

## 学位論文題名

特異な環構造をもつ新規海洋天然物の構造と  
立体化学に関する研究

## 学位論文内容の要旨

本研究では、特異な化学構造をもつ海洋天然物の化学構造の解明を目的として、沖縄産の海綿動物と海洋微細藻の成分検索を行った。その結果、1) *Luffariella*属海綿より $\gamma$ -ラクトン環をもつ新規セスタテルペンLuffariolide A~Eを、2) *Amphimedon*属海綿より、Manzamine Bの生合成前駆物質と考えられるKeramaphidin Bを含め5種の新規アルカロイドを、3) *Amphidinium*属の渦鞭毛藻Y-25株の培養藻体より、エポキシ環とテトラヒドロピラン環を含み、天然物としては極めて稀な新規27員環マクロリド化合物としてAmphidinolide Lをそれぞれ単離し、種々のスペクトルデータや化学反応によりそれらの化学構造を解明するとともに、それらの絶対立体化学を帰属し、立体化学と生合成との関係について考察した。

1. *Luffariella*属海綿より単離した新規セスタテルペンLuffariolide A~Eの構造と絶対立体配置

沖縄本島で採取した*Luffariella*属海綿のMeOH抽出物のトルエン可溶部について、種々のクロマトグラフィーにより分離、精製することにより、新規化合物としてLuffariolide A~Eと既知化合物6E- および6Z-Neomanoalideとともに単離した。Luffariolide A~Eの構造は、2D NMRデータの解析により、いずれも $\gamma$ -ラクトン環をもつセスタテルペンであると帰属した。Luffariolide C~E (3~5)の3位と4位、およびNeomanoalide (6と7)の4位の絶対立体配置は、4*R*配置を有するLuffariolide B (2)を出発物質とした、立体選択的な化学変換反応により生成した化合物の比旋光度に基づいて3*R*, 4*R*配置と帰属した。

Luffariolide Aは、血小板活性化因子(PAF)産生の強力な阻害活性が認められた。Luffariolide A~EおよびNeomanoalideは培養腫瘍細胞に対して殺細胞活性を示した。

2. *Amphimedon*属海綿より単離したManzamine生合成前駆物質と考えられる新規アルカロイドの構造

沖縄県慶良間にて採取した海綿*Amphimedon*属海綿をMeOHで抽出後、溶媒分画して得たEtOAc可溶部および*n*-BuOH可溶部をシリカゲルカラムを用いて繰り返し精製することにより、Keramaphidin BとC, Keramamine C, およびIrcinol AとBを既知のManzamine A, B, C, Ircinal A とBとともに単離した。

Keramaphidin Bは、<sup>13</sup>C NMRと各種2D NMRデータの詳細な解析、およびX線結晶解析の

結果から、1,4-etheno-2,7-naphthylidene骨格に11員環と13員環が結合したきわめて特異な化学構造を有しており、Baldwinらの提唱しているManzamine Bの生合成前駆物質に相当することがわかった。また Keramaphidin Bは、X線結晶解析とキラルHPLC分析の結果から、(+)-体と(-)-体の両エナンチオマーが存在するラセミ混合物であることが示された。

Keramaphidin Cは、各種スペクトルデータから、Manzamine Cの6Z-azacycloundecene部分に相当するものと帰属した。一方、Keramamine Cは、Manzamine Cのテトラヒドロ体であると帰属した。これらの構造からManzamine Cの生合成中間体と推定される。一方、Ircinol AとBは、スペクトルデータの解析に基づいて、Ircinal AおよびBの1位のアルコール体であると推定した。Ircinal AおよびBのDIBALH還元で得た還元体の比旋光度は、Ircinol AとBの比旋光度と逆の符号を示し、その結果、Ircinol AとBは、それぞれIrcinal AおよびBのC-1アルコール体の鏡像異性体であると帰属した。

### 3. 渦鞭毛藻*Amphidinium* sp.より単離した新規27員環マクロリドAmphidinolide Lの構造

沖縄産ヒラムシ*Amphiscolops breviviridis*より分離した渦鞭毛藻*Amphidinium* sp.を大量培養し、得られた藻体の抽出物のトルエン可溶画分を種々のカラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより、新規27員環マクロリド化合物としてAmphidinolide Lを単離した。

Amphidinolide Lの平面構造は、各種2次元NMRスペクトルの解析に基づいて、一部立体化学を含めて帰属した。Amphidinolide Lを過ヨウ素酸分解で得られたC-22~C-26フラグメントを立体選択的に合成し、合成物と天然物のオゾン分解で得られたフラグメントは比旋光度を含めたスペクトルデータがよい一致を示したことから、Amphidinolide Lのテトラヒドロフラン環部の絶対立体配置は、21*S*, 22*S*, 23*R*, 25*R*であることが明らかになった。

Amphidinolide L (20)のC-8, C-9, C-11, C-16, C-18, C-20の立体化学を、安定配座解析とNMRデータに基づいてAmphidinolide L (20)の全絶対立体配置は、8*S*, 9*S*, 11*R*, 16*R*, 18*S*, 20*S*, 21*S*, 22*S*, 23*R*, 25*R*であると推定した。

#### [結論]

1) Luffariolide A~Eは、 $\gamma$ -ラクトン環を有するホスホリパーゼA<sub>2</sub>阻害剤Manoalideの酸化段階および環化位置が異なる生合成関連新規セスタテルベンであり、Luffariolide Bの化学変換反応によりLuffariolide C~Eの絶対立体配置と、これまで絶対立体配置が未決定であったNeomanoalideの絶対立体配置を決定することができた。

2) 特異な環構造を有するManzamine類の生合成過程を明らかにする上で、きわめて重要な化合物と考えられるKeramaphidin BとC、Keramamine C、およびIrcinol AとBを単離した。Keramaphidin Bは、Baldwinの提唱したManzamine Bの生合成経路の5環性中間体に相当する化合物である。Keramaphidin CとKeramamine Cは、Manzamine Cの生合成中間体と考えられる。一方、Ircinol AとBは、Ircinal AとBのC-1アルコール体のアンチボードであった。

3) Amphidinolide Lは、テトラヒドロピラン環とエポキシ環に加え天然物には稀な奇数員環をもつ新規27員環マクロリド化合物であり、メチル基とメチル基が隣接するなど、通常のポリケチド生合成経路では説明不可能な骨格を有している。微量の天然物の分解反応生成物を合成することにより、21位、22位、23位、および25位の絶対立体配置を解明するとともに、計算化学を駆使した安定配座解析結果とNMRデータから全絶対立体配置を推定した。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 淳 一  
副 査 教 授 橋 本 俊 一  
副 査 教 授 森 美和子  
副 査 助 教 授 石 橋 正 己

学 位 論 文 題 名

## 特異な環構造をもつ新規海洋天然物の構造と 立体化学に関する研究

海洋生物からは化学構造および生物活性の両面において特異な2次代謝産物が数多く分離され、新しい医薬品のリード化合物として、あるいは生命科学の基礎研究に有用な生物学試薬として期待され、実用面で具体的成果があげられつつある。

本研究では、特異な環構造をもつ海洋天然物の化学構造と立体化学の解明を目的として、沖縄産の海綿動物と海洋微細藻の成分検索を行った。その結果、1) *Luffariella*属海綿より $\gamma$ -ラクトン環をもつ新規セスタテルペンLuffariolide A~Eを、2) *Amphimedon*属海綿より、特異な多環性構造をもつManzamine Bの生合成前駆物質と考えられるKeramaphidin Bを含め5種の新規アルカロイドを、3) *Amphidinium*属の渦鞭毛藻Y-25株の培養藻体より、エポキシ環とテトラヒドロピラン環を含む新規27員環マクロリド化合物としてAmphidinolide Lを、それぞれ単離し、種々のスペクトルデータや化学反応によりそれらの化学構造を解明するとともに、それらの絶対立体配置を帰属し、化学構造と生合成との関係について考察した。

### 1. *Luffariella* 属海綿より単離した新規セスタテルペンLuffariolide A~Eの構造と絶対立体配置

沖縄本島で採取した*Luffariella*属海綿のメタノール抽出物のトルエン可溶部について、種々のクロマトグラフィーにより分離、精製することにより、新規化合物としてLuffariolide A~Eを既知化合物 6E- および 6Z- Neomanoalideとともに単離し、2D NMRデータの解析により、いず

れも  $\gamma$ -ラクトン環をもつ新規セスタテルペンであることを明かにした。Luffariolide C~EおよびNeomanoalide の4位の絶対立体配置は、Luffariolide Bより誘導した化合物の比旋光度に基づいて決定した。Luffariolide Aには血小板活性化因子(PAF)の強力な阻害活性を、また、Luffariolide A~EおよびNeomanoalideには培養腫瘍細胞に対する殺細胞活性を見出した。

## 2. *Amphimedon* 属海綿より単離したManzamine生合成前駆物質と考えられる新規アルカロイドの構造

沖縄県慶良間にて採取した*Amphimedon*属海綿のメタノール抽出物の酢酸エチルおよびブタノール可溶部をシリカゲルカラムで精製することにより、新規アルカロイドとしてKeramaphidin BとC, Keramamine C, およびIrcinol AとBを、既知のManzamine A, B, C, およびIrcinal AとBとともに単離することに成功した。Keramaphidin Bは、NMRデータの詳細な解析およびX線結晶解析の結果から、1,4-etheno-2,7-naphthylidene骨格に11員環と13員環が結合したきわめて特異な化学構造を有し、Baldwinらの提唱するManzamine Bの生合成前駆物質に相当することを見出した。また、Keramaphidin Bは、X線結晶解析とキラルHPLC分析の結果から、(+)-体と(-)-体の約20:1の混合物であることを明かにした。一方、Manzamine Cの生合成中間体と考えられるKeramaphidin CとKeramamine Cの単離に成功した。また、スペクトルデータの解析ならびに誘導反応に基づいて、Ircinol AとBは、それぞれIrcinal AおよびBのC-1アルコール体の鏡像異性体であると決定した。さらに、本海綿より単離したすべてのマンザミン関連化合物の構造と存在比に基づいて、マンザミンA, B, Cの生合成経路を提唱した。

## 3. 渦鞭毛藻*Amphidinium* sp.より単離した新規27員環マクロリドAmphidinolide Lの構造

沖縄産ヒラムシ*Amphiscolops breviviridis*より分離した渦鞭毛藻*Amphidinium* sp.を大量培養し、得られた藻体の抽出物のトルエン可溶画分を種々のカラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより、新規27員環マクロリド化合物としてAmphidinolide Lを単離し、2次元NMRデータの解析に基づいて平面構造を明かにした。また、Amphidinolide Lを過ヨウ素酸分解で得られたC-22~C-26フラグメントを立体選択的に合成し、天然物のオゾン分解で得られた相当するフラグメントと比旋光度

を含めたスペクトルデータを比較することにより、Amphidinolide Lのテトロヒドロピラン環部の絶対立体配置を明らかにした。一方、計算化学を用いた安定配座解析とNMRデータに基づいて、Amphidinolide Lの全絶対立体配置を推定した。

以上、本研究では2種の海綿ならびに1種の渦鞭毛藻より3系統合計11個の新規化合物の単離、構造決定を成功している。Keramaphidin Bは、Baldwinらの提唱したManzamine Bの生合成経路の5環性中間体に相当する化合物であり、特異な環構造を有するManzamine AやBの生合成過程を明らかにする上で、きわめて重要な発見と位置づけられる。また、Keramaphidin CとKeramamine Cの単離は、Manzamine Cの生合成経路を強く示唆する興味深い発見である。一方、Amphidinolide Lは、天然物としては稀な奇数員環をもつ新規27員環マクロリド化合物であり、メチル基とメチル基が隣接するなど、通常のポリケチド生合成経路では説明できない特異な骨格を有している。この微量な天然物の分解反応生成物の合成、ならびに計算化学を駆使した安定立体配座解析とNMRデータ解析から全絶対立体配置を推定しており、微量な天然物の立体化学を解明するためのひとつのチャレンジングな方法として評価される。

本研究は、新しいタイプの天然有機化合物の発見、新しい分離・分析法や立体化学の解析法の展開、生合成中間体の分離、など天然物化学の分野でいくつかの重要な研究成果を挙げたものといえる。本研究成果は、既に多くの一流国際学術誌に発表されており、博士（薬学）の学位を受けるに値する業績と判断された。