

学位論文題名

海洋天然物Pseudodistomin CとLuteophanol Aの構造研究

学位論文内容の要旨

海洋天然物の探索および構造研究の一環として沖縄産群体ボヤ *Pseudodistoma kanoko* より分離されたPseudodistomin C (1)と沖縄産ヒラムシ *Pseudaphanostoma luteocoloris* より分離した渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. 由来の新規ポリヒドロキシ化合物 Luteophanol A (2)の構造研究を行った。1は、ブロードな ^1H NMR シグナルを与えたため、スペクトルデータのみでの構造解析は有効ではなかった。そこで合成化学的手法を用いて立体化学を含めた全化学構造を明らかにした。一方、2は分子量 1254 からなる長鎖ポリヒドロキシ化合物であり、その NMR データは複雑に重なり合っていたが2次元 NMR および FAB-MS/MS などの機器分析法を最大限に利用することによりその平面構造を明らかにした。

1) Pseudodistomin C の構造研究

当研究室ではこれまでにホヤの探索研究においていくつかの興味深い化合物を分離してきた¹⁾。そのひとつに、群体ボヤ *P. kanoko* より分離したマウス白血病細胞 L1210 およびヒト上皮癌細胞 KB に対して殺細胞活性を有するピペリジナルカロイド Pseudodistomin C (1)があり、その構造研究に取り組んできた。これまでに、1はPseudodistomin A (3)およびB (4)²⁾と側鎖の長さの不飽和度が異なること、3および4と相対配置が異なることが明らかになった。さらに、1由来のテトラアセタート(natural-6)と合成で得られたL-6の比旋光度の比較から1は2および3と絶対配置においても異なることが示唆されていた。

この結果は予想外であり、群体ボヤ *P. kanoko* はピペリジン環部分について同じ平面構造でありながら絶対配置の異なる類縁化合物を同時に含む点に強い疑問が持たれた。そこで、本研究では更なる確証を得ることを目的として、D-セリンを出発原料として2S、4S、5R体D-6を導き、L-6とD-6のキラルHPLCによる光学分割とnatural-6の分析から、1の絶対立体配置が2S、4S、5Rであることを明らかにした³⁾。次に、1の側鎖を含めた全体構造を明らかにするために全合成を行い、天然物と一致したことからPseudodistomin Cの構造を確認した⁴⁾。

2) Luteophanol A の構造研究

当研究室ではこれまでに沖縄産ヒラムシ *Amphiscolops* sp. より分離した渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. (Y-5)より殺細胞活性を有する化合物の探索研究を行い、

マクロリド化合物 Amphidinolide 類などを単離してきた^{5,6)}。今回、沖縄産ヒラムシ *P. luteocoloris* の体内から *Amphidinium* sp. (Y-52) が分離された。ある種のヒラムシの体内には特定の渦鞭毛藻が含まれているという厳格な「共生」関係がつくられており、*P. luteocoloris* と *Amphidinium* sp. の組み合わせは稀である点などから、本渦鞭毛藻 (Y-52) の産生する二次代謝産物に興味を持たれ、成分検索を行った。その結果、Y-52 の培養藻体から炭素鎖長 57 個からなり硫酸エステルを含む新規ポリヒドロキシ化合物 Luteophanol A (2) を単離し、その構造を明らかにした。

渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. (Y-52) を実験室で大量培養し、培地 1700 L より得られた藻体 460g のメタノール/トルエン抽出物を 1 M 食塩水とトルエン、クロロホルム、酢酸エチル、ブタノールで順次分配したところ、ブタノール可溶部の TLC においてこの渦鞭毛藻に特徴的なスポットが確認された。そこで、ブタノール可溶部を、HP-セルロファインおよびセファデックス LH-20 によるゲル濾過、逆相 MPLC で精製することにより、新規ポリヒドロキシ化合物 2 を湿重量からの収率 0.002% で分離した。

2 は ESIMS より分子量は 1254、高分解能 FABMS より分子式は $C_{60}H_{102}O_{25}S$ であると推定された。2 の IR スペクトルおよび加溶媒分解生成物のイオンクロマトグラフィーにより硫酸エステルの存在が確認された。

¹H および ¹³C NMR スペクトルに加え、二次元 NMR スペクトル (DQF-COSY、HOHAHA、HSQC、PFG HMBC、HSQC-HOHAHA および培養中に $NaH^{13}CO_3$ を投与して得られた渦鞭毛藻より分離した 2 の INADEQUATE) と FAB-MS/MS スペクトルの詳細な解析より、炭素 57 個が直鎖状につながり、19 個の水酸基を含むポリヒドロキシ化合物 2 の平面構造が明らかになった。また、ROESY スペクトルおよび ¹H NMR における結合定数より、一部の相対配置とオレフィンのジオメトリーを推定した。

2 は強力な抗カビ活性を有すると報告されている Amphidinol 類⁷⁾に一部共通した構造を含んでいるにもかかわらず、その活性は認められなかった点は興味深い。

Reference

- 1) (a) Kobayashi, J.; Doi, Y.; Ishibashi, M. *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 255-257. (b) Doi, Y.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, 1994, 50, 8651-8656.
- 2) (a) Ishibashi, M.; Ohizumi, Y.; Sasaki, T.; Nakamura, H.; Hirata, Y.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 450-453. (b) Kiguchi, T.; Yuumoto, Y.; Ninomiya, I.; Naito, T.; Deki, K.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 7389-7390. (c) Ishibashi, M.; Deki, K.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.*, 1995, 58, 804-806.
- 3) Kobayashi, J.; Naitoh, K.; Doi, Y.; Deki, K.; Ishibashi, M. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 6941-6945.
- 4) Doi, Y.; Ishibashi, M.; Kobayashi, J. *Tetrahedron*, 1996, 52, 4573-4580.
- 5) Kobayashi, J.; Takahashi, M.; Ishibashi, M. *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 1449-1450 and reference cited therein.
- 6) Doi, Y.; Ishibashi, M.; Yamaguchi, N.; Kobayashi, J. *J. Nat. Prod.* 1995, 58, 1097-1099.
- 7) (a) Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 9859-9861. (b) Paul, K. G.; Matsumori, N.; Murata, M.; Tachibana, K. *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 6279-6282.

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 講 師 中 島 誠
副 査 助 教 授 石 橋 正 己

学 位 論 文 題 名

海洋天然物Pseudodistomin CとLuteophanol Aの構造研究

海洋天然物からは、特異な化学構造をもつ多種多彩な2次代謝産物が数多く分離され、その構造解析、全合成、生物活性等の研究が活発に行われている。

本研究では、特異な化学構造をもつ新しいタイプの天然有機化合物の構造解析を行う目的で、1) 群体ボヤ *Pseudodistoma kanoko* より単離した新規ピペリジナルカロイド Pseudodistomin C について全合成による立体化学の解明、2) 渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. より単離した分子量1254の新規ポリヒドロキシ化合物 Luteophanol A について最新の分光学的手法による平面構造の解明、を行った。

1) Pseudodistomin C の全合成

群体ボヤ *Pseudodistoma kanoko* より分離された新規ピペリジナルカロイド Pseudodistomin C は、既に同種のコヤより単離されている類縁化合物 Pseudodistomin A や B と比べて、ピペリジン環の3個の不斉炭素の立体化学が異なることが示唆されていた。そこで本研究では、ピペリジン環部分の立体異性体を合成し、Pseudodistomin C より誘導したピペリジン環部分とスペクトルデータを比較することにより、Pseudodistomin C は Pseudodistomin A や B とはピペリジン環部の立体配置が異なり、2*S*、4*S*、5*R*であることを明らかにした。また、Pseudodistomin C の構造は、Pseudodistomin A や B と比べて、ピペ

リジン環部の立体化学ばかりではなく、側鎖アルキル鎖の長さおよび二重結合の数と位置も異なるため、立体化学を含めた全構造を確定する目的で、Pseudodistomin C の全合成を行った。

D-セリンを出発物質として、アミド水銀化反応を鍵反応とするピペリジン環部分の構築、Julia カップリングによる側鎖とピペリジン環とのクロスカップリングにより、Pseudodistomin C の全合成を達成した。天然物とのスペクトルデータおよび物理化学定数がすべて一致したことから、Pseudodistomin C の構造を絶対立体配置を含めて確定した。

2) Luteophanol A の構造解析

渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. (Y-5株) からはこれまでに、一連のマクロリド化合物が当研究室において単離されてきた。本研究では、同属の渦鞭毛藻 (Y-52株) より新規ポリヒドロキシ化合物 Luteophanol A を単離し、高分解能MSやNMRなどのスペクトルデータに基づいてその平面構造を明らかにした。この化合物は、親水性と疎水性の両方の性質をもち担体に吸着しやすいこと、また、多数の類縁化合物が共存することから、分離には多くの工夫を要した。さらに、多くの不斉炭素を含み分子量1254の長鎖のポリヒドロキシ化合物であり、分子内に類似の部分構造を多く含むことから、種々の2次元NMRデータに加えて、FABMS/MSなどの最新の機器分析法を最大限に利用することにより構造解析を行った。一方、培地に $\text{NaH}^{13}\text{CO}_3$ を投与して得られた Luteophanol A を用いて、INADEQUATE スペクトルを測定することにより、炭素-炭素結合の確認を行った。

以上本研究では、海洋生物より単離した特異な構造をもつ2種の新規化合物について、分光学的手法と合成化学的手法を用いて構造解明に成功している。とくに Pseudodistomin 類の場合には、スペクトルデータだけから立体化学を特定するのは困難であり、合成による確認が必須であった。一般に、スペクトルデータのみで立体構造を議論するケースが少なくないが、これはしばしば立体化学の帰属の誤りにつながることになる。Pseudodistomin C の構造研究は、そのひとつの警鐘ともいえる。一方、Luteophanol A は、分子量が1200に及ぶポリケタイドであり、その構造

解析には最新の分離・分析法が駆使されており、複雑な天然有機化合物の構造解析法のひとつのモデルケースとして注目に値する。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・分析法の適用例の拡張、合成的手法による立体化学の解明、という点で天然物化学の分野で優れた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。