

平成28年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	■奨励研究助成金	□研究成果刊行助成金
	□21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	□21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	含フッ素オーキシンの合成およびその植物成長促進効果	
研究者所属・氏名	研究代表者：農学部応用生命化学科 講師 山下 光明 共同研究者：	

1. 研究目的・内容

含フッ素オーキシンの網羅的合成を行い、植物への影響に関する網羅的評価を行う。特に、当研究室では天然オーキシンである IAA などの配合を変えることで *Tabebuia avellanedae* (通称タヒボ) 由来カルスにおいて、抗がん活性キノン系化合物の生成量を制御できることを確認している。まず初めに、含フッ素オーキシンの合成法の確立を行う。また、このキノン系化合物の生成量の変化を指標として含フッ素オーキシンの評価・検討をする。

2. 研究経過及び成果

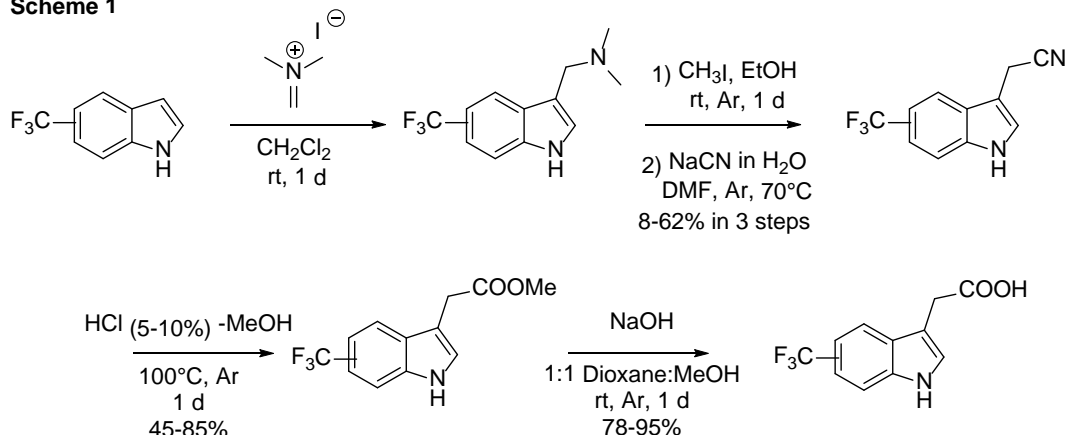
【研究の経過及び成果】

フッ素原子は医薬品、農薬をはじめとして様々な科学分野において重要な役割を果たしてきたが、最近ますますその地位を高めている。フッ素は比較的豊富に天然に存在する原子であるにもかかわらず、天然に存在する含フッ素有機化合物はごくわずかし知られていない。そのため、天然には出来ない人工的な構造修飾の余地が残されているとも言える。1991年から2013年までの23年間に売り出された615種の医薬品のうち含フッ素化合物は111種類と全体の15%ほどにもなることが知られている。また、農薬にいたっては2001年以降に発売されたもののうち、実に約50%が含フッ素化合物であることが知られている。フッ素原子の導入により、その強い電気求引性による酸化的代謝に対する安定性向上を通じた薬効持続性、脂溶性が向上し薬物吸収が促進する効果、水素結合等による酵素との親和性増大の効果などが期待できる(ファルマシア、2014年1月号)。そのような背景のもと、含フッ素化合物の新たな可能性を模索するため植物の成長を司るオーキシンに注目することとした。天然に存在するオーキシンとしては indole-3-acetic acid (IAA) および indole-3-butyric acid (IBA) が代表的である。これらの化合物を基にして、合成オーキシンの開発がすでに行われている。その一方で、含フッ素オーキシンの研究に関する過去の研究例を調べてみると1990年代以降に片山らにより、強い成長促進または抑制作用を示す 4-trifluoromethyl-IAA、5,6-Difluoroindole-3-acetic acid (5,6-F₂-IAA) および 4,4,4-trifluoro-3-(indole-3-) butyric acid (TFIBA) に関する報告例が散見された(*Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, *72*, 2025.)。これら化合物に関する報告例がいくつかあるだけで、意外にも網羅的な含フッ素オーキシンの合成およびその効果に関するものは皆無であった。このことはすでに強い生理活性を示した含ハロゲン化合物をフッ素もしくは含フッ素官能基に置き換えた化合物のみに注目したためと推察できる。

市販の医薬品、農薬の含フッ素官能基の構造に注目してみるとフッ素原子やトリフルオロメチル基が導入された化合物が圧倒的に多いことが分かる。そのため、当初はその2つの置換基の導入を目指した。フッ素含有のインドール化合物は市販のものもあったが、高価であったため研究当初はフッ素置換基の導入を合成終盤で行うことを計画していた。しかしながら、種々の検討を行ったがうまくいかなかったため、市販のフッ素含有インドール類を用いて合成を行うこととした。以下に実際のトリフルオロ置換インドール酢酸の合成ルートを示した(参考：*Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 2101.) (Scheme 1)。含フッ素置換インドールと Eschenmoser's salt を用いてインドールの3位アルキル化反応、ヨウ化メチルを用いて4級アンモニウム塩とした後に、シアン化ナトリウムを用いて、メチルシアノ基を導入した。置換基がフッ素の場合は、塩基性条件下加水分解反応を行えば容易に目的のフッ素化 IAA 誘導体を合成することができた。一方で、置換基がトリフルオロメチ

ル基の場合はシアノ基だけでなくトリフルオロメチル基も加水分解されてカルボキシル基に変換されてしまうことが明らかとなった。そのため、(5-10%) 塩酸メタノール溶液中で還流し、加溶媒分解を行うことでメチルエステル化を行った。最後に水酸化ナトリウムを用いて室温にてエステル加水分解することでカルボン酸へ誘導することができた。

Scheme 1



インドール 2 位への置換基導入および 3 位アルキル置換基上へのフッ素置換基導入はいくつかの誘導体を合成できたもののすべては合成できておらず、現在も反応の検討を行っている。また、合成できた化合物を用いたカルス培養を開始している段階である。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

合成した化合物を用いて、植物への影響に関する網羅的評価を行う。当研究室では南米原産薬樹 *Tabebuia avellanedae* (通称タヒボ) に着目し、その抗がん活性を有するキノン成分の単離同定を行っている。これらの成分を含む分画は既存の抗がん薬に比しても同等以上の抗がん活性を示すものもあり、非常に有望な化合物群であるといえるが、内部樹皮からごくわずしか得ることができない。このキノン系化合物の生成量の変化および未知化合物の生成などを指標として含フッ素オーキシンの評価・検討してみたい。また、先述の片山らの合成した含フッ素オーキシンに関する先行研究との比較を行ないたい。彼らは black gram のルート形成における 4-trifluoromethyl-IAA の影響を調べて、その成長促進作用を報告している。我々の合成したオーキシン類を用いて同様の評価系にて比較検討を行ないたい。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)