

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05840

研究課題名(和文) 非典型的ストリゴラクトン類の合成化学的研究

研究課題名(英文) Synthetic studies on non-canonical strigolactones

研究代表者

滝川 浩郷 (Takikawa, Hirosato)

東京大学・大学院農学生命科学研究科(農学部)・教授

研究者番号：40271332

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：ストリゴラクトン(SL)は、元来、根寄生雑草種子発芽刺激物質として単離された化合物群であるが、今日では、枝分かれを制御する植物ホルモンとしても知られている。代表者は、SL生合成の重要中間体として知られる非典型的SLカーラクトン酸の新規かつ効率的な合成法を確立し、それをヒマワリから単離されたヘリオラクトンの合成に適用した。また、合成したカーラクトン酸誘導体を様々な研究実験に提供し、SL生合成の解明に寄与する多くの新規知見獲得を支援した。さらに、これらの知見に基づき、典型的SLにおけるBC環部分の形成過程に関する独自の仮説を提唱している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストリゴラクトン(SL)は、近年、最も注目を集めている化合物群であり、多方面から精力的な研究が展開されている。当然ながら、古くから知られている典型的なSLと比較して、最近になって認知された非典型的SLの研究は遅れているため、非典型的SLの一種であり、かつSL生合成の鍵中間体であるカーラクトン酸の効率的合成法確立の意義は大きい。代表者が独自に開発したカーラクトン酸類の新規効率的合成法によって、ヘリオラクトンをはじめとする天然非典型的SL類の合成だけでなく、カーラクトン酸類の迅速かつ自在な供給が可能となった。これらの成果を背景に、SL生合成経路の解明を志向した研究が急速に進展した。

研究成果の概要(英文)：Strigolactones (SLs) are a group of compounds isolated as seed germination stimulants for root parasitic weeds, but today they are also known as plant hormones that regulate shoot branching.

We have established a novel and efficient method for the synthesis of carlactonic acid, a non-canonical SL known as an important intermediate in SL biosynthesis, and applied it to the synthesis of heliolactone isolated from sunflower. In addition, We also provided the synthesized carlactonate derivatives to various research experiments and supported to obtain many new findings that contribute to the elucidation of SL biosynthesis. Furthermore, based on these findings, we have proposed an original hypothesis regarding the BC-ring formation process in canonical SL biosynthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ストリゴラクトン 天然物合成 生合成経路 天然物化学 電子環状反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ストリゴラクトン (SL) は根寄生雑草の種子発芽刺激物質として単離された化合物群の総称である。古くから知られてきた SL (典型的 SL) は 3 環性ラクトン部 (ABC 環部) と D 環部からなる基本骨格を有しているが、近年その存在が認知されるようになった非典型的 SL は、BC 環部を持たないものをはじめ、典型的と称される構造から大きく逸脱した構造を有していることが特徴である。有機合成化学的視点から見ると、典型的 SL 類の合成法は概ね確立されているが、研究の歴史が浅い非典型的 SL 類の合成は未開拓であったと言える。

ストリゴールをはじめとする典型的 SL の基本構造 (ABC 環 + D 環) の生合成経路解明の過程で鍵中間体として見出されたのがカーラクトン (CL) とカーラクトン酸 (CLA) である。これらは BC 環を持たないが、それらに類似した構造を有する新規天然物 (ヘリオラクトン (HL) 等) が単離されたことにより SL 生合成経路の多様性が認知され、今日では非典型的 SL に分類されている。なお、典型的 SL の生合成経路は膨大な研究努力によってある程度理解されるに至ったが、本研究開始時点で、典型的 SL の生合成における最後の謎がその BC 環形成過程であった。

2. 研究の目的

非典型的 SL であるとともに生合成上の鍵中間体と認識されていた CL および CLA は、非典型的 SL 類の中で最も注目されており、既に幾つかの合成が報告されていた。しかしながら、それらは必ずしも効率的あるいは汎用的とは言い難かったため、本研究では、簡便かつ効率的な独自の CLA 類合成法の開発を目指した。また、その方法論が確立できれば、CLA やそのメチルエステル (MeCLA) のみならず、ヒマワリから単離された HL の合成が可能になると考えられた。さらに、その当時、典型的 SL の基本骨格形成に必須な BC 環形成における仮想生合成前駆体と考えられていた 18-HO-CLA や 18-oxo-CLA の合成及び供給も可能になると期待された。純粋な天然物合成化学的視点からの本研究の究極的目標は、非典型的 SL 類の網羅的合成であったが、基本骨格と呼べるものを持たない非典型的 SL においては、各々の標的分子に対する論理的かつ合理的なアプローチが求められるため、まずは CLA 類の新規効率的合成法確立を最優先課題とした。

3. 研究の方法

1) 独自の新規 CLA 類合成法の確立

独自の戦略に立脚した新規 CLA 類合成法は、Knoevenagel 縮合、選択的還元、エノールエーテル化からなり、市販アルデヒドよりわずか 3 工程で CLA エステル類を合成できるため、従来法と比べて格段に短工程である。この合成法が実現可能であることは確認済みであったが、全ての工程に解決すべき課題があったため、それぞれの最適化を目指した。とりわけ、選択的還元の工程は低収率と再現性の欠如に苦しんでいたため、それらの解決が喫緊の課題であった。

2) 生合成中間体 CLA の供給

SL 生合成の鍵中間体として注目されていた CLA や MeCLA の合成化学的供給は切望されていたが、上記合成法の確立によって、ラセミ体ではあるものの CLA および CLA エステル類を迅速・簡便・大量に供給できるようになった。本研究の本筋からはやや外れるが、これらの合成サンプルは種々の代謝実験などに供され、SL 生合成に関する様々な新規知見獲得に貢献した。

3) HL の合成

ヒマワリより単離された HL は、代表者自身もその構造決定に携わった非典型的 SL であり、非典型的 SL が世に認知されるきっかけとなった化合物の一つである。独自に開発した方法論を駆使し、HL の合成を目指した。なお、代表者自身のかつての HL 合成研究では、合成中間体の量的供給に苦戦したことにより、合成終盤での鍵反応の条件を最適化できずに挫折していたが、本研究はその問題点を根本的に解決できると期待された。

4) 18-HO-CLA と 18-oxo-CLA の合成とそれらを用いた BC 環形成過程の理解

先述の通り、18-HO-CLA や 18-oxo-CLA は、典型的 SL の基本骨格を与える BC 環形成過程の生合成前駆体と推定されていたが、少なくとも本研究開始時点ではそれらが植物から直接的に単離された事実はなく、あくまで仮想的な生合成前駆体であった。これら仮想的な CLA 誘導体も、独自に開発した CLA 類合成法を駆使すれば比較的容易に調製できる。合成した 18-HO-CLA と 18-oxo-CLA には、標品および代謝実験基質としての価値があると思われた。

研究を進める過程で、 4π -電子環状反応を基盤とする独自の BC 環形成機構を案出し、18-HO-CLA と 18-oxo-CLA がフラスコ内で連続環化し BC 環を形成する可能性に思い当たった。そして、それらの具現化に取り組んだ。なお、 4π -電子環状反応を基盤とする独自の BC 環形成機構には議論の余地が存在するが、もしこの仮説が広く受け入れられれば、SL 生合成の全貌が解明されたといっても過言ではない。

5) その他の非典型的 SL の合成研究

詳細は割愛するが、トウモロコシより単離されたゼアラクトン(ZL)ゼアピラノラクトン(ZPL)の合成研究を開始した。

4. 研究成果

1) 独自の新規 CLA 類合成法の確立

市販アルデヒドから僅か3工程でCLAエステル類を合成できる独自の方法論を確立した。低収率と再現性の欠如に苦しめられた還元工程に関しては、劇的な収率向上こそ達成できなかったものの、条件検討の結果、再現性の確保に成功した。(次のエーテル化と併せて2段階で30%程度)以下の成果の基盤となる成果である。

2) CLA 類の供給による SL 生合成の理解

本研究の本筋ではないが、供給したCLA類による代表的な新規知見獲得は以下である。i) トマトやササゲはCLAを直接的にオロバンコールに変換する ii) ワタはCLAを5DSに変換する iii) ヒマワリはMeCLAをHLに変換する。

3) HL の合成

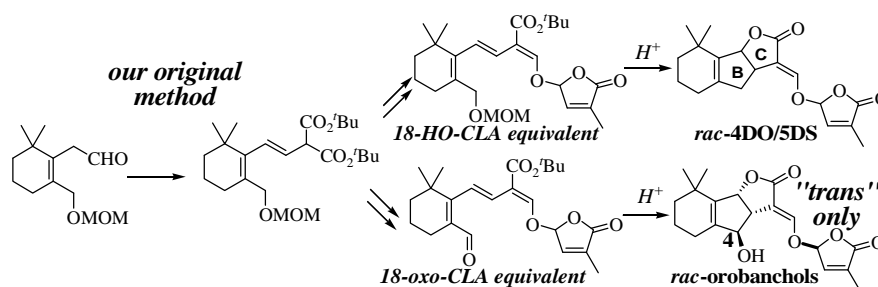
1)で確立した新規CLA類合成法を駆使し、HL(ラセミアステレオマー混合物)の合成を達成した。合成したHLは植物による代謝実験に投入できる程度の量的供給が可能であった。

4) 18-HO-CLA と 18-oxo-CLA 等価体の合成と BC 環形成に対する洞察

18-HO-CLA等価体(水酸基はメトキシメチルエーテル、カルボン酸は*t*-ブチルエステルとして保護)の調製は想定より難航したが、当初の思惑通り、その合成を達成できた。合成した18-HO-CLA等価体を酸処理すると、4DOと5DSの混合物(ラセミ体)が得られた。これはBC環形成(言い換えれば、非典型的SLから典型的SLへの変換)をフラスコ内で観測した最初の事例である。なお、B環のみ、あるいはC環のみが形成された副生成物は全く観測されなかったため、この連続環化は中断されることなく進行することが示された。また、この連続環化が進行する根拠として、従来のBC環形成機構の理解と一線を画す4 π -電子環状反応を基盤とした独自の仮説を提唱した。

同様の手法により、18-oxo-CLA等価体(カルボン酸は*t*-ブチルエステルとして保護)の調製も試みた。この合成は更に難航したが、その合成を達成することができた。合成した18-oxo-CLA等価体を酸処理すると、orobanchol(ラセミ・ジアステレオマー混合物)が得られた。ただし、環化によって新たに生じる不斉炭素原子(4-位水酸基とC環)の相対立体配置は完全に*trans*に制御されていたため、Piancattelli転位との類似性から、BC環形成反応が4 π -電子環状反応を基盤としている可能性が高まったと考えている。

なお、4 π -電子環状反応を基盤とする独自のBC環形成機構はDFT計算によっても支持されているが、現時点でこの仮説に対する評価は定まっていない。いずれにせよ、SLのBC環形成をフラスコ内再現したこれらの成果は、SL生合成の理解に一石を投じる実験事実である。



フラスコ内連続環化反応によるBC環形成

5) ZPL の合成研究

逆 Dieckmann 反応を鍵反応として採用した戦略により、ZPLの二環性ラクトン部分の合成を完了した。なお、単離報告上では未決定であった相対立体配置の確定にも成功している。残された工程はホルミル化とエノールエーテル化によるD環導入であり、近い将来、ZPLの合成が完遂できると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shiotani Nanami, Wakabayashi Takatoshi, Ogura Yusuke, Okamura Hironori, Sugimoto Yukihiro, Takikawa Hirosato	4. 巻 85
2. 論文標題 Synthesis of racemic orobanchols via acid-mediated cascade cyclization: Insight into the process of BC-ring formation in strigolactone biosynthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153469 ~ 153469
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153469	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shiotani Nanami, Wakabayashi Takatoshi, Ogura Yusuke, Sugimoto Yukihiro, Takikawa Hirosato	4. 巻 68
2. 論文標題 Studies on strigolactone BC-ring formation: Chemical conversion of an 18-hydroxycarlactonoate derivative into racemic 4-deoxyorobanchol/5-deoxystrigol via the acid-mediated cascade cyclization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152922 ~ 152922
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.152922	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Wakabayashi Takatoshi, Yasuhara Ryo, Miura Kenji, Takikawa Hirosato, Mizutani Masaharu, Sugimoto Yukihiro	4. 巻 254
2. 論文標題 Specific methylation of (11R)-carlactonoic acid by an Arabidopsis SABATH methyltransferase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Planta	6. 最初と最後の頁 88
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00425-021-03738-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takikawa Hirosato	4. 巻 79
2. 論文標題 Studies on Strigolactone Based on Synthetic Organic Chemistry	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan	6. 最初と最後の頁 819 ~ 828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaiishi.79.819	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi Takatoshi, Ishiwa Shunsuke, Shida Kasumi, Motonami Noriko, Suzuki Hideyuki, Takikawa Hirosto, Mizutani Masaharu, Sugimoto Yukihiro	4. 巻 185
2. 論文標題 Identification and characterization of sorgomol synthase in sorgom strigolactone biosynthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Plant Physiology	6. 最初と最後の頁 902 ~ 913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/plphys/kiaa113	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Shunya, Atarashi Taiki, Kuse Masaki, Sugimoto Yukihiro, Takikawa Hirosto	4. 巻 84
2. 論文標題 Concise synthesis of heliolactone, a non-canonical strigolactone isolated from sunflower	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1113 ~ 1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2020.1734444	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wakabayashi Takatoshi, Shida Kasumi, Kitano Yurie, Takikawa Hirosto, Mizutani Masaharu, Sugimoto Yukihiro	4. 巻 251
2. 論文標題 CYP722C from Gossypium arboreum catalyzes the conversion of carlactonoic acid to 5-deoxystrigol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Planta	6. 最初と最後の頁 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00425-020-03390-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 塩谷七洋、山本舜也、小倉由資、若林孝俊、杉本幸裕、滝川浩郷
2. 発表標題 カーラクトン酸類の短工程合成法の開発とその応用によるストリゴラク トン類の合成研究
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 塩谷七洋、山本舜也、小倉由資、若林孝俊、杉本幸裕、滝川浩郷
2. 発表標題 カーラクトン酸類の短工程合成法の開発とその応用
3. 学会等名 第64回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 上野琴巳、滝川浩郷、杉本幸裕
2. 発表標題 ストリゴラクトンの立体と構造の多様性
3. 学会等名 日本農薬学会第46回大会シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩谷七洋、若林孝俊、茂田巧、小倉由資、杉本幸裕、滝川浩郷
2. 発表標題 推定生合成経路に基づくストリゴラクトン類の合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 滝川浩郷
2. 発表標題 ー有機合成化学者のストリゴラクトン研究 - 天然物合成から雑草防除まで -
3. 学会等名 第31回万有仙台シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本舜也、小倉由資、滝川浩郷
2. 発表標題 Zeapyranolactone の合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 滝川浩郷
2. 発表標題 広義の農薬を意識した天然物合成
3. 学会等名 第23回農薬相模セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本舜也、新子大樹、溝川孝紀、小倉由資、杉本幸裕、滝川浩郷
2. 発表標題 Helio lactoneおよびその関連化合物の合成研究
3. 学会等名 第63回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------