昆虫のフェロモン1-1：フェロモンの化学合成

フェロモン作れば虫が来る

森 謙治

東洋合成工業（株）感光材研究所

はじめに

フェロモンは「1個体から外界へ分泌されて同種のほかの個体により受容され、特定の発育過程や行動などで特異な反応をひき起こす物質」と定義される。フェロモンの存在はフランスのFabreによって1914年に初めて示唆されたが、カイコ蛾 (*Bombyx mori*) の雌が放出して雄を誘引する物質の化学構造が確定したのは、1939～1961年の20年以上にわたるドイツのButenandtの研究によってである。この研究に従事したHeckerがButenandtとともに経過を述べた貴重な総説がある⁽¹⁾。ボムビコールと命名されたカイコ蛾雌の性フェロモンは、50万頭のカイコ蛾処女雌から誘導体として12mg得られた。

図1に示すボムビコール [(10*E*,12*Z*)-10,12-ヘキサデカジエン-1-オール(1)] の2個の二重結合に由来する4個の異性体はすべてButenandtらによって化学合成され、そのなかで10位の二重結合がトランス (*E*) で12位がシス (*Z*) の配置をもつ異性体だけが、 10^{-12} μg/mLという超低濃度で雄のカイコ蛾を興奮させる強力なフェロモン活性を示した。1961年のことである。

二重結合を有するフェロモンでは、その*E/Z*異性は

図1 ■カイコ蛾雌の性フェロモンであるボムビコール(1) の構造

フェロモン活性と密接に関係する。(E)-異性体がフェロモンとして有効で (Z)-異性体は無効という場合や、その逆がある。アルケンのトランス (*E*)、シス (*Z*) を作り分ける技術⁽²⁾が重要なゆえんである。

フェロモンの構造研究の最終段階では、推定された構造を有する化合物を入手して、それがフェロモンとしての活性を示すことを証明しなければならない。そのためには化学合成という手段が必須だ。以下、フェロモン研究の各局面において、化学合成がどのように役立っているかを概説しよう。

構造決定のための合成

フェロモンは通常μg量しか自然界から入手できない。虫は必要最低量しか普通作らないからだ。そのうえ化学構造の研究は質量分析法で行われることが多く、きれいなNMRスペクトルのデータが¹H、¹³Cともに得られることはまれである。そこでフェロモンの化学構造決定は通常平面構造の確定で終わるから、絶対立体配置の決定はしばしば未完の問題となる。時には、平面構造の確定にすら至らない場合がある。キクイムシの一種で欧米のモミの木などを食害する *Trypodendron lineatum* の雌の放出するフェロモンは1977年にアメリカのSilversteinらにより研究されたが図2の2なのか2'なのかわからなかった。われわれは図示のようにiとiiとの[2+2]光

連載開始にあたって：農芸化学の中での化学生態学研究—その発展と展望—

数年前、編者の一人はブラジルで開催される国際会議へ向かう途中、乗継便を待つ空港で偶然、森謙治先生とお会いした。いろいろなことをお話ししてくださったなかで、「農芸化学のなかで化学生態学の立ち位置をもっとはっきり示しなさい」、「昆虫のフェロモンのように単一の化合物がある生物の行動をガラリと変えてしまうことは、生物としても化学としても驚くべきことで、非常に面白い。その面白さを化学生態学は伝えられるはずだ。そこに若い現役の研究者はもっと力を入れてもいいのではないかと仰って下さったことが印象に残っている。化学生態学は、陸圏・水圏生態系に生息する昆虫、植物、動物、微生物に至るほぼすべての生物を対象とし、その生物間相互作用を化学的な視点で理解する学際領域として、1960～70年代から現在まで発展してきた。自然生態系で化学物質が仲介する生物どうしの関わり合いの理解を通して、農林害虫の防除技術の開発や自然環境の保全などを志向し、その研究手法は、有機化学と生態学を基盤に、生化学や分子生物学、神経生理学なども取り入れ、多岐にわたる。農芸化学のなかでも、天然物化学や有機合成化学を中心に、昆虫フェロモンや生物毒などの研究が精力的に行われている。一方で、化学生態学と名の付く学会は日本国内にはなく、日本の化学生態学研究者は農芸化学会、応用動物昆虫学会そして農薬学会など各人がそれぞれ基盤とする学会で活動している。そのため、化学生態学における最新の知見・面白さをまとまった形で若い学生をはじめ、多くの人に伝えることは難しく、編者らはこの点を深く危惧していたところであった。森謙治先生は、『もし「化学と生物」に化学生態学の記事を書くのであれば、そのときは協力しよう』とも仰って下さり、その心強い後押しも重なり、本連載企画を思い至った次第である。

この連載は、(1)「昆虫フェロモン1：フェロモンの有

機合成研究 (1-1) と農業利用 (1-2)」、(2)「昆虫フェロモン2：生合成と受容」、(3)「植物の化学防御：異種間のせめぎ合い」および(4)「生物が作り出す毒」のトピックスから構成される。(1)では森謙治先生、田端純先生(農研機構)、高田守先生(京大)、三高雄希先生(京都工繊大)、(2)では清水伸泰先生(京都先端科学大)、櫻井健志先生(東京農大)、藤井毅先生、光野秀文先生(東京大)、(3)では石原亨先生(鳥取大)、謝肖男先生(宇都宮大)、野下浩二(秋田県立大)、(4)では稲垣英利先生(産総研)、山下まり先生、此木敬一先生(東北大)、森直樹(京大)に、それぞれ最新の知見と将来展望を紹介いただき、生物間相互作用を有機化学的および生化学的視点から俯瞰したい。同種間のコミュニケーションや、異種間のせめぎ合いや共生の過程で、それぞれの生物が獲得してきた生きる知恵を知ること、自然の成り立ちを深く知り、そこから将来に繋がるヒントを得る機会になることを期待している。

この企画を進めている最中、突然、森謙治先生の訃報を受け取った。非常に、残念であった。本企画が「セミナー室」に選ばれたことを森先生にご報告した際に大変喜んでくださったこと、すぐに原稿を執筆し、送って下さったことを思い出した。今思えば、ご体調がすぐれないなかにもかかわらず、ご執筆下さったと推察している。くしくも今回の企画の執筆者の一人も、「森謙治先生は、たくさんの人により影響を与える稀有な研究者でした」と仰っていた。森謙治先生のご冥福をお祈り申し上げるとともに、本連載が世代を問わず多くの方の知的好奇心を刺激する一助になることを切に願う。

(秋田県立大学生物資源科学部 野下浩二、
京都大学大学院農学研究科 森 直樹)

図2 ■ キクイムシのフェロモンであるリネアチン(2)の構造決定のための合成

環化反応を鍵反応として **iii** と **iii'** の混合物を作ったが、両者は分離不能だった。しかし **iv** と **iv'** は分離可能であり、それぞれの ^1H NMR スペクトルから構造が明らかになった。**iv** から合成された **2** は天然フェロモンと同じ ^1H NMR スペクトルを示し **2'** のそれは明らかに異なっ

いたのでリネアチンの構造は **2** だと判明した⁽⁴⁾。

立体構造の確定が困難で間違った構造が提出されるのは日常茶飯事である。貯穀害虫であるオオツノコクヌストモドキ (*Gnathocerus cornutus*) の放出する集合フェロモンは日本の手林らにより研究され1998年に図3に示

◆◆◆ コ ラ ム ◆◆◆

合成化学者というお仕事

虫は昆虫フェロモンを作って、自分でもって自分が使いたいときに放出する。自然界に昔からあるものを、わざわざ人工的に作る必要があるのか。答えは簡単だ。人工的にたくさん作ることで、人間はフェロモンをいつでも放出できるようになる。化学合成されたフェロモンは、虫が作るものと全く同じだから、同じ働きをして虫を誘引する。人間はそれを害虫防除に利用する。薬品が医薬や農薬として人間生活に利用される際、「くすり」全体の値段に比べると、薬品（原体と呼ばれる）の値段は大したものではない。しかし合成された原体の値段がいくらであろうとも、それが入っていない「くすり」は無効なのだから、薬品を化学合成することは大事である。

化学合成には独自の理論と200年の歴史がある。酢酸（A）から酢酸エチル（B）を合成することは簡単だが、ケトン（C）から田端の発見したピナップルカイガラムシのフェロモン（D）を合成することは複

雑だ⁽³⁾。200年の歴史のなかで先人が発見した多くの方法を利用し、自分でも新しい方法を考え出して、CからDを作るのだ。

人間は作ることが本能的に好きだ。しっかり勉強して先人の知恵を自分のものとし、さらに発展させるという人間の文化の一つとして合成化学がある。合成化学は生命科学と材料科学の双方の基盤である。若者よ、合成化学者になって、ものを作ろう。フェロモンに限らず新しいものを作って人間の未来を拓けよう。

図3 ■ 貯穀害虫の一種のフェロモンである3の構造決定のための合成

す (1R,4R,5S)-(+)-アコラジエン (3') という構造が与えられていた。われわれは図示のように Grubbs I 型触媒を用いる閉環メタセシス反応で **v** を **vi** に環化させることを鍵反応として 3' を合成したら、その ^1H NMR スペクトルは天然フェロモンのそれと異なっていた。vi の立体構造は X 線結晶解析で確認していたから、合成品 3' の立体構造に間違いはない。3' の有する3個の不斉炭素原子 (C1, 4, 5) のどこの絶対立体配置が天然フェロモンと違うのかを決めるのに紆余曲折があったが、天然フェロモンの NMR スペクトルはわれわれの合成した (1S,4R,5R)-(+)-α-アコラジエン (3) のそれと一致した。3 の合成では vii をアルカリ処理してアルドール反応を起こさせて閉環させることが、鍵反応となっている⁽⁵⁾。

フェロモン活性を調べるために両鏡像体を合成する

オリーブミバエ (*Bactrocera oleae*) は、地中海沿岸のオリーブを食害する害虫である。その雌が放出するフェロモンは、図4に示すオレアン(4)である。オレアン(4)には、不斉炭素原子がない。したがって点不斉は起こり得ない。しかし2種の鏡像異性体 (R)-4 と (S)-4 が存在する。それは軸不斉と呼ばれる現象だ⁽⁶⁾。

オレアン(4)は、イギリスの Baker とドイツの Francke によって、1980年に単離・構造決定された。Francke 教授邸でワインを美味しくいただいていた夕方、彼は突然言った。「昆虫は軸不斉による R,S 両鏡像体を区別するだろうか？」と。それを受けて1985年にわれわれは図4に示すように (R)-4 と (S)-4 とを作った⁽⁷⁾。

図4 ■ オリーブミバエのフェロモンであるオレアン(4)の両鏡像体の合成

図5 ■ クビアカツヤカミキリのフェロモンである5の合成

6員環化合物では置換基がエクアトリアルな立体配座が優先となる事実と2個の酸素原子間の立体電子効果を利用した合成である。結晶性の合成中間体の**ix**と**xi**のX線結晶解析によって、スピロ炭素の絶対立体配置は疑問の余地なく決定した。**ix**の両鏡像体の水酸基を還元的に除去すればオレアン(4)の両鏡像体が得られた。

われわれの合成品を用いたフェロモン活性試験がギリシアのHaniotakisによって行われ、(R)-4は雄を、(S)-4は雌を性的に活性化することがわかった。そして雌の放出する天然オレアン(4)は、キラルGC分析の結果*R/S* = 約1:1の混合物であることがドイツのSchurigによって見いだされた。フェロモンの両鏡像体の活性が性差と関係している珍しい例である。この事実は、純粋な(R)-4と(S)-4を作ったわれわれの仕事がなければ見つけれなかった。

害虫を実地で誘引するのに最適な薬剤を決めるための合成

フェロモンは農林業での害虫防除に実用化されてい

る。農林産物の生産価格は安いほどよいのだから、作りにくくて高価なフェロモンは、通常商品化されない。そこで、いろいろな合成フェロモンの価格による選択が行われることとなる。

今世紀に入ってクビアカツヤカミキリ (*Aromia bungii*) が中華人民共和国から日本に侵入し、桜や桃などわれわれになじみの深い樹木に大害を与えて大きな問題となっている。この虫の雄が放出するフェロモンは、日本の安居やアメリカのMillarらによって研究され、図5に示す6,7-エポキシ-2-ノネナール(5)であることが2017年に判明した。(±)-5は市販の**xii**から*m*-クロロ過安息香酸によるエポキシ化で、一段階で合成可能である。

筆者は2018年に、(6*R*,7*S*)-5と(6*S*,7*R*)-5の両方を図5のようにHoveyda-Grubbs II触媒を用いたクロスメタセシスを鍵反応として**xiii**から**xiv**を経由して合成した⁽⁸⁾。天然フェロモンは(6*R*,7*S*)-5であった。両鏡像体のフェロモン活性が安居らによって調べられ、非天然型(6*S*,7*R*)-5は天然型フェロモンの活性を阻害しないことが明らかになった⁽⁹⁾。さて、合成の経費は光学活性体合

成のほうがはるかにかかる。そこでわが国で実用化されるフェロモントラップには (±)-5 が使用されることとなった。天然フェロモンの逆の鏡像体が天然フェロモンの活性を阻害する場合があるので、上記のような検討が実用化の前に必須となる。

おわりに

フェロモンは害虫防除に実用化されている。実用化には経済的優位性がなくてはならない。それだからフェロモンを販売している企業では安価にフェロモン原体を調達することがきわめて重要となる。調達先がわが国だろうが中国やインドだろうが、安価で高純度なフェロモンを作る現場には、必ず合成化学の専門家がいて自分の仕事を忠実にやっているのだ。合成化学者はフェロモンに限らず社会基盤の構築に必須な材料化合物を供給する縁の下の力持ちである。

謝辞：図の作製を手伝ってくださった東京大学の滝川浩郷教授に感謝する。

文献

- 1) E. Hecker & A. Butenandt: Bombykol Revisited Reflections on a pioneering period and some of its consequences, In "Techniques in Pheromone Research," ed. by H.E. Hummel & T.A. Miller, Springer-Verlag, 1984, pp. 1-44.
- 2) 安藤香織: "アルケンの合成。どのように立体制御するか", 共立出版, 2018.
- 3) K. Mori: *Tetrahedron*, **72**, 6578 (2016).
- 4) K. Mori: The Synthesis of Insect Pheromones, In "The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 4," ed. by J. ApSimon, Wiley, 1981, p. 86.
- 5) K. Mori: *Top. Curr. Chem.*, **239**, 28 (2004).
- 6) 森 謙治: "有機化学II" 養賢堂, 1988, pp. 329-330.
- 7) K. Mori: The Synthesis of Insect Pheromones, In "The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 9," ed. by J. ApSimon, Wiley, 1992, pp. 466-468.
- 8) K. Mori: *Tetrahedron*, **74**, 1444 (2018).
- 9) H. Yasui, N. Fujiwara-Tsuji, T. Yasuda, M. Fukaya, S. Kiriya, A. Nakano, T. Watanabe & K. Mori, *Appl. Entomol. Zool.* (2019).

プロフィール

森 謙治 (Kenji MORI)

＜略歴＞1935年生／1962年東京大学大学院化学系研究科農芸化学専攻博士課程修了（農学博士）／同大学農学部助手，助教授を経て1978年から1995年まで同教授／同年名誉教授／1995年から2001年まで東京理科大学教授／2003年から理化学研究所研究顧問，研究嘱託を経て客員主管研究員（現在）／2015年から日本学士院会員（現在）／富士フレイバー㈱顧問（2002～2007年）を経て東洋合成工業㈱顧問（2006～現在），有機合成化学協会会長，日本農芸化学会会長，国際化学生態学会会長，アジア太平洋化学生態学会会長を歴任，日本学士院賞，アメリカ化学会賞（天然物化学におけるErnest Guenther賞），有機合成化学特別賞，藤原賞，キラリティーメダル（イタリア化学会）など受賞多数＜研究テーマと抱負＞生物活性天然物の化学合成＜趣味＞散歩，小旅行

野下 浩二 (Koji NOGE)

＜略歴＞1999年京都大学農学部生物機能科学科卒業／1999-2000年同大学研究生／2002年同大学大学院農学研究科修士課程修了／2005年同大学大学院農学研究科博士後期課程修了／同年同大学研究員（COE）／2006年アリゾナ大学リサーチアソシエイト／2009年秋田県立大学生物資源科学部助教，現在に至る＜研究テーマと抱負＞昆虫の行動や植物の生長・代謝を制御する化学因子の構造決定とその機能や作用機作，生合成の研究＜趣味＞野球・柔道などスポーツ観戦

森 直樹 (Naoki MORI)

＜略歴＞1986年筑波大学第二学群農林学類（生物応用化学）卒業／1988年京都大学大学院農学研究科修士課程修了／同年呉羽化学工業株式会社入社／1996年京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了／1997年同大学大学院農学研究科応用生命科学専攻助手／1998-2000年米国農務省研究所ポスドク研究員／2004年京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻助教授／2016年同教授，現在に至る＜研究テーマと抱負＞昆虫，動物，植物の生命現象を有機化学的解釈すること，バイオミメティクス研究＜趣味＞クラシックギターの演奏