

学位論文題名

海洋産新規アセチレン化合物 Taurospingin A の構造研究
ならびに海洋産マクロリド Amphidinolide B の合成研究

学位論文内容の要旨

沖縄産海綿 *Hippospongia* sp. より単離した taurospingin A は、DNA ポリメラーゼ β および HIV 逆転写酵素に阻害作用を示す新規化合物である。Taurospingin A は、タウリン、トリヒドロキシ脂肪酸およびアセチレンカルボン酸から構成されるユニークな構造をもつ化合物である。この taurospingin A の立体化学を明らかにする目的で、3 個の不斉炭素を含むタウリンが結合した脂肪酸部分の立体異性体を光学活性体として合成し、その絶対立体配置が $3R, 7S, 9R$ であると決定した。一方、渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. より以前に当研究室で単離された amphidinolide B は、顕著な殺細胞活性を示す 26 員環マクロリドである。本研究では、未だ全絶対立体配置が明らかにされていない amphidinolide B 関連マクロリド (amphidinolide G, H, および L) の立体化学の解明と、これらの構造活性相関を目的として、amphidinolide B および関連化合物の合成を計画し、amphidinolide B の下半分に相当する C1-C13 セグメントおよび上半分に相当する C14-C26 セグメントの合成した。

1) Taurospingin A の構造研究

沖縄産海綿 *Hippospongia* sp. のメタノール抽出物の *n*-BuOH 可溶画分を、シリカゲルカラム、およびゲルろ過クロマトグラフィーにより精製し、新規化合物として taurospingin A (湿重量からの収率、0.02%) を単離した。Taurospingin A をジアゾメタン処理して得られたメチルエステル体について、各種二次元 NMR を測定し、詳細にデータ解析することにより、タウリンならびに 2 種の脂肪酸から構成される構造が導かれた。この際、数種の HMBC 法の組み合わせ (D-HMBC 法、gradient HMBC 法および HMBC 法) により、 ^1H - ^{13}C 遠隔相関に関する有効な情報が得られ、エステルとアミドの結合位置が特定できた。Taurospingin A のメタノリシスにより二種の生成物、すなわちアセチレンを含む不飽和脂肪酸メチルエステルおよびトリヒドロキシルアミドが得られ、それぞれのマススペクトルデータから、2 種の化合物のメチレン炭素数を明らかにした。以上の結果から、taurospingin A の平面構造を明らかにした。次に、C7, C9 位の 1,3-ジオール部分の相対立体配置は、トリヒドロキシルアミドよりアセトニド体を調製し、アセトニド部分の ^{13}C NMR の化学シフト値 (δ_c 19.9, 30.3, 98.4) から、Rychnovsky らの報告に基づき、*syn* 配置であると帰属した。さらに、トリヒドロキシルアミドアセトニド体に含まれる 3 個の不斉炭素の絶対立体配置を明らかにする目的で、二種のジアステレオマーを光学活性体として合成し、天然物から誘導した相当する化合物と ^1H および ^{13}C NMR スペクトルを比較することにより、taurospingin A の相対立体配置が $3S^*, 7R^*, 9S^*$ であることを明らかにした。合成した化合物の比旋光度の値 ($[\alpha]_D^{25} +0.65^\circ$) が小さいため、天然物から誘導したトリヒドロキシルアミドを (S)-MTPA エステル体へ導き、一方、合成した化合物を (R)- および (S)-MTPA エステル体へ誘導し、 ^1H NMR スペクトルデータを比較することにより、taurospingin A の絶対立体配置は $3R, 7S, 9R$ であると決定した。

2) Amphidinolide B の合成研究

(i) 逆合成計画

Amphidinolide B は 26 員環マクロリドであり、9 つの不斉炭素、エキソメチレンを含む S-シスジエン部分、およびアリールエポキシド部分が存在する。そこで、化学的に不安定であると考えられるアリールエポキシド部分は、マクロラクトン環を構築した後に導入することを計画した。絶対立体配置の異なる化合物の合成も考え、Sharpless の不斉エポキシ化および不斉ジヒドロキシル化反応を用いて、C1~C13 および C14~C26 セグメントを立体選択的に合成することにした。また、合成をより簡便に行うため、両セグメントともに (2S, 4S)-2,4-ペンタンジオールを出発物質として用いることにした。

(ii) C1~C13 セグメント（下半分）の合成

1,4-ブタンジオールを出発物質として、4 工程でアセチレン体 (C3~C7) を合成した。一方、(2S, 4S)-2,4-ペンタンジオールを出発物質として、Sharpless の不斉エポキシ化反応を用い、13 工程でアルデヒド体 (C8~C13) を合成した。両化合物をカップリングし、5 工程で C1~C13 セグメント（下半分）を合成した。

(iii) C14~C26 セグメント（上半分）の合成

3-メチル-3-ブテン-1-オールを出発物質として、Corey らの方法によりジオール体 (C15~C18) へ導き、7 工程でアルデヒド体 (C14~C18) を合成した。一方、(2S, 4S)-2,4-ペンタンジオールから、塩入らの方法によりニトリル体を合成し、Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応を用い、9 工程でケトン体 (C19~C26) を合成した。最後に、ケトン体 (C19~C26) とアルデヒド体 (C14~C18) のアルドール反応について検討した。その結果、塩基として KHMDS を用いたとき、可能な 2 種のアルドール付加体のうち、望みとする一方のジアステレオマーを優先して得られることがわかった。以上により C14~C26 セグメント（上半分）の合成が完了した。

3) まとめ

Taurospongina A の構造研究については、沖縄産海綿 *Hippospongia* sp. よりタウリン、トリヒドロキシル脂肪酸およびアセチレンカルボン酸から構成されるユニークな構造をもつ taurospongina A を単離し、平面構造は天然物の誘導化反応と各種二次元 NMR スペクトルデータの詳細な解析の組み合わせにより明らかにした。さらに天然物から誘導した化合物の可能な 2 種のジアステレオマーを合成し、スペクトルデータの比較により、taurospongina A の全絶対立体配置が 3*R*, 7*S*, 9*R*であることを明らかにした。

一方、amphidinolide B の合成研究については、Sharpless の不斉エポキシ化およびジヒドロキシル化反応を用い、共通の出発物質 ((2S, 4S)-2,4-ペンタンジオール) から立体選択的に、amphidinolide B の下半分および上半分を合成した。上半分の合成では、アルドール反応の条件検討を行い、KHMDS を用いたとき、望みとする一方のジアステレオマーが優先して得られるという知見を得た。今後、C1~C13 および C14~C26 セグメントをカップリングすることにより、amphidinolide B の全合成が達成できると考えられる。

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	助教授	中島 誠
副査	助教授	森田 博史

学位論文題名

海洋産新規アセチレン化合物 Taurospingin A の構造研究 ならびに海洋産マクロリド Amphidinolide B の合成研究

海洋生物からは、特異な化学構造をもつ多種多様な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、特異な化学構造と生物活性をもつ天然有機化合物の構造解析を行う目的で、1) 海綿 *Hippospongia* sp. より単離した新規アセチレン化合物 Taurospingin A について部分合成による立体化学の解明、2) 渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. 由来のマクロリド Amphidinolide B の全合成をめざしたセグメントの合成、を行った。

1) Taurospingin A の構造研究

海綿 *Hippospongia* sp. より、タウリン、トリヒドロキシル脂肪酸、およびアセチレンカルボン酸から構成されるユニークな構造をもつ Taurospingin A を単離し、誘導反応と各種二次元NMRデータの詳細な解析により平面構造を明らかにした。さらに、3個の不斉炭素を含むトリヒドロキシル脂肪酸部分について、可能な2種のジアステレオマーを合成し、対応する天然物とのスペクトルデータの比較により、Taurospingin A の絶対立体配置を明らかにした。

2) Amphidinolide Bの合成研究

Amphidinolide Bは、9つの不斉炭素、エキソメチレンを含むS-シスジエン部分、およびアリアルエポキシド部分を含む26員環マクロリドである。Sharplessの不斉エポキシ化およびジヒドロキシル化反応を用い、共通の発物質（(2S,4S)-2,4-ペンタンジオール）から立体選択的に、Amphidinolide Bの下半分および上半分を合成することに成功した。上半分の合成では、アルドール反応の条件検討を行い、KHMDsを用いたとき、望みとする一方のジアステレオマーが優先して得られるという知見を得た。現在、両セグメントをカップリングすることにより、Amphidinolide Bの全合成に向けて検討中である。

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種の化合物について、Taurospongin Aの場合は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、Amphidinolide Bの場合は全合成の足がかりとなる分子の上半分と下半分の合成に成功している。とくに、Taurospongin Aについては、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。また、この化合物は、DNAポリメラーゼβとHIV逆転写酵素を特異的に阻害する興味のある活性が見い出されている。一方、Amphidinolide Bについては、多くの合成化学者が全合成に挑戦しているが未だに達成されておらず、全合成が難しい天然物のひとつである。興味深い生物活性を示す関連マクロリドの立体化学を合成化学的に明らかにするためにも、立体化学が解明されているAmphidinolide Bの合成法を確立することは重要である。本研究では全分子の両半分の合成に成功しており、全合成の大きな足がかりを築いたものと言える。本研究は、新しい天然有機化合物の発見、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られたものといえる。本研究成果は、既に国際学術誌に発表もしくは受理されており、博士（薬学）の学位を受けるに値する業績と判断された。