

学位論文題名

海綿由来37員環マクロリド Theonezolid 類の

立体化学に関する研究

学位論文内容の要旨

はじめに

近年の機器分析法の進歩にも関わらず天然有機化合物の構造決定において、立体化学をいかにして帰属するかは依然として重要な課題である。

Theonezolid A~C (1~3)は、沖縄県伊江島で採取した海綿 *Theonella* sp.より単離した2個の脂肪酸炭素鎖がアミドを介して結合した37員環マクロリドで、テトラヒドロピラン環、オキサゾール環、チアゾール環、硫酸基、アミノ基、1,3-ジオール、1,3,5-トリオールなど種々の官能基をもち、分子内に23個の不斉炭素が存在する。また、ウサギ血小板の形態変化を低濃度で惹起するユニークな生物活性を有する化合物である。立体化学に関するこれまでの研究において、1の分解フラグメントのスペクトルデータを合成標品と比較することにより8*S*、10*R*、14*S*、16*S*、75*R*であると帰属され、1~3の分解フラグメントのスペクトルデータをそれぞれ比較することにより、1~3は同一の絶対立体配置が明らかとされている。また、側鎖テトラヒドロピラン環部 C59 / C63 の相対立体配置が ROESY 相関の解析によって *syn* であると帰属されている。

そこで本研究では残る18個の不斉炭素の立体化学を明らかにするために以下のように計画した。1) 最新のNMR測定法を駆使することにより¹H、¹³C NMRシグナルの詳細な帰属を行う。2) 未解明な18個の不斉炭素を3個の部分構造に分割し、各部分構造のコンホメーションを解析することにより、部分相対立体配置を帰属する。3) 個々の部分相対配置に含まれるヒドロキシル基を足がかりに絶対立体配置を帰属し、全絶対立体配置を帰属する。以上の計画に従って解析した結果について順次述べる。

¹H、¹³C NMRシグナルの帰属

NMRの測定には2を用い、測定溶媒を種々検討した結果メチレン領域が比較的分離している重メタノールを用いて解析を行うのが最も良いと判断した。¹H、¹³C NMRシグナルの帰属にはメチンあるいはメチレンを選択するediting測定を駆使することにより、すべての¹H、¹³C NMRシグナルを帰属することができた。

相対立体配置の解析

1~3の未解明な不斉炭素を含む部分をC16~C24部分、C33~C36部分、C44~C63部分の3つの部分構造に分けて解析を行った。まず、C16~C24部分については、OMe-38とMe-39のオレフィンに対する空間配置を解析することにより、C16 / C19 *syn*と帰属した。C19 / C22の関係は2のC20およびC21のメチレンプロトンがそれぞれ非常に近い¹H化学シフト値であったために、C19-C20、C20-C21、C21-C22の炭

素-炭素結合を解析することが困難であった。そこで、1 のオゾン分解フラグメント B の C-19-C-20、C-20-C-21、C-21-C-22 の各炭素-炭素結合の回転角を解析することにより C19 / C22 *anti* であると帰属した。さらに 3 のテトラキシアセトニド体 2 種 (4, 5) を調製し 4 の C22 / C24 アセトニド部分に Rychnovsky の方法を適用することにより、C22 / C24 の関係を *syn* であると帰属した。C16 との相対関係から C19、C22、C24 の絶対立体配置を *S*、*R*、*S* 配置であると帰属した。C33 ~ C36 部分については *J*-based configuration analysis (JBCA 法) を適用した。 $^3J_{\text{H,H}}$ と CH-sel. E-HETLOC および PS-HMBC から得られた遠隔 $J_{\text{C,H}}$ から、C33 / C34、C34 / C35、C35 / C36 の関係は全て *threo* であると帰属した。C44 ~ C63 部分は、C44 / C45 の関係を JBCA 法により *threo* と帰属し、C60 はピラン環部のコンホメーション解析によって C59 / C60 *syn* と帰属した。C57 / C59 の関係は C57-C58 および C58-C59 の回転角を ^1H デカップリング差スペクトルによって求めた $^3J_{\text{H,H}}$ と遠隔 $J_{\text{C,H}}$ の組み合わせにより JBCA 法を適用することにより解析した結果、*syn* と帰属した。1, 3, 5-トリオール部 (C45 ~ C49、C53 ~ C57) は、4 および 5 に Rychnovsky の方法を適用することにより C45 / C47 / C49 *anti* / *anti*、C55 / C57 *syn* であると帰属した。C53 / C55 の関係は ^{13}C 化学シフト値を Kishi らの報告する Universal NMR Database と比較することにより *anti* と帰属した。

絶対立体配置の解析

4 のペンタキス(*S*)-および(*R*)-MTPA エステル体を調製し、 ^1H - ^1H COSY、TOCSY スペクトルによって帰属することのできた ^1H 化学シフト値を基に改良 Mosher 法を適用することにより C28、C49、C53 の絶対立体配置をそれぞれ *S*、*S*、*R* 配置と帰属した。C49 および C53 との相対関係から C-44、C-45、C-47、C-55、C-57、C-59、C-60、C-63 の絶対立体配置をそれぞれ *R*、*S*、*R*、*S*、*S*、*S*、*S*、*S* 配置と帰属した。

まとめ

1 ~ 3 の 23 個の不斉炭素のうち、未解明であった 18 個の不斉炭素の立体化学を明らかにする目的で研究を行った。NMR を中心としたスペクトルデータの解析を行うことにより、立体化学が未解明だった 18 個の不斉炭素のうち、14 個の不斉炭素の絶対立体配置と残る 4 個の不斉炭素の相対立体配置を帰属した。

考察

サンプル量の限られている天然物の立体化学を議論する上で、誘導化、分解反応は最小限に抑えることが求められる。Theonezolid 類のような多彩な官能基と多くの飽和炭素を含む大環状マクロリドの立体化学を天然物の分解反応を行うことなく議論している例は極めて少ない。本研究で用いた最新の NMR 測定法と立体化学解析の方法は他の大環状マクロリドの立体化学解析に応用することが可能であると考えられる。

相対立体配置のみを帰属した C33 ~ C36 部分に関しては、エステル結合を切断後、改良 Mosher 法を適用することにより C36 の絶対立体配置を帰属し、その相対関係から帰属可能と考えられる。

Theonezolid 類の立体化学がほぼ明らかにされたことから、全合成研究の対象となり、生物活性ではウサギ血小板の形態変化を低濃度で惹起する作用があることから、今後の生化学的研究への発展が期待される。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 淳 一
副 査 教 授 佐 藤 美 洋
副 査 助 教 授 齋 藤 望
副 査 教 授 津 田 正 史 (高知大学)

学位論文題名

海綿由来37員環マクロリド Theonezolid 類の 立体化学に関する研究

近年、機器分析法の進歩にもかかわらず天然有機化合物の構造決定において、立体化学をいかにして帰属するかは依然として重要な課題である。

Theonezolid A ~ C は、海綿 *Theonella* sp.より単離された37員環マクロリドで2個の脂肪酸炭素鎖がアミドを介して結合し、テトラヒドロピラン環、オキサゾール環、チアゾール環、硫酸基、アミノ基、1, 3-ジオール、1, 3, 5-トリオールなど種々の官能基をもち、分子内に23個の不斉炭素が存在する。また、ウサギ血小板の形態変化を低濃度で惹起するユニークな生物活性を有する化合物である。立体化学に関するこれまでの研究において、5個の不斉炭素の絶対立体配置が明らかとされている。

本研究では残る18個の不斉炭素の立体化学を明らかにするために、1) 最新のNMR測定法により¹H、¹³C NMRシグナルの詳細な帰属を行う、2) 未解明な18個の不斉炭素を3個の部分構造に分割し、各部分構造のコンホメーションを解析することにより、部分相対立体配置を帰属する、3) 個々の部分相対配置に含まれるヒドロキシル基を足がかりに絶対立体配置を帰属し、全絶対立体配置を帰属する、という計画に従って立体化学の解析を行ったものである。

相対立体配置の解析

未解明な不斉炭素を含む部分を、C16 ~ C24、C33 ~ C36、C44 ~ C63の3つの部分構造に分けて解析を行った結果、C16 ~ C24部分については、オレフィンに対する空間配置を解析することによりC16 / C19 *syn*と帰属し、炭素-炭素結合の回転角を解析することによりC19 / C22 *anti*であると帰属し、テトラキシアセトニド体のC22 / C24アセトニド部分にRychnovskyの方法を適用することによりC22 / C24の関係を*syn*であると帰属し、C16との相対関係からC19、C22、C24の絶対立体配

置を*S*、*R*、*S*配置であると帰属している。

C33 ~ C36部分については、*J*-based configurational analysis (JBCA法) を適用し、C33 / C34、C34 / C35、C35 / C36の関係は全て*threo*であると帰属している。

C44 ~ C63部分は、C44 / C45の関係をJBCA法により*threo*と帰属し、C60はピラン環部のコンホメーション解析によってC59 / C60 *syn*と帰属し、C57 / C59の関係は、JBCA法を適用することにより*syn*と帰属している。1, 3, 5-トリオール部分 (C45 ~ C49、C53 ~ C57) は、Rychnovskyの方法を適用することによりC45 / C47 / C49 *anti / anti*、C55 / C57 *syn*であると帰属し、C53 / C55の関係は、KishiらのUniversal NMR Databaseと比較することにより*anti*と帰属している。

絶対立体配置の解析

ペンタキス(*S*)-および(*R*)-MTPAエステル体を調製し、改良Mosher法を適用することによりC28、C49、C53の絶対立体配置をそれぞれ*S*、*S*、*R*配置と帰属し、C49およびC53との相対関係からC-44、C-45、C-47、C-55、C-57、C-59、C-60、C-63の絶対立体配置をそれぞれ*R*、*S*、*R*、*S*、*S*、*S*、*S*配置と帰属している。

以上の結果より、Theonezolidの23個の不斉炭素のうち、立体化学が未解明だった18個の不斉炭素のうち、14個の不斉炭素の絶対立体配置および4個の不斉炭素の相対立体配置を帰属することに成功した。

本研究では、天然物の分解反応を行うことなく、最新のNMR測定法と立体化学解析法を組み合わせることにより、多くの不斉炭素をもつ大環状マクロリドの立体化学を明らかにしている。本研究で用いられたNMRによる立体化学の解析法は、他の複雑な構造をもつ天然物の立体化学の解析にも応用できる方法論である。以上のように本研究は、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、博士(薬学)の学位を受けるに値する業績と判断される。