



新規三環性骨格を有するグアニジノ化合物の構造解析 Structure elucidation of novel skeletal tricyclic guanidino compounds

工藤雄大^{1,2}、Charles T. Hanifin³、山下まり²
(¹東北大学際研、²東北大院農、³Utah State Univ.)

最も有名な自然毒の一つであるテトロドトキシン (tetrodotoxin, TTX, **1** (Figure 1)) は、海洋のフグや貝など、陸上のイモリやカエルに広く分布する。強力な電位依存性ナトリウムチャネルの阻害活性と、高度に架橋した複雑な化学構造を有し、今なお合成研究が盛んに行われている。一方で、TTX の生合成経路は長年の謎であり、生合成に関わる酵素や遺伝子、出発物質は不明である。当研究室では、TTX 関連化合物を有毒生物より探索し、それらの化学構造から生合成経路の手がかりを得てきた¹。陸上においては、これまで有毒イモリに共通する成分としてグアニジンと C10 単位から成るユニークな化合物群 (Figure 1, **4–8** など) を発見し、モノテルペンに由来する経路を考えてきた²⁻⁴。本発表では質量分析器を駆使した化合物探索により、新規骨格を有する 2 種の化合物を得たので報告する。

TTX 含有イモリ抽出物のうち、特に高極性成分を HILIC カラムおよび Aqua-type の逆相カラムを用いた高分解能 LC-MS で分析した。我々の予想する経路に基づき、生合成関連化合物として妥当な分子式を有する未知成分を 2 種 (**2, 3**) 検出した。それぞれ精製後、各種 NMR スペクトル測定に供し、構造を解析した。化合物 **2** は含グアニジン 6 員環を含む新規の三環性骨格を有しており、NOESY 1D による解析および Long-Range HSQMBC による遠隔カップリング ($^4J_{CH}$) の解析からその相対立体化学を推定した。また、化合物 **3** は **2** とは異なる新規の三環性骨格を有するグアニジノ化合物であることが示された。我々は陸上 TTX の生合成において、geranyl guanidine を生合成前駆体とする生合成経路および shunt 経路を提唱しているが、新規化合物 **2, 3** はいずれもこれらの経路から派生して生成する成分と考えられた (Figure 1, 論文投稿中)。

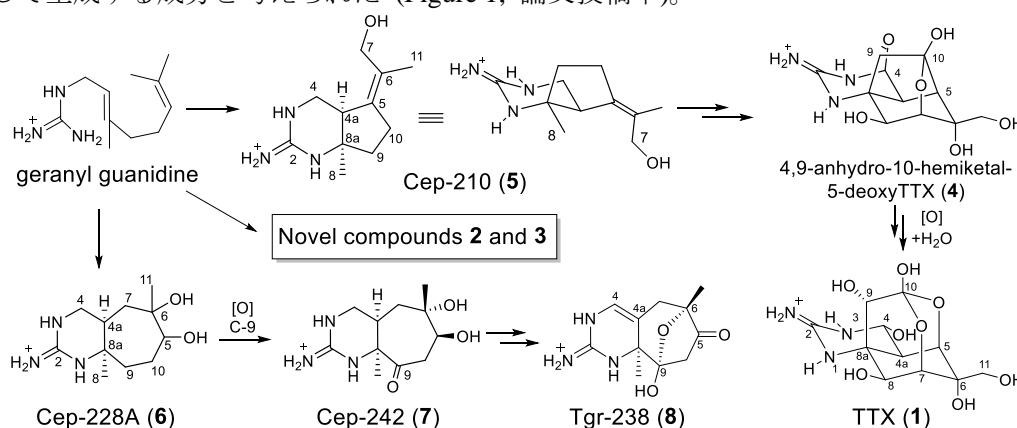


Figure 1. Proposed biosynthetic and shunt pathways of TTX in terrestrial organisms.

<参考文献>

- 1) Ueyama, N.; Yotsu-Yamashita, M.; et al. *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 7250–7258.
- 2) Kudo, Y.; Yotsu-Yamashita, M.; et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8728–8731.
- 3) Kudo, Y.; Yotsu-Yamashita, M. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1656–1663.
- 4) Kudo, Y.; Yotsu-Yamashita, M.; et al. *J. Nat. Prod.* **2020**, *83*, 2706–2717.

発表者紹介

氏名 工藤 雄大 (くどう ゆうた)
所属 東北大学 学際科学フロンティア研究所
東北大学 大学院農学研究科 (兼任)
役職 助教
研究室 天然物生命化学分野

