

学位論文題名

Amphidinolide J, K および Theonezolid A の 構造に関する研究

学位論文内容の要旨

本研究では、海洋生物に共生する微生物の2次代謝産物とくにマクロリド化合物について、2次元NMRを中心とした最新のスペクトル手法および合成化学的方法を用いて、その立体化学を含めた構造決定を行う目的で研究を行った。

沖縄産ヒラムシ *Amphiscolops* sp. に共生する渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. Y-5株を実験室で大量培養し、培養液3300Lから得られた培養藻体のメタノール/トルエン(3:1)抽出物をトルエンと1Mの食塩水で分配した。殺細胞活性の認められたトルエン層をシリカゲルカラム、逆相HPLCで繰り返し精製することにより、新規化合物として15員環マクロリド Amphidinolide J (1, 単離収率0.006%, 湿重量)ならびに19員環マクロリド Amphidinolide K (2, 0.00003%, 湿重量)を単離した。

Amphidinolide J は光学活性な無色の油状物質で、高分解能FABMSにより分子式 $C_{24}H_{38}O_4$ を有することが明らかとなった。 1H , ^{13}C -NMR および2次元NMRスペクトルの結果を詳細に解析することにより、15員環ラクトン構造を有する1の平面構造が明らかとなった。この推定構造を確認するために1の還元的オゾン分解を行った結果、1のC-1~C-7, C-8~C-11, C-12~C-16に相当する3個のフラグメントおよび部分的に分解したフラグメントが得られ、この結果から1の平面構造を確定した。

1は、これまで単離されたAmphidinolide 類の中で収量の最も多い成分であることから結晶化を試みたが、X線解析可能な結晶が得られなかった。したがって、1の立体化学の決定を、オゾン分解のフラグメントを利用した合成的手法によって行った。C-1~C-7フラグメントについては2種の異性体、C-8~C-11フラグメントについても2種の異性体、C-12~C-16フラグメントについては4種の異性体をそれぞれ光学活性体として合成した。得られた各フラグメントについて、比旋光度、 1H -NMR, FABMSを天然物由来のフラグメ

ントと注意深く比較検討した結果、1に含まれる6個の不斉炭素の絶対立体配置を3R, 9R, 10R, 13R, 14R, 15Rと決定した。

Amphidinolide K (2) はその単離収量が0.3 mgと微量成分であったが、600MHzのNMR等を用いた構造解析によって、その化学構造を明らかにした。2は光学活性な無色の油状物質で、IRからは水酸基・カルボニル基、UVからジエンの存在がそれぞれ推定された。¹H-NMR, ¹³C-NMR(72000回積算)のほか、COSY, HSQC, HMBC等の2次元スペクトルを詳細に解析することにより、全ての¹H, ¹³Cのシグナルを帰属することができ、2は新規炭素骨格を有する19員環マクロリドであることが明らかとなった。さらにNOESYで観察されたクロスピークおよび¹H-¹H間の結合定数を解析することにより、テトラヒドロフラン環、エポキシド部分など一部の相対立体化学についても推定した。

Theonezolid A (3) は、沖縄産海綿*Theonella* sp. から単離された37員環マクロリドで、海綿に共生する微生物によって産生されていると考えられる化合物である。平面構造および末端のC75位の立体化学は、既に近藤らにより決定されているが、残る22個の不斉炭素の立体化学は未決定である。3は非結晶性化合物であるため、本研究では3の立体化学研究の一環として、3のオゾン分解により得られたC4~C17フラグメントについて可能な立体異性体の合成を計画した。この部分には4個の不斉炭素が含まれており、計16個の異性体が存在するが、モデル化合物による検討の結果、2つの1,3-ジオールはともにsyn配置であることが判明し、候補化合物を2種類に絞り込むことができた。それぞれの合成はD-リンゴ酸およびL-リンゴ酸を出発原料とし、Grignard反応、還元的オゾン酸化、O-メチル化などによりホスホニウム塩2種を合成した。一方、L-リンゴ酸を出発原料とし、Wittig反応、接触還元、ジオール保護等によってアルデヒド体を調製した。得られた各ホスホニウム塩とアルデヒド体とをWittig反応によりカップリングさせ、アミド化、アセチル化などを経て、目的の可能な立体異性体2種の合成を行った。

合成した立体異性体2種と天然物由来のC4~C17フラグメントについて、¹Hおよび¹³C-NMRならびにHPLCを詳細に比較検討し、天然物の相対立体配置を決定した。更に合成品の比旋光度の符号と値が、天然物由来フラグメントと一致したため、3のC4~C17フラグメントに含まれる4個の不斉炭素の絶対立体配置を8S, 10R, 14S, 16Sと決定した。

以上、本研究において、海洋生物の共生微生物が産生するマクロリド化合物3種について構造研究を行い、Amphidinolide Jは絶対立体配置を含めたその全化学構造を、Amphidinolide Kは微量ながらその平面構造と一部の相対立体配置を、Theonezolid AはC4-C17フラグメントに含まれる4個の不斉炭素の絶対立体配置を、それぞれ明らかにすることができた。

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	助教授	中 島 誠
副 査	助教授	森 田 博 史

学 位 論 文 題 名

Amphidinolide J, K および Theonezolid A の 構造に関する研究

海洋共生微生物からは、特異な化学構造や生物活性をもつ二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海洋共生微生物由来のマクロリド化合物の構造解析を行う目的で、1) 渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. より単離した新規15員環マクロリド化合物 Amphidinolide J について部分合成による立体化学の解明、2) 同渦鞭毛藻より単離した新規19員環マクロリド化合物 Amphidinolide K についてスペクトルデータに基づいた構造解析、3) 海綿 *Theonella* sp. より単離された新規37員環マクロリド化合物 Theonezolid A について部分合成によるC4-C17部分の立体化学の解明、を行った。

1) Amphidinolide J の構造研究

渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. より新規15員環マクロリド化合物 Amphidinolide J を単離し、各種2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、オゾン分解により得られた3個のフラグメントの立体異性体を合成し、対応する天然物とのスペクトルデータを比較することにより、Amphidinolide J に含まれる6個の不斉炭素の絶対立体配置をすべて明らかにした。

2) Amphidinolide K の構造研究

渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. より新規19員環マクロリド化合物 Amphidinolide K を単離し、各種 2 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。また、NOESY データおよび ^1H - ^1H カップリングに基づいて立体化学の一部を推定した。

3) Theonezolid A の C4-C17 フラグメントの立体化学

海綿 *Theonella* sp. より単離された37員環マクロリド化合物 Theonezolid A のオゾン分解により得られた C4-C17 フラグメントについて、モデル化合物の合成とスペクトルデータの比較により相対立体配置を推定し、さらに可能な 2 つのジアステレオマーを合成することにより、このフラグメントに含まれる 4 個の不斉炭素の絶対立体配置を解明した。

以上本研究では、渦鞭毛藻より単離した 2 種のマクロリド化合物について、Amphidinolide J の場合は分光学的手法と合成化学的手法を用いて立体化学を含む構造解明に成功し、Amphidinolide K の場合は分光学的手法により一部の立体化学を含めた構造を帰属している。とくに Amphidinolide J に関する研究は、3 つのセグメントの可能な立体異性体をすべて合成し、限られた量の天然物の分解生成物と比較するという、極めてチャレンジングな仕事を、忍耐力と緻密な実験で目的を達成している。また、Amphidinolide K は、天然物の量が 0.3 mg という極めて少量にも関わらず、2 次元 NMR を中心としたスペクトルデータを詳細に検討し構造を帰属している。一方、海綿より単離されている Theonezolid A については、オゾン分解により得られるフラグメントの可能な立体異性体 16 個のうち、モデル化合物の結果から必要不可欠な 2 個のみを合成して立体化学の解明に成功している。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あげたものといえる。本研究成果は、既に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。