

学位論文題名

Amphidinolide C および E の立体化学に関する研究

学位論文内容の要旨

渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. 由来マクロリド Amphidinolide C (1) および Amphidinolide E (2) の絶対立体配置を分光学的手法と化学的手法の組み合わせにより、いずれも数mgと限られた量で帰属した。

第1章 Amphidinolide C (1) および E (2) の分離・精製

1 および 2 の生産株である、渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. (Y-5株) を1% ES を含む海水培地を用い培養した。得られた藻体 360g のメタノール/トルエン抽出物から、液液分配および各種クロマトグラフィーにより、1 (4.6mg) および 2 (3.3mg) を単離した。一方、新たに見出した 1 の生産株 *Amphidinium* sp. (Y-71株) の培養藻体 600g より、同様の方法により 1 (7.1mg) を単離した。

第2章 Amphidinolide C (1) の立体化学に関する研究

Amphidinolide C (1) は、2つのテトラヒドロフラン環、*S-cis* ジエン、2つのケトン基、および、共役ジエンを持った側鎖を有する、25員環マクロリドである。1には、12個の不斉炭素が存在する。すなわち、2つのテトラヒドロフラン環を形成する C-3、C-6、C-20、C-23 位の4つのオキシメチン炭素、テトラヒドロフラン環上に存在し分岐メチル基を持つ C-4 位、C-7、C-8 位ジオール、分岐メチル基を持つ C-12 位と、それに隣接する2級水酸基を持つ C-13 位、2つのケトンに挟まれた分岐メチル基を持つ C-16 位、エステル結合した C-24 位オキシメチン、側鎖上に存在する2級水酸基を持つ C-29 位の合計 12 個である。これまでに、2つのテトラヒドロフラン環および C-7、C-8 位ジオールの相対立体配置がわかっていた。

以上の知見をもとに、*J*-based configuration analysis法と改良 Mosher法の組み合わせにより、C-7、C-8、C-12、C-13、C-20、C-23、C-24、C-29位の絶対立体配置を、それぞれ、*R*、*R*、*R*、*S*、*R*、*R*、*R*、*S* 配置と帰属した。

また、*erythro*-glycolに対する改良Mosher法の適用と、分子内に複数のMTPA基が存在する場合の解釈について検討するため、C-7,C-8位ジオールおよびC-20~C-24位の絶対立体配置を合成化学的手法によっても確認した。

一方、1の分解により得た、C-1~C-7位およびC-16~C-18位セグメントのMTPAエステル体の<sup>1</sup>H NMRスペクトルを、合成あるいは購入して得た絶対立体配置既知のセグメントのMTPAエステル体のものと比較し、C-3、C-4、C-6、C-16位の絶対立体配置を、それぞれ*S*、*R*、*R*、*S*配置と決定した。C-16位を含むセグメントの切り出しには、Baeyer-Villiger 酸化を用いた方法が有効であった。

### 第3章 Amphidinolide E (2) の立体化学に関する研究

Amphidinolide E (2) は、共役ジエン、テトラヒドロフラン環、および炭素鎖長 8 の側鎖を持つ、19 員環のマクロリドである。2 には、8 個の不斉炭素が存在する。すなわち、エステルカルボニル基の $\alpha$ 位に位置し分岐メチル基を持つ C-2 位、C-7,C-8 位ジオール部分、テトラヒドロフラン環を形成する C-13 および C-16 位、2 級水酸基を持つ C-17 位、エステル結合した C-18 位オキシメチン、分岐メチル基を持つ C-19 位の 8 炭素である。これまで、立体化学については不確定のままであった。

C-13、C16、C-17、C-18、C-19位の絶対立体配置は、*J*-based configuration analysis法と改良Mosher法の組み合わせにより、それぞれ*S*、*S*、*R*、*R*配置と帰属した。C-13およびC-16位の絶対立体配置は、合成化学的手法によっても確認した。

一方、C-7,C-8位ジオールの絶対立体配置は、ジベンゾエート則から、いずれも*R*配置と帰属した。その際、ジエンとの相互作用を避けるため、導入する発色団として*p*-methoxycinnamoyl 基が有効であった。

C-2 位の絶対立体配置は、1 級アルコールに隣接する分岐メチル基の絶対立体配置解析法により、*R*配置と帰属した。また、類似の方法論が、テトラヒドロフラン環の絶対立体配置の帰属に対しても適用できる可能性を見いだした。

# 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 | 助教授 | 中島 | 誠  |
| 副査 | 助教授 | 津田 | 正史 |

## 学位論文題名

### Amphidinolide C および E の立体化学に関する研究

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、特異な化学構造をもつ渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. 由来のマクロリド化合物のうち、立体化学が未解明な 25 員環マクロリド化合物 Amphidinolide C、および 19 員環マクロリド化合物 Amphidinolide E について、NMR を中心とした分光学的手法と、フラグメントの合成による化学的手法を組み合わせることにより、両化合物の絶対立体配置を明らかにした。

#### 1) Amphidinolide C の立体化学

渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. より単離した 25 員環マクロリド化合物 Amphidinolide C について、J-based configuration analysis 法と改良 Mosher 法の組み合わせにより、8 個の不斉炭素の立体化学を帰属した。さらに、Amphidinolide C の酸化分解によって得られるフラグメントを化学合成し、両者の MTPA エステル体の NMR を比較することにより、分子内に存在する 12 個の不斉炭素の絶対立体配置を決定した。

#### 2) Amphidinolide E の立体化学

渦鞭毛藻 *Amphidinium* sp. より単離した 19 員環マクロリド化合物

Amphidinolide E について、J-based configuration analysis 法と改良 Mosher 法により、4 個の不斉炭素の立体化学を帰属した。さらに、Amphidinolide E の酸化分解によって得られるフラグメントを化学合成し、両者の MTPA エステル体を比較することにより、分子内に存在する 8 個の不斉炭素の絶対立体配置を決定した。

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 Amphidinolide C と E について、分光学的手法と合成化学的手法を組み合わせることにより、分子内に存在するすべての不斉炭素の絶対立体化学の決定に成功している。いずれのマクロリド化合物の場合も、数 mg という限られた量の天然物を用いて、分解反応生成物の分離とその化学合成を行い、両者の誘導体の NMR データ等を詳細に比較するという、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、通常の方法では困難と考えられる部位の立体化学の解析を、Baeyer-Villiger 反応の導入により見事に達成している。

本研究では、微量天然有機化合物の立体化学の解明に、従来の NMR を用いる分光学的手法に加えて、合成化学的手法を取り入れることの有用性を示した点で、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、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。