

別紙 1 - 1

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 宮坂 忠親

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

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 西川俊夫

名古屋大学教授 小鹿 一

名古屋大学教授 北 将樹

名古屋大学教授 横島 聡

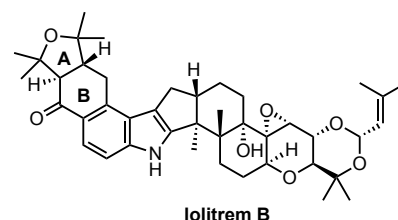
東北大学准教授 安立昌篤

## 論文審査の結果の要旨

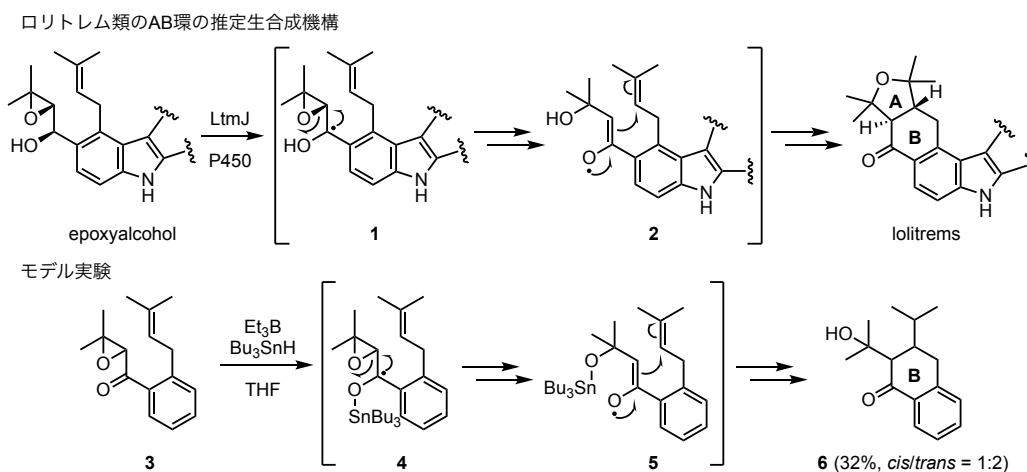
本博士論文は、ジテルペンインドールアルカロイド、ロリトレム類の生合成において未解明だった AB 環構築機構の解明と、フグ毒テトロドトキシンの推定生合成中間体の化学合成研究について述べたものである。

### 1. ロリトレム類の AB 環生合成機構の解明

ロリトレムは、牧草などに内生する糸状菌エンドファイトの生産するジテルペンインドールアルカロイドで、強力な神経毒性を有するためエンドファイトに感染した牧草を摂取した家畜が、しばしば中毒症状を引き起こす。すでにロリトレム類の生合成に関わる酵素遺伝子クラスターが同



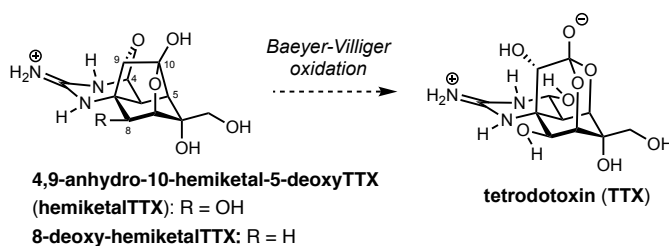
定され、それぞれの酵素の機能が解明されていたが、ロリトレムに特有な AB 環構造の構築の最終工程に関与する P450 系酸化酵素 LtmJ による環形成機構が明らかになっていなかった。この課題に対して、有機合成化学的視点から前駆体であるエポキシアルコールから P450 によって発生したケチルラジカルが関与するラジカル機構を推定し、その機構の妥当性をモデル基質 **3** を用いて実験的に検証した。モデル基質 **3** に対し、Et<sub>3</sub>B 存在下トリブチルスズヒドリドを作用させケチルラジカル **4** を発生させたところ、予想通りロリトレム類の B 環に相当する部分を持つ **6** を得た。これは P450 系酸化酵素による全く新しい環形成機構であった。



### 2. テトロドトキシンの推定生合成中間体の合成研究

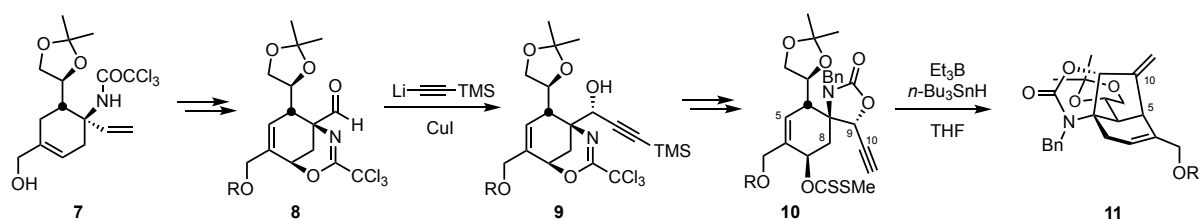
フグ中毒の原因物質であるテトロドトキシシン (TTX) は、フグ以外にも陸生のイモリ、カエルなどが保有し、これら生物は餌に含まれる TTX を蓄積していると考えられている。海洋環境から TTX 生産菌が発見されているが、

その生合成は全く未解明である。近年 TTX を保有する有毒イモリから TTX の構造に極めて類似した 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) が単

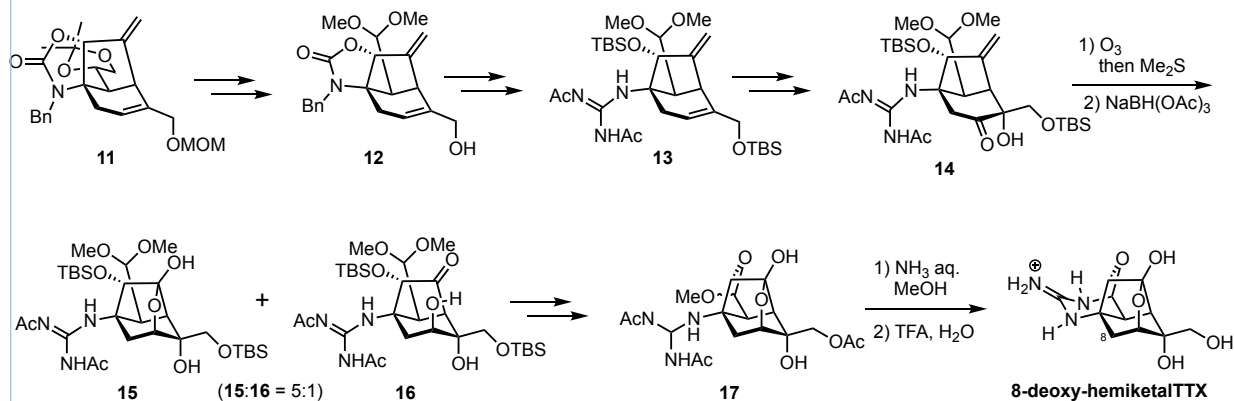


離・構造決定され、この化合物が Baeyer-Villiger 型の酸化により TTX に変換される TTX の生合成前駆体であると提唱された。本研究では TTX の未解明な生合成経路と機構を解明するために、このヘミケタール TTX の合成研究を展開した。

まず、ヘミケタール TTX の特徴的な構造であるビスクロ[3.2.1]オクタン骨格の構築法を開発した。すなわち既知の中間体 **7** からトリクロロアセトアミドの隣接関与を利用してイミノエーテル **8** を合成し、そのアルデヒドに銅アセチリドを付加させてプロパルギルアルコール **9** を立体選択的に得た。次いで環状カルバメートに変換し第二級水酸基をキサンテート化することで **10** を調製した。本化合物を Et<sub>3</sub>B 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 **11** が得られ、ビスクロ[3.2.1] オクタン骨格の構築法を確立した。



次に、環化体 **11** のアセトニドで保護された 1,2-ジオールを切断、ジメチルアセタール **12** 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 **13** を合成した。グアニジン **13** に対する *cis*-ジヒドロキシ化と第二級水酸基の酸化によりケトン **14** へと変換し、その *exo*-オレフィンをオ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 **15** とヒドロキシケトン **16** の混合物を得た。これらの TBS を脱保護し分子内アセタールを形成させ **17** とした後、脱アセチル化と環状グアニジン形成によりヘミケタール TTX の 8-デオキシ体の合成に成功した。これは、ビスクロ[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、TTX の推定生合成経路における鍵反応 Baeyer-Villiger 酸化の検証実験における重要な知見を与えるものである。



以上の研究成果は、生物有機化学及び関連分野に重要な貢献をしていると認められる。本学位審査委員会は、この本論文が博士（農学）の学位論文として十分に価値あるものと認め、論文審査に合格と判定した。