

学 位 論 文 題 名

Synthetic studies on a plant growth regulator,
calonyctin A, and its related macrolidic glycolipids

（植物生長制御作用を有するカロニクチン A および
関連環状糖脂質の合成研究）

学位論文内容の要旨

化学物質による環境汚染は生態系や人類に深刻な影響を与える恐れがあることから、最近の環境ホルモン問題に代表されるように、大きな社会問題となっている。世界的な規模で使用されている殺虫剤・除草剤などの農薬の影響により、年間数百万の出生異常、ガン、中毒患者などの発生を誘発するとの予測まで発表されている。農薬に利用される化学物質の量および種類は今後ますます増大すると考えられ、無毒かつ環境残留性の小さな農薬の開発が強く望まれている。

ヒルガオ科の植物 *Calonyction aculeatum* や *Ipomoea tricolor* は穀物類の増産や除草に効果があるとして中国およびメキシコで古くから農耕に用いられてきた。近年、これらの植物より活性本体としてユニークな構造をもつ糖脂質が単離され、それぞれカロニクチンおよびトリコロリンと命名された。これらは数種類の長鎖ヒドロキシ脂肪酸を含み、大環状ラクトン構造を有するデオキシオリゴ糖で、樹脂配糖体と総称される化合物群に属する。このような配糖体は微生物や酵素の作用を受けて土壌や水中ですみやかに分解される環境負荷の少ない化合物であり、農薬開発における優れたリード化合物として期待されている。

最近、植物生長阻害性を示すトリコロリンは植物の光合成に関与する電子伝達系や水素イオンの膜輸送機能に影響を及ぼすと報告され、今後興味ある研究の発展が期待されている。しかしながら、植物から単離される生理活性配糖体はごく微量であり、それらの分子構造は不確定の部分を含んでいる。したがって、トリコロリン、カロニクチンなどの生理学的な機能発現メカニズムの解明や受容体タンパク質の同定などに関する研究はほとんど着手されていない。このような研究を遂行するためには、まず明確な構造を有する各種誘導体を用いて、詳細に構造活性相関などを検討することが必要不可欠である。

本論文は、植物生長促進物質であるマクロラクトン系糖脂質カロニクチンを標的化合物として種々の誘導体を効率良くかつ、系統的に合成するにあたり予測される諸問題の解決法について述べている。まず、これまで未確定であったアグリコン部分の絶対立体配置を合成化学的に決定

を行った。カロニクチン A2のアグリコンである 11-ヒドロキシミリスチン酸の絶対立体配置は分光学的な研究から *S* であると推定されている。そこで申請者は *L*-グルタミン酸を出発物として立体選択的な合成を行うことにより、その確認を行った。まず、原料の亜硝酸分解により得られる既知の γ -ラク톤の還元・分子内置換反応を経て光学活性エポキシドを調製し、塩化銅(I)存在下グリニヤール反応を行って光学活性テトラデカノール誘導体を得た。さらに、この化合物の両末端の選択的化学修飾を行って(*S*)-11-ヒドロキシミリスチン酸メチルへ導いた。Mosher 法におけるこの化合物の挙動は天然由来のものと全く同一であり、絶対配置が *S* であることが確認された。

次にカロニクチン A の 4 個の単糖を効率良く結合させるために、チオグリコシドを供与体とするグリコシル化反応の検討を行った。その結果、チオグリコシドは合成の最初の段階から導入可能で、効率良く β グリコシドを得るためには 2 位にベンゾイル基を有することが必須であり、暫定的な保護基としてアリル基が有効であるなどの知見が得られた。さらに、従来から知られているフェニルチオグリコシドに加えて、最近本研究室で開発したラウリルチオグリコシドがさらに糖鎖構築のための優れた供与体であることを見出した。たとえば、長鎖ヒドロキシ脂肪酸のグリコシル化では、ジクロロメタン中 NIS-TfOH および MeOTf を活性化剤として円滑にグリコシル化反応が進行することが示され、樹脂配糖体の共通構造である単糖性脂質部分を高収率で調製することに成功した。

さらに、二糖性の合成中間体を利用することにより糖鎖合成を簡略化できるとの発想から、ラミナリオースの利用も検討した。その結果、糖残基間環状アセタールは選択的脱保護および還元的開裂が可能であることを見出し、単糖とほぼ同様の反応工程で二糖供与体が効率的に調製できた。通常より複雑な水酸基の選択的化学修飾を必要とする二糖類も、出発原料として十分に利用可能であることが確かめられた。

最後に申請者は以上のような研究で得られた合成ブロックを利用してカロニクチン A の全合成を達成している。この段階では、位置選択的なマクロラクトン化反応、糖鎖結合の順、有機酸の導入法などの条件を検討し、不確定であったアグリコン部の絶対配置を決定している。以上のような合成化学的な研究に基づきカロニクチン類の系統的な合成法を確立したことで、樹脂配糖体の構造－活性相関に関する研究やこれらの糖脂質と特異的に結合するレセプタータンパク質の同定など樹脂配糖体の多彩な生理活性が解明できるものと期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 坂 入 信 夫

副 査 教 授 西 則 雄

副 査 教 授 荒 木 義 雄

副 査 教 授 松 田 冬 彦

副 査 教 授 西 村 紳一郎 (大学院理学研究科)

学 位 論 文 題 名

Synthetic studies on a plant growth regulator, calonyctin A, and its related macrolidic glycolipids

(植物生長制御作用を有するカロニクチン A および
関連環状糖脂質の合成研究)

化学物質による環境汚染は生態系や人類に深刻な影響を与える恐れがあることから、最近の環境ホルモン問題に代表されるように、大きな社会問題となっている。世界的な規模で使用されている殺虫剤・除草剤などの農薬の影響により、年間数百万の出生異常、ガン、中毒患者などの発生を誘発するとの予測まで発表されている。農薬に利用される化学物質の量および種類は今後ますます増大すると考えられ、無毒かつ環境残留性の小さな農薬の開発が強く望まれている。

ヒルガオ科の植物 *Calonyction aculeatum* や *Ipomoea tricolor* は穀物類の増産や除草に効果があるとして中国およびメキシコで古くから農耕に用いられてきた。近年、これらの植物より活性本体としてユニークな構造をもつ糖脂質が単離され、それぞれカロニクチンおよびトリコロリンと命名された。これらは数種類の長鎖ヒドロキシ脂肪酸を含み、大環状ラクトン構造を有するデオキシオリゴ糖で、樹脂配糖体と総称される化合物群に属する。このような配糖体は微生物や酵素の作用を受けて土壌や水中ですみやかに分解される環境負荷の少ない化合物であり、農薬開発における優れたリード化合物として期待されている。

最近、植物生長阻害性を示すトリコロリンは植物の光合成に関与する電子伝達系や水素イオンの膜輸送機能に影響を及ぼすと報告され、今後興味ある研究の発展が期待されている。しかしながら、植物から単離される生理活性配糖体はごく微量であり、それらの分子構造は不確定の部分を含んでいる。したがって、トリコロリン、カロニクチンなどの生理学的な機能発現メカニズムの解明や受容体タンパク質の同定などに関する研究はほとんど着手されていない。このような研究を遂行するためには、まず明確な構造を有する各種誘導体を用いて、詳細に構造活性相関などを検討することが必要不可欠である。

本論文は、植物生長促進物質であるマクロラクトン系糖脂質カロニクチンを標的化合物として種々の誘導体を効率良くかつ、系統的に合成するにあたり予測される諸問題の解決法について

述べている。まず、これまで未確定であったアグリコン部分の絶対立体配置を合成化学的に決定を行った。カロニクチン A2 のアグリコンである 11-ヒドロキシミリスチン酸の絶対立体配置は分光学的な研究から *S* であると推定されている。そこで申請者は L-グルタミン酸を出発物として立体選択的な合成を行うことにより、その確認を行った。まず、原料の亜硝酸分解により得られる既知の γ -ラク톤の還元・分子内置換反応を経て光学活性エポキシドを調製し、塩化銅(I) 存在下グリニヤール反応を行って光学活性テトラデカノール誘導体を得た。さらに、この化合物の両末端の選択的化学修飾を行って (*S*)-11-ヒドロキシミリスチン酸メチルへ導いた。Mosher 法におけるこの化合物の挙動は天然由来のものと全く同一であり、絶対配置が *S* であることが確認された。

次にカロニクチン A の 4 個の単糖を効率良く結合させるために、チオグリコシドを供与体とするグリコシル化反応の検討を行った。その結果、チオグリコシドは合成の最初の段階から導入可能で、効率良く β グリコシドを得るためには 2 位にベンゾイル基を有することが必須であり、暫定的な保護基としてアリル基が有効であるなどの知見が得られた。さらに、従来から知られているフェニルチオグリコシドに加えて、最近本研究室で開発したラウリルチオグリコシドがさらに糖鎖構築のための優れた供与体であることを見出した。たとえば、長鎖ヒドロキシ脂肪酸のグリコシル化においては、ジクロロメタン中 NIS-TfOH および MeOTf を活性化剤として円滑にグリコシル化反応が進行することが示され、樹脂配糖体の共通構造である単糖性脂質部分を高収率で調製することに成功した。

さらに、二糖性の合成中間体を利用することにより糖鎖合成を簡略化できるとの発想から、ラミナリビオースの利用も検討した。その結果、糖残基間環状アセタールは選択的脱保護および還元的開裂が可能であることを見出し、単糖とほぼ同様の反応工程で二糖供与体が効率的に調製できた。通常より複雑な水酸基の選択的化学修飾を必要とする二糖類も、出発原料として十分に利用可能であることが確かめられた。

最後に申請者は以上のような研究で得られた合成ブロックを利用してカロニクチン A の全合成を達成している。この段階では、位置選択的なマクロラクトン化反応、糖鎖結合の順序、有機酸の導入法などの条件を検討し、不確定であったアグリコン部の絶対配置を決定している。さらに、非天然型の *R* 配置のアグリコンを有する誘導体の合成や糖鎖結合の順など効率的な合成に向けての検討を行った。以上のような合成化学的な研究に基づきカロニクチン類の系統的な合成法を確立したことで、樹脂配糖体の構造－活性相関に関する研究やこれらの糖脂質と特異的に結合するレセプタータンパク質の同定など樹脂配糖体の生理活性発現メカニズムを解明する上で重要な基質調製法を提供している。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、また研究者として誠実かつ熱心であり、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(地球環境科学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。