

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 平田裕嗣

論 文 題 目 生物活性テルペノイドの合成研究

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

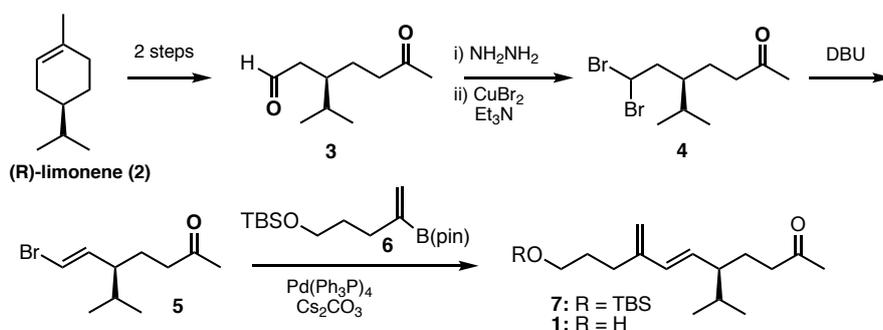
岩手大学教授 中崎敦夫

別紙 1 - 2 論文審査の結果の要旨

本博士論文は、2つの生理活性テルペノイド、FARI と brachialactone の合成研究について述べたものである。

1. *Fusarium* 菌の無性生殖の誘導物質 FARI の化学合成研究

Fusarium 菌には、多くの植物や動物の病原菌や毒素生産菌が含まれるため、その繁殖制御は毒素による農産物の汚染や農産物生産の被害を防ぎ、ヒトの健康維持のためにも極めて重要である。これら *Fusarium* 属のカビは、分生子（無性孢子）を形成、発芽する無性生殖という方法によって繁殖する。近年、この分生子形成の分子機構の研究が進んできたが、*Fusarium* 菌のカビが分生子形成を引き起こすシグナル分子の存在も実態も明らかになっていなかった。2018年に Jianhua Qi (中国 浙江大学) らは、*Fusarium* 菌の培養液から極めて低濃度で分生子形成を引き起こす物質 FARI (1, *Fusarium* asexual reproduction inducer) を単離し平面構造を決定したが、絶対立体配置の決定は困難であった。そこで本研究では、FARI の両鏡像体を化学合成し、その絶対立体配置を決定するとともに、提出された構造が活性本体であることを確認し、化学生物学研究のための化合物の供給を目的とした。まず、両鏡像体が市販されているリモネンを出発物質として、FARI の収束的合成法を開発した (Scheme 1)。すなわち、(*R*)-リモネン (2) から既知の方法でケトアルデヒド 3 を合成して、ヒドラゾンを使った *gem*-ジブロモ化によって 4 を得た。DBU によって脱臭化水素することでビニルブロミド 5 を得て、文献既知のビニルホウ素試薬 6 との Suzuki-Miyaura カップリングによって FARI の骨格を構築し、TBAF で脱保護することで (*S*)-FARI (1) の合成に成功した。

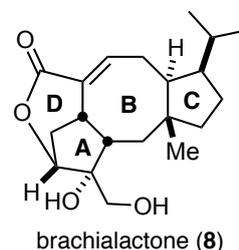


Scheme 1.

同様の方法で (*S*)-リモネンから (*R*)-FARI を合成し、生物活性評価に供した結果、*S* 体のみが分生子形成を誘導したことから、天然の FARI の絶対立体配置を *S* と決定した。さらに、重水素化された (*S*)-FARI-*d*₂ を合成し、LC-MS 分析による微量定量分析法を確立し、FARI が *Fusarium* 菌における普遍的な内因性物質であることを明らかにした。

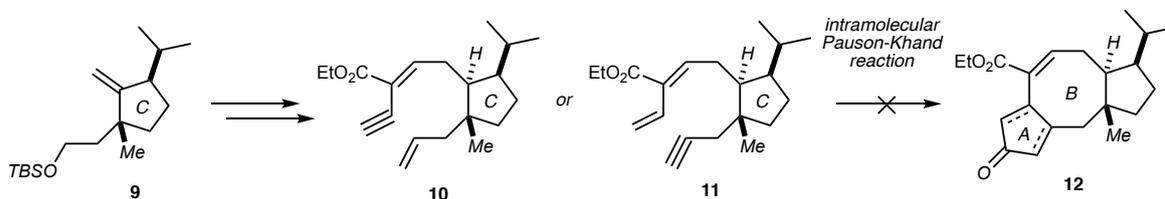
2. 硝化作用の抑制物質ブラキアラクトンの化学合成研究

ブラキアラクトン (8) は牧草 (*Brachiaria humidicola*) の根の浸出液から得られた 5-8-5 員環の fuscicane 骨格を有するジテルペンである。本化合物は、土壤微生物による硝化作用 (アンモニアの亜酸化窒素 N₂O への酸



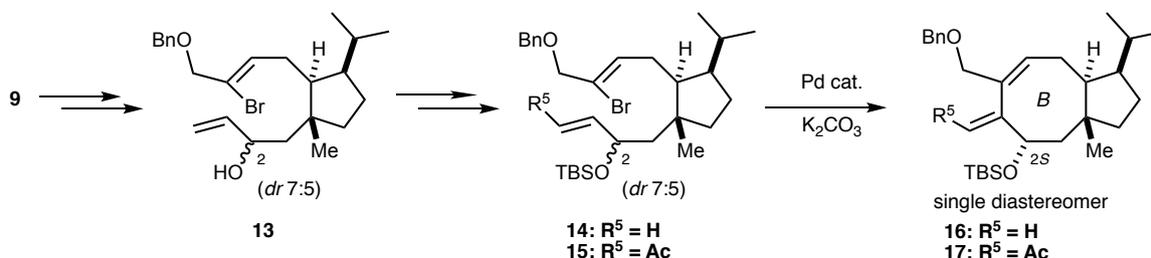
化) を抑制する作用を示すため注目を集めている。近代農業で大量に利用されている窒素肥料は、土壌微生物による硝化作用によって亜酸化窒素 N_2O として大気中に放出されるが、亜酸化窒素はオゾン層を破壊し、二酸化炭素の 300 倍とも言われる温室効果を示すため、硝化作用の抑制は重要な課題である。本研究は、これまでに全く合成研究の報告のない硝化作用の抑制効果を示すブラキアラクトンの骨格合成法の開発を目指したものである。

ブラキアラクトンの合成における最大の課題は、8 員環 (D 環) の構築にある。中員環の構築は、エントロピー的に不利だけでなく、渡環相互作用によって合成が極めて困難であることが知られている。本研究では、まず初めに遷移金属錯体による反応点の近接効果が期待でき、さらに AB 環を一挙に構築できる分子内 Pauson-Khand 反応を使った合成を計画した。文献既知の **9** から C 環とエンインを有する前駆体 **10**, **11** を合成して、 $Co_2(CO)_8$ などの遷移金属錯体を用いて環化反応を検討したが、期待した三環性生成物 **12** は全く得られなかった (Scheme 2)。



Scheme 2.

そこで、次に分子内 Mizoroki-Heck 反応を使った 8 員環形成法を検討した。同じ中間体 **9** からビニルブロミドを分子内に有する環化前駆体を 4 種類合成し、Pd 触媒を使った Mizoroki-Heck 反応を検討した。その結果、**14** と **15** (ジアステレオマー混合物) は、Pd(dppf)Cl₂ を触媒とすることで環化反応が進行し、それぞれ B 環が形成した生成物 **16**, **17** を単一のジアステレオマーとして得ることに成功した。2 位の立体配置は、NMR 解析によって決定したが、C-2 位が単一の **14** を別途合成し、分子内 Mizoroki-Heck 反応によって同じ **16** が得られることで確認している。この結果は、C-2 位の立体配置が S 配置のジアステレオマーだけが環化したことを示しており、Mizoroki-Heck 反応によって 5-8-5 型ジテルペンを合成する際の前駆体設計における重要な指針が得られた。



Scheme 3.

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。