつあるというストーリーである。このように各地域のミナミアオカメムシが **1** と **2** を様々な比率で持っているため、その比率を分析する際の標品の提供が必要となり、以下に示す合成研究に着手した。

1 および **2** の従来の合成法はいずれも光学活性原料 [(S)-limonene または (S)-perillyl alcohol] から誘導する方法を採用しているが (紙面の都合上、割愛させていただく)^{2,5-7)}、立体異性体の分離や反応の立体選択性という点で改良の余地があると考えた。筆者らの合成を Fig. 3 に示したが、以下述べるように、D-pantolactone を不斉修飾子として用いる不斉 Diels-Alder 反応により大量かつ容易に得られる光学活性カルボン酸 **3**⁸⁾ から 4 工程でまず **1** を合成し、そのエポキシ環の立体化学を 3 工程で反転させることにより **2** に変換するという計画である。まず、**3** をプロモラクトン化により **4** と **5** の混合物とし (**4**:**5**=1:1.3)、 α -フェニルチオカルバニオン誘導体 **6**⁹⁾ と反応させると、ラクトン環が開くと同時にエポキシ環を巻いたエポキシケトンのエピマー混合物 **7** が得られた。この混合物にメチルリチ

* 現: 東北大学大学院農学研究科 (981-8555 仙台市青葉区堤通雨宮町 1-1)

Fig. 1 Sex pheromone components of the southern green stink bug, *N. viridula*.

Table 1 *Cis/trans* ratios of geographically isolated populations of *N. viridula*.

Habitat	<i>cis/trans</i> ratio
Kyushu, JPN	51 : 49
Mississippi	25 : 75
Hawaii	24 : 76
California	18 : 82
Southern Brazil	0 : 100
Southern France	42 : 58
<i>Acrosternum hilare</i>	95 : 5
<i>A. marginatum</i>	93 : 7

Fig. 2 Shift to *trans*-predominance in the pheromone blend of *N. viridula*.

ウムを作用させるとフェニルチオ基の付け根の不斉中心による不斉誘導が起こり、水酸基とフェニルチオ基とが *threo* の関係にある **8** および **9** を立体選択的に与えた (*threo* : *erythro* = 6 : 1). **8** および **9** はシリカゲルカラムにより容易に対応する *erythro*-体と分離可能であった。最後に、**8** と **9** の混合物を立体特異的に *anti*-脱離させることにより¹⁰⁾, *cis*-エポキシ体 **1** を得た。次に、**1** のエポキシ環を酢酸アニオンで開環して **10** と **11** の混合物とした後 (**10** : **11** = 7 : 1), 生成した3級および2級の水酸基をメシラートに変換後、塩基性条件下メタノリシスすることにより **2** へと変換することができた。工程数、立体選択性の点で従来法の改良ができたものと考えている^{11,12)}。

シロイチモジヨトウの唾液成分である ポリシチンの合成

ポリシチン (volicitin) **12** は1997年USDAのTumlinsonらによりシロイチモジヨトウ (*Spodoptera exigua*) の唾液

Fig. 3 Synthesis of the sex pheromone components of *N. viridula*.

Reagents: a) NBS, Na₂CO₃, DMF (86%); b) THF (81%); c) MeLi, THF (55%); d) P₂I₄, Et₃N, CH₂Cl₂ (49%); e) (*n*-Bu)₄NOAc, AcOH (94%); f) MsCl, 2,6-lutidine; g) K₂CO₃, MeOH (68%, 2 steps).

Fig. 4 Tritrophic interaction between corn plant, herbivore, and parasitic wasp.

中に見いだされた17-ヒドロキシシリノレン酸とL-グルタミンとのアミドである¹³⁾。Fig. 4に示したように、トウモロコシがこのヨトウムシに食害されると、唾液に含まれる**12**を感知し、数種のテルペンとインドールとを新規に生合成して大気中に発散する。すると、ヨトウムシの天敵であるコマユバチ (*Cotesia marginiventris*) の雌がその臭いに誘引されて、寄主であるヨトウムシの所在を突き止め産卵することにより、結果的にトウモロコシはヨトウムシによる食害の拡大をくい止めることができるという、3つの栄養段階にまたがる大変興味深い生態が明らかにされている。従ってポリシチン **12** は、トウモロコシにコマユバチを誘引

Fig. 5 Synthesis of stereoisomers of volicitin.

Reagents: a) EtMgBr, (CH₂O)_n, THF (81%); b) I₂, Ph₃P, imidazole, THF (86%); c) methyl 9-decynoate, CuI, (n-Bu)₄NI, Na₂CO₃, DMF (82%); d) H₂, Lindlar cat., EtOH (75%); e) Br₃C₆H₃OP(Ph)₃Br, CH₂Cl₂ (97%); f) Ph₃P, CH₃CN (77%); g) KN(TMS)₂, (S)-5, THF-HMPA (52%); h) *t*-BuCOCl, Et₃N, then L-Gln, H₂O-dioxane (86%); i) aq. CH₃CN, THF (61%).

する揮発性物質を生合成・発散させるエリシターとして働いていることになる。この話題については、近年の Nature, Science 誌などで盛んに報告されており、近年の化学生態学における注目すべき話題の1つである¹⁴⁻¹⁶。将来的にはレセプターとの相互作用や、同様な作用を持つジャスモン酸との関係などに研究が発展していくものと考えられるが、17位の水酸基の絶対立体配置を決定しておく必要性から、両ジアステレオマーの合成を行った (Fig. 5)。13を2工程で14に変換し、これと9-デシン酸メチルとをカップリングして15とした。15の2つの二重結合を部分還元し、THPエーテルの臭素化¹⁷を経てホスホニウム塩16とした。16を(S)-乳酸から導いたアルデヒド(S)-17と Wittig 反応させ、エステルの加水分解により18とし、L-グルタミンとの混合酸無水物法によるアミド化により(17S)-12を得た。また、(R)-乳酸から導いた(R)-17を用いることにより、(17R)-12を得た。今後、両ジアステレオマーの生物活性試験により17位の絶対立体配置を決定する予定である[最近(17S)-および(17R)-12の合成が報告されたが¹⁸、17位の立体化学については述べられていない]。

カメムシの一種 (*Tynacantha marginata*) の推定性フェロモンの合成

USDA のAldrichはブラジリア郊外で捕獲した雄のカメムシ (*Tynacantha marginata*) のフェロモン腺の主成分を単離し、蚕糸昆虫研究所 (現 UC, Davis) の Leal らのによる構造解析の結果、その物質が19のような新規な炭素骨格を有するセスキテルペンであることが提案された (Fig. 6)。Leal らは19がフェロモン腺の主成分であることから性フェロモンである可能性が高いと考えている。合成による構造の確認とサンプル供給の依頼を受けた筆者らは、19の構造が新規なセスキテルペン骨格であること、また19の光学的な物性が測定されていないことを考慮して、まず19のラセミ体を合成して構造を確認し、次に両鏡像体を合成して生物活性試験を実施し、絶対立体配置を決定しようと考え、以下の研究に着手した。

まず20を α -メチレンアルデヒド21に変換し¹⁹、酸性メタノールでの処理とヨウ素化により側鎖部分に相当する22を得た。次に、シクロペンテン誘導体23を22でアル

Fig. 6 Synthesis of the racemate of the putative sex pheromone of *T. marginata*.

Reagents: a) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, then CH₂=NMe₂I (64%); b) Amberlyst 15E, MeOH (56%); c) I₂, Ph₃P, imidazole, THF (40%); d) LDA, ZnCl₂, 20, THF-HMPA (78%); e) DIBAL, toluene, then SiO₂ (68%); f) PPTS, H₂O-THF; g) NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH-H₂O; h) Me₃OBf₄, (i-Pr)₂NEt, CH₂Cl₂ (75%, 3 steps); i) TMSI, (TMS)₂NH, 1,2-dichloroethane (74%); j) HO(CH₂)₂OH, TsOH, (MeO)₃CH, benzene (76%); k) MeLi, CeCl₃, THF (87%); l) MeO₂CNSO₂NEt₃, benzene (83%); m) H₂, Pd-C, EtOH; n) PPTS, H₂O-acetone (87%, 2 steps); o) Tf₂O, (i-Pr)₂NEt, CH₂Cl₂; p) HCO₂H, Pd(OAc)₂(PPh₃), (n-Bu)₃N, DMF (73%, 2 steps); q) OsO₄, Py; r) NaIO₄, ether-H₂O (80%, 2 steps); s) K₂CO₃, *t*-BuOH (90%); t) MeLi, ether; u) PCC, CH₂Cl₂ (62%, 2 steps).

キル化して24とし、DIBALによりケトン還元すると同時にシリカゲル処理してエノールエーテルの加水分解および脱水を行い、次にアセタールの脱保護、酸化、エステル化により25を得た。25を分子内グブ爾マイケル反応の条件に付したところ²⁰、26aと26bが4:1の比率で得られた。主生成物の26aを精製後、メチルエステル部分をイソプロピル基に変換して27を得た。当初は27をTMSエノールエーテル化、シクロプロパン化により28とし、その酸化的環拡大により(±)-19に導く計画だったが、27のTMSエノールエーテル体から28へのシクロプロパン化が

Fig. 7 Synthetic plan for both the enantiomers of **19**.

Fig. 8 Synthesis of both the enantiomers of the putative sex pheromone of *T. marginata*.

Reagents: a) *s*-BuLi, 4-iodo-2-isopropyl-1-butene, THF-HMPA (74%); b) *s*-BuLi, MeI, THF (89%); c) Red-Al, THF; d) $(n\text{-Bu})_4\text{NH}_2\text{PO}_4$, H_2O -EtOH; e) K_2CO_3 , *t*-BuOH (45%, 5 steps); f) LDA, TiF_2NPh , THF (80%); g) Me_2CuLi , THF (86%); h) 190°C , 16 h, methylene blue; i) OsO_4 , Py, aq. NaHSO_3 (78%, 2 steps); j) NaIO_4 , H_2O -ether (92%); k) K_2CO_3 , *t*-BuOH (90%: **36**, 41%; **37**, 49%); l) MeLi, ether; m) PCC, CH_2Cl_2 (62%, 2 steps); n) Me_2CuLi , THF; o) PhSeCl , EtOAc, then aq. H_2O_2 , NaHCO_3 , THF (50%, 2 steps).

全く進行しなかった。そこで、**27**をエノールトリフラート経由で**29**とし²¹⁾、二重結合の酸化的開裂とアルドール縮合により**30**とした後に、Daubenらの方法²²⁾により(±)-**19**へ導いた。合成した(±)-**19**のNMR, MS, GLC保持時間は天然物のものと完全に一致したことにより、Lealらにより提案された構造の正しさを確認した。(±)-**19**の合成では、**28**へのシクロプロパン化が進行しないことがわかり、また**26a**のエステル基をイソプロピル基に変換するために5工程を要した。そこで、**19**の光学活性体合成では**29**の光学活性体を効率よく得る方法について考察した(Fig. 7)。**29**は光学活性なトリエン**31**の遷移状態TS-1を経る分子内Diels-Alder反応により調製可能であると考えられるが、このDiels-Alder反応では**29**に至る遷移状態(TS-1)の他

にTS-2のような遷移状態も可能であると考えられ、その場合、生成物は**32**となると予想される。注意深く両者を眺めると、**29**と**32**とは構造異性体の関係にありながら、エナンチオメリックな関係に近いことが分かる。**29**は既にラセミ体合成経路により**19**の光学活性体に導けることがわかっており、また**32**に対して適当な官能基変換を行えば、**19**の鏡像体(ent-**19**)に導けるものと考えた。即ち、**31**の分子内Diels-Alder反応により**29**と**32**とが混合物として得られ、それぞれを**19**およびent-**19**に導く過程で分離が可能であれば、1つの光学活性原料から**19**およびent-**19**の両者が一度に得られることになる。この計画に従って、まず**31**の光学活性体の調製に着手した(Fig. 8)。Meyersらの光学活性シクロペンテン合成法²³⁾を適用して、レブリン酸と(*S*)-valinolから調製した光学活性ラクタム**33**に対し2回のアルキル化を行って**34**とし、さらに3工程で**35**を得た。**35**をエノールトリフラート経由のメチル化によりトリエン**30**に導いた後²⁴⁾、分子内Diels-Alder反応の条件に付したところ²⁵⁾、**29**と**32**の混合物(**29**:**32**=45:55)を与えた。この時点では両者の分離はできなかったが、混合物のまま二重結合の酸化的開裂、アルドール縮合を行ったところ、TLC上2スポットとなり、通常のシリカゲルカラムで**36**および**37**を単離することができた。**36**はラセミ体合成の時と同じ手法で(-)-**19**へ、また**37**は有機銅試薬の共役付加とセレノキシドの脱離²⁶⁾を経ることにより(+)-**19**に導くことができた。両者のNMRは完全に一致し、比旋光度もよい対応を示した。こうして得られた両鏡像体をキラルな固定相を有するキャピラリーGLC分析(Chiralsil DEX CB, 25 m×0.25 mm)に付したところ両者が分離可能であることが判明した。そこで、保存されていた天然物も同じ条件で分析してみたところ、天然物は(+)-**19**に保持時間が一致することが明らかとなり、天然物の絶対立体配置は(+)-**19**で表されることが確定した。合成品の生物活性については今後、Lealらにより実施される予定である。

おわりに

以上、筆者らの研究室で最近行われた3つの生態相関物質の合成研究について紹介させていただいた。自然界には生物間の相互作用に関わる興味深い機能と構造を持つ物質がまだまだ数多く残されていると思われる。特に、これまでの化学生態学は主に北半球中心に進められてきており、南アメリカやオーストラリアなどには未解明の生態や、*T. marginata*の推定性フェロモンのように全く新規な構造を有する化合物が眠っている可能性が指摘されている。そのような生態の解明と農業生産技術改善への応用研究に、有機化学の立場から貢献していきたい。

引用文献

- 1) 古前恒監修：化学生態学への招待，三共出版，1996
- 2) R. Baker, M. Borges, N. G. Cooke & R. H. Herbert: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 414 (1987)
- 3) J. R. Aldrich & W. R. Lusby: *Naturwissenschaften* **76**, 173 (1989)
- 4) J. R. Aldrich, J. E. Oliver, W. R. Lusby, J. P. Kochansky & J. A. Lockwood: *J. Exp. Zool.* **244**, 171 (1987)
- 5) B. E. Marron & K. C. Nicolaou: *Synthesis*, 537 (1989)
- 6) H. Tomioka & K. Mori: *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **56**, 1001 (1992)
- 7) L. H. B. Baptistella & A. M. Aleixo: *Liebigs Ann. Chem.* 735 (1994)
- 8) T. Poll, A. Sobczak, H. Hartmen & G. Helmchen: *Tetrahedron Lett.* **26**, 3095 (1985)
- 9) A. Anciaux, A. Eman, W. Dumont & A. Krief: *Tetrahedron Lett.* 1617 (1975)
- 10) J. N. Denis, W. Dumont & A. Krief: *Tetrahedron Lett.* 4111 (1979)
- 11) S. Kuwahara, D. Itoh, W. S. Leal & O. Kodama: *Tetrahedron Lett.* **39**, 1183 (1998)
- 12) S. Kuwahara, D. Itoh, W. S. Leal & O. Kodama: *Tetrahedron* **54**, 11421 (1998)
- 13) H. T. Alborn, T. C. J. Turling, T. H. Jones, J. H. Loughrin & J. H. Tumlinson: *Science* **276**, 945 (1997)
- 14) P. W. Paf, H. T. Alborn & J. H. Tumlinson: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 13971 (1998)
- 15) C. M. De Moraes, W. J. Lewis, P. W. Paf H. T. Alborn & J. H. Tumlinson: *Nature* **393**, 570 (1998)
- 16) G. Pohnert, V. Jung, E. Hankioja, K. Lempa & W. Boland: *Tetrahedron* **55**, 11275 (1999)
- 17) A. Tanaka & T. Oritani: *Tetrahedron Lett.* **38**, 1955 (1997)
- 18) G. Pohnert, T. Koch & W. Boland: *Chem. Commun.* 1087 (1999)
- 19) S. Takano, K. Inomata, K. Samizu, S. Tomita, M. Yanase, M. Suzuki, Y. Iwabuchi, T. Sugihara & K. Ogasawara: *Chem. Lett.* 1283 (1989)
- 20) M. Ihara, K. Makita, Y. Fujiwara, Y. Tokunaga & K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **61**, 6416 (1996)
- 21) S. Cacchi, E. Morera & G. Ortari: *Tetrahedron Lett.* **25**, 4821 (1984)
- 22) W. G. Dauben & D. M. Michno: *J. Org. Chem.* **42**, 682 (1977)
- 23) A. I. Meyers & B. A. Lefker: *Tetrahedron* **43**, 5663 (1987)
- 24) J. E. McMurry & W. Scott: *Tetrahedron Lett.* **24**, 979 (1983)
- 25) D. F. Taber & S. A. Saleh: *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5085 (1980)
- 26) K. B. Sharpless, R. F. Lauer & A. Y. Teranishi: *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 6137 (1973)