

学位論文題名

コロナチンの全合成と関連化合物の生物活性

学位論文内容の要旨

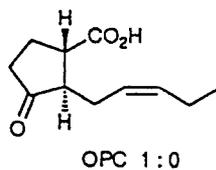
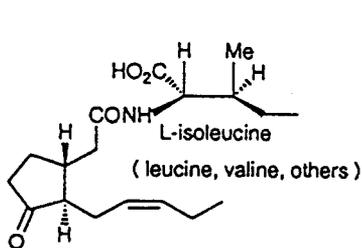
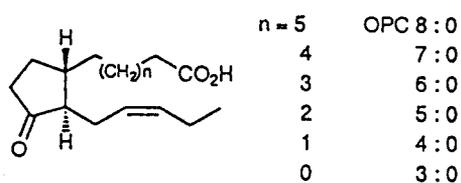
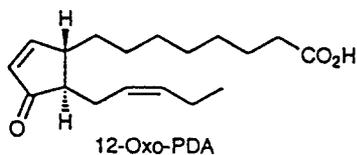
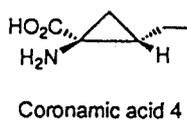
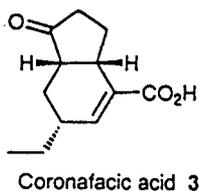
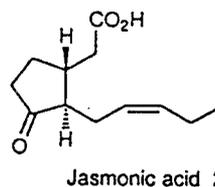
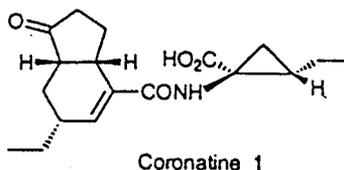
コロナチン(1)はイタリアンライグラスに傘枯れ病をおこす病原菌(*Pseudomonas syringae* pv. *atropurpurea*)の生産する毒素であり、本菌より単離、構造決定された化合物である。近年、コロナチンは植物ホルモン様の生理作用を有するジャスモン酸(2)との構造類似性を指摘され、実際にジャスモン酸がその生理作用を示す数種の典型的なバイオアッセイ系においてコロナチンも生理作用を示し、しかもジャスモン酸の100~10,000倍の活性を有すること等、ジャスモン酸との生理作用におけるの類似性が幾つかのグループによって報告されている。コロナチンの示すジャスモン酸様の生理作用を研究するためにはコロナチンの供給が必要だが、菌の生産性が低く、培養による供給は困難なことからコロナチンの合成法確立が望まれている。また、コロナチンとジャスモン酸の構造を比較すると、コロナチンはジャスモン酸よりも炭素鎖が長いことから、ジャスモン酸生合成関連のPDA、OPC類、アミノ酸縮合ジャスモン酸の生物活性に興味を持たれる。本論文はコロナチンの最初の化学合成とジャスモン酸生合成関連化合物の生物活性についてまとめたものである。

コロナチンはコロナファシン酸(3)とコロナミン酸(4)が縮合した化合物であるが、このうちコロナミン酸の合成法はすでに確立されているので、残るコロナファシン酸の不斉合成とコロナチンへの誘導を行った。コロナファシン酸の合成法は数多く報告されているが、従来の方法では効率と不斉合成への展開の点で難がある。そこで、今回新たに分子内1,6-共役付加反応を鍵段階とした合成法を確立した。入手容易なシクロペンタノン誘導体[(±)-5]をアルドール反応と脱水でジエン[(±)-6]に導いたところE-ジエンのみが立体選択的に得られた。次に環化をおこなったところ、塩基として触媒量のピロリジンを用ると環化した[(±)-7]が高収率で得られた。(±)-7は異性化をおこなってコロナファシン酸エステル[(±)-8]へと誘導できた。さらに、塩

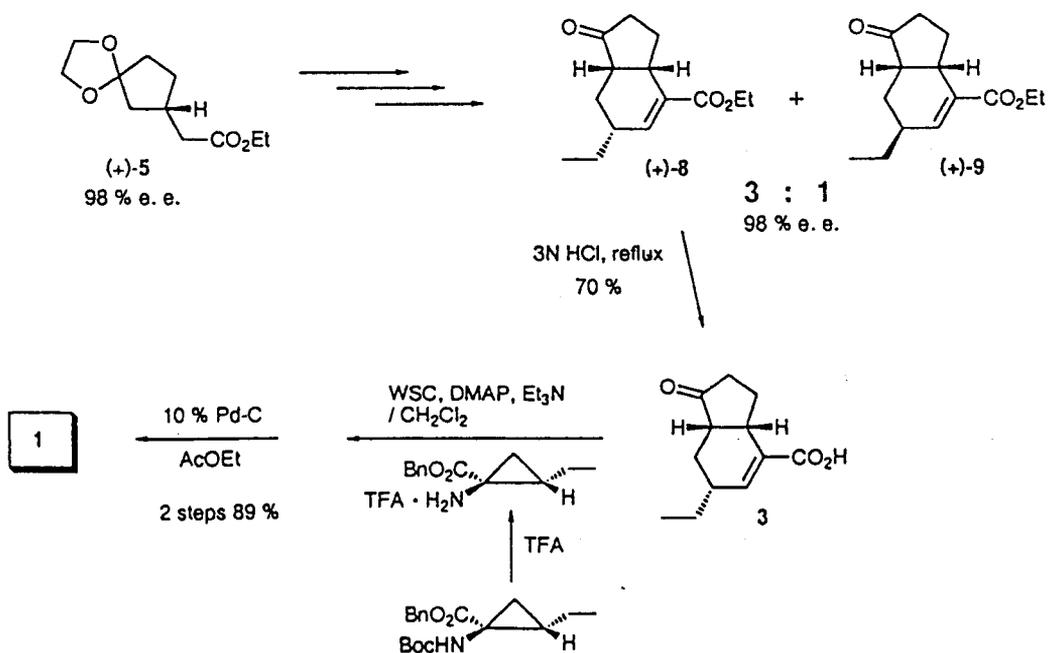
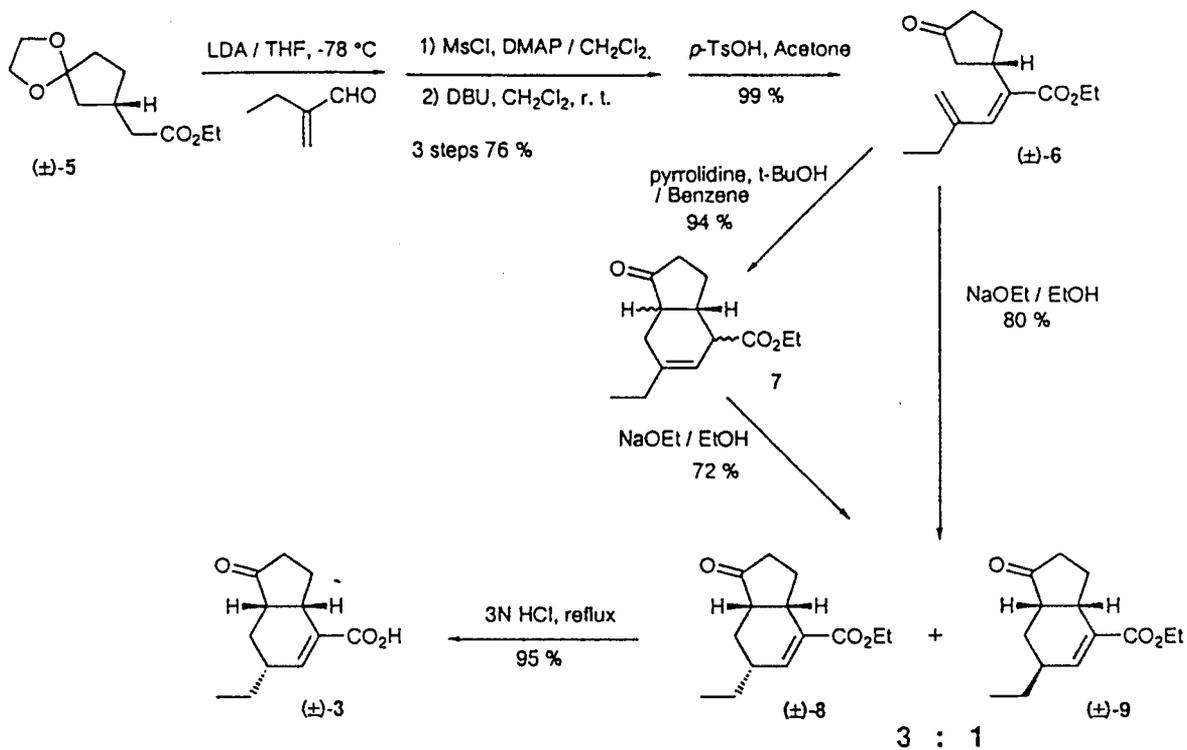
基としてナトリウムエトキッドを用いると一挙に[(±)-8]が得られ、加水分解して(±)-コロナファシン酸を得た。この方法では入手容易なシクロペンテン-1-オンから7段階、通算収率34%で(±)-コロナファシン酸を合成できる。次にコロナファシン酸の不斉合成を行った。出発物質となる光学活性な[(+)-5]は最近柴崎らによって報告された Ga-Na-BINOL 錯体を用いて3段階、収率70%、98% e. e.で合成した。続いてラセミ体合成と同様に反応をおこなって(+)-コロナファシン酸を得た。この時、あらかじめ導入した不斉炭素がアリル位になることから[(+)-5]と合成した(+)-コロナファシン酸エチルエステルの光学純度を比較したところ、いずれも98% e. e.と合成途中でのエピメリ化は全く起こらず出発物質の光学純度が生成物に完全に反映されることが確認された。今回合成した(3)と別途合成された(+)-コロナミン酸の保護体を縮合し、最後に脱保護を行って、天然由来のコロナファシン酸を用いないコロナチンの初めての不斉合成に成功した。また、コロナファシン酸合成の出発物質のシクロペンタン部をシクロヘキサンに換えてコロナファシン酸合成と同様に導くと、シス-デカリンが得られたことから、今回新たに確立した分子内1,6-共役付加反応を鍵段階としたコロナファシン酸合成法は、5,6-縮環系以外に6,6-縮環系にも適用可能である。

コロナチンのC₆位に関する異性体とジャスモン酸生合成関連化合物を合成して、バレイショ塊茎細胞肥大試験とバレイショ塊茎形成誘導試験とを行った。コロナファシン酸異性体の構造活性相関をバレイショ塊茎形成誘導試験により行ったところ、コロナファシン酸の活性発現にはC₆位アルキル基の有無が重要であり、C₆位の相対立体配置が非天然型のもの天然型に比べ活性が低下するが、C₆位アルキル基の長さは活性にはあまり影響しないことが解った。また、コロナファシン酸にACCが縮合するとコロナファシン酸自身よりも活性が強くなることが解った。一方、ジャスモン酸生合成関連化合物をバレイショ塊茎細胞肥大試験に供したところ、アミノ酸縮合ジャスモン酸の中ではL-イソロイシンが縮合したものが最も強い活性を示したがジャスモン酸自身の活性よりも弱かった。この時、コロナミン酸あるいはACCが縮合しても活性が低下、あるいは消失してしまうことが解った。これに対してOPC類では、ジャスモン酸生合成前駆体ではないOPC-7:0, -5:0, 3:0, 1:0はバレイショ塊茎細胞肥大試験において活性がないものの、ジャスモン酸生合成前駆体OPC-8:0, -6:0, -4:0ではジャスモン

酸と同程度の活性がみられた。しかし、これらはジャスモン酸に代謝されている可能性が高く、今後さらなる検討が必要である。



Amino acid conjugated Jasmonic acid



学位論文審査の要旨

主 査 教 授 市 原 耿 民

副 査 教 授 宮 下 正 昭 (理学研究科)

副 査 助 教 授 吉 原 照 彦

学 位 論 文 題 名

コロナチンの全合成と関連化合物の生物活性

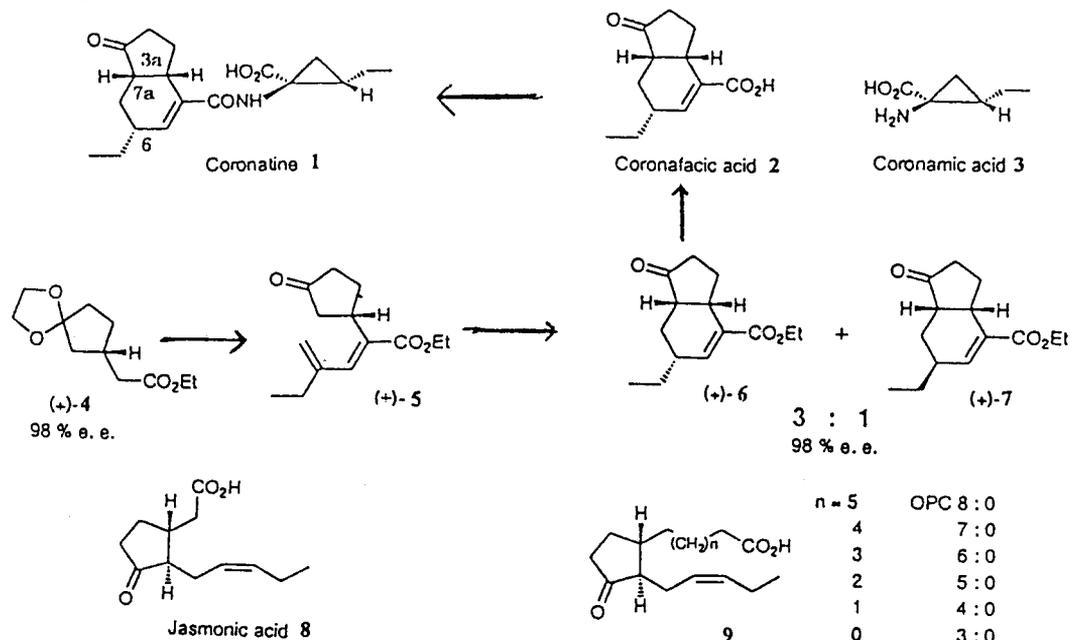
本論文は序論、3章からなる本論ならびに実験部で構成され、図 23、Scheme 25、表 1 を含む総頁数 106 の和文論文である。別に参考論文 6 篇が添えられている。

コロナチン (1) は牧草の一種イタリアンライグラスにかさ枯病を起こす病原細菌 (*Pseudomonas syringae* pv. *atropurpurea*) の生産する植物毒素であり、本菌の培養液から単離、構造決定された化合物である。最近コロナチンは植物ホルモン様の種々の生理作用を有するジャスモン酸 (8) との構造類似性が指摘され、実際にジャスモン酸がその生理作用を示すバイオアッセイ系において、コロナチンは 100~10,000 倍の高い活性を有することが明らかにされてきた。しかし、本菌の培養によるコロナチンの供給は生産性が低いため、効率的な合成法の確立が望まれていた。本論文はコロナチンの最初の不斉全合成とジャスモン酸生合成関連化合物の生物活性につき述べたものである。

コロナチンの構成アミノ酸であるコロナミン酸 (3) の合成法はすでに確立されているので、残るコロナファシン酸 (2) の不斉合成とコロナチン (1) への誘導法を検討している。2 のラセミ体の合成法については多数の報告があるが、不斉合成に適用するには難点があった。今回新規分子内 1.6-共役付加反応を鍵段階とした 2 の実用的合成法を確立した。本合成の特色はコロナファシン酸の C_{3a} の立体化学を固定することにより、 C_6 、 C_{7a} の立体化学を制御している点である。光学活性コロナファシン酸 (2) の合成に先立ってまずラセミ体の 2 を以下のように合成した。入手容易なシクロペンタノン誘導体 (4) よりアルドール縮合を経て、立体選択的に E-ジエン 5 を得ている。さらにナトリウムエトキシドを塩基として 1.6-共役付加反応を行うと 5 からコロナファシン酸エチルエステル (6) とこの立体異性体 (7) が 3:1 の割合で得られた。最後に 6 を加水分解してシクロペンテノン誘導体 4 から通算収率 34% で (±)-コロナファシン酸 (2) を得ている。

次に光学活性コロナファシン酸 (2) を合成するため、既知の不斉マイケル反応を利用することによりシクロペンテノン誘導体 4 を合成した。このあと、ラセミ体の合成

と同様の反応により (+) -コロナファシン酸 (2) を得た。この過程で、不斉マイケル反応により生成した不斉炭素の光学純度の低下が懸念されたが、出発物質 4 と合成した (±) - (2) の光学純度を測定したところ、いずれも 98% ee と合成過程でのエピメリ化は認められず、4 の光学純度がそのまま保持されている事が確認された。最後に合成した (+) -コロナファシン酸 (2) と (+) -コロナミン酸 (3) の保護体を縮合、脱保護を経てコロナチン (1) の初めての不斉合成に成功した。



コロナチン (1) の C₆ 位に関する異性体とジャスモン酸生合成関連化合物を合成して、バレイシヨ塊茎細胞肥大試験と塊茎形成誘導試験を行った。コロナファシン酸 (2) の類縁体の生物活性試験により、この活性発現には C₆ 位の立体配置が非天然型のもの天然型に比べ活性が低下すること、また C₆ 位アルキル基の有無が重要であり、この長さにはあまり影響を受けないこと、2 にエチレンの生合成前駆体 ACC (1-アミノ-1-シクロプロパンカルボン酸) が縮合すると活性が高まることが明らかとなった。さらにコロナチン (1) の構造から、ジャスモン酸 (8) にアミノ酸類が縮合した化合物に生理活性が期待されたが、L-ロイシンの縮合物に活性がみられたものの、その活性は 8 よりも低下した。これに対してジャスモン酸生合成前駆体である OPC 類 (9、3-オキソ-シス-2- (2-ペンテニル) -シクロペンタン脂肪酸) では OPC 8 : 0、6 : 0、4 : 0 にジャスモン酸と同程度の活性がみられ、今後のジャスモン酸類の作用機作の解明に重要な知見を与えている。

以上のように本研究は植物毒素コロナチンの最初の全合成に成功したもので有機合成化学のみならず、植物病理・生理化学の基礎的発展に貢献するところ極めて大きく高く評価される。よって審査員一同は、最終試験の結果と合わせて、本論文の提出者、奈良真二は博士 (農学) の学位を受けるのに十分な資格があるものと認定した。