

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

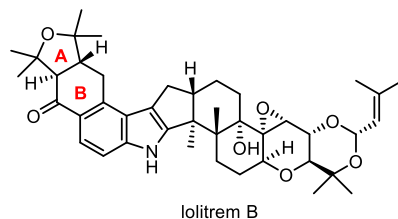
論文題目 ロリトレム類の AB 環生合成機構の解明と
 テトロドトキシシン推定生合成中間体の合成研究

氏名 宮坂 忠親

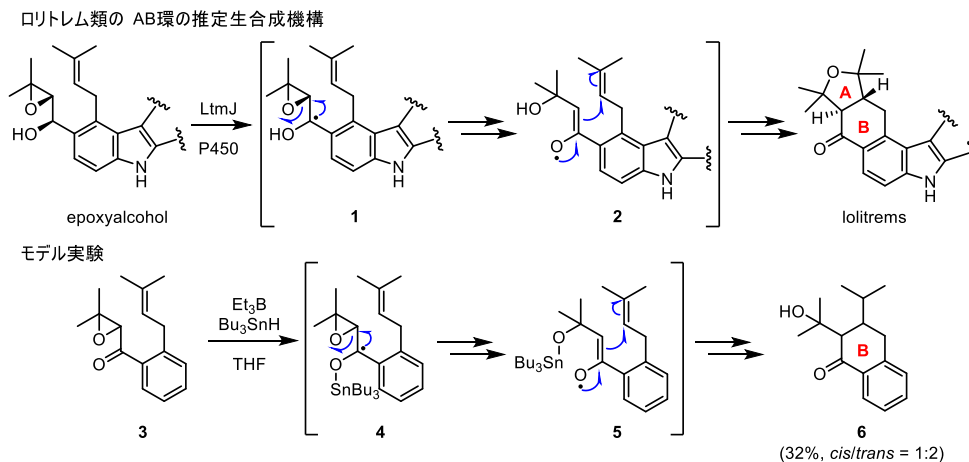
論文内容の要旨

1. ロリトレム類の AB 環生合成機構の解明

ロリトレム類は、植物内生菌 *Epichloe festucae* var. *lolii*. によって生産されるインドールジテルペンであり、30 種類以上の類縁体が報告されている。代表的なものとして、家畜を最悪の場合死に至らしめる疾病「ライグラススタッガー」の原因物質である lolitrem B がある。



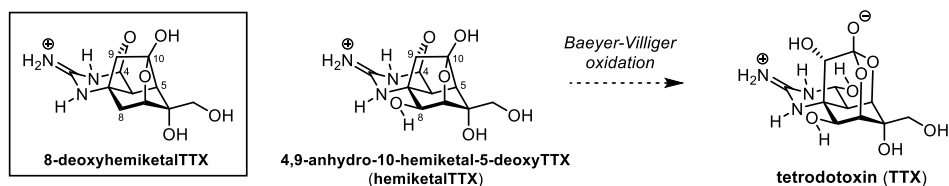
構造的な特徴として、他のインドールジテルペンにはない環状エーテルを含む AB 環を有することがあげられる。また、ロリトレム類の生合成遺伝子クラスターが同定され、最終段階の AB 環構築について、遺伝子破壊実験より LtmE (PT) と LtmJ (p450) が関与することは分かっていたものの、その詳細な機構は不明であった。そこで、共同研究者である北海道大学の及川らは、麹菌 NSP1D1 株を用いて LtmE と LtmJ を異種発現・解析し、エポキシアルコール中間体から LtmJ により AB 環が構築されることを明らかにした。しかし、酸化酵素がエポキシアルケンの環化を触媒することは稀である。そこで我々は、LtmJ によりエポキシアルコールのベンジル位の水素引き抜きが起こることで生じるケチルラジカル **1** が、近傍のエポキシドを開環した後に環化する反応機構を推定し、その機構の妥当性をモデル基質 **3** を用いて実験的に検証した (Scheme 1)。モデル基質 **3** に対し、Et₃B 存在下トリブチルスズヒドリドを作用させケチルラジカル **4** を発生させたところ、予想通りロリトレム類の B 環に相当する部分を持つ **6** を得た。この研究で明らかにした反応機構は、酸化酵素 P450 によるエポキシアルケンの全く新しい環化反応形式である。



Scheme 1. ロリトレム類の AB 環生成機構の解明

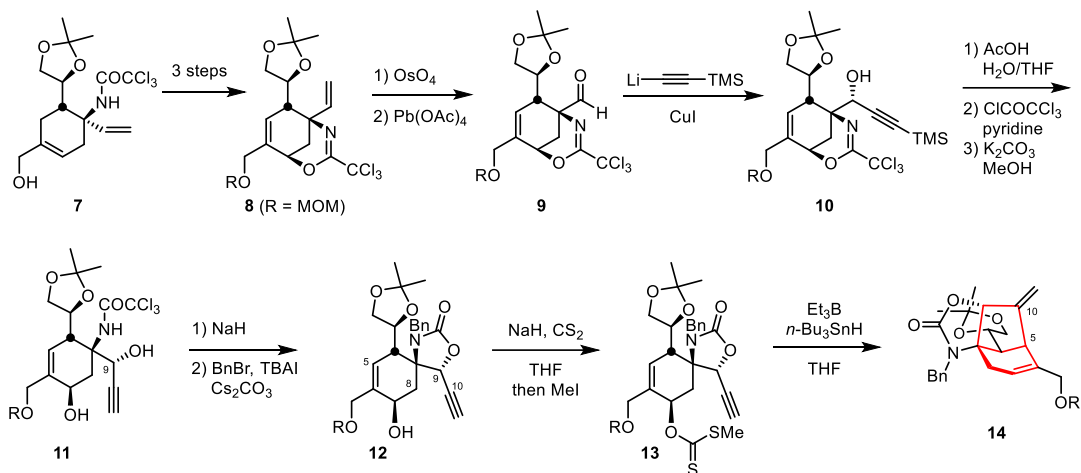
2. テトロドトキシシン推定生成中間体の合成研究

フグ中毒の原因物質として有名なテトロドトキシシン(TTX)は、フグ以外の一部のタコや貝、イモリ、カエルなど様々な生物に分布していることが明らかとなっている。フグなどの海洋生物は、微生物の生産した TTX を食物連鎖により蓄積していると考えられているが、陸生環境における TTX の生産者は未同定である。一方、TTX の生合成は、TTX の構造決定から 50 年以上の歳月が経つが未だ未解明である。近年、東北大学の山下らは、TTX を保有するオキナワシリケンイモリから 4,9-アンヒドロ-10-ヘミケタール-5-デオキシテトロドトキシシン (ヘミケタール TTX) を単離・構造決定した (Scheme 2)。そして、ヘミケタール TTX は Baeyer-Villiger 型の酸化により TTX に変換されうる TTX の生合成前駆体であると提唱された。我々は、ヘミケタール TTX の持つ特異な構造と推定生合成経路 (Baeyer-Villiger 酸化) に興味を持ち、ヘミケタール TTX およびその 8-デオキシアナログの合成を開始した。



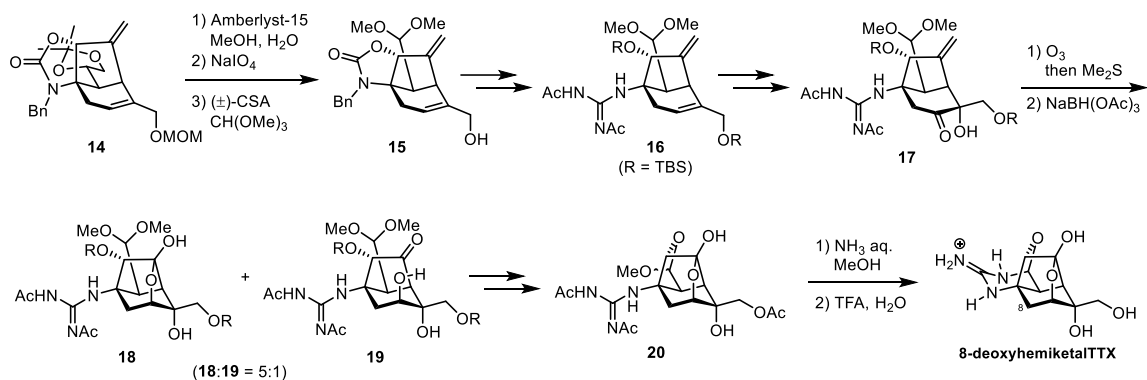
Scheme 2. テトロドトキシシンの推定生合成経路

まず、ヘミケタール TTX の持つビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築法を確立した (Scheme 3)。当研究室で TTX やそのアナログ合成に用いられてきた中間体 7 から既知の方法で合成したイミノエーテル 8 のビニル基を酸化的に切断し、アルデヒド 9 を得た。銅アセチリドをアルデヒドに付加させ、生じたプロパルギルアルコール 10 を三段階の反応で 11 に変換した。次に、環状カルバメートを形成し *N*-ベンジル化した後、第二級水酸基をキサンテート化することで 13 を調製した。キサンテート 13 に対して Et_3B 存在下、トリブチルスズヒドリドを作用させるとラジカル環化反応が進行して 14 が得られ、ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築法を確立した。



Scheme 3. ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築

次に、ラジカル環化体 **14** から 8-デオキシヘミケタール TTX を合成した (Scheme 4)。環化体 **14** のアセトニドで保護された 1,2-ジオールを切断し、ジメチルアセタール **15** に変換後、環状カルバメートの加水分解、脱ベンジル化、グアニジンの導入により **16** を合成した。グアニジン **16** に対するジヒドロキシ化と第二級水酸基の酸化によりケトン **17** を得た。次に、ケトン **17** の *exo*-オレフィンをおゾン分解により切断し、ヒドロキシケトン還元することで、ヘミケタール **18** とヒドロキシケトン **19** を分離困難な混合物として得た。最後に、**18** と **19** の TBS 基を脱保護し、分子内アセタールを形成させ **20** とした後、脱アセチル化と環状グアニジン形成により 8-デオキシヘミケタール TTX の合成に成功した。これは、ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格を持つ TTX 類縁体の初めての合成である。本研究の成果は、今後行われるヘミケタール TTX の全合成の基盤となるだけでなく、Baeyer-Villiger 酸化による TTX の生合成模倣合成の研究に使われる重要な知見となるだろう。



Scheme 4. 8-デオキシヘミケタール TTX の合成