

氏名	わた なべ ぶん た 渡 邊 文 太
学位の種類	博 士 (農 学)
学位記番号	農 博 第 1408 号
学位授与の日付	平 成 16 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	農 学 研 究 科 応 用 生 命 科 学 専 攻
学位論文題目	Castasterone 側鎖の立体的構築と構造変換に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 宮川 恒 教授 桑原保正 教授 西岡孝明

論 文 内 容 の 要 旨

ブラシノステロイドは、ステロイド骨格を有する植物ホルモンの総称であり、現在までに50種類以上の類縁化合物が天然より発見されている。その代表的なものが brassinolide や castasterone であり、植物に対して、極めて低濃度で細胞伸長・細胞分裂の促進、ストレス耐性の向上といった多様な生理作用を示す。一方、ファイトエクダイソンは、昆虫脱皮ホルモン(エクジステロイド)活性を示す植物ステロールである。その代表的な化合物が ponasterone A であり、昆虫脱皮ホルモンの活性本体 20-hydroxyecdysone の10倍以上の強い生理活性を示す。ファイトエクダイソンは、植物体内で生合成されるが、その経路については未知の部分が多い。また、昆虫に対する植物の防御物質とも考えられるが、植物自身の生理的意義については未だに不明である。

本論文は、上記のホルモン活性を示す2種類の植物ステロールを対象とし、側鎖部分の立体選択的構築および構造活性相関について研究した成果をまとめたものである。本論文の主な内容は、以下に示すとおりである。

1. ブラシノステロイドの合成研究は、その特徴的な構造の他、より高活性な化合物の創製や農業への利用を目指して、現在でも精力的に行われている。しかし、実際の合成には大きな困難が伴う。特に、4つの連続した不斉中心を有する側鎖部分の立体選択的構築は容易ではなく、今日に至るまで決定的といえる方法は開発されていない。本研究では、brassinolide や castasterone と同一の側鎖部分構造を有する生合成中間体の一つ 6-deoxoteasterone を標的化合物とし、カルボニル-エン反応を用いた側鎖導入法を検討した結果、新規な側鎖部分の効率的構築法の開発に成功した。同時に、6-deoxoteasterone および 20-epi-6-deoxoteasterone の合成を達成した。また、この過程で、カルボニル-エン反応が従来報告されてきたものとは異なる立体選択性をもって進行することを明らかとし、反応機構に関する重要な知見を得た。
2. Castasterone は、brassinolide の直接生合成前駆体であり、極めて高い植物ホルモン活性を示すほか、全ブラシノステロイド中で最も広く植物界より見いだされている化合物である。本研究では、ステロイド骨格部分をあらかじめ castasterone 型に修飾した化合物を合成し、1. で開発したカルボニル-エン反応を用いる方法により側鎖部分を導入することで、castasterone 型の立体選択的合成を達成した。
3. ブラシノステロイドの活性に影響を与える重要な構造としては、(a) A環部分の 2α , 3α -ジオール、(b) A/Bトランス環縮合 (c) B環部分のラクトンまたはケトン構造、(d) 側鎖部分の $22R$, $23R$ -ジオール- $24S$ -メチル系があげられる。これらの構造のうち、側鎖部分に関しては、末端部分を修飾した化合物が brassinolide に匹敵する極めて高い活性を示すことが報告されている。さらに、アルキル型側鎖をエステル型に変換しても生理活性は保持されることから、側鎖部分は多様な構造変換を許容しうると考えられる。一方、エクジステロイドは、非ステロイド化合物であるジベンゾイルヒドラジン類がアゴニストとして作用することが知られている。さらに三次元的構造活性相関研究により、エクジステロイドの側鎖部分構造が、ステロイド骨格部分よりも活性に重要な影響を及ぼしているという仮説が提唱されている。本研究では、ブラシノステロイドおよびエクジステロイドの側鎖部分構造との生理活性との関係をより明確にすることを目的とし、castasterone

の側鎖部分を代表的なファイトエクダイソンである ponasterone A の側鎖部分構造に変換したハイブリッド化合物を、22位のエピマーの混合物として合成した。合成の過程においては α -アルコキシリチウムを用いた新規な側鎖構築法を開発した。合成した化合物は、ステロイド骨格部分の大幅な構造変換にもかかわらず、エクジステロイド活性を保持していたことから、側鎖部分構造が脱皮ホルモン活性の発現に極めて重要な役割を果たしていることを明らかとした。

4. 3. で得られた知見をもとに (22R)- および (22S)-castasterone ponasterone ハイブリッド化合物を立体的に合成し、22位の水酸基の立体配置と脱皮ホルモン活性の関係についてさらに詳しく検討した。化合物の合成においては、エポキシドの開環反応を鍵段階とする新規な ponasterone A 側鎖の構築法を開発した。脱皮ホルモン受容体結合実験において、22Rは22S体のおよそ100倍の活性を示した。また、前者は典型的な脱皮ホルモン応答である培養表皮への *N*-acetylglucosamine 取りこみ促進活性を示したが、後者は示さなかった。このことから、22位の水酸基の立体配置が、エクジステロイド活性に重要な影響を及ぼすことを明らかとした。一方、構成した2種類の化合物は、ともにブラシノステロイド活性を示さなかった。このことから、側鎖部分構造は、植物ホルモン活性の発現にも極めて重要な役割を担っていることを明らかとした。

論文審査の結果の要旨

ブラシノステロイドおよびエクジステロイドは、それぞれ植物ホルモン、昆虫脱皮ホルモンとして、生物の調節に深く関わっている生理活性化合物である。その合成研究は、高活性あるいは新たな生理作用を有する化合物の創製を目指し、現在でも精力的に行われている。しかし、ステロイドは複雑な化学構造を有しており、特に、広範な構造様式が見いだされる側鎖部分の立体選択的構築には常に困難が伴ってきた。本論文は、この問題点を解決するため、代表的なブラシノステロイドおよびエクジステロイドである castasterone, ponasterone A の側鎖部分の新規な立体選択的構築法を開発を行い、castasteroneの全合成を達成した。さらに、castasteroneの側鎖部分を ponasterone A の側鎖部分構造に変換した化合物を合成し、その脱皮ホルモン活性および植物ホルモン活性を検定することにより、構造活性相関に関する興味深い知見を得た。本論文の評価すべき点は以下の通りである。

1. ブラシノステロイドの化学合成において、最大の障害となっている側鎖部分の立体選択的構築について検討を行った。その結果、ステロイドオレフィンとキラルな α -アルコシアルデヒドをカルボニル-エン反応を用いて縮合させる新規な側鎖構築経路を開発した。この過程で、カルボニル-エン反応が従来報告されてきたものと逆の立体選択性を持って進行することを明らかとし、応用的な合成研究のみならず、反応機構の解明や新規素反応の開発といった基礎有機化学の分野においても意義深い結果を得た。

2. 1. で開発した方法を利用し、高度に修飾されたステロイドオレフィンを用いて castasterone の全合成を達成した。この方法は極めて収束的であり、ステロイドオレフィンには多様な構造様式が許容されることから、本法が変化に富む castasterone 類縁体を容易に調製できる有用な方法であることを実証した。

3. Castasterone の側鎖部分を ponasterone A の側鎖部分に変換したハイブリッド化合物を立体選択的に合成し、その生理活性を測定することで、側鎖部分構造がブラシノステロイド様活性およびエクジステロイド様活性の両方に極めて重要な影響を及ぼしていることを明らかとした。特に、ステロイド部分の構造を大幅に変換したにもかかわらず、合成したハイブリッド化合物がエクジステロイド様活性を有していたことは大変興味深く、新規昆虫脱皮ホルモン活性化合物の創製に関しても極めて有用な知見であるといえる。

以上のように本論文は、ステロイド側鎖の新規立体選択的構築法を開発し、複雑な立体化学を有する化合物の合成を達成するとともに、ブラシノステロイドおよびエクジステロイドの活性に及ぼす構造因子を明らかにしたものであり、天然物化学、有機合成化学および農業化学の発展に寄与するところが大きい。

よって、本論文は博士（農学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、平成16年2月16日、論文並びにそれに関連した分野にわたり試問した結果、博士（農学）の学位を授与される学力が十分あるものと認めた。