

フェロモン科学における有機合成

富士フレーバー（株）エコモン事業部顧問
東京大学名誉教授
森 謙治

1. 序 –フェロモン研究の歴史–

昆虫から超微量しか得られないフェロモンの科学では、フェロモンの立体化学を含めた正しい構造を確定させることと、応用研究に必要な量の試料を確保することが当初から重要であった。図 1 に示すように誤った構造が提案された例は多数にのぼる。本講演では、構造確定と試料供給に有機合成がどう役立ったかをお話したい。また研究の結果得られた立体化学とフェロモン活性との間の多様な関係についても最後にふれたい。

昆虫名	間違った構造	正しい構造
カイコガ雌 (silkworm moth) の性フェロモン		 Bombykol (Butenandt, 1961)
マイマイガ雌 (Gypsy moth) の性フェロモン	 Gyptol (Jacobson, 1961)	 Disparlure (Beroza, 1970)
ワモンゴキブリ雌 (American cockroach) の性フェロモン	 (Jacobson, 1963)	 Periplanone-B (Persoons, 1976)

図 1 初期に研究されたフェロモン

2. 構造の誤りなど過去の問題点を明らかにする合成

フェロモン科学での誤った結論は、生物活性試験法上の問題点か、精製・分析・合成など化学上の問題点か、いずれかから由来して得られた。以下その例を見よう。

2.1. 生物活性試験法の問題点に由来した誤り. (1) 緑鞭毛藻 *Chlamydomonas* の性フェロモンは、*C. eugametos* について 1930-1950 年に Moewus と Kuhn によって研究され、クロセチンジメチルエステル (1、図 2) がフェロモンと考えられた。しかし 1955 年に Ryan により生物活性が再確認不能と判定され、1960 年に Kuhn も誤りを認めた。その後 1995 年に至り、Starr と Jaenicke により *C. allensworthii* の性フェロモンがラーレン酸 (2) であると発表された。森らの合成品 2 が、*C. allensworthii* の雄性配偶子を天然フェロモ

ン同様に誘引することが 1997 年にわかり、研究は終わった。(2) チャバネゴキブリ (German cockroach) は、集団を作ってそこに留まる。そうさせる集合捕捉フェロモンが、佐久間と深海により研究された。1992 年にフェロモンはステロイドらしいと判明し、ブラテラストノシド A 及び B と命名された。構造研究は難航し、2 度の改訂を経て 1993 年に 3、4 両式が発表された。森らは、X 線結晶解析で合成中間体の構造を確認しつつ仕事を進め、1993 年に 3 と 4 とを合成し、単離されていたものとの一致をたしかめた。その後 1999 年にドイツ・バイエル社の Scherckenbeck らは森らの報告に従って合成した 3 と 4 とに集合拘束活性がないことと、チャバネゴキブリ糞中に 3 と 4 とは存在していないことを見出した (*J. Chem. Ecol.* **1999**, 25, 1105)。3 と 4 とは佐久間らがゴキブリ飼育の際用いた濾紙に由来していたらしい。生物活性試験が集合拘束活性を明確に判定できるものではなかったため、誤った結論が得られた。フェロモン本体は不明のままである。

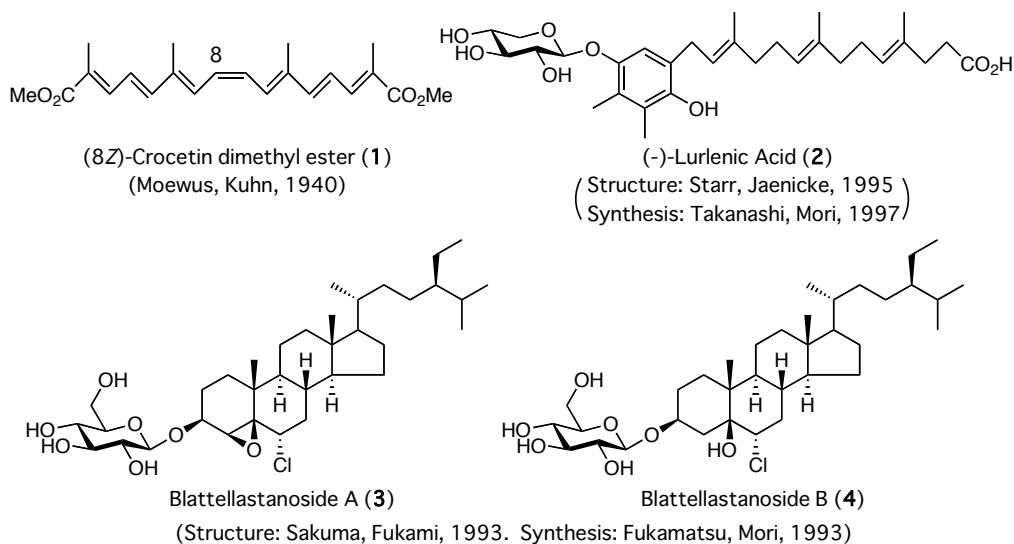


図 2 緑鞭毛藻 *Chlamydomonas* とチャバネゴキブリのフェロモン

2.2. 精製法・分析法その他の化学的問題点に由来した誤り. (1) ワモンゴキブリ (American cockroach) の雌の性フェロモンの第 2 成分であるペリプラノン-A は、Persoons によって 1978 年に 75000 匹以上の雌から 20 μg 単離された。最終精製はガスクロマトグラフィーで行われ、構造 5 (図 3) が与えられた。ところが 1986 年に Hauptmann は、ワモンゴキブリのフェロモンの再単離を行い、HPLC で最終的に精製して 6 を得、ペリプラノン-A と命名した。異なる構造が提案されているのに同名が与えられたことで混乱が起こったが、1990 年に森と桑原により解決された。森らは Persoons が 20 μg 得たものは、6 のガスクロ分取の際の熱分解生成物であろうと推定した。7 より 6 を 250 mg 合成し、そのうち 80 mg をガスクロカラム上で熱分解させて、Persoons の 5 に対して報告されていたのと同じ IR、NMR、MS を示す油状のケトンを得た。その油を還元して得たアルコールは結晶したので X 線結晶解析で 9 であると知った。よって油状ケトンは 8 であり (イソペリプラノン-A と呼ばれている)、これに Persoons は誤って 5

式を与えたことがわかった。真正のフェロモンは Hauptmann の **6** であった。構造研究に供する試料は、温和な方法で精製しなくてはならない。

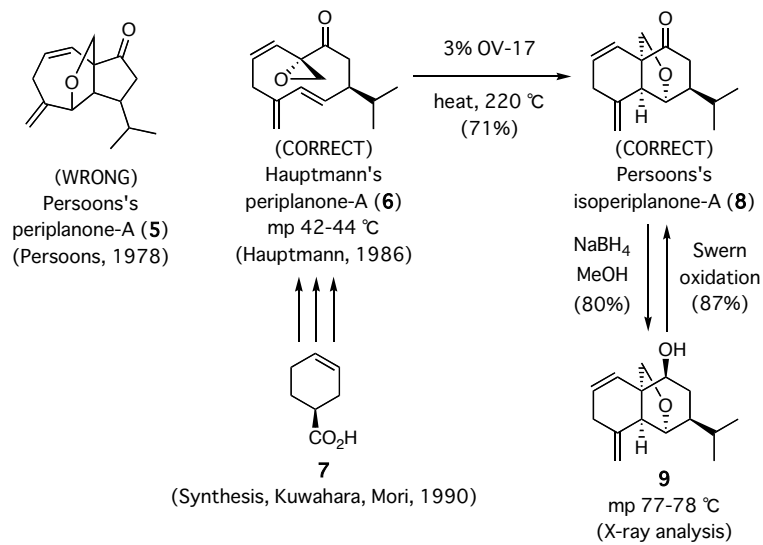


図3 ワモンゴキブリのフェロモンであるペリプラノン-Aの構造解明

(2) オオツノコクヌストモドキ (**broad-horned flour beetle**) の雄の集合フェロモンは、手林、鈴木らにより研究され、1998年に **10** が構造として提案された。森らは図4の閉環メタテシス反応を用いて **10** を合成したが、その NMR は天然フェロモンとは一致しなかった。NMR の詳細な検討から真の構造は **11** と考え、それを合成したところ、天然物と NMR が一致した。天然フェロモンの 400 MHz ¹H NMR で COSY 相関とまぎらわしいゴミが見えたのが原因であった。

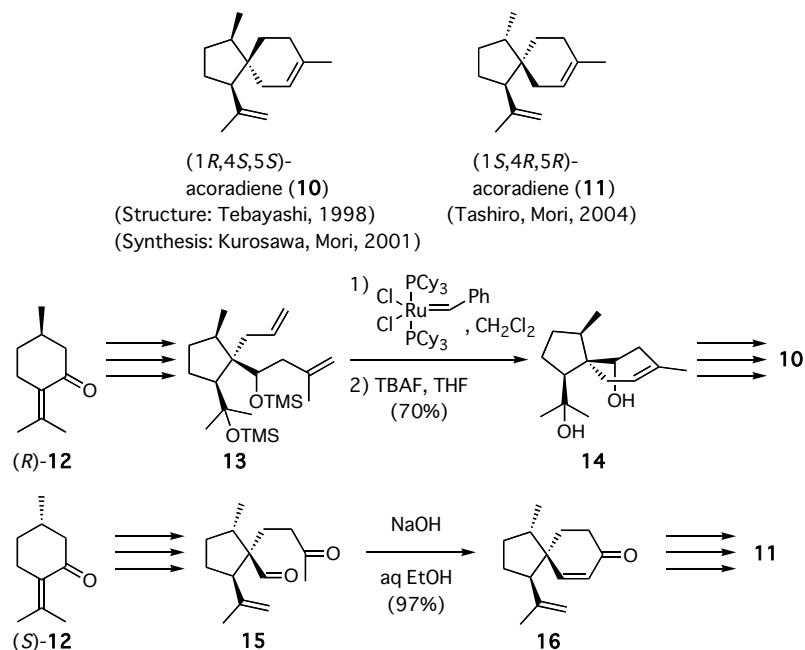


図4 オオツノコクヌストモドキの集合フェロモンの立体化学の解明

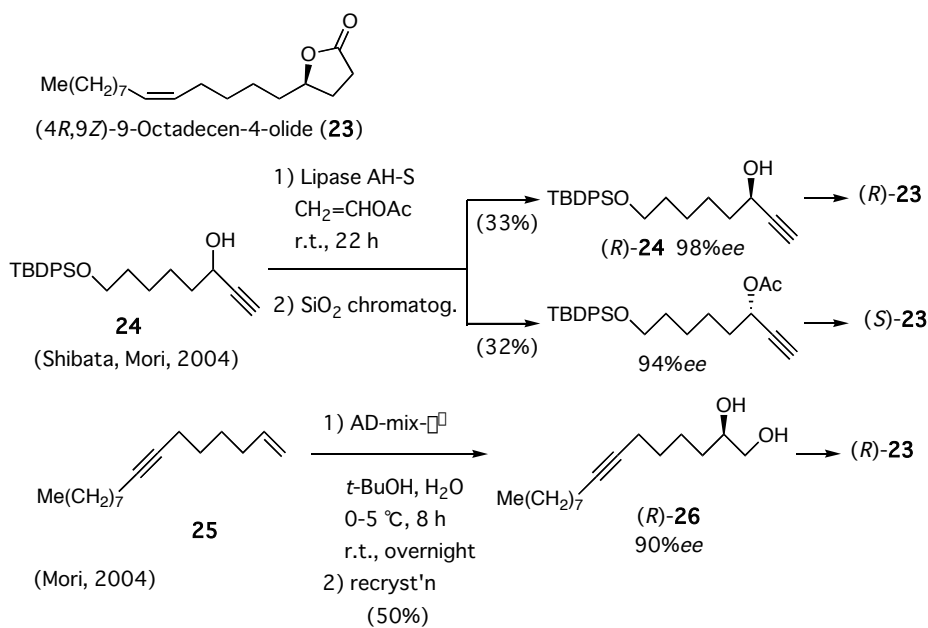


図 6 スグリハバチの雌の性フェロモンの合成

3.3. トビハムシのフェロモン. トビハムシ (flea beetle) は、ナタネなどの作物を食害する害虫として知られている。その雄が放出するフェロモンは Bartelt らによって 2001 年に単離・構造決定され、またラセミ体合成も 2003 年になされている。その絶対立体配置を確定するために森らは図 7 に示すような合成研究を行った。天然フェロモンの一つに (1*R*,2*S*)-**27** という構造が与えられていたので、(*S*)-シトロネラル (19) から **28** を経て、それを合成した。(1*R*,2*S*)-**27** は X 線結晶解析で立体構造の確認を行いフェロモンの一つの **29** に導いた。得られた (5*S*,5*aR*)-**29** は天然物の鏡像体であったので、天然フェロモンは Bartelt らの推定の逆の (1*S*,2*R*)-**27**、(6*R*,7*S*)-**30**、(5*R*,5*aS*)-**29**、(*R*)-**31** である。森らの決定のみならず Bartelt の推定も理にかなっていないので、過去のヒマチャレン型セスキテルペンの立体化学研究に誤りがあるらしく、現在検討中である。

4. フェロモンの立体化学と生物活性との関係

図 8 に要約したとおり、フェロモンの立体化学と生物活性との関係は、きわめて多様性に富んでいる。たとえば、今年になってわかったことだが **E** のチャバネゴキブリ (German cockroach) の性フェロモンでは、天然型 (3*S*,11*S*)-体が、他の異性体のどれよりも生物活性が弱い。奇妙なことである。

5. 結語と参考文献

フェロモン科学は、基礎・応用の両面とも面白い。有機合成がフェロモン科学の中核技術の一つである。フェロモン研究をとおして「生物活性天然物では一方の鏡像体だけが生物活性の担い手である」というドグマは崩れ去った。多様性のさらなる解明とともに、

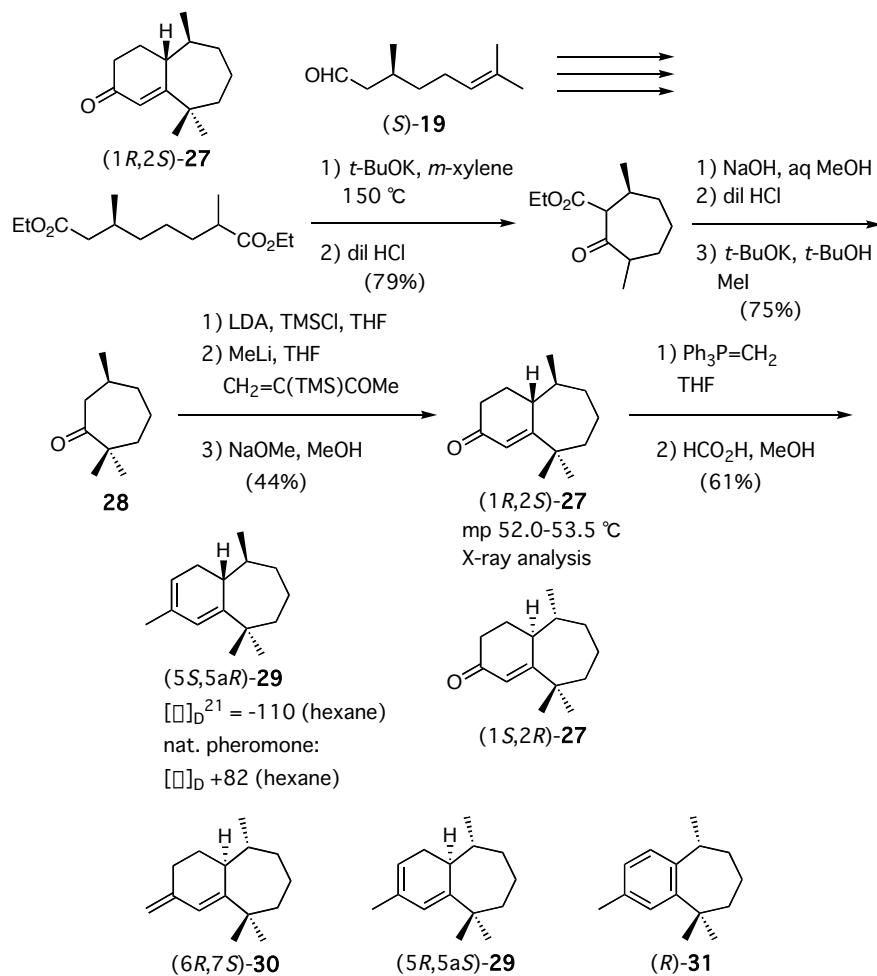


図7 トビハムシの雄のフェロモンの合成

多様さをたばねる生物学的真実も明らかにされねばならない。

森のフェロモン研究の2001年までは、「生物活性天然物の化学合成」(裳華房、1995)と「生物活性物質の化学」(化学同人、2002)を参照されたい。それ以降のものは K. Mori, *Current Org. Synth.* **2004**, *1*, 11 と K. Mori, *Topics in Current Chemistry*, Vol. 239, **2004** (Springer Verlag) の第1章をごらんいただきたい。最新の原報は、以下のとおりである。

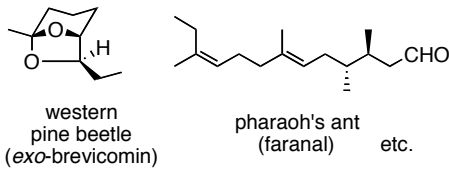
図4. 黒沢, 森, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4395. 田代, 黒沢, 森, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2004**, 68, 663.

図5. 森, 大滝, 大類, Berkebile, Carlson, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1089. Idem. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 印刷中.

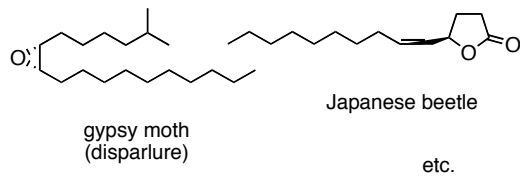
図6. 柴田, 森, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1083.

図7. 武藤, 板東, 森, *Eur. J. Org. Chem.* 印刷中.

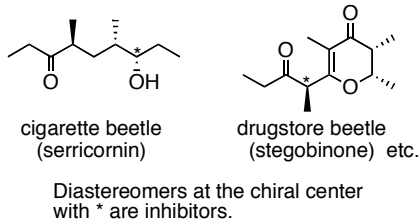
- A** Only one enantiomer is bioactive, and the antipode does not inhibit the action of the pheromone.



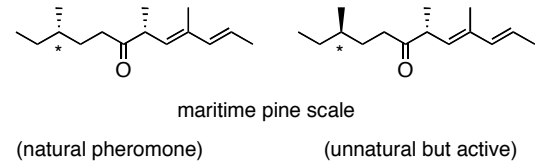
- B** Only one enantiomer is bioactive, but its antipode inhibits the action of the pheromone.



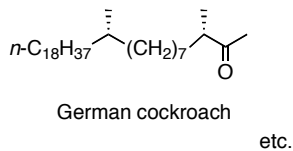
- C** Only one enantiomer is bioactive, but its diastereomer inhibits the action of the pheromone.



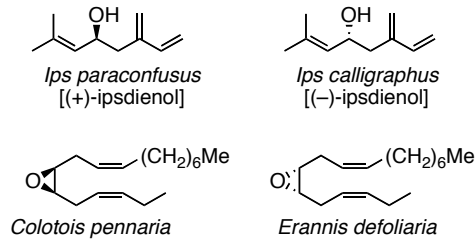
- D** The natural pheromone is a single enantiomer, but its diastereomer is also equally active.



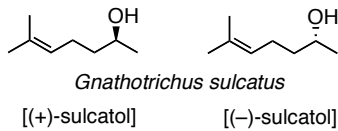
- E** All the stereoisomers are bioactive.



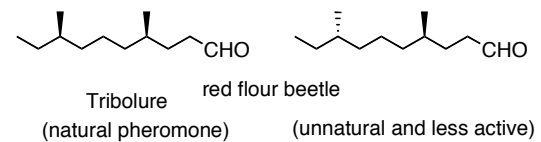
- F** Even in the same genus different species use different enantiomers.



- G** Both the enantiomers are required for bioactivity.

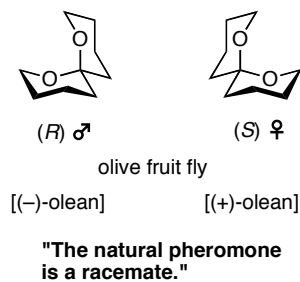


- H** Only one enantiomer is as active as the natural pheromone, but its activity can be enhanced by the addition of a less active stereoisomer.



"The natural pheromone is not enantiomerically pure!"

- I** One enantiomer is active on male insects, while the other is active on females.



- J** Only the *meso*-isomer is active.

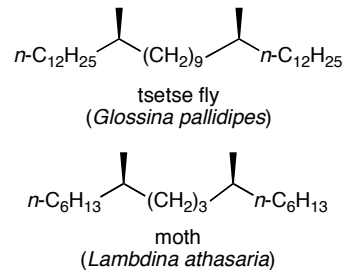


図 8 フェロモンの立体化学と生物活性との関係