



Title	海綿由来のキノリチジン型大環状アルカロイドの化学構造と光学活性
Author(s)	川添, 和義
Citation	大阪大学, 1992, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3087918
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

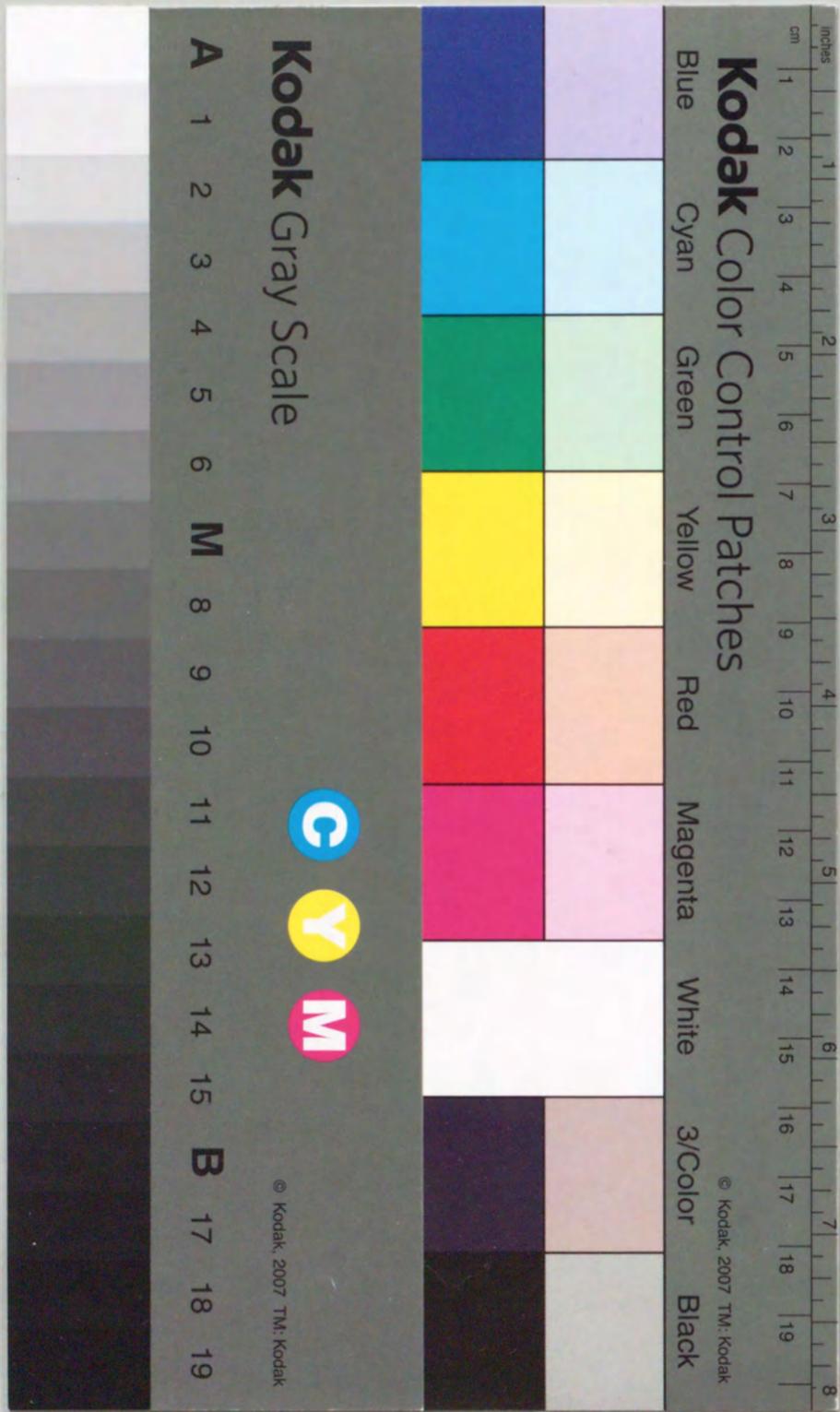
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

海綿由来のキノリチジン型大環状
アルカロイドの化学構造と光学活性

1992年

川添 和義



①

海綿由来のキノリチジン型大環状
アルカロイドの化学構造と光学活性

1992年

川添 和義

目次

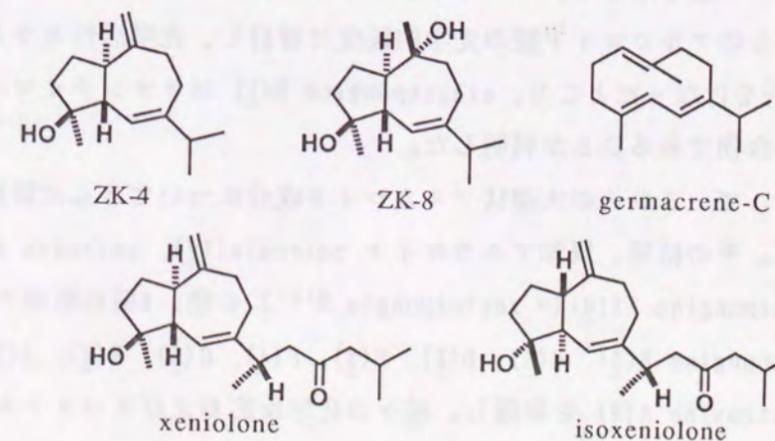
緒論	1
本論	
第一章 アルカロイド類の分離精製	5
第二章 Araguspongine 類の化学構造	
第一節 Araguspongine D(1) の相対構造	7
第二節 Araguspongine F(4), G(5), H(6) および J(7) の相対構造	9
第三節 Araguspongine D(1), F(4), G(5), H(6) および J(7) の絶対構造	14
第四節 Araguspongine B(2) および E(3) の相対構造	17
第五節 Araguspongine B(2) および E(3) の絶対構造	20
第六節 Araguspongine C(8) および A(10) の化学構造	24
第三章 Petrosin(12) および petrosin A(11) の同定	28
第四章 Aragupetrosine A(9) の化学構造	
第一節 Aragupetrosine A(9) の相対構造	31
第二節 Aragupetrosine A(9) の絶対構造	32
第五章 大環状アルカロイド類の生物活性と 生合成についての考察	
第一節 Araguspongine 類、petrosin 類および aragupetrosine A の生物活性	34
第二節 キノリチジン型大環状アルカロイドの 生合成についての考察	37

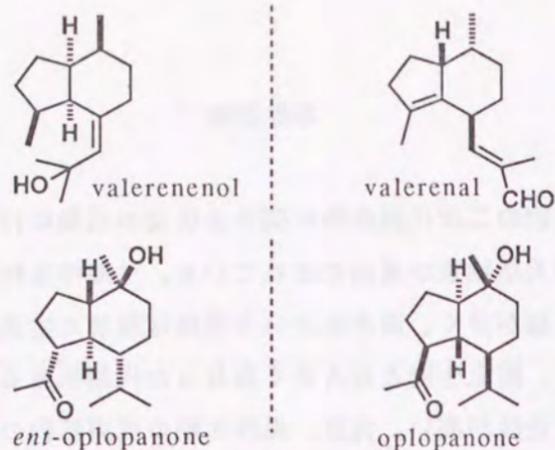
結論	4 0
謝辞	4 1
実験の部	4 2
第一章	4 3
第二章	
第一節	5 3
第三節	5 4
第四節	5 6
第五節	5 7
第六節	6 2
第三章	6 4
第四章	
第二節	6 7
第五章	
第一節	7 1
参考文献	7 2

緒 論

近年、海洋生物の二次代謝産物に関する研究が活発に行なわれ、これまでも数多くの新規天然物質が見出だされている。¹⁾ 海洋生物は、50万種に及ぶと言われるほど種類が多く、海水中という特殊な環境に生息し適応するため、その進化の過程で、陸上生物とは大きく異なった代謝系あるいは生体防御系を発達させている可能性が高い。実際、海洋生物の代謝産物の中には、新規で特異な化学構造を有し多彩な生物活性を示す化合物が多く、新しい医薬素材の宝庫として注目を集めている。

海洋生物由来の天然物質には、化学構造が特異であるばかりでなく、絶対配置にかかわりのある旋光性などの光学的性質において、大変興味深い化合物のあることが知られている。著者の研究室においても、これまでに色々な種類の海洋生物から、数多くの生物活性物質や特異な化学構造を有する化合物が単離、構造決定されているが、²⁾ それらの中にも、光学的性質において注目すべき化合物がある。例えば、*Xenia* 属八放サンゴから単離されたセスキテルペン ZK-4 および ZK-8 は、それぞれラセミ体として得られているが、同時に単離される germacrene-C からも容易に二次的に生成する。³⁾ また、近縁の *Xenia* 属八放サンゴから xeniolone および isoxeniolone 等のジテルペン類が単離されているが、⁴⁾ これらのヒドロアズレン型母核部分は鏡像異性の関係にあり、ジアステレオマーとして単離されている。一方、別種の *Xenia* 属八放サンゴ





から単離されたセスキテルペン類 (e.g. valerenenol)⁵⁾ は、陸生のオミナエシ科植物 *Valeriana officinalis* から得られているセスキテルペン valerenal⁶⁾ と鏡像異性の炭素骨格を有している。さらに、*Nephthea* 属八放サンゴから単離されたセスキテルペン *ent-oplopanone*⁷⁾ は、やはり陸生植物であるウコギ科のハリブキ *Oplopanax japonicus* から得られている *oplopanone*⁸⁾ のエナンチオマーそのものである。

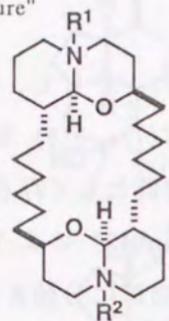
著者は、沖縄県新城島のサンゴ礁で採集した海綿 *Xestospongia* sp. の産生成分の検索を行ない、天然には非常に珍しい2個の 1-oxaquinolizidine 環が2本のポリメチレン鎖で連結された大環状アルカロイド類を単離した。⁹⁾ そして、主成分の1つ araguspongine D(1) は、先にオーストラリア産海綿 *Xestospongia exigua* から血管拡張作用物質として単離され、その相対構造が明らかにされている xestospongin A¹⁰⁾ と比旋光度を除きその種々のスペクトルデータがよい一致を示した。しかしながら、その比旋光度の値がかなり異なるので、これらのアルカロイド類の光学純度に着目し、光学活性カラムを用いた HPLC 分析を行なったところ、araguspongine D(1) はエナンチオマーの比率の異なる混合物であることが判明した。

著者はそこで、これらの大環状アルカロイド成分についてさらに詳細な検討を行なった。その結果、既知アルカロイド petrosin(12), petrosin A(11) および araguspongine A(10) (= xestospongin D¹⁰⁾) の他、9種の新規アルカロイド araguspongine B(2), C(8), D(1), E(3), F(4), G(5), H(6), J(7) および araguspetrosine A(9) を単離し、種々の化学反応およびスペクトルデータ

の解析によりそれらの絶対立体構造を明らかにした。そして、これらのアルカロイド類は、araguspongine F(4), G(5), H(6), J(7), C(8) および araguspetrosine A(9) のように、光学的に単一な化合物群として存在するものと、araguspongine B(2), D(1), E(3) および petrosin(12) のように、エナンチオマーの比率の異なる混合物として存在する化合物群に分類されることが明らかになった。

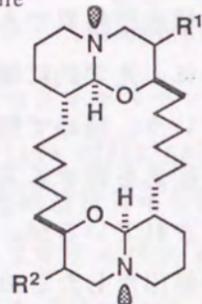
ここに得られた大環状アルカロイド類は、化学構造が特異であるばかりではなく、同一生物から単離された化合物群であるのに、光学的に単一な化合物と比率の異なるエナンチオマー混合物が共存するという、極めて特徴のある光学的性質の化合物群である。これまで一般に、不斉炭素を有する天然物質の化学構造研究において、その絶対配置の検討はよくなされているが、その光学純度についてはあまり注意が払われていない。著者が見出したこのような事実は、旋光性を示す天然物質であっても光学的に単一な化合物とは限らず、比率の異なるエナンチオマーが混在している可能性を示すもので、天然物質の絶対構造を検討する場合に、その光学純度も考慮する必要性のあることを示唆しているものと考えられる。

"enantiomeric mixture"

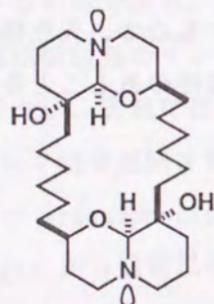


	R ¹	R ²
araguspongine D (1) [(+)-D = xestospongine A]	⊖	⊖
araguspongine B (2)	○	○
araguspongine E (3)	○	⊖

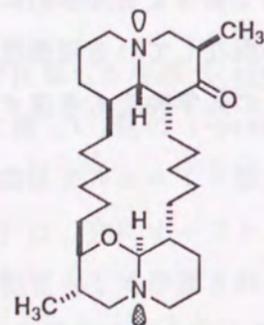
"optically pure"



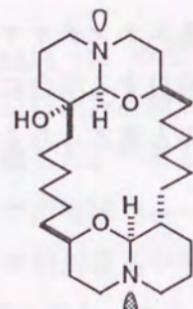
	R ¹	R ²
araguspongine F (4)	α-CH ₃	H
araguspongine G (5)	β-CH ₃	H
araguspongine H (6)	β-CH ₃	α-CH ₃
araguspongine J (7)	β-CH ₃	β-CH ₃



araguspongine C (8)

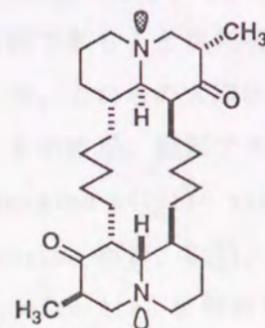


aragupetrosine A (9)



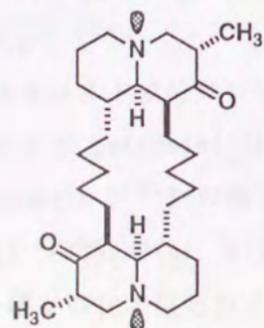
araguspongine A (10)
[= xestospongine D]

"mesomeric"



petrosin A (11)

"enantiomeric mixture"



petrosin (12)

本論

第一章 アルカロイド類の分離精製

本研究に用いた海綿 *Xestospongia* sp. は、1985年7月沖縄県新城島の水深約 10 m のサンゴ礁域で採集したものである。凍結保存した海綿 4 kg を細かく切断した後、Chart 1 に示すように、アセトンで冷浸し、得られたアセトンエキスを酢酸エチル-水で分配して、酢酸エチル可溶画分 I (30g) と水溶性画分を得た。水溶性画分はさらに *n*-ブタノールで分配し、*n*-ブタノール画分 (75g) を得た。それぞれの抽出画分を薄層クロマトグラフィー (以下、TLC) で分析したところ、酢酸エチル可溶画分 I および *n*-ブタノール画分にアルカロイドと考えられる Dragendorff 試薬陽性の成分が多数含まれていることが判明した。そこで、これらのアルカロイド成分を分離する目的で、液性を変化させて溶媒分配による精製を行ない、アルカロイド成分を含む酢酸エチルエキス III および V を得、それぞれをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (以下、カラムクロマト)、高速液体クロマトグラフィー (以下、HPLC)、アルミナプレートを用いる薄層分離などで繰り返し精製した。その結果、酢酸エチルエキス V からは araguspongine A (10), B (2), C (8), D (1), E (3), F (4), G (5), H (6) および J (7) と命名した新規アルカロイド成分を、また、酢酸エチルエキス III からは既知アルカロイドの petrosin A (11), petrosin (12) の他、aragupetrosine A (9) と命名した新規アルカロイドを、それぞれ Chart 1 に示すような収量で単離した。

Okinawan marine sponge *Xestospongia* sp.
frozen whole animal (4 kg)

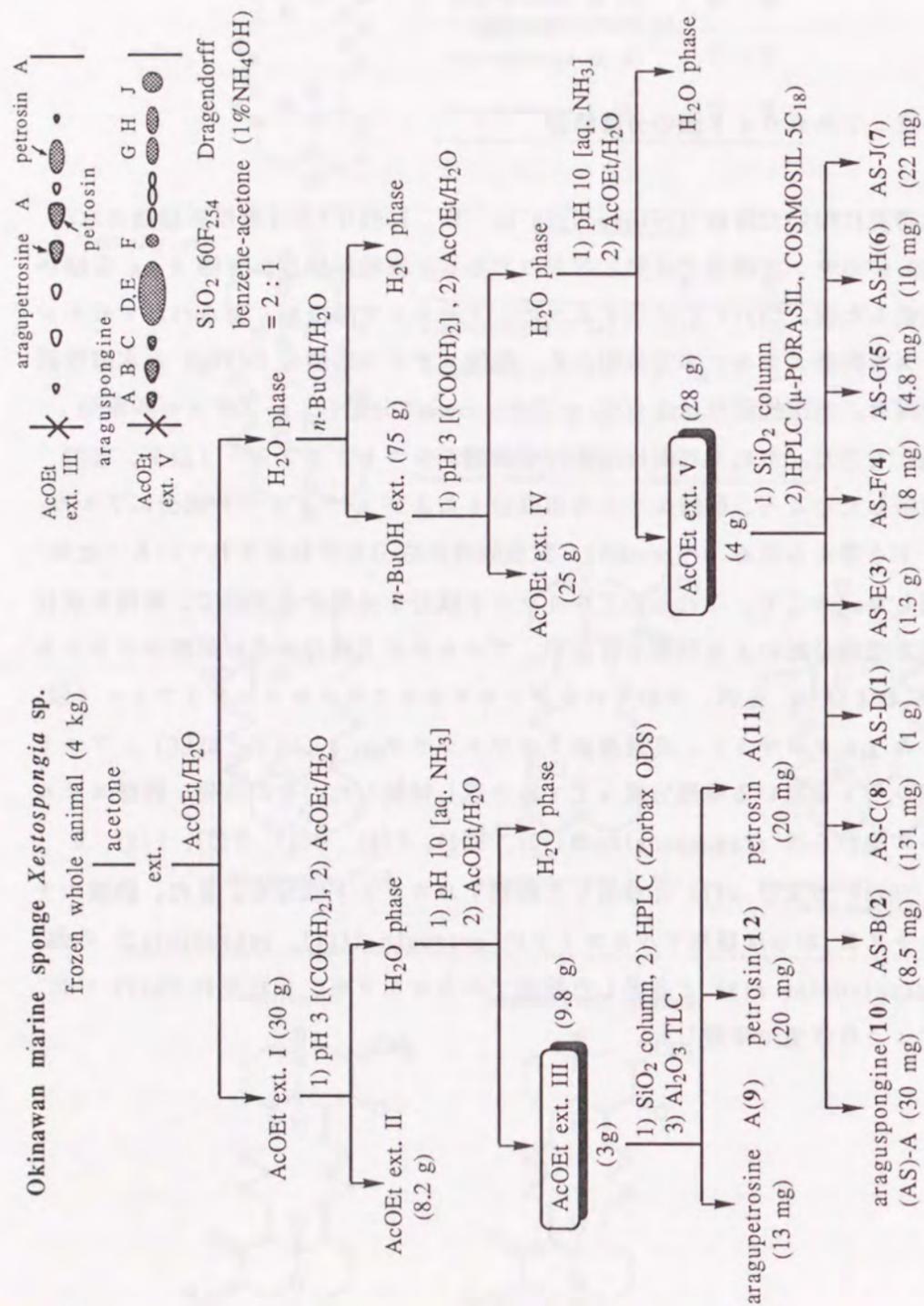


Chart 1

第二章 Araguspongin 類の化学構造

第一節 Araguspongin D (1) の相対構造

Araguspongin D (1) は $C_{28}H_{50}N_2O_2$ の組成を有する無色針状結晶の物質で、赤外吸収スペクトル (以下、IR) において 2700 cm^{-1} 付近に Bohlmann 吸収¹¹⁾に基づく特徴的な吸収を有する。Araguspongin D (1) の炭素-13核磁気共鳴スペクトル (以下、¹³C NMR) において、14本のシグナルしか観測されず、また、旋光性 $[\alpha]_D -5.1^\circ (\text{CHCl}_3)$ を有することから、 C_2 対称を持つ化合物であることが判明した。さらに、araguspongin D (1) の水素核磁気共鳴スペクトル (以下、¹H NMR) (500MHz, CDCl₃) は Fig. 1 に示すように、trans-1-oxaquinolizidine 環に特徴的なシグナルを示した。

これらの physical data の解析から、araguspongin D (1) は、先に遠藤らによってオーストラリア産海綿 *Xestospongia exigua* から血管拡張作用物質として単離され、その相対構造が明らかにされている大環状アルカロイド xestospongin A¹⁰⁾ と同一と考えられ、比較したところ、両者の比旋光度を除くすべてのスペクトルデータが一致した。

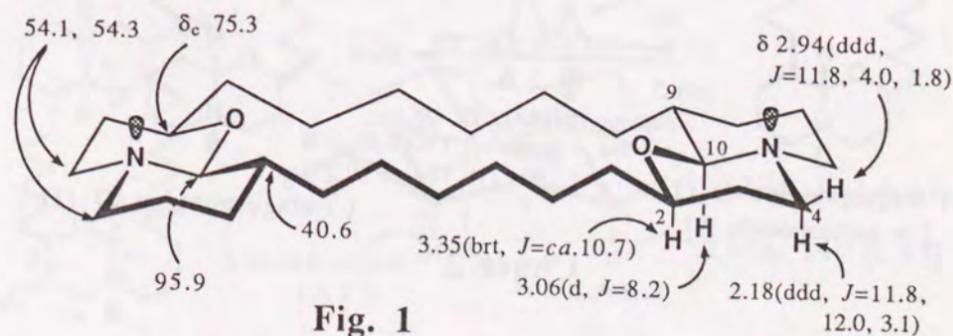


Fig. 1

しかしながら、xestospongin A が $+10^\circ$ (CHCl_3) の比旋光度を示すのに対し、araguspongingine D(1) の比旋光度は -5.1° (CHCl_3) とかなり異なっていたので、araguspongingine D(1) を光学活性カラム (CHIRALCEL OF、ダイセル化学) を用いて HPLC 分析を行なったところ、比率の異なる2本のピーク (1a および 1b) が観測された。HPLC を繰り返しそれぞれのピークを分取することにより、 $+10^\circ$ (CHCl_3) の比旋光度を示す (+)-araguspongingine D(1a) と -9.2° (CHCl_3) の比旋光度を示す (-)-araguspongingine D(1b) を得た。1a および 1b は、ともに araguspongingine D(1) と同一の IR および ^1H NMR スペクトルを与えた。一方、遠藤博士より分与された xestospongin A について同一の条件で HPLC 分析をしたところ、xestospongin A は単一のピークを示し、エナンチオマーの一つ (+)-araguspongingine D(1a) と同定された。したがって、araguspongingine D(1) は xestospongin A と同一の相対構造を有する2個の *trans*-1-oxaquinolizidine 環からなる大環状アルカロイドで、+体と-体がおよそ 4:6 のエナンチオマー混合物であることが判明した*^a

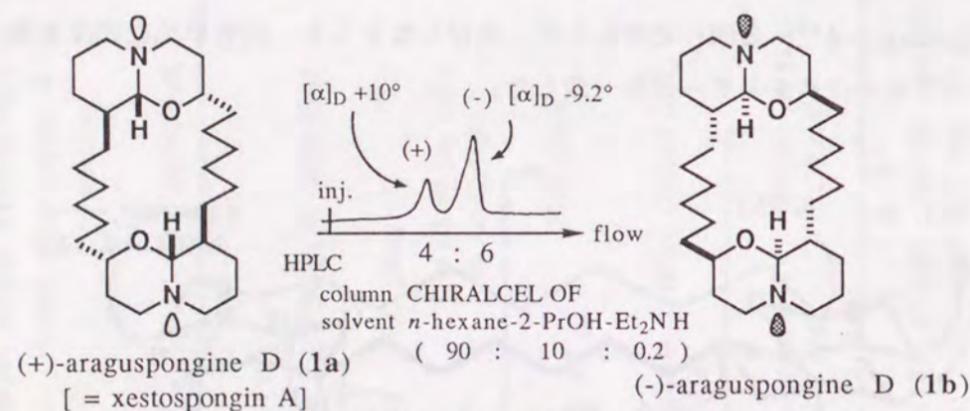


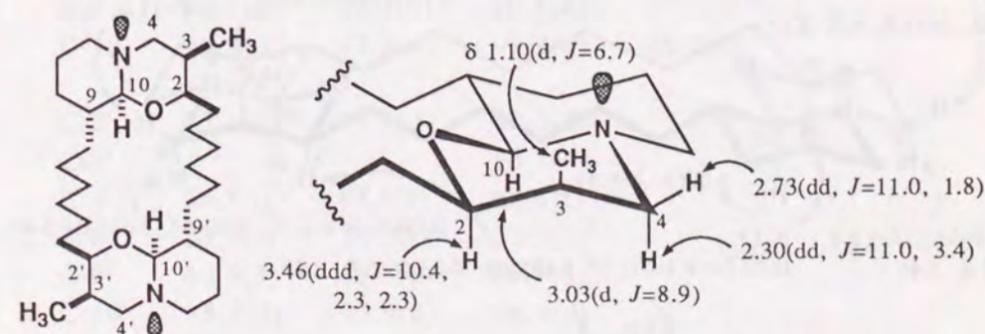
Chart 2

*^a (+)-araguspongingine D(1a) と (-)-araguspongingine D(1b) の絶対構造については第一章第三節 (14頁) で述べるが、構造説明を容易にするため、ここでは最終的に明らかになった絶対配置を含む立体構造式を用いて記述している。

第二節 Araguspongingine F(4), G(5), H(6) および J(7) の相対構造

Araguspongingine J(7) は $\text{C}_{30}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2$ の組成を有し、その IR において $2750\text{--}2800\text{ cm}^{-1}$ に顕著な Bohlmann 吸収が見られる他、 ^1H NMR において araguspongingine D(1) と同様、*trans*-1-oxaquinolizidine 環に基づく特徴的なシグナルが観測される。また、araguspongingine J(7) は、その ^{13}C NMR において15本のシグナルしか観測されないこと、および光学活性 ($[\alpha]_D -23^\circ$, CHCl_3) であることから、araguspongingine D(1) と同様に C_2 対称性を持つ化合物であることが判明した。

Araguspongingine J(7) は、その ^{13}C NMR および ^1H NMR スペクトルから、araguspongingine D(1) と 2, 9, 10 位が同一配置の *trans*-1-oxaquinolizidine 環構造を有すると考えられた。さらに ^1H NMR において、等価な2個の2級メチル基 ($\delta 1.10$, d, $J=6.7$ Hz) が観測される他、Fig. 2 に示すように $4\beta, 4'\beta$ -エクアトリアル水素が dd ($J=11.0, 1.8$ Hz) として、また、 $4\alpha, 4'\alpha$ -アキシアル水素が dd ($J=11.0, 3.4$ Hz) で、 $2\alpha, 2'\alpha$ -アキシアル水素が ddd ($J=10.4, 2.3, 2.3$ Hz) として観測された。したがって、araguspongingine J は araguspongingine D(1) の $3\beta, 3'\beta$ -アキシアル水素がそれぞれメチル基に置換された構造 7 であることが判明した*^b



araguspongingine J (7)

Fig. 2

*^b ここでは相対構造を表わしている。

Araguspongine G(5) は $C_{29}H_{52}N_2O_2$ の組成を有し、その IR において 2750-2800 cm^{-1} に顕著な Bohlmann 吸収を示す。Araguspongine G(5) は非対称構造を有するので ^{13}C NMR スペクトルにおいて29本のシグナルを与えるが、それは Table I に示すように、araguspongine D(1) と araguspongine J(7) のスペクトルをほぼ加算したスペクトルとして観測される。また、araguspongine G(5) の 1H NMR では、Fig. 3 に示すように帰属される2個の *trans*-1-oxaquinolizidine 環に基づく特徴的なシグナルが観測され、詳細な decoupling 実験から、araguspongine G は araguspongine D(1) と araguspongine J(7) のハイブリッド型の相対構造 5 式で表わされることが判明した。^{*c}

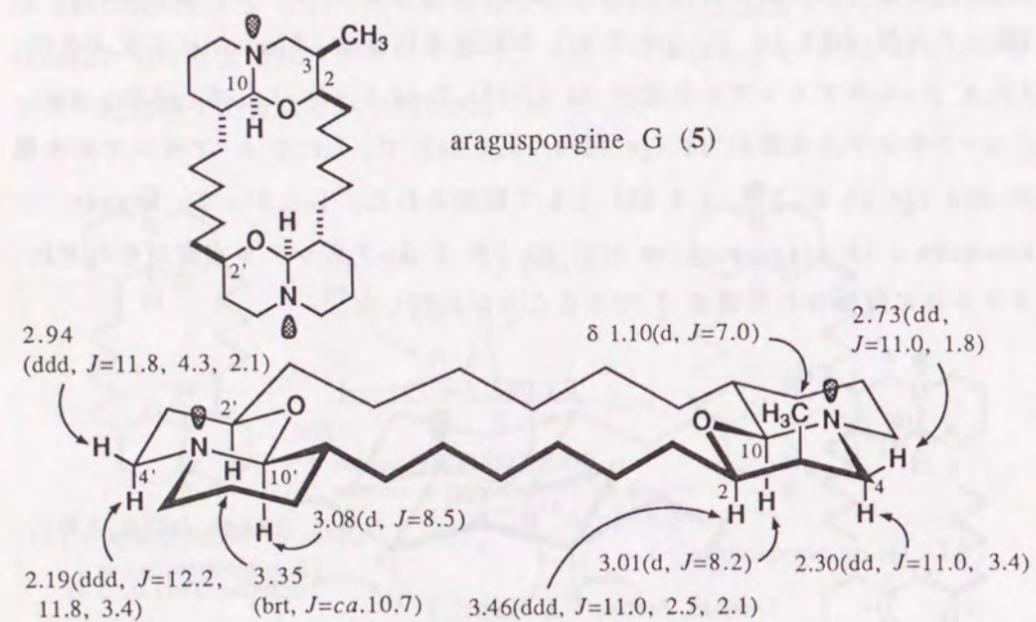


Fig. 3

*c ここでは相対構造を表わしている。

Table I ^{13}C -NMR Data for Araguspongines A(10), B(2), C(8), D(1), E(3) F(4), G(5), H(6) and J(7) in $CDCl_3$

	10	2	8	1	3
C-2	76.3(d)	76.0(d)	76.5(d)	75.3(d)	75.7(d) ^{a)}
C-3					
C-4	52.6(t)	52.8(t)	52.6(t)	54.1(t) ^{a)}	52.6(t)
C-6	44.1(t)	45.3(t)	44.3(t)	54.3(t) ^{a)}	45.3(t)
C-9	70.8(s)	40.5(d)	70.8(s)	40.6(d)	40.1(d) ^{b)}
C-10	90.6(d)	87.5(d)	90.4(d)	95.9(d)	87.4(d)
C-2'	75.4(d)				75.2(d) ^{a)}
C-3'					
C-4'	54.3(t) ^{a)}				54.2(t) ^{c)}
C-6'	54.2(t) ^{a)}				53.9(t) ^{c)}
C-9'	40.4(d)				40.4(d) ^{b)}
C-10'	95.7(d)				95.7(d)

	4	5	6	7
C-2	81.1(d)	78.3(d)	79.1(d)	78.3(d)
C-3	35.4(d)	33.4(d)	33.1(d)	33.4(d)
C-4	62.2(t)	62.3(t)	62.1(t)	62.3(t)
C-6	54.3(t) ^{a)}	54.4(t) ^{a)}	54.3(t) ^{a)}	54.4(t)
C-9	40.5(d) ^{b)}	40.2(d) ^{b)}	40.4(d) ^{b)}	40.1(d)
C-10	95.9(d)	97.3(d)	97.9(d)	96.9(d)
C-2'	75.1(d)	75.7(d)	82.3(d)	
C-3'			35.2(d)	
C-4'	54.3(t) ^{a)}	54.4(t) ^{a)}	62.1(t)	
C-6'	54.1(t) ^{a)}	54.2(t) ^{a)}	53.7(d) ^{a)}	
C-9'	40.6(d) ^{b)}	40.8(d) ^{b)}	40.9(d) ^{b)}	
C-10'	95.9(d)	95.9(d)	96.9(d)	
C-3Me	14.9(q)	13.3(q)	13.3(q)	13.3(q)
C-3'Me			15.0(q)	

a,b,c) Assignments may be interchangeable in the same column.

Araguspongine F(4) は、araguspongine G(5) と同様 $C_{29}H_{52}N_2O_2$ の組成を有し、その IR において、 $2750-2805\text{ cm}^{-1}$ に顕著な Bohlmann 吸収を示す。Araguspongine F(4) の ^{13}C NMR は Table 1 に示すように、araguspongine G(5) と非常に近似したスペクトルパターンを示し、araguspongine D(1) および araguspongine G(5) とのスペクトルとの比較から、araguspongine F(4) は2個の trans-1-oxaquinolizidine 環構造を有する大環状アルカロイドで、araguspongine G(5) の立体異性体であると考えられた。また、araguspongine F(4) の ^1H NMR において、araguspongine D 型の $2'$, $4'\alpha$, $4'\beta$, $10'$ 位水素に帰属されるシグナルと、1個の2級メチル基 ($\delta 0.76$, d, $J=6.4$ Hz) のシグナルが観測される他、Fig. 4 に示すように 4β -エクアトリアル水素が dd ($J=11.0, 4.0$ Hz) として、また 4α -アキシアル水素が dd ($J=11.0, 11.0$ Hz) で、 2α -アキシアル水素が brt ($J=ca. 9.5$ Hz) として観測された。したがって、araguspongine F は、araguspongine D(1) の 3α -エクアトリアル水素がメチル基に置換した相対構造 4 式を有することが判明した。^{*d}

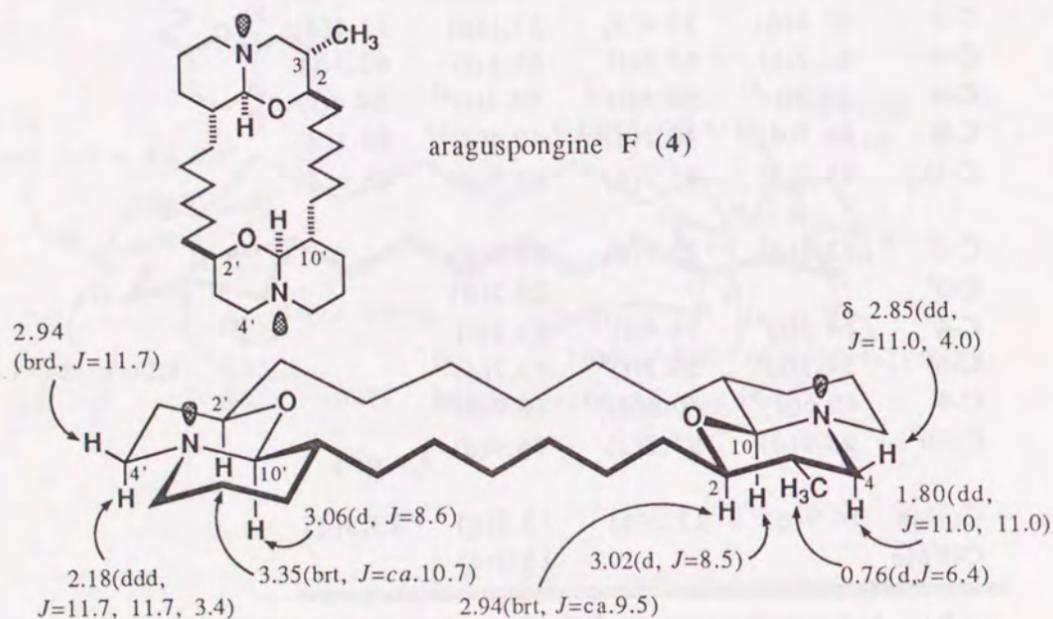


Fig. 4

Araguspongine H(6) は、araguspongine J(7) と同様 $C_{30}H_{54}N_2O_2$ の組成を有し、その IR において $2750-2800\text{ cm}^{-1}$ に顕著な Bohlmann 吸収が見られる。6 の ^{13}C NMR は Table 1 に示すように、araguspongine J(7) のスペクトルと近似したシグナルパターンを与えるが、30本の炭素シグナルが観測されるので、araguspongine H(6) は非対称構造を有しており、araguspongine J(7) の立体異性体と考えられた。Araguspongine H(6) の ^1H NMR を詳細に検討したところ、Fig. 5 に示すように2個の2級メチル基 ($\delta 1.09$, d, $J=7.0$ Hz; $\delta 0.76$, d, $J=6.7$ Hz)のシグナルが観測される他、araguspongine G(5) における 3β -methyl-trans-1-oxaquinolizidine 環と、araguspongine F(4) における 3α -methyl-trans-1-oxaquinolizidine 環構造に帰属される特徴的なシグナルが観測された。したがって araguspongine H の相対構造 6 式が判明した。^{*e}

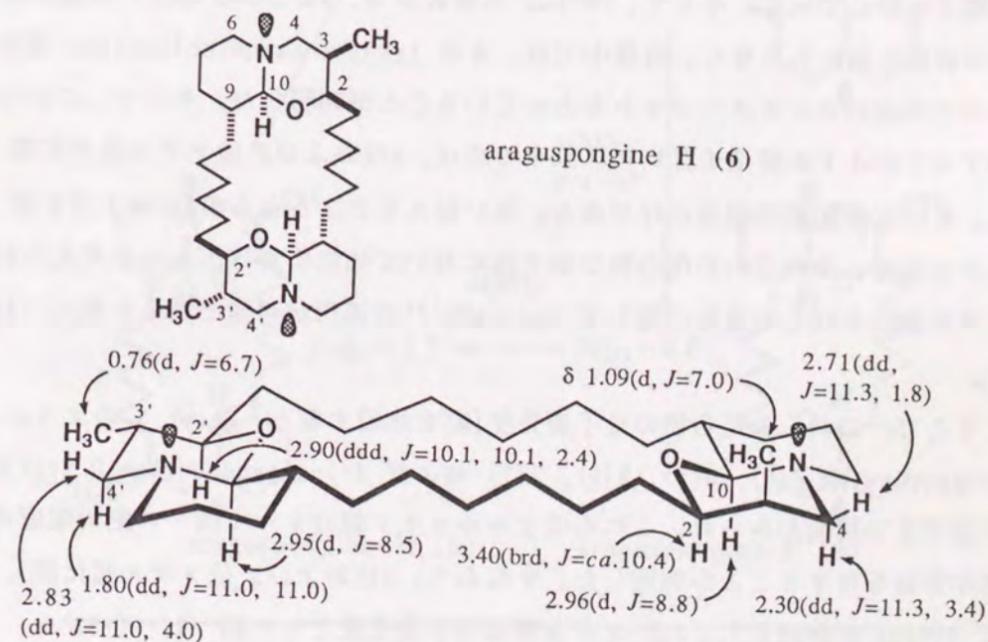


Fig. 5

*d, e ここでは相対構造を表わしている。

第三節 Araguspongine D(1), F(4), G(5), H(6) および J(7) の絶対構造

Araguspongine F(4), araguspongine G(5), araguspongine H(6) および araguspongine J(7) は、それぞれ、 $+8.6^\circ$ (CHCl_3), -16° (CHCl_3), $+1.5^\circ$ (CHCl_3) および -23° (CHCl_3) の比旋光度を有する。Araguspongine D(1) の場合と同様に光学活性カラムを用いて HPLC 分析を行なったところ、araguspongine F(4), araguspongine G(5), araguspongine H(6) および araguspongine J(7) はそれぞれ単一のピークを与えたので、いずれも光学的にも単一のアルカロイドであることが判明した。

Araguspongine D(1) および araguspongine F(4), G(5), H(6), J(7) は、いずれも核間窒素の孤立電子対と10位および10'位核間水素が *trans* 型になった2個の *trans*-1-oxaquinolizidine 環が2本のポリメチレン鎖で結合した大環状構造を有している。そして、 ^1H NMR の解析から、3および3'位メチル基の存在の有無にかかわらず、溶液中では、その *trans*-1-oxaquinolizidine 環はすべて同様のコンホメーションをとっていることが判明した。そこで、これらのアルカロイドの構造を互いに区別するのは、3位および3'位メチル基の有無と、その立体配置の相違だけである。言い替えると、これらの3位および3'位メチル基は、それぞれの化合物の旋光性において独立の寄与があると考えられ、メチル基のそれらの寄与に対して Hudson 則¹²⁾の適用が可能であると考えられた。

そこで、これらの化合物の分子旋光度 $[M]$ を比較すると、Chart 3 のように、araguspongine F(4), G(5), H(6), J(7) および (-)-araguspongine D (1b) との間でよい相関がみられ、これらのアルカロイド類はすべて同一の絶対配置の基本骨格を有することが判明した。すなわち、3位および3'位メチル基に関して Hudson 則が成立し、 3β -メチル基は分子旋光度として約 -34° ($-33^\circ \sim -35^\circ$)、 3α -メチル基は約 $+81^\circ$ ($+80^\circ \sim +81^\circ$) の寄与のあることが判った。

つぎに、これらのアルカロイドの絶対構造を決定するため、Horeau 法¹³⁾を適用することにした。すなわち、Chart 4 に示すように、 $3\beta, 3\beta'$ -dimethyl

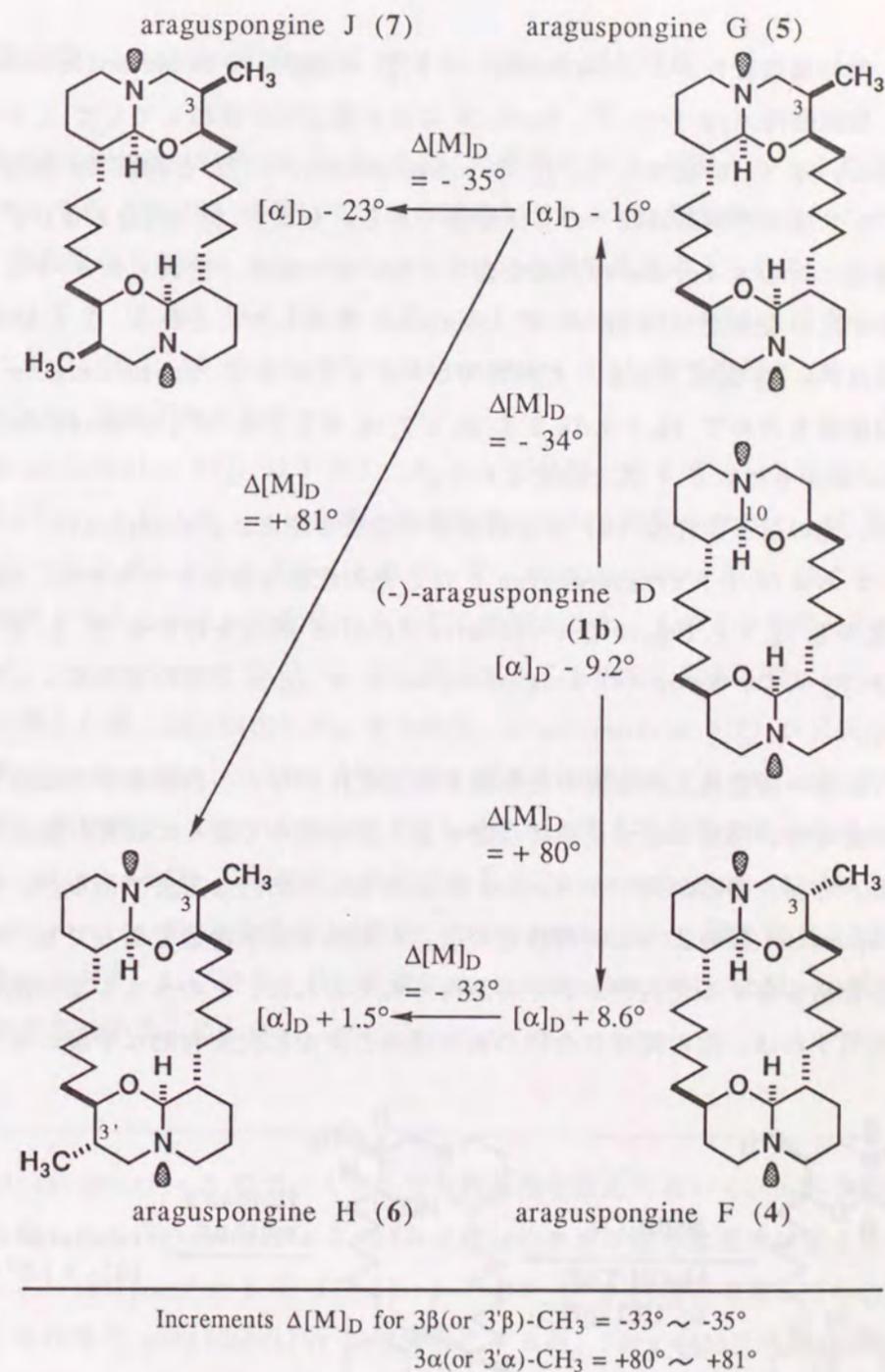
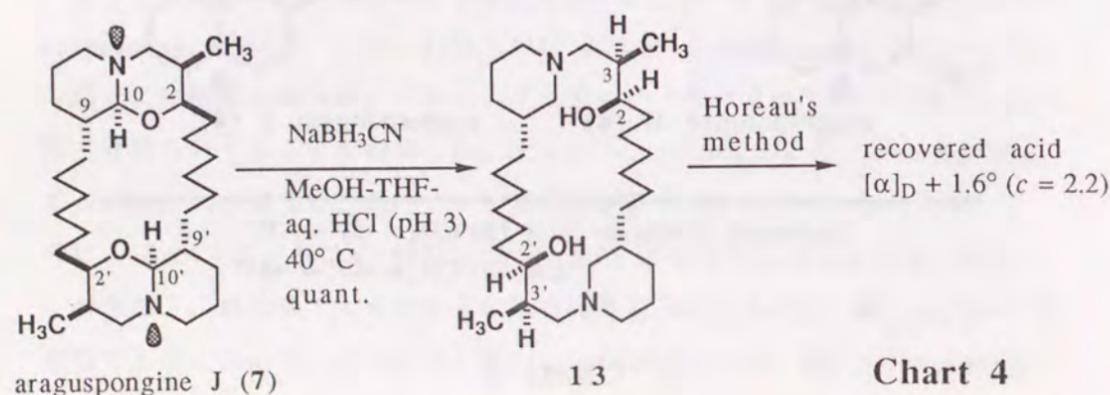


Chart 3

型 C_2 対称構造を有する araguspongingine J(7) の2個の 1-oxaquinolizidine 環を、塩酸酸性 (pH 2-3) 下、 $NaBH_3CN$ により還元的に開環してして 2, 2'-dihydroxy 体 13 に変換した。13 は araguspongingine J(7) と同様 C_2 対称構造で、2, 2' 位の水酸基は同一の立体配置である。そこで 13 の2位および2' 位の水酸基に対して Horeau の方法を適用した。その結果、回収した α -フェニル酪酸が正の旋光度 ($[\alpha]_D +1.6^\circ$, benzene) を示したことから、2, 2' 位の立体配置は共に R 配置であることが判明した。したがって、araguspongingine J は絶対配置も含めて 2R, 2'R, 3R, 3'R, 5R, 5'R, 9R, 9'R, 10S, 10'S-1-oxaquinolizidine 構造を有する 7 式と決定された。

また、先の分子旋光度 [M] の比較検討の結果を加え、araguspongingine F, G, H, J および (-)-araguspongingine D は、絶対配置も含めてそれぞれ、2R, 2'R, 5R, 5'R, 9R, 9'R, 10S, 10'S-1-oxaquinolizidine 構造を有する 4, 5, 6, 7 および 1b 式で、また、(+)-araguspongingine D は 1a 式で表わされることが判明した。

絶対配置の決定は天然物質の化学構造研究だけでなく、合成化学の領域でも非常に重要で、微量でかつ正確に決定する方法を求めて盛んに研究が展開されている。今回、著者が用いた Hudson 則は非常に古典的な方法であるが、araguspongingine 類のように絶対構造の決定が困難な化学構造であっても、共通の基本骨格を有する化合物がいくつか得られておれば、そのうち1種の絶対配置が判明すれば、他の関連化合物の絶対構造の決定に大変有効な手段になる。



第四節 Araguspongingine B(2) および E(3) の相対構造

Araguspongingine B(2) は $C_{28}H_{52}N_2O_2$ の組成を有し、弱いながらも旋光性を示す。その ^{13}C NMR において14本の炭素シグナルしか観測されないことから、 C_2 対称構造を有する araguspongingine D(1) の異性体と考えられる。しかしながら、2 の 1H NMR のシグナルパターンは araguspongingine D(1) と著しく異なっており、また IR においても araguspongingine D(1) 等で観測された Bohlmann 吸収が見られない。

Araguspongingine B(2) はアルミナの TLC では単一のスポットを与えるが、TLC プレートにスポットした後、加熱乾燥してから展開させると、Rf 値の異なる2つのスポットを与える。したがって、araguspongingine B(2) はアルミナ上で加熱することによって変化するものと推測された。このことを明らかにするため、araguspongingine B(2) を TLC 用のアルミナ粉末に吸着させ、80°C で5時間加熱した後、再び抽出した。その結果、araguspongingine B(2) が回収されると共に araguspongingine D(1) が得られ、それぞれ標品と 1H NMR, IR で同定された。すなわち、araguspongingine B(2) がアルミナ上で加熱することにより araguspongingine D(1) に異性化したことになり、araguspongingine B(2) は araguspongingine D(1) と同様、2個の 1-oxaquinolizidine 環を有する大環状アルカロイドで、2, 2' 位および9, 9' 位は araguspongingine D(1) と同一の相対配置の構造を有するものと考えられた*。

* Araguspongingine B のアルミナ上での熱異性化反応において、 D_2O を添加しても得られる araguspongingine D の9および10位水素の重水素置換は起こらない。また、araguspongingine E を 23% D_2O 中で 80°C 24時間加熱しても、約10%の収率で araguspongingine D に異性化するが、9および10位水素の重水素置換は起こらない。このことから、cis-1-oxaquinolizidine 環の異性化において、9位の立体配置は保持されているものと考えられる。

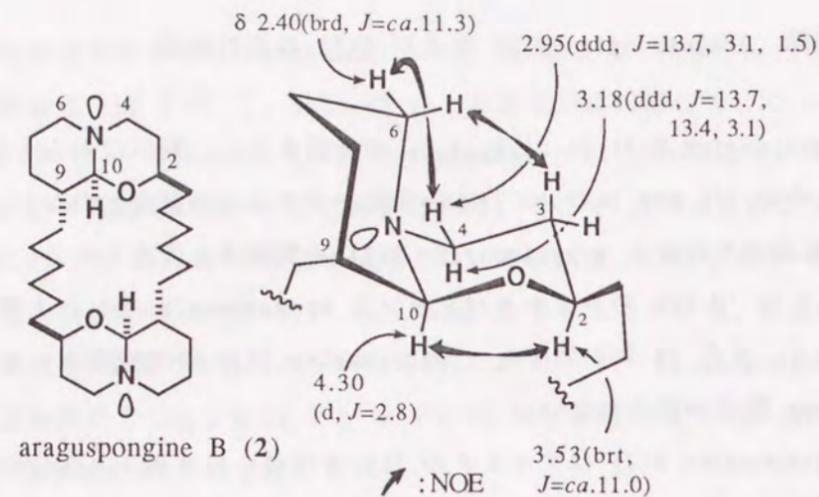


Fig. 6

そこで、araguspongine B(2) の ^1H NMR を詳細に検討したところ、Fig. 6 に示すように 1-oxaquinolizidine 環に基づく特徴的なシグナルが帰属された。さらに、phase-sensitive Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy (位相検知 NOESY) により 4β -エクアトリアル水素と 6α -エクアトリアル水素、 3β -アキシアル水素と 6β -アキシアル水素、 10α 水素と 2α 水素の間にそれぞれ核オーバーハウザー効果 (NOE) が観測された。したがって、araguspongine B はステロイド型コンホメーションの *cis*-1-oxaquinolizidine 環構造を有する 2 式で表されることが判明した。^{*f}

一方、araguspongine E(3) は $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$ の組成を有し、その ^{13}C NMR では 28本の炭素シグナルが観測されたので C_2 対称要素はなく、IR において弱い Bohlmann 吸収を示す。また、araguspongine E(3) を araguspongine B(2) と同様にアルミナ上での熱異性化反応にかけたところ、araguspongine E(3) を回収すると共に araguspongine D(1) が得られ、それぞれ標品と ^1H NMR, IR で同定された。さらに araguspongine E(3) の ^{13}C NMR スペクトルは、Table I (11 頁) に示すように、ほぼ、araguspongine D(1) と aragu-

*f ここでは相対構造を表わしている。

spongine B(2) のスペクトルを加えたスペクトルとして観測された。また、 ^1H NMR スペクトルにおいても Fig. 7 に示すように、*trans*-1-oxaquinolizidine 構造を有する araguspongine D(1) と *cis*-1-oxaquinolizidine 構造を有する araguspongine B(2) に帰属されるシグナルが観測された。したがって、araguspongine E の相対構造は、araguspongine D(1) と araguspongine B(2) のハイブリッド構造に相当する相対構造 3 式で表わされることが判明した。

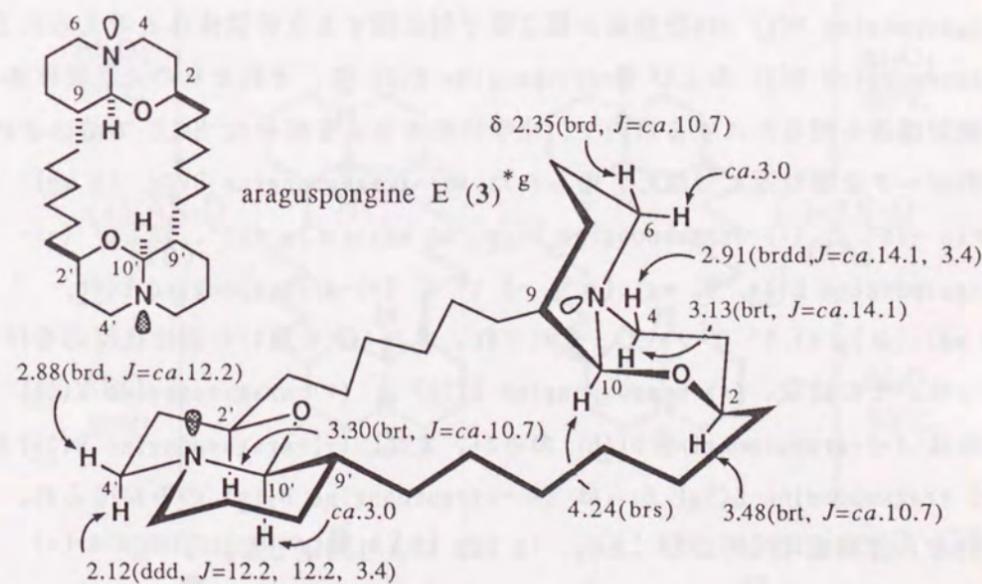


Fig. 7

*g ここでは相対構造を表わしている。

第五節 Araguspongine B(2) および E(3) の絶対構造

Araguspongine B(2) および araguspongine E(3) を光学活性カラムを用いた HPLC で分析したところ、Chart 5 に示すように、それぞれから2本のピークがおよそ 6:4 および 1:1 (面積比) の比率で観測され、araguspongine B(2) および araguspongine E(3) はそれぞれエナンチオマー混合物であることが判明した。Araguspongine B(2) および araguspongine E(3) は、第四節で述べた異性化実験からそれぞれ、第三節でその絶対構造を明らかにした araguspongine D(1) の5位窒素の孤立電子対に関する立体異性体と考えられる。Araguspongine B(2) および araguspongine E(3) の、それぞれの光学異性体の絶対構造を明らかにする目的で、光学活性カラムを用いた HPLC で溶出される各ピークを繰り返し分取し、得られた (-)-araguspongine B(2a, 29 mg): $[\alpha]_D -15^\circ$ と (+)-araguspongine B(2b, 16 mg): $[\alpha]_D +17^\circ$ 、および (-)-araguspongine E(3a, 22 mg): $[\alpha]_D -2.1^\circ$ と (+)-araguspongine E(3b, 19 mg): $[\alpha]_D +1.0^\circ$ について、それぞれ、アルミナを用いた異性化反応を行った。その結果、(+)-araguspongine B(2b) と (+)-araguspongine E(3b) からは (-)-araguspongine D(1b) のみが、また、(-)-araguspongine B(2a) と (-)-araguspongine E(3a) からは (+)-araguspongine D(1a) のみが得られ、それぞれ標品と HPLC, IR, $[\alpha]_D$, $^1\text{H NMR}$ により同定した。

したがって、(-)-araguspongine B, (+)-araguspongine B, (-)-araguspongine E および (+)-araguspongine E は、それぞれ絶対配置も含めて、2a, 2b, 3a および 3b 式で表わされることが判明した。

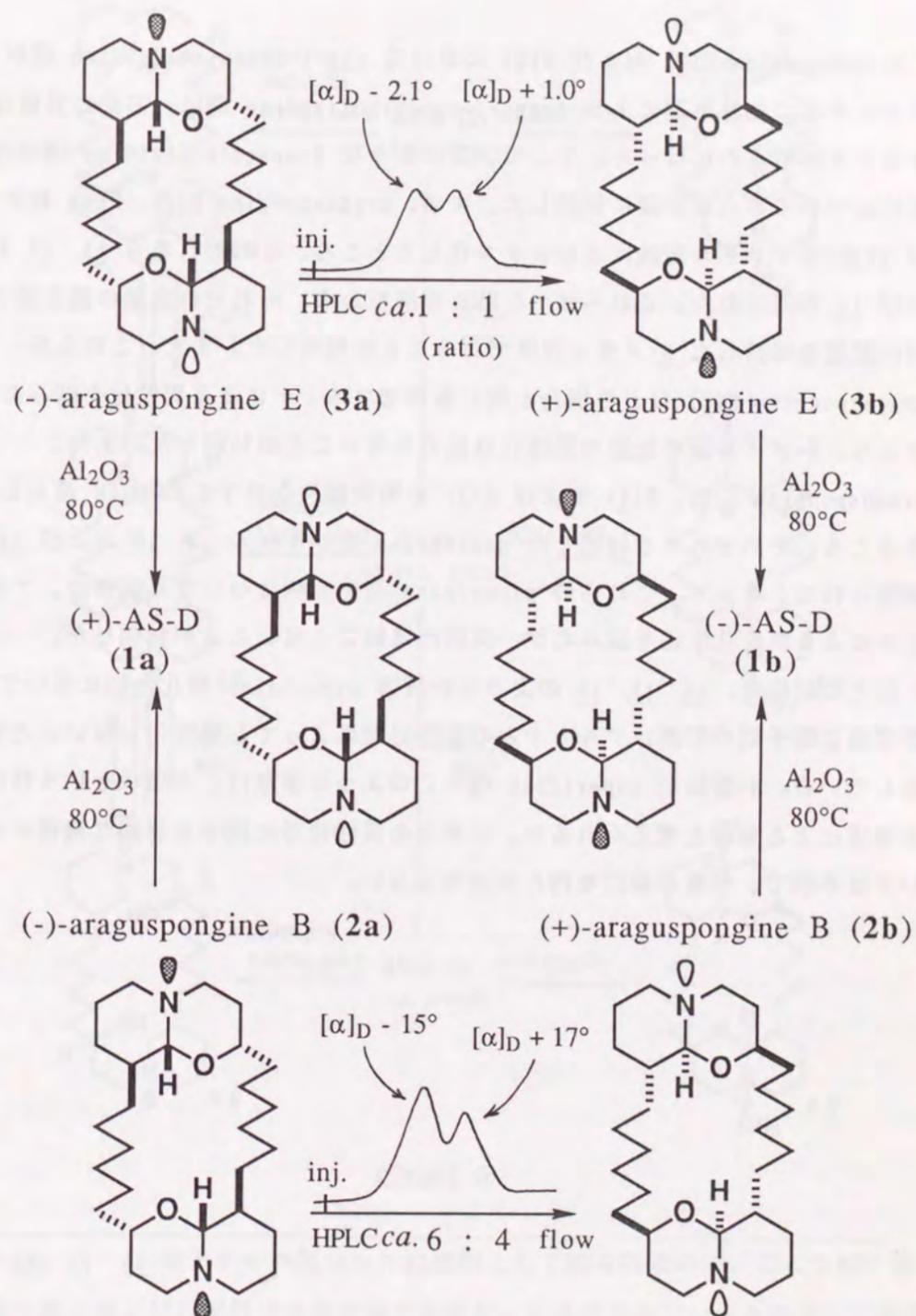


Chart 5 (AS = araguspongine)

Araguspongine B(2) および E(3) における *cis*-1-oxaquinolizidine 環が、アルミナとの加熱処理により *trans*-1-oxaquinolizidine 環に一方向的に異性化することが明らかになった。そこで、このような 1-oxaquinolizidine 環の反応性についてさらに詳細に検討した。まず、araguspongine B(2), D(1) および E(3) をジメチル硫酸によりメチル化したところ、それぞれから 15, 17 および 19 が得られた。これらは ^1H NMR の解析から、それぞれ窒素の孤立電子対の配置を保持した *N*-メチル化体であることが判明した。また、これらを araguspongine B(2) などの場合と同じ条件でアルミナによる異性化を試みたところ、*N*-メチル基の配置の異性化は起こらないことが判明した。また、araguspongine B(2), D(1) および E(3) を塩酸酸性条件下、 NaBH_3CN 還元したところ、それぞれより対応した piperidine 型ジオール 14, 16 および 18 が得られた。そして、これらの piperidine 型化合物についても同様に、アルミナによる異性化反応を試みたが、異性化は起こらないことが判明した。

以上の結果は、14, 16, 18 のような *N*-置換 piperidine 型化合物において、窒素孤立電子対の配置はアルミナとの加熱処理によっても異性化しないことを示している。*N*-置換型 piperidine 環のこのような挙動は、大環状という特殊な環境によるものと考えられるが、これらの異性化等に関する詳細な機構については不明で、今後の検討を待たねばならない。

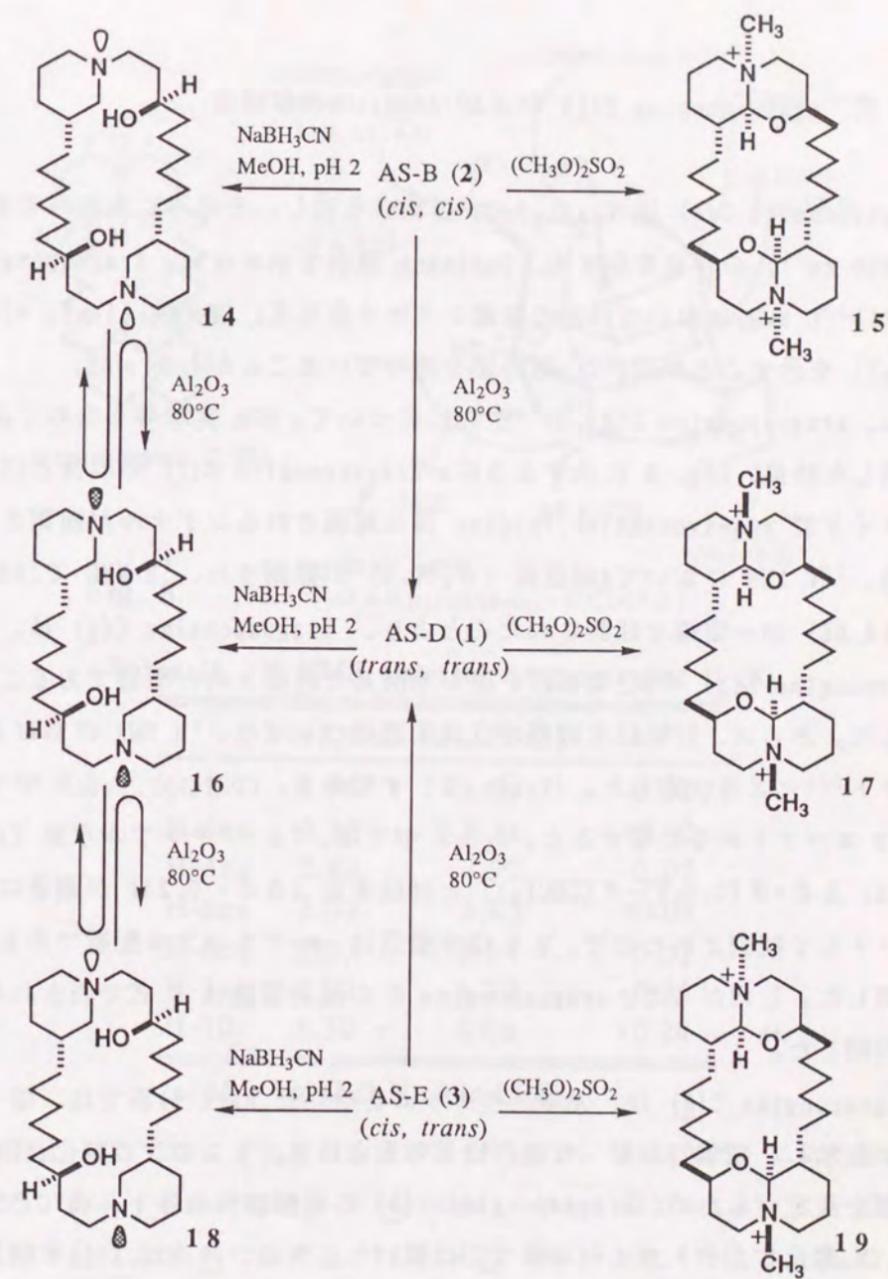


Chart 6

* 14, 16, 18 はそれぞれ異なった化合物として得られたので、ここでは、窒素の孤立電子対の配置は出発物質の配置が一応保持されているものとして表わしている。

第六節 Araguspongine C(8) および A(10) の化学構造

Araguspongine C(8) は $C_{28}H_{50}N_2O_4$ の組成を有し、その IR において水酸基 (3500 cm^{-1}) の存在を示す他、Bohlmann 吸収を示さない。Araguspongine C(8) は ^{13}C NMR において14本の炭素シグナルを与え、旋光性 $[\alpha]_D +11^\circ$ (CHCl_3) を示すことから、 C_2 対称性を持っていることがわかった。

次に、araguspongine C(8) の ^1H NMR について、NOE 実験等も含めて詳細に検討した結果、Fig. 8 に示すように、araguspongine B(2) の場合と同様、ステロイド型 *cis*-1-oxaquinolizidine 環に帰属されるシグナルが観測された。その他、 ^{13}C NMR において4級炭素 (δ 70.8) が観測され、 ^1H NMR で10位水素 (δ 4.06) が一重線で観測されたことより、araguspongine C(8) は、araguspongine B(2) の9位および9'位が水酸基で置換された構造であることが判明した。さらに、9, 9'位水酸基の立体配置については、 ^1H NMR における溶媒シフト¹⁴⁾により決定した。(Table II) すなわち、 CDCl_3 と $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ 中での ^1H NMR スペクトルを比較すると、 $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ 中では、7 α -アキシャル水素 [$\Delta\delta = 0.35$: $\Delta\delta = \delta(\text{C}_5\text{D}_5\text{N}) - \delta(\text{CDCl}_3)$] と10位水素 ($\Delta\delta = 0.24$) が顕著に低磁場シフトして観測されたので、9, 9'位水酸基は α -アキシャル配置であることが判明した。したがって、araguspongine C の相対構造は 8 式で表されることが判明した。^{*h}

Araguspongine C(8) は、光学活性カラムを用いた HPLC 分析では、単一のピークを示し、光学的に単一な化合物と考えられる。そこで、この化合物の絶対配置を決定するため、araguspongine C(8) を塩酸酸性条件下、 40°C で NaBH_3CN 還元し、テトラオール体 20 に導いた。次に、20 の2, 2'位水酸基を (+)- および (-)-2-methoxy-2-trifluoromethylphenylacetyl chloride (MTPA-Cl) により (+)- および (-)-MTPAエステル 21a, 21b とし、それらの ^1H NMR における MTPA 基周辺水素のケミカルシフトを比較した¹⁵⁾。(Table III)

*h ここでは相対構造を表わしている。

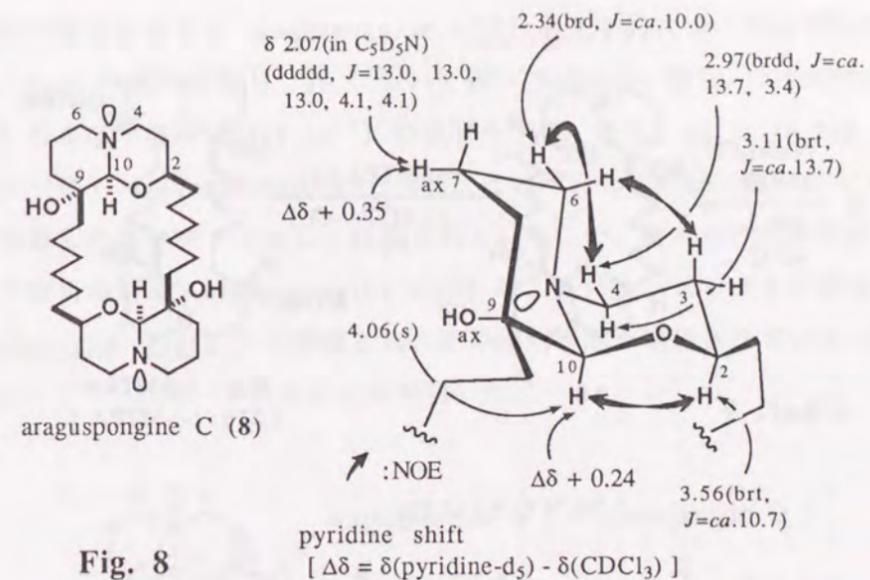


Fig. 8

pyridine shift
[$\Delta\delta = \delta(\text{pyridine-d}_5) - \delta(\text{CDCl}_3)$]

Table II ^1H NMR Data for Araguspongine C (8)

	δ in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$	δ in CDCl_3	$\Delta\delta^a)$
H-2	3.55	3.56	-0.01
H-4ax	3.13	3.11	+0.02
H-4eq	2.92	2.97	-0.05
H-6ax	3.08	3.03	+0.05
H-6eq	2.33	2.34	-0.01
H-7ax	2.07	1.72	+0.35
H-10	4.30	4.06	+0.24

a) $\Delta\delta = \delta$ in $\text{C}_5\text{D}_5\text{N} - \delta$ in CDCl_3

一次元 NMR ではシグナルの重複が著しいので、 ^1H - ^1H COSY により解析したところ、 $\Delta\delta$ [$\delta(-)\text{-MTPA} - \delta(+)\text{-MTPA}$] は3, 3'位で -0.07、4, 4'位で -0.15、-0.07であった。一方、11, 11'位で +0.05、12, 12'位で +0.10、+0.16 となり、2, 2'位は *R* 配置と決定された。すなわち、araguspongine C はその絶対配置を含めて 8 式で表わされることが判明した。また、ジアステレオマーの関係にある 21a, 21b がともに ^1H NMR において単一のスペクトルを与えたことから、araguspongine C(8) が光学的に単一の化合物であることが支持された。

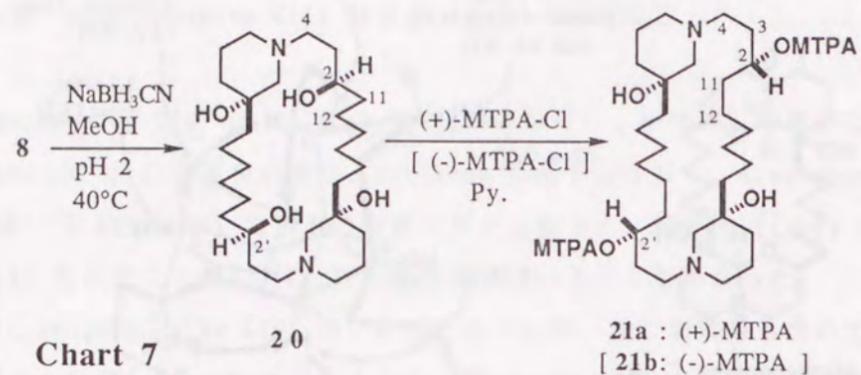


Chart 7

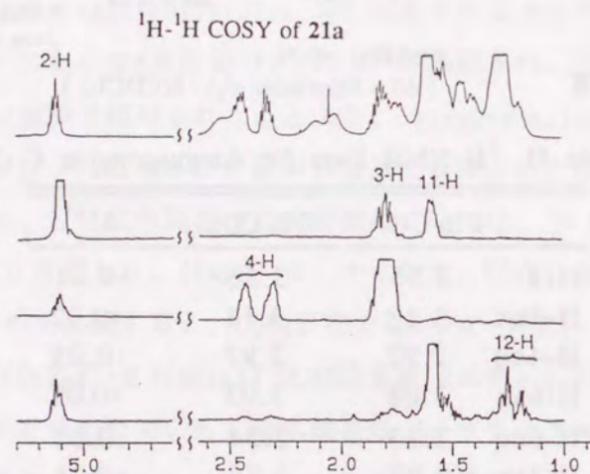


Chart 8

Table III ^1H NMR Data for 21a and 21b

	δ (+)MTPA(21a)	δ (-)MTPA(21b)	$\Delta\delta^a$
H-3	1.81	1.74	-0.07
	1.81	1.74	-0.07
H-4	2.43	2.28	-0.15
	2.30	2.23	-0.07
H-11	1.60	1.65	+0.05
	1.60	1.65	+0.05
H-12	1.25	1.35	+0.10
	1.19	1.35	+0.16

a) $\Delta\delta = \delta (-)\text{-MTPA} - \delta (+)\text{-MTPA}$

非対称構造を有する araguspongin A(10) も光学的に単一の化合物で、 $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_3$ の組成を有し、IR において弱い Bohlmann 吸収 ($2750\text{-}2800\text{ cm}^{-1}$) および水酸基 (3500 cm^{-1}) の吸収を示す。また、10 の ^1H NMR, ^{13}C NMR スペクトルは、araguspongin C(8) と araguspongin D(1) のスペクトルを加算したスペクトルとして観測される。そこで、種々の物理化学データの詳細な解析の結果、araguspongin A(10) は、先にオーストラリア産海綿 *Xestospongia exigua* から単離され、その相対構造が報告されている xestospongin D¹⁰⁾ と同一であることが判明した*ⁱ

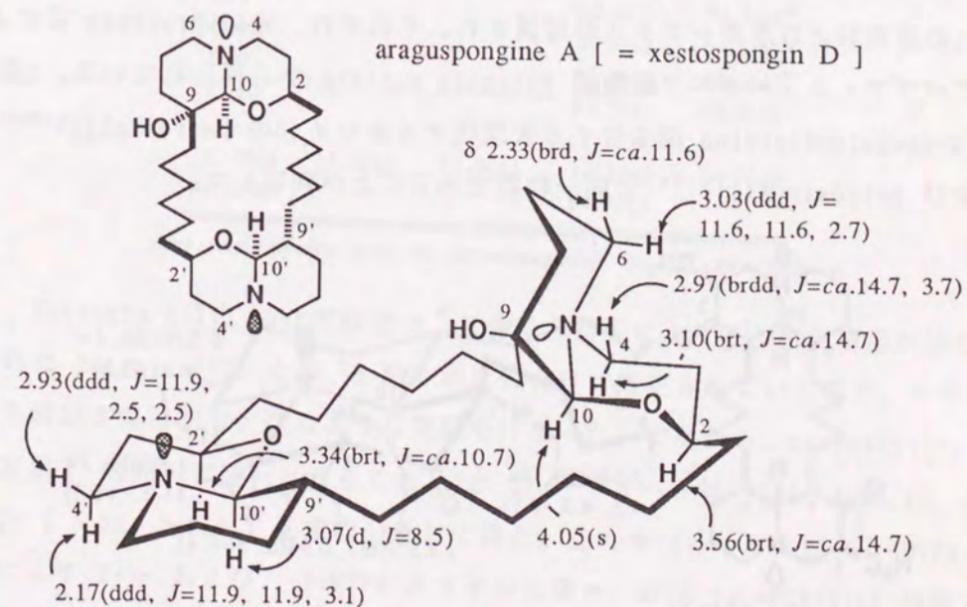


Fig. 9

*ⁱ Xestospongin D の構造は、X線結晶解析により構造を決定している類縁化合物との NMR の比較により相対構造が推定されている。しかし、2つの 1-oxaquinolizidine 環同士の絶対構造の相対関係にはなお疑問が持たれ、また、絶対構造についても明らかにされていない。

第三章 Petrosin(12) および petrosin A(11) の同定

第一章の分離精製で述べた酢酸エチルエキスⅢから得られる Dragendorff 試薬に陽性の3種のアルカロイド成分のうち、 $C_{30}H_{50}N_2O_2$ の組成を有する2成分は、いずれもその IR において Bohlmann 吸収 ($2750-2800\text{ cm}^{-1}$) とケトン (1710 cm^{-1}) の吸収を示し、 ^{13}C NMR において、シグナルが15本しか観測されないことから、対称構造を有する。そこで、これらの ^1H NMR および ^{13}C NMR について詳細に検討したところ、Table IV および Fig. 10 示す様にそれぞれの炭素および水素シグナルが帰属され、それぞれ、先に Braekman らによってパプア・ニューギニア産海綿 *Petrosia seriata* から得られている、2個の 2-oxoquinolizidine 環を有する大環状アルカロイドの petrosin(12)^{16a)} および petrosin A(11)^{16b)} と同一物質であることが判明した。

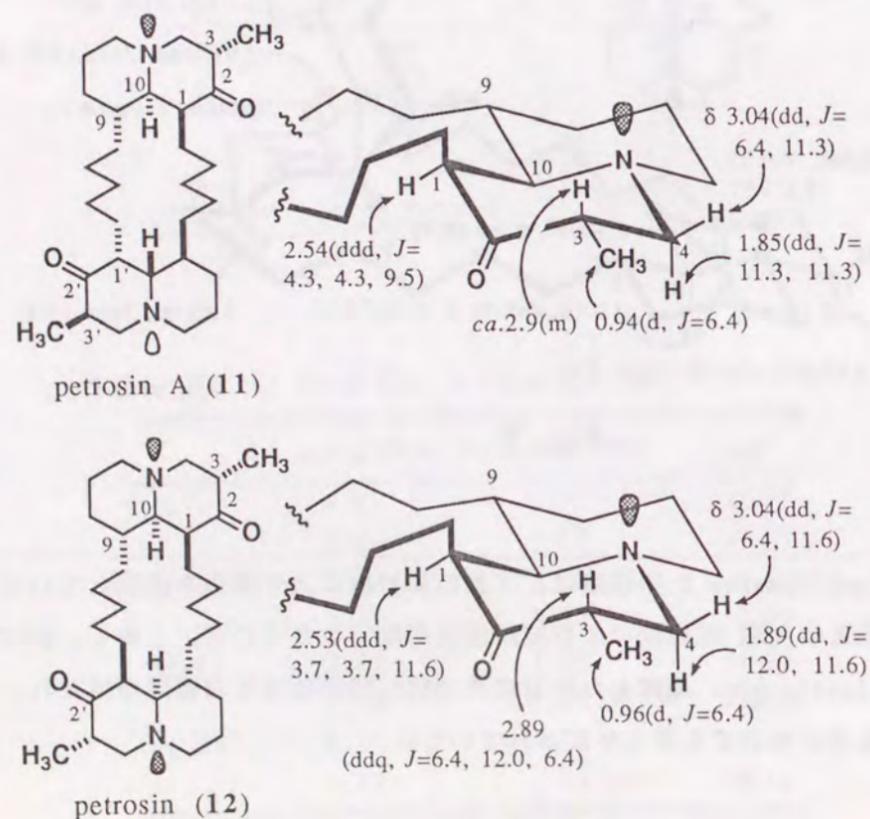


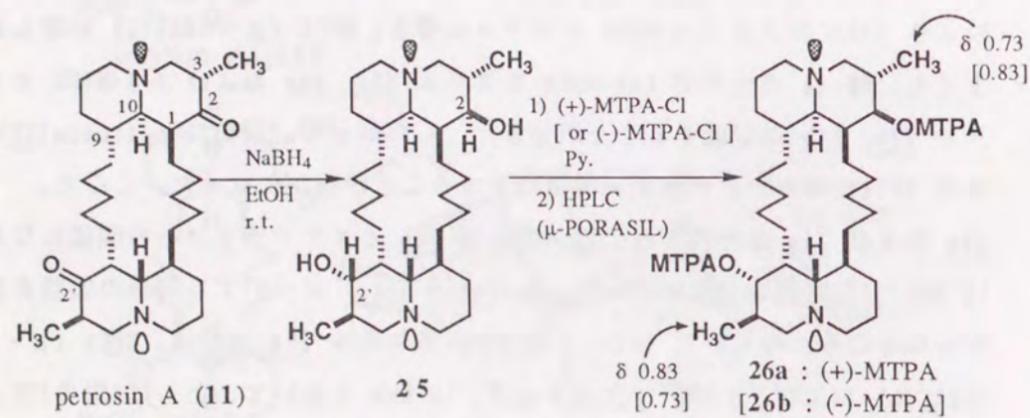
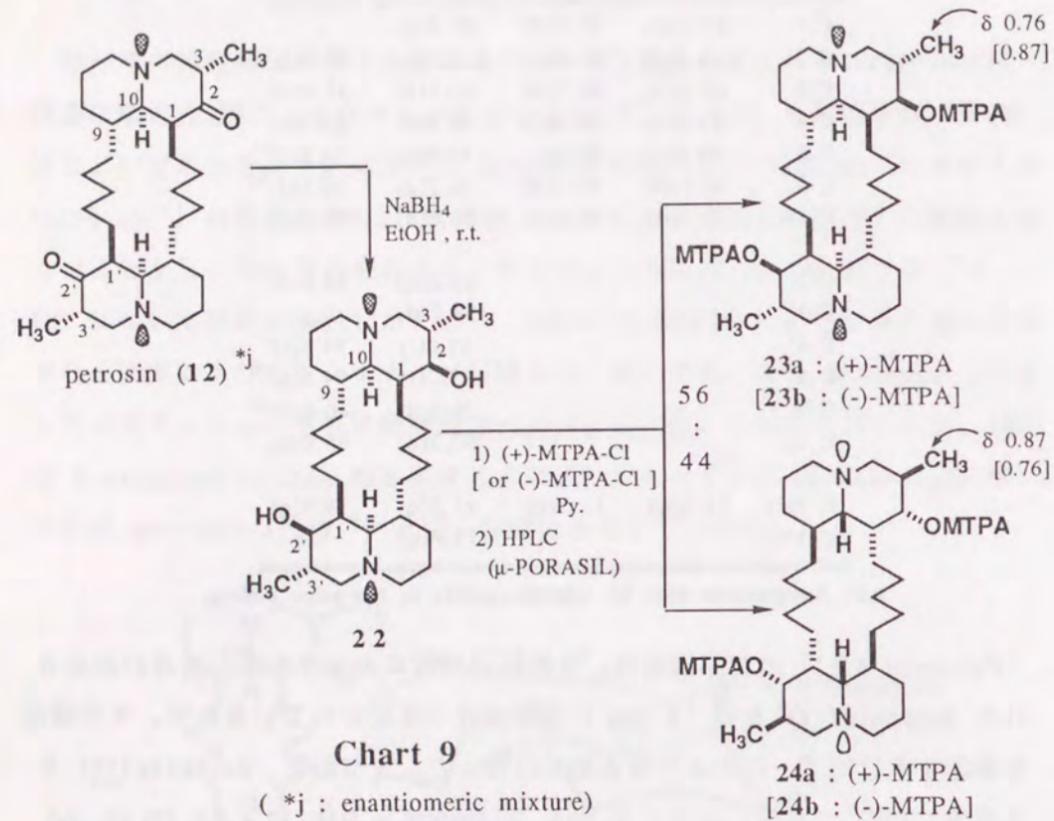
Fig. 10

Table IV ^{13}C NMR Data for Petrosin A(11), Petrosin(12), Aragupetrosine A(9) and Araguspongine F(4)

	11	12	9	4
C-1	51.5(d)	51.9(d)	51.9(d)	-
C-2	213.9(s)	213.8(s)	213.8(s)	81.1(d)
C-3	40.2(d)	40.5(d)	40.3(d)	35.4(d)
C-4	64.9(t)	64.9(t)	64.8(t)	62.2(t)
C-6	55.8(t)	56.0(t)	55.9(t)	54.3(t) ^{a)}
C-9	35.9(d)	37.1(d)	36.7(d)	40.5(d) ^{b)}
C-10	70.7(d)	70.4(d)	70.8(d)	95.9(d)
C-2'			83.2(d)	75.1(d)
C-3'			34.7(d)	
C-4'			62.0(t)	54.3(t) ^{a)}
C-6'			53.7(t)	54.1(t) ^{a)}
C-9'			39.9(d)	40.6(d) ^{b)}
C-10'			97.7(d)	95.9(d)
C-3Me	11.3(q)	11.3(q)	11.3(q)	14.9(q)
C-3'Me			14.9(q)	

a,b) Assignments may be interchangeable in the same column.

Petrosin A(11) の化学構造は、X線結晶解析によりその相対構造が決定された petrosin(12) との ^1H NMR の比較だけで推定されているので、その構造を確認する目的で、次のような実験を行なった。すなわち、petrosin(12) を室温下 NaBH_4 で還元したところ、 $2\beta, 2'\beta$ -ジオール体 22 (δ 3.20, 2H, dd, $J=4.5\text{ Hz}$, H-2, 2') を主成分として得た。これを (+)- および (-)-MTPA-C1 により (+)- および (-)-MTPA エステルに導き、HPLC (μ -PORASIL) 分離したところ、56:44 の比率で (+)-MTPA エステル 23a, 24a および (-)-MTPA エステル 23b, 24b に分離することができた。したがって、当初の petrosin(12) は約 56:44 のエナンチオマー混合物であることが明らかになった。ここで、23a および 24a はそれぞれ、24b および 23b とエナンチオマーの関係になり、 ^1H NMR では区別されない。一方、petrosin A(11) についても同様の実験を行なったところ、得られた (+)-, (-)-MTPA エステル 26a, 26b は、HPLC (μ -PORASIL) および ^1H NMR で区別されず、 ^1H NMR において、ともに2個の2級メチル基のシグナル [δ 0.83 ($J=6.4\text{ Hz}$), 0.73 ($J=6.4\text{ Hz}$)] が観測された。したがって、petrosin A(11) がメソ化合物であることが確認された。

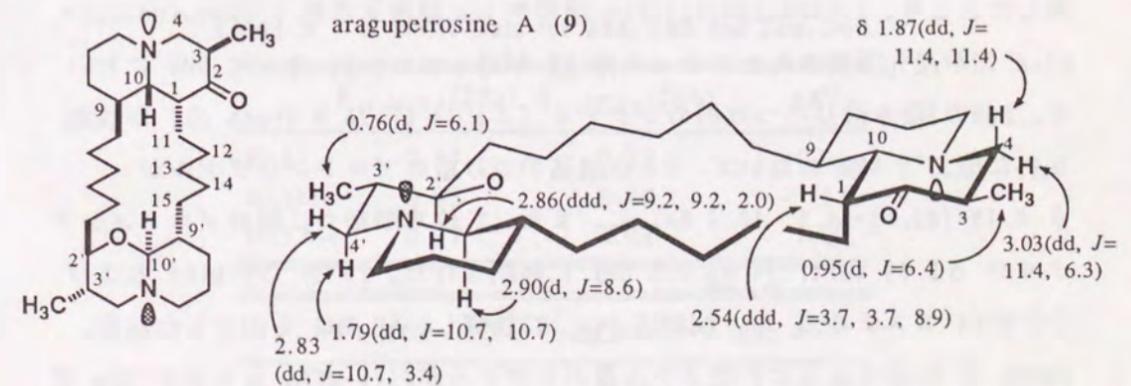


第四章 Aragupetrosine A(9) の化学構造

第一節 Aragupetrosine A(9) の相対構造

酢酸エチルエキスⅢから得られた3番目のアルカロイド成分は新規化合物で、aragupetrosine A(9) と命名した。9 は C₃₀H₅₂N₂O₂ の組成を有し、その IR において、顕著な Bohlmann 吸収 (2730-2810 cm⁻¹) およびケトン (1700 cm⁻¹) の吸収が観測された。また、aragupetrosine A(9) の ¹³C NMR において、petrosin(12) および、araguspongine F(4) の 3α-methyl-1-oxaquinolizidine 環の炭素シグナルに近似した炭素シグナルが観測されることから、aragupetrosine A(9) は、petrosin(12) と araguspongine F(4) とのハイブリッド構造を有するものと推定された。

さらに、aragupetrosine A(9) の ¹H-¹H COSY ならびに Homonuclear Hartmann-Hahn spectrum (HOHAHA) による詳細な解析の結果、1位炭素から9'位炭素上の全プロトンシグナルのつながりが明らかになった。したがって、aragupetrosine A は 3β-methyl-trans-2-oxoquinolizidine 環と 3'α-methyl-trans-1'-oxaquinolizidine 環を有する相対構造 9 式で表わされることが判明した。^{*k}



*k ここでは相対構造を表わしている。

第二節 Aragupetrosine A(9)の絶対構造

光学活性カラムを用いた HPLC 分析の結果、aragupetrosine A(9) は光学的に単一であることが判明した。そこで、Chart 11 に示すように MTPA 法を適用し、aragupetrosine A(9) の絶対配置を検討した。すなわち、aragupetrosine A(9) をエタノール中、塩酸酸性条件下、室温で NaBH_3CN と作用させることにより、2-oxoquinolizidine 環だけが還元された 27 を得た。27 は、その ^1H NMR において 2β -アキシャル水素に基づくシグナルが δ 3.15 (dd, $J=4.6, 10.7$ Hz) に観測されることから、 2α -hydroxy 構造を有する。27 をピリジン中 (+)- および (-)-MTPA-Cl と反応させ、(+)-MTPA および (-)-MTPA エステル (28a および 28b) を合成した。両者について ^1H NMR を測定した結果、Table V に示すように 1α -プロトンのシグナルが (+)-MTPA エステル 28a では δ 2.17 (m) に、(-)-MTPA エステル 28b では δ 2.22 (m) に観測され、また、3位メチル基のシグナルが 28a では δ 0.83 (d, $J=6.4$ Hz) に、28b では δ 0.70 (d, $J=6.4$ Hz) に観測されたことから、27 の 2位水酸基は S 配置と決定された。したがって、aragupetrosine A(9) の *trans*-2-oxoquinolizidine 環の絶対配置は $1R, 3R, 9S, 10S$ であることが判明した。

次に、aragupetrosine A(9) を塩酸酸性条件下、THF 中、 NaBH_3CN と加熱還流したところ、2-oxoquinolizidine 環のケトンが還元され 1-oxaquinolizidine 環が還元開裂されたジオール体 29 が得られた。29 は ^{13}C NMR において、2個の2級水酸基のつけ根のシグナル [δ_c 79.6, 78.9 (both d)] が観測された他、 ^1H NMR において、 2α 水酸基のつけ根のプロトンシグナルが δ 3.19 (dd, $J=4.6, 10.4$ Hz) に、また、2' 位水酸基つけ根のプロトンシグナルが δ 3.39 (brt, $J=ca. 7.3$ Hz) に観測された。29 を (+)-MTPA および (-)-MTPA エステル (30a および 30b) に誘導し、 ^1H NMR を測定した結果、Table V に示すように3' 位メチル基のシグナルが (+)-MTPA エステル 30a では δ 0.91 (d, $J=6.4$ Hz) に、また、(-)-MTPA エステル 30b では δ 0.78 (d, $J=6.4$ Hz) に観測された。また、1' 位プロトンが 30a では δ 1.53 (m)

に、30b では δ 1.55 (m) に観測された。したがって、2' 位水酸基は R 配置となり、1-oxaquinolizidine 環の絶対配置は、2'R, 9'R, 10'S であることが判明した。

以上の結果、aragupetrosine A の化学構造が絶対配置を含めて 9 式で表わされることが判明した。

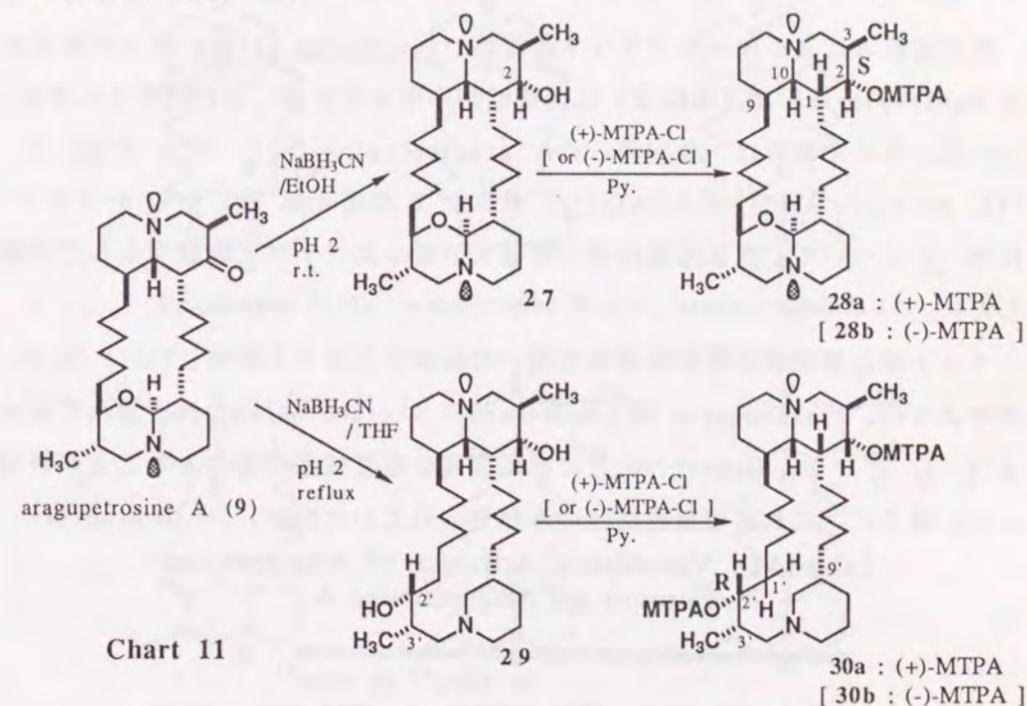


Table V ^1H NMR Data for 28a, 28b and 30a, 30b

	$\delta_{(+)\text{MTPA}(28a)}$	$\delta_{(-)\text{MTPA}(28b)}$	$\Delta\delta^a$
H-1	2.17	2.22	+0.05
H-3Me	0.83	0.70	-0.13
H-3'Me	0.77	0.77	0.00
	$\delta_{(+)\text{MTPA}(30a)}$	$\delta_{(-)\text{MTPA}(30b)}$	$\Delta\delta^a$
H-1'	1.53	1.55	+0.02
H-3Me	0.84	0.71	-0.13
H-3'Me	0.91	0.78	-0.13

a) $\Delta\delta = \delta_{(-)\text{MTPA}} - \delta_{(+)\text{MTPA}}$

第五章 大環状アルカロイド類の生物活性と生合成についての考察

第一節 Araguspongine 類、petrosin 類および aragupetrosine A の生物活性

先に速藤らによりオーストラリア産海綿 *Xestospongia exigua* から単離された xestospongine 類 (塩酸塩) は血管拡張作用を有することが明らかにされている。そこで著者は、今回得られた araguspongine C(8), D(1), E(3), J(7), petrosin A(11), petrosin(12) および 3 の還元体 18、3 の N-メチル化体 19 について、血管拡張作用の評価を依頼した (すべて塩酸塩として試験した)。

ラット摘出腸間膜動脈灌流標本を用いた実験を行なった結果、Table VI に示すように、xestospongine 類と同様に2個の 1-oxaquinolizidine 構造を有する 8, 1, 3, 7 に papaverine とほぼ同程度の血管拡張作用のあることが判明した。さらに、これまで魚毒活性のみが知られていた2個の 2-oxoquinolizidine

Table VI Vasodilative Activities of Araguspongines, Petrosins and Aragupetrosine A

	<i>in vitro</i> ^{a)} <i>in vivo</i> ^{b)}	
	(%)	(%)
papaverine	100	100
araguspongine C (8)	110	94
araguspongine D (1)	142	83
araguspongine E (3)	143	90
araguspongine J (7)	134	79
petrosin (12)	186	36
petrosin A (11)	208	43
aragupetrosine A (9)	-	79
18	64	62
19	36	36

a) at 10^{-8} M

b) at 300 μ g *i.a.*

dine 環構造を有する petrosin A(11) および petrosin(12) に papaverine の2倍の血管拡張作用があることが判明した。しかし、還元体 18 および N-メチル化体 19 にはほとんど活性がみられなかった。

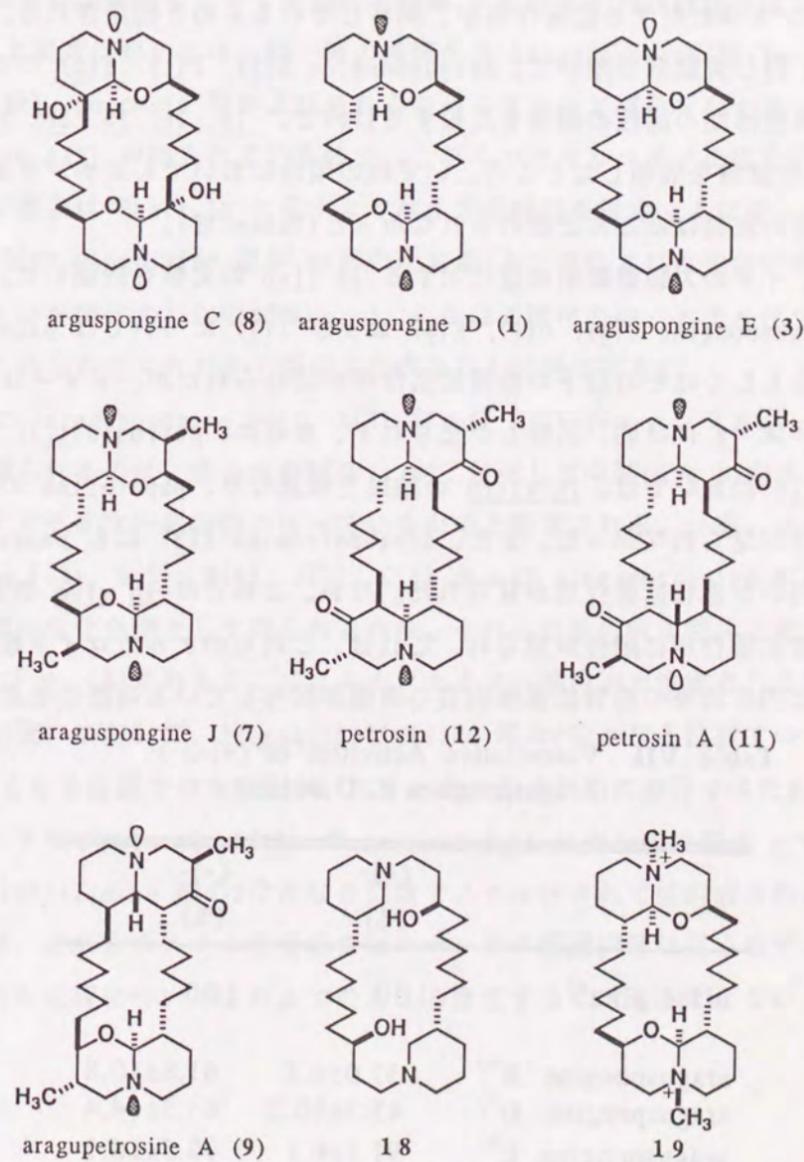


Chart 12

活性の強かった petrosin A(11) についてさらに検討を行なったところ、 10^{-9} ~ 10^{-7} M において用量依存的な作用が認められた。しかし、ノルアドレナリンやセロトニンによる血管収縮に対しては、papaverine の約 20 % の作用しか示さなかった。このことから、11 の血管拡張作用には、血管平滑筋 Ca チャンネルに対する阻害作用が、関与しているものと推定される。

一方、同じ実験系を用いて、araguspongine B(2), D(1), E(3) のそれぞれの光学異性体間の活性の相違を比較する目的で、1a, 1b, 2a, 2b, 3a および 3b の活性試験を依頼したところ、いずれの場合においてもエナンチオマーの間で活性の差異はほとんど認められなかった (Table VII)。

次に、イヌの大腿動脈血流量に対する *in vivo* の実験を依頼した。その結果、araguspongine C(8), D(1), E(3) および J(7) については papaverine と同程度もしくはそれ以下の血管拡張作用が認められたが、ジオール体 18 や N-メチル体 19 には弱い活性しか見られず、さらに、petrosin(12), petrosin A(11) においては、*in vitro* の結果とは異なり、papaverine の約 40 % しか活性が見られなかった。また、aragupetrosine A(9) にも papaverine よりやや弱い血管拡張作用が見られた。なお、これらの *in vivo* の実験において血管拡張作用に耐性が見られ、これは、これらのアルカロイド類の血管拡張機構に内皮由来の血管拡張性物質の遊離が関与している可能性を示している。

Table VII Vasodilative Activities of (+)-,(-)-
Araguspongines B, D and E

	(+)- (%)	(-)- (%)
nifedipine ^{a)}	100	100
araguspongine B ^{b)}	57.0±6.4	61.8±10.8
araguspongine D ^{b)}	45.5±10.3	63.3±14.4
araguspongine E ^{b)}	91.1±6.1	99.5±16.9

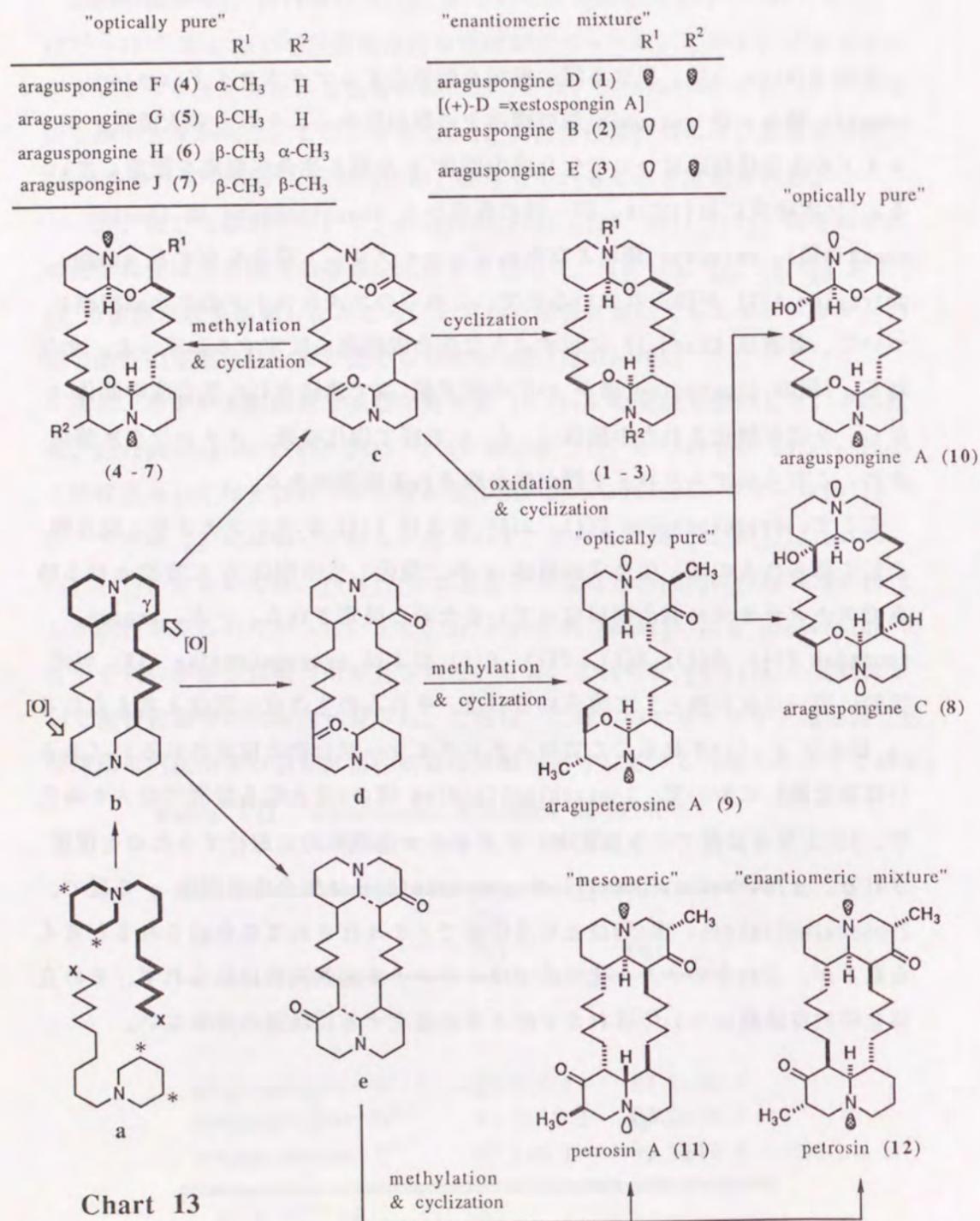
a) at 10^{-9} M

b) at 10^{-7} M

第二節 キノリチジン型大環状アルカロイド類の生合成についての考察

先に Cimino らは、異なる属の海綿を起源とするアルカロイド xestospongins 類および petrosin 類の構造上の類似性から、それらの大環状アルカロイドの生合成経路について生合成中間体 *b* を経る生合成経路を推定している。¹⁷⁾ 本研究においては、同一種海綿から araguspongine 類 (xestospongins 類)、petrosin 類およびそれらのハイブリッド構造を有する aragupetrosine A(9) が得られているので、これらのアルカロイドの生合成経路について、著者は Chart 12 に示すような生合成経路を推定するに至った。すなわち、2個の piperidine 環が n=9 の炭素鎖2本で連結された生合成中間体 *b* から、 γ 位が酸化された中間体 *c*, *d*, *e* を経て環化の後、メチル化や水酸化され、これらのアルカロイド類が生合成される経路である。

ここで、araguspongine D(1), B(2) および E(3) がエナンチオマー混合物として得られるのは、生合成前駆体 *a* が二量化して中間体 *b* に変換される時点でエナンチオマー混合物になっているためと推定される。一方、araguspongine F(4), G(5), H(6), J(7), C(8) および aragupetrosine A(9) が光学的に単一の化合物として得られるのは、それらの生合成中間体と考えられる *c* および *d* (いずれもここではエナンチオマー混合物と推定される) (あるいは環化後) において、1-oxaquinolizidine 環の3位となる位置でのメチル化や、9位となる位置での水酸化が、エナンチオ面選択的に進行するためと推定される。また、petrosin A(11) や petrosin(12) は生合成中間体 *e* を経て、2-oxoquinolizidine 環の3位となる位置でメチル化されて生合成されと考えられるが、これらのメチル化反応ではエナンチオ面選択性は見られず、その立体化学的な過程についてこれまでのところ推定するには至っていない。



海洋天然物質の化学構造研究は、測定機器の精度の向上と NMR の新しい手法の開発によって飛躍的に進み、微量成分であってもその化学構造は、以前とは比較にならないほど容易に決定されるようになってきている。しかし、一方では微量成分であるが故に、その光学的な性質についての検討が不十分になりつつあるのも事実である。

今回、著者は 1-oxaquinolizidine という非常に珍しい炭素骨格を有する一連の化合物を単離しその全化学構造を決定するに至ったが、その研究途上で、同一生物から単離された化合物群であるにもかかわらず、光学的に単一な化合物と比率の異なるエナンチオマー混合物が共存するという極めて興味深い事実を見出だした。天然物質の化学構造研究において、これまで、その絶対配置についてはよく議論されるが光学純度についてはあまり関心が持たれていないことが多い。今回、著者が見出だした事実は、一定の旋光性を有している天然物質であってもそのエナンチオマーが混在している可能性を示すもので、天然物質化学構造研究において、その絶対構造を決定するばかりでなく、その光学純度も考慮して議論する必要性のあることを示唆するものであると考える。

結論

1. 沖縄産海綿 *Xestospongia* sp. から、天然には非常に珍しい2個の 1-oxaquinolizidine 環を有する新規大環状アルカロイド araguspongine B (2), C(8), D(1), E(3), F(4), G(5), H(6) および J(7) を単離し、それらの絶対配置を含む化学構造を明らかにするとともに、関連化学構造の既知化合物 xestospongine D (= araguspongine A(10)) を単離した。
2. 同種の海綿から、2個の 2-oxoquinolizidine 環を有する既知の大環状アルカロイド petrosin(12) および petrosin A(11) を単離し、それらの化学構造を確認するとともに、araguspongine 類と petrosin 類とのハイブリッド構造を有する新規大環状アルカロイド aragupetrosine A(9) を単離し、その絶対配置を含む化学構造を明らかにした。
3. これらのアルカロイド類が、同一生物から単離された化合物群であるにもかかわらず、光学的に単一な化合物と比率の異なるエナンチオマー混合物として共存するという、極めて特徴的な光学的性質を有する化合物群であることを見出し、これらの大環状アルカロイド類が生合成される過程について考察した。この結果は、場合によっては、旋光性を有する天然物質であっても光学的に単一な化合物とは限らず、天然物質の絶対構造を決定する際には、その光学純度も考慮する必要性のあることを示唆しているものと考えられる。

謝辞

本研究に際し、始終ご指導を賜りました 北川 勲 先生に心から感謝致します。

また、実験に際し、御助言および御討論下さいました本学薬学部生薬学教室の小林資正博士、澁谷博孝博士、吉川雅之博士（現 京都薬科大学）、堀 一之修士、ならびに本学薬学部生薬学教室教室員の方々に感謝致します。

また、貴重な標品を御恵与下さるとともに、血管拡張作用の試験をしていただきましたサントリー研究所 遠藤 衛博士に感謝致します。

また、質量分析をしていただきました本学薬学部質量分析室、近畿大学薬学部質量分析室、塩野義製薬株式会社研究所および大塚製薬株式会社研究所の方々に感謝致します。

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置を用いて測定し、未補正である。

旋光度は日本分光 DIP-181 型および DIP-370 型デジタル旋光度計 (1=0.5)を用いて測定した。

質量分析 (MS) および高分解能質量分析 (HR-MS) は日本電子質量分析計 JMS new D-300 型を使用し、データ処理装置として JMA-2000 を用いて測定した。FAB-MS は日本電子質量分析計 HX-100 型を使用し、マトリックスとしてグリセロールを用いた。SIMS は日立 M-90 型二重集束高分解能質量分析装置を使用し、マトリックスとして 3-ニトロベンジルアルコールを用いた。

赤外吸収スペクトルは日立赤外分光光度計 260-30 型を用いて測定した。

プロトン核磁気共鳴スペクトル (^1H NMR) は日本電子 JMN FX-90Q (90 MHz), JMN EX-270 (270 MHz)、および JMN GX-500 (500 MHz) を用いて測定し、TMS (δ 0) または CHCl_3 (δ 7.27) を内部標準として用いた。

炭素13核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR) は日本電子 JMN FX-90Q (22.5 MHz), JMN EX-270 (67.5 MHz)、および JMN GX-500 (125 MHz) を用いて測定し、 CDCl_3 (δ c 77.1) を内部標準とした。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) には、日本分光 880 型、島津 LC-5A 型および LC-6A 型を用いた。

各種カラムクロマトグラフィーの吸着剤として、Silica gel 60 (Merck, 60-230 mesh) および ICN Alumina N (ICN Biocodicals) (Act III) を用いた。

薄層クロマトグラフィー (TLC) には、Pre-Coated TLC Plates (silica gel 60F₂₅₄, 0.25 mm, Merck)、Pre-Coated TLC Plates (aluminum oxide 60F₂₅₄, 0.25 mm, Merck) を用い、検出は Dragendorff 試薬を噴霧した時の呈色によった。

第一章の実験

抽出、分離・精製

沖縄県新城島の水深約 10 m で採取した海綿 *Xestospongia* sp. の凍結試料 4 kg を細かく切断した後、acetone (20 L) で3回冷浸 (20°C) した。acetone 抽出液を合わせ、35°C 以下で acetone を減圧濃縮して acetone ext. (4 L) を得た。このエキスを Chart 1 (6 頁) に示すように AcOEt で分配し、AcOEt ext. I (30 g) と水移行部を得た。水移行部はさらに *n*-BuOH (4 L) と分配することにより *n*-BuOH ext. (75 g) を得た。これを sat. (COOH)₂ soln. (500 ml) に溶解して pH 3 とした後、AcOEt と分配することにより AcOEt ext. IV (25 g) および水移行部を得た。この水移行部をさらに conc. aq. NH₃ により pH 10 に調整した後 AcOEt (1 L) と分配し AcOEt ext. V (28 g) および水移行部を得た。ついで、AcOEt ext. V (4 g) をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (以下、カラムクロマト) により、以下のように分離した。まず、benzene-acetone-conc. aq. NH₃ (3:1:0.001) で溶出することにより fr. A (180 mg) および fr. B (3 g) を得た。さらに、benzene-acetone-conc. aq. NH₃ (1:1:0.001) で溶出することにより fr. C (740 mg) を得た。つぎに、fr. A を高速液体クロマトグラフィー (以下、HPLC) [μ -PORASIL (Waters), *n*-hexane-benzene-Et₂NH (90:10:1)] で分離精製し araguspongine F(4) (18 mg), G(5) (4.8 mg), H(6) (16 mg) および J(7) (22 mg) を得た。一方、fr. B および C からは、HPLC [COSMOSIL 5C₁₈ (Nakalai Tesque), MeOH-CH₃CN-CHCl₃-H₂O-conc. aq. NH₃ (75:10:10:5:0.05)] で分離することにより、araguspongine A(10) (30 mg), B(2) (8.5 mg), C(8) (131 mg), D(1) (1 g), E(3) (1.3 g) を得た。

AcOEt ext. I を sat. (COOH)₂ soln. (500 ml) に溶解して pH 3 に調整し、

ついで AcOEt (1 L) で分配し AcOEt ext. II (8.2 g) および水移行部を得た。水移行部をさらに conc. aq. NH₃ により pH 10 に調整した後、再び AcOEt (1 L) で分配し、AcOEt 移行部と水移行部を得た。AcOEt 移行部を減圧下濃縮して AcOEt ext. III (9.8 g) を得た。AcOEt ext. III (3 g) をシリカゲルカラムクロマト [benzene-acetone-conc. aq. NH₃ (3:1:0.001)] で分離し、さらに HPLC [Zorbax ODS (Shimadzu, Du Pont), MeOH-CH₃CN-CHCl₃-H₂O-conc. aq. NH₃ (65:10:10:5:0.05)] で分離して fr. E および fr. F を得た。それぞれを分取用アルミナプレート (aluminum oxid 60F₂₅₄, 1.5 mm, Merck) による薄層分離 [benzene-AcOEt (4:1)] で精製し fr. E からは petrosin(12) (20 mg) と petrosin A(11) (20 mg) を、fr. F からは aragupetrosine A(9) (13 mg) を得た。なお、AcOEt ext. II および AcOEt ext. IV は Dragendorff 陰性であった。

Araguspongine A(10) の physical data

m.p. 155 - 156 °C (colorless fine crystals from CH₃CN).

$[\alpha]_D^{20} +17.1^\circ$ ($c=1.0$, CHCl₃).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3500, 2920, 2855, 2800, 2750, 1460, 1125, 1086.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.05 (1H, s, H-10), 3.56 (1H, brt, $J=ca. 14.7$ Hz, H-2), 3.34 (1H, brt, $J=ca. 10.7$ Hz, H-2'), 3.10 (1H, brt, $J=ca. 14.7$ Hz, H-4ax), 3.07 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-10'), 3.03 (1H, ddd, $J=11.6, 11.6, 2.7$ Hz, H-6ax), 2.97 (1H, brdd, $J=ca. 14.7, 3.7$ Hz, H-4eq), 2.93 (1H, ddd, $J=11.9, 2.5, 2.5$ Hz, H-4'eq), 2.75 (1H, brd, $J=ca. 11.6$ Hz, H-6'eq), 2.33 (1H, brd, $J=ca. 11.6$ Hz, H-6eq), 2.17 (1H, ddd, $J=11.9, 11.9, 3.1$ Hz, H-4'ax), 1.97 (1H, ddd, $J=11.6, 11.6, 2.8$ Hz, H-6'ax), 1.05 (1H, brd, $J=ca. 13.4$ Hz, H-3eq).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c : as given in Table I (p. 11) and

38.4(t), 36.1(t), 35.7(t), 32.3(t), 32.3(t), 31.6(t),

31.5(t), 31.2(t), 29.5(t), 29.0(t), 28.9(t), 25.4(t),

25.0(t), 24.9(t), 24.8(t), 24.8(t), 22.6(t), 20.9(t).

MS : m/z (%) 462 (M⁺, 23), 69 (100).

HR-MS : Obsd: 462.378. Calcd for C₂₈H₅₀N₂O₃: 462.382.

Araguspongine B(2) の physical data

m.p. 140 - 145 °C (colorless fine crystals from CHCl₃).

$[\alpha]_D^{20} -0.8^\circ$ ($c=0.6$, CHCl₃).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2935, 2853, 1137, 1092.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.30 (2H, d, $J=2.8$ Hz, H-10, 10'),

3.53 (2H, brt, $J=ca. 11.0$ Hz, H-2, 2'), 3.18 (2H, ddd, $J=$

13.7, 13.4, 3.1 Hz, H-4ax, 4'ax), 3.06 (2H, ddd, $J=11.3,$

11.3, 3.1 Hz, H-6ax, 6'ax), 2.95 (2H, ddd, $J=13.7, 3.1,$

1.5 Hz, H-4eq, 4'eq), 2.40 (2H, brd, $J=ca. 11.3$ Hz, H-6eq,

6'eq), 1.02 (2H, brd, $J=ca. 13.4$ Hz, H-3eq, 3'eq).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c : as given in Table I and 36.3(t),

33.0(t), 31.8(t), 29.5(t), 27.4(t), 26.6(t), 26.3(t),

25.8(t), 24.8(t).

MS : m/z (%) 446 (M⁺, 100).

HR-MS : Obsd: 446.387. Calcd for C₂₈H₅₀N₂O₂: 446.387.

Araguspongine C(8) の physical data

m.p. 148 - 150 °C (colorless fine crystals from CH₃CN).

$[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ ($c=0.7$, CHCl₃).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3500, 2930, 2865, 1462, 1132, 1096, 1020.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.06 (2H, s, H-10, 10'), 3.56 (2H, brt,

$J=ca. 10.7$ Hz, H-2, 2'), 3.11 (2H, brt, $J=ca. 13.7$ Hz, H-4ax

, 4'ax), 3.03 (2H, ddd, $J=10.0, 10.0, 3.1$ Hz, H-6ax, 6'ax),
2.97 (2H, brdd, $J=ca. 13.7, 3.4$ Hz, H-4eq, 4'eq), 2.34 (2H,
brd, $J=ca. 10.0$ Hz, H-6eq, 6'eq), 1.72 (2H, m, H-7ax, 7'ax)
, 1.05 (2H, brd, $J=ca. 13.4$ Hz, H-3eq, 3'eq);

(500 MHz, C_5D_5N) δ : 4.30 (2H, s, H-10, 10'), 3.55 (2H, brt,
 $J=ca. 10.8$ Hz, H-2, 2'), 3.13 (2H, ddd, $J=13.4, 3.4, 3.4$ Hz
, H-4ax, 4'ax), 3.08 (2H, ddd, $J=13.0, 13.0, 2.7$ Hz, H-6ax
, 6'ax), 2.92 (2H, brdd, $J=ca. 13.4, 4.3$ Hz, H-4eq, 4'eq),
2.33 (2H, brd, $J=ca. 2.7$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.07 (2H, ddddd,
 $J=4.1, 4.1, 13.0, 13.0, 13.0$, H-7ax, 7'ax).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c : as given in Table I and 38.6(t),
36.4(t), 32.4(t), 31.6(t), 29.7(t), 26.1(t), 25.0(t),
22.6(t), 21.0(t).

MS : m/z (%) 478 (M^+ , 11), 112 (100).

HR-MS : Obsd: 478.377. Calcd for $C_{28}H_{50}N_2O_4$: 478.377.

Araguspongine D(1) の physical data

m.p. 108 - 113 °C (colorless fine crystals from $CHCl_3$).

$[\alpha]_D^{25}$ -5.1° ($c=0.5$, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 2940, 2860, 2810, 2760, 1130, 1090.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.35 (2H, brt, $J=ca. 10.7$ Hz, H-2, 2'),
3.06 (2H, d, $J=8.2$ Hz, H-10, 10'), 2.94 (2H, ddd, $J=11.8,$
4.0, 1.8 Hz, H-4eq, 4'eq), 2.76 (2H, brd, $J=ca. 11.6$ Hz, H-
6eq, 6'eq), 2.18 (2H, ddd, $J=12.0, 11.8, 3.1$ Hz, H-4ax,
4'ax), 1.96 (2H, ddd, $J=11.6, 11.6, 2.7$ Hz, H-6ax, 6'ax).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c : as given in Table I and 35.5(t),
32.3(t), 31.7(t), 31.3(t), 29.0(t), 28.8(t), 25.4(t),
25.3(t), 25.0(t).

MS : m/z (%) 446 (M^+ , 33), 69 (100).

HR-MS : Obsd: 446.389. Calcd for $C_{28}H_{50}N_2O_2$: 446.387.

Araguspongine E(3) の physical data

m.p. 102 - 106 °C (colorless fine crystals from $CHCl_3$).

$[\alpha]_D^{25}$ -1.1° ($c=1.5$, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 2940, 2860, 2760, 1133, 1093.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 4.24 (1H, brs, H-10), 3.48 (1H, brt,
 $J=ca. 10.7$ Hz, H-2), 3.30 (1H, brt, $J=ca. 10.7$ Hz, H-2'),
3.13 (brt, $J=ca. 14.1$ Hz, H-4ax), $ca. 3.0$ (m, H-6ax, 10'),
2.91 (1H, brdd, $J=ca. 14.1, 3.4$ Hz, H-4eq), 2.88 (1H, brd,
 $J=ca. 12.2$ Hz, H-4'eq), 2.70 (1H, brd, $J=ca. 11.9$ Hz, H-
6'eq), 2.35 (1H, brd, $J=ca. 10.7$ Hz, H-6eq), 2.12 (1H, ddd
, $J=12.2, 12.2, 3.4$ Hz, H-4'ax), 1.93 (1H, ddd, $J=11.9,$
11.9, 3.3 Hz, H-6'ax), 0.98 (1H, brd, $J=ca. 13.4$ Hz, H-
3eq).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c : as given in Table I and 35.9(t),
35.5(t), 32.7(t), 32.2(t), 31.4(t), 31.4(t), 31.0(t),
29.2(t), 28.8(t), 18.7(t), 27.0(t), 26.4(t), 26.2(t),
25.6(t), 25.2(t), 25.0(t), 24.9(t), 24.6(t).

MS : m/z (%) 446 (M^+ , 7), 75 (100).

HR-MS : Obsd: 446.389. Calcd for $C_{28}H_{50}N_2O_2$: 446.387.

Araguspongine F(4) の physical data

a white powder.

$[\alpha]_D^{25}$ +8.6° ($c=1.4$, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 2930, 2875, 2805, 2750, 1461, 1134, 1088.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.35 (1H, brt, $J=ca. 10.7$ Hz, H-2'),

3.06 (1H, d, $J=8.6$ Hz, H-10'), 3.02 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-10), 2.94 (1H, brt, $J=ca. 9.5$ Hz, H-2), 2.94 (1H, brd, $J=ca. 11.7$ Hz, H-4'eq), 2.85 (1H, dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, H-4eq), 2.76 (2H, brd, $J=ca. 11.6$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.18 (1H, ddd, $J=11.7, 11.7, 3.4$ Hz, H-4'ax), 1.98 (2H, m, H-6ax, 6'ax), 1.80 (1H, dd, $J=11.0, 11.0$ Hz, H-4ax), 0.76 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c : as given in Table I and 35.5(t), 32.4(t), 32.3(t), 31.8(t), 31.8(t), 31.4(t), 31.3(t), 29.1(t), 29.0(t), 29.0(t), 28.8(t), 25.4(t), 25.3(t), 25.3(t), 25.2(t), 25.0(t), 24.9(t).

MS : m/z (%) 460 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 460.403. Calcd for $C_{29}H_{52}N_2O_2$: 460.404.

Araguspongine G(5) の physical data

a white powder.

$[\alpha]_D^{20}$ -16° ($c=0.8$, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 2925, 2855, 2785, 2750, 1460, 1130, 1105.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.46 (1H, ddd, $J=11.0, 2.5, 2.1$ Hz, H-2), 3.35 (brt, $J=ca. 10.7$ Hz, H-2'), 3.08 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-10'), 3.01 (1H, d, $J=8.2$ Hz, H-10), 2.94 (1H, ddd, $J=11.8, 4.3, 2.1$ Hz, H-4'eq), 2.76 (1H, brd, $J=ca. 12.0$ Hz, H-6'eq), 2.73 (1H, dd, $J=11.0, 1.8$ Hz, H-4eq), 2.66 (1H, brd, $J=ca. 11.9$ Hz, H-6eq), 2.30 (dd, $J=11.0, 3.4$ Hz, H-4ax), 2.19 (1H, ddd, $J=12.2, 11.8, 3.4$ Hz, H-4'ax), 2.00 (1H, ddd, $J=12.0, 12.0, 3.4$ Hz, H-6'ax), 1.89 (1H, ddd, $J=11.9, 11.9, 2.8$ Hz, H-6ax), 1.10 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H-3Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c : as given in Table I and 35.7(t), 32.6(t), 32.4(t), 31.8(t), 31.6(t), 31.3(t), 31.1(t), 30.9(t), 29.2(t), 28.7(t), 28.6(t), 25.9(t), 25.5(t), 25.2(t), 25.1(t), 24.9(t), 24.7(t).

MS : m/z (%) 460 (M^+ , 41), 96 (100).

HR-MS : Obsd: 460.405. Calcd for $C_{29}H_{52}N_2O_2$: 460.404.

Araguspongine H(6) の physical data

a white powder.

$[\alpha]_D^{20}$ $+1.5^\circ$ ($c=1.0$, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 2930, 2855, 2800, 2750, 1460, 1134, 1100.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 3.40 (1H, brd, $J=ca. 10.4$ Hz, H-2), 2.96 (1H, d, $J=8.8$ Hz, H-10), 2.95 (1H, d, $J=8.5$ Hz, H-10'), 2.90 (1H, ddd, $J=10.1, 10.1, 2.4$ Hz, H-2'), 2.83 (1H, dd, $J=11.0, 4.0$ Hz, H-4'eq), 2.74 (1H, brd, $J=ca. 11.9$ Hz, H-6'eq), 2.71 (1H, dd, $J=11.3, 1.8$ Hz, H-4eq), 2.64 (1H, brd, $J=ca. 11.9$ Hz, H-6eq), 2.30 (1H, dd, $J=11.3, 3.4$ Hz, H-4ax), 1.97 (1H, ddd, $J=11.9, 11.9, 3.1$ Hz, H-6'ax), 1.90 (1H, ddd, $J=11.9, 11.9, 2.7$ Hz, H-6ax), 1.80 (1H, dd, $J=11.0, 11.0$ Hz, H-4'ax), 1.09 (3H, d, $J=7.0$ Hz, H-3Me), 0.76 (3H, d, $J=6.7$ Hz, H-3'Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c : as given in Table I and 32.6(t), 32.4(t), 32.3(t), 31.9(t), 31.4(t), 31.1(t), 29.9(t), 29.6(t), 29.5(t), 29.2(t), 26.5(t), 26.0(t), 26.0(t), 25.5(t), 24.9(t), 24.9(t).

MS : m/z (%) 474 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 474.419. Calcd for $C_{30}H_{54}N_2O_2$: 474.419.

Araguspongine J(7) の physical data

m.p. 114 - 117 °C (colorless fine crystals from CHCl₃).

$[\alpha]_D^{20}$ -23° (c=1.3, CHCl₃).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2940, 2858, 2800, 2750, 1465, 1135, 1100.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.46 (2H, ddd, $J=10.4, 2.3, 2.3$ Hz, H-2, 2'), 3.03 (2H, d, $J=8.9$ Hz, H-10, 10'), 2.73 (2H, dd, $J=11.0, 1.8$ Hz, H-4eq, 4'eq), 2.66 (2H, brd, $J=\text{ca.} 12.2$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.30 (2H, dd, $J=11.0, 3.4$ Hz, H-4ax, 4'ax), 1.90 (2H, ddd, $J=12.2, 12.2, 2.8$ Hz, H-6ax, 6'ax), 1.10 (6H, d, $J=6.7$ Hz, H-3Me, 3'Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c : as given in Table I and 32.6(t), 31.8(t), 31.1(t), 29.3(t), 28.8(t), 25.9(t), 25.0(t), 24.7(t).

MS : m/z (%) 474 (M⁺, 100).

HR-MS : Obsd: 474.421. Calcd for C₃₀H₅₄N₂O₂: 474.419.

Petrosin A(11) の physical data

a colorless oil.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2920, 2850, 2800, 2760, 1710.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.04 (2H, dd, $J=6.4, 11.3$ Hz, H-4eq, 4'eq), 2.94 (2H, brd, $J=\text{ca.} 11.0$ Hz, H-6eq, 6'eq), ca. 2.9 (m, H-3, 3'), 2.54 (2H, ddd, $J=4.3, 4.3, 9.5$ Hz, H-1, 1'), ca. 1.9 (2H, m, H-6ax, 6'ax), 1.85 (2H, dd, $J=11.3, 11.3$ Hz, H-4ax, 4'ax), 0.94 (6H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me, 3'Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c : as given in Table I and 32.0(t), 30.3(t), 29.1(t), 26.2(t), 26.0(t), 25.5(t), 25.0(t).

MS : m/z (%) 470 (M⁺, 8), 73 (100).

HR-MS : Obsd: 470.387. Calcd for C₃₀H₅₀N₂O₂: 470.387.

Petrosin(12) の physical data

a white powder.

$[\alpha]_D^{26}$ -0.5° (c=1.8, CHCl₃).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2940, 2880, 2710, 2670, 1710.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.04 (2H, dd, $J=6.4, 11.6$ Hz, H-4eq, 4'eq), 2.94 (2H, brd, $J=\text{ca.} 11.0$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.89 (2H, ddq, $J=6.4, 12.0, 6.4$ Hz, H-3, 3'), 2.53 (2H, ddd, $J=3.7, 3.7, 11.6$ Hz, H-1, 1'), ca. 1.6 (2H, m, H-6ax, 6ax), 1.89 (2H, dd, $J=11.6, 12.0$ Hz, H-4ax, 4'ax), 0.96 (6H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me, 3'Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c : as given in Table I and 29.6(t), 28.8(t), 27.5(t), 25.2(t), 24.9(t), 24.2(t), 24.0(t).

MS : m/z (%) 470 (M⁺, 8), 73 (100).

HR-MS : Obsd: 470.387. Calcd for C₃₀H₅₀N₂O₂: 470.387.

Aragupetrosin A(9) の physical data

m.p. 103 - 105 °C (colorless needles from CH₃CN).

$[\alpha]_D^{26}$ -18.8° (c=1.4, CHCl₃).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2930, 2850, 2810, 2730, 1700.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.03 (1H, dd, $J=6.3, 11.4$ Hz, H-4eq), 2.95 (1H, brd, $J=\text{ca.} 11.9$ Hz, H-6eq), ca. 2.9 (1H, m, H-3), 2.90 (1H, d, $J=8.6$ Hz, H-10'), 2.86 (1H, ddd, $J=2.0, 9.2, 9.2$, 2-H'), 2.83 (1H, dd, $J=3.4, 10.7$ Hz, H-4'eq), 2.74 (1H, brd, $J=\text{ca.} 11.9$ Hz, H-6'eq), 2.54 (1H, ddd, $J=3.7, 3.7, 8.9$ Hz, H-1), 1.97 (1H, ddd, $J=3.1, 11.9, 11.9$ Hz, H-6'ax), ca. 1.9 (1H, m, H-6ax), 1.87 (1H, dd, $J=11.4, 11.4$ Hz, H-4ax), 1.83 (1H, m, H-10), 1.79 (1H, dd, $J=10.7$

, 10.7 Hz, H-4'ax), 1.78 (1H, m, H-7), 1.64, 1.56 (both 1H, m, H-8), 1.54 (1H, m, H-9'), 1.00 (1H, m, H-7), 0.95 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me), 0.76 (3H, d, $J=6.1$ Hz, H-3'Me); 1.18, 1.25 (both 1H, m, H-11), 1.20, 1.34 (both 1H, m, H-12), 1.57, 1.83 (both, 1H, m, H-13), 1.55 (2H, m, H-14), 0.85, 1.94 (both 1H, H-15).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_c : as given in Table I and 32.6(t), 31.6(t), 30.9(t), 30.1(t, C-15), 29.8(t, C-7'), 29.6(t), 28.8(t, C-12), 28.1(t), 26.8(t, C-13), 26.8(t), 26.7(t, C-11), 25.7(t), 25.3(t), 25.2(t, C-8'), 24.7(t, C-14).

MS : m/z (%) 472 (M^+ , 34), 84 (100).

HR-MS : Obsd: 472.401. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_2$: 472.403.

第二章の実験

第一節の実験

Araguspongine D(1) の光学活性カラムによる HPLC 分析

光学活性カラムとして CHIRALCEL OF (0.46x25mm, ダイセル化学) を用い、*n*-hexane-2-propanol- Et_2NH (80:20:0.2) で溶出した。カラム温度 25°C、流速 1 ml/min で分析した。1 (70 mg) をこの条件で繰り返し分離・分取することにより、1a ($t_R=4.6$ min) (13 mg)、1b ($t_R=5.3$ min) (53 mg) を得た。

1a の physical data

m.p. 133 - 135 °C (colorless needles from CHCl_3).

$[\alpha]_D^{25} +10.1^\circ$ ($c=0.2$, CHCl_3).

MS : m/z (%) 446 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 446.389. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$: 446.387.

1b の physical data

m.p. 133 - 135 °C (colorless needles from CHCl_3).

$[\alpha]_D^{25} -9.2^\circ$ ($c=0.5$, CHCl_3).

MS : m/z (%) 446 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 446.389. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$: 446.387.

第三節の実験

Araguspongine J(7)の還元

7 (50 mg) を THF-MeOH (1:1) (2 ml) に溶解した後、NaBH₃CN (20 mg, 10 eq.) を加え、2N aq. HCl で反応液を pH 2-3 に保ちながら、40°C で4時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧溜去した後、CHCl₃-sat. NaHCO₃ soln. で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧溜去して粗生成物を得た。これを HPLC [μ -PORASIL, *n*-hexane-benzene-Et₂NH (95:5:1)] で精製し 13 (43 mg) を得た。

13 の physical data

a white powder.

$[\alpha]_D^{25}$ -3.9° (*c*=0.6, CHCl₃).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3200, 2935, 2855.

¹³C NMR (22.5 MHz, CDCl₃) δ : 68.6 (d, C-2, 2'), 61.4, 57.4, 54.3 (each t, C-4, 4', C-6, 6', C-10, 10'), 33.4, 32.7, 30.9, 30.9, 30.1, 29.5, 28.7, 27.7, 27.0, 21.5, 14.2.

MS : *m/z* (%) 478 (M⁺, 48), 210 (100).

HR-MS : Obsd: 478.450. Calcd for C₃₀H₅₈N₂O₂: 478.450.

13 の Horeau 法による絶対構造の決定

α -Phenylbutyric anhydride (Horeau's reagent) は、(±)- α -phenylbutyric acid より合成した。¹³⁾

13 (43 mg) を dry pyridine (2 ml) に溶解し、Horeau's reagent (61 mg, 1.1 eq.) を加えた後、窒素気流下、20°C で30時間攪拌した。反応液に水 (1 ml) を加え、さらに1時間攪拌した後、溶媒を減圧溜去した。残渣を CHCl₃-sat. NaHCO₃ soln. で分配し、得られた水層を 2N aq. HCl で pH 2-3 にした後、さらに AcOEt で抽出した。AcOEt 層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧

溜去し、シリカゲルカラムクロマト [*n*-hexane-AcOEt (2:1)] で精製することにより酸 (48 mg) を回収した。このものは、TLC [SiO₂, *n*-hexane-benzene (2:1)] および ¹H NMR で α -phenylbutyric acid [$[\alpha]_D +1.6^\circ$ (*c*=2.3, benzene, 25°C)] と同定された。

一方、CHCl₃ 層は MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧溜去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマト [benzene-acetone-conc. aq. NH₃ (3:1:0.01)] で精製し α -phenylbutyl エステル (58 mg) を得た。

13 の α -phenylbutyl エステルの physical data

a white powder.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2915, 2850, 1725, 1590, 1495.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.25 (m), *ca.* 3.4 (m), 3.36 (brt, *J* = *ca.* 8.9 Hz).

第四節の実験

Araguspongine B(2) および E(3) のアルミナによる異性化

2 (80 mg) を CHCl_3 (1 ml) に溶解し、それに TLC プレート用アルミナ (Type E, Merck) (500 mg) を粉末にして加え、常圧下、加温して溶媒を溜去した。これを窒素気流下 80°C で5時間加熱した後、粉末を $\text{CHCl}_3\text{-Et}_2\text{NH}$ (10:1) で抽出した。溶媒を減圧溜去後 HPLC [μ -PORASIL, n -hexane-benzene- Et_2NH (50:50:1)] で精製し、1 (10 mg, 13%) を得るとともに2 (63 mg, 79%) を回収した。

3 (15 mg) についてもアルミナ (240 mg) を用いて同様に異性化反応を行ない、1 (7 mg, 61%) を得るとともに3 (5 mg, 38%) を回収した。

なお、1 は標品と TLC [Al_2O_3 , benzene-AcOEt (2:1)], IR および $^1\text{H NMR}$ で同定した。

第五節の実験

Araguspongine B(2) および E(3) の光学活性カラムによる HPLC分析

カラムおよび温度、流速は araguspongine D(1) の場合に準じる。移動相として n -hexane-2-PrOH- Et_2NH (98:2:0.1) を用いた。

2 (49 mg) をこの条件で繰り返し分離することにより 2a ($t_R = 6.9$ min, 29 mg), 2b ($t_R = 10.0$ min, 16 mg) を得た。2a および 2b は IR および $^1\text{H NMR}$ により標品の 2 と同定した。

また、3 (45 mg) の同条件の分離・分取により 3a ($t_R = 11.5$ min, 22mg), 3b ($t_R = 13.6$, 19 mg) を得た。3a および 3b は IR および $^1\text{H NMR}$ により標品の 3 と同定した。

2a の physical data

m.p. $145 - 146^\circ\text{C}$ (colorless needles from CHCl_3).

$[\alpha]_D^{27} -15^\circ$ ($c=0.4$, CHCl_3).

MS : m/z (%) 446 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 446.387. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$: 446.387.

2b の physical data

m.p. $145 - 147^\circ\text{C}$ (colorless needles from CHCl_3).

$[\alpha]_D^{26} +17^\circ$ ($c=0.4$, CHCl_3).

MS : m/z (%) 446 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 446.387. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_2$: 446.387.

3a の physical data

m.p. $129 - 132^\circ\text{C}$ (colorless needles from CHCl_3).

$[\alpha]_D^{26} -2.1^\circ$ ($c=0.9$, CHCl_3).

MS : m/z (%) 446 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 446.384. Calcd for $C_{28}H_{50}N_2O_2$: 446.387.

3b の physical data

m.p. 128 - 132 °C (colorless needles from $CHCl_3$).

$[\alpha]_D^{26} +1.0^\circ$ ($c=0.9$, $CHCl_3$).

MS : m/z (%) 446 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 446.384. Calcd for $C_{28}H_{50}N_2O_2$: 446.387.

2a, 2b, 3a, 3b のアルミナによる異性化反応

反応条件は、第四節の場合に準じる。

2a (9 mg) をアルミナ (60 mg) により異性化させ 1a (2 mg) を得るとともに 2a (5 mg) を回収した。また、2b (8 mg) から同様に 1b (2 mg) を得るとともに 2b (5 mg) を回収した。

さらに得られた 1a, 1b は、ともに光学活性カラム HPLC [CHIRALCEL OF, *n*-hexane-2-PrOH-Et₂NH (90:10:0.2)] により単一のピークを示し、HPLC, IR, ¹H NMR, $[\alpha]_D$ ($CHCl_3$) によりそれぞれ標品と同定した。

一方、3a (10 mg) をアルミナ (60 mg) により異性化させ 1a (3 mg) を得るとともに 3a (6 mg) を回収した。また、3b (10 mg) から同様に 1b (3 mg) を得るとともに 3b (5 mg) を回収した。

ここに得た 1a, 1b は、ともに光学活性カラム HPLC [CHIRALCEL OF, *n*-hexane-2-PrOH-Et₂NH (90:10:0.2)] により単一のピークを示し、HPLC, IR, ¹H NMR, $[\alpha]_D$ ($CHCl_3$) によりそれぞれ標品と同定した。

Araguspongine D(1), B(2) および E(3) のN-メチル化

1 (100 mg) を $CHCl_3$ (3 ml) に溶かし、 $(CH_3O)_2SO_2$ (47 μ l) を加えて室温 (25°C) で 4時間攪拌した。反応液を sat. (COOH)₂ soln. で分配し、得られた有機層を sat. NaHCO₃ soln. でさらに分配した。有機層は、MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧溜去し、得られた粗生成物を Al₂O₃ カラムクロマト [$CHCl_3$ -MeOH

-H₂O (15:3:1, 下層)] で精製し 17 (90 mg) を得た。

2 (8 mg) を $CHCl_3$ (2 ml) に溶かし、 $(CH_3O)_2SO_2$ (10 μ l) を加え、同様に反応、処理、精製を行なうことにより 15 (5 mg) を得た。

3 (9 mg) を $CHCl_3$ (2 ml) に溶かし、 $(CH_3O)_2SO_2$ (10 μ l) を加え、同様に反応、処理、精製を行なうことにより 19 (5 mg) を得た。

17 の physical data

a white powder.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.13 (d, $J=9.5$ Hz), 4.22 (brt. $J=ca.$ 10.1 Hz), 4.09 (brt. $J=ca.$ 13.7 Hz), 4.05 (brt. $J=ca.$ 12.5 Hz), 3.87 (brd. $J=ca.$ 12.2 Hz), 3.05 (s, Me).

¹³C NMR (125 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD (1:1)) δ_c : 77.2, 62.9, 60.8, 53.9, 36.6, 34.8, 34.1, 30.4, 29.9, 27.8, 26.4, 26.2, 24.3, 23.7, 18.7.

HR-FABMS : Obsd: 475.421. Calcd for $C_{30}H_{55}N_2O_2$ ($M-H^+$): 475.426.

15 の physical data

a white powder.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.24 (s), 4.18 (m), 3.93 (brd. $J=ca.$ 12.2 Hz), 3.32 (s, Me).

¹³C NMR (125 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD (1:1)) δ_c : 76.1, 62.2, 50.9, 44.8, 34.2, 33.6, 31.4, 30.1, 27.7, 25.8, 25.5, 23.9, 22.3, 18.6.

HR-FABMS : Obsd: 475.421. Calcd for $C_{30}H_{55}N_2O_2$ ($M-H^+$): 475.426.

19 の physical data

a white powder.

¹H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 5.02 (brd. $J=ca.$ 9.1 Hz), 4.37 (brd. $J=$

ca. 11.3 Hz), 4.30 (brt, $J=ca. 9.8$ Hz), 4.23 (brt, $J=ca. 12.2$ Hz), 4.00 (brt, $J=ca. 13.1$ Hz), 3.95 (brd, $J=ca. 15.0$ Hz), 3.66 (brt, $J=ca. 10.7$ Hz), 3.26, 2.98 (both s, Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}(1:1)$) δ_c : 76.8, 76.0, 63.0, 62.4, 60.7, 54.3, 51.1, 45.4, 36.7, 35.3, 34.7, 34.4, 34.1, 31.5, 30.6, 30.2, 29.9, 27.9, 27.6, 26.8, 26.6, 26.2, 25.7, 24.4, 24.3, 23.9, 22.6, 19.3, 19.1.

HR-FABMS : Obsd: 475.421. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{55}\text{N}_2\text{O}_2(\text{M-H}^+)$: 475.426.

Araguspongine D(1), B(2) および E(3) の NaBH_3CN による還元

1 (20 mg) の MeOH (3 ml) 溶液に NaBH_3CN (80 mg) を加え、2N aq. HCl で液性を pH 2 に保ちながら 40°C で1時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧下溜去し、残渣を CHCl_3 に溶解し sat. NaHCO_3 soln. で分配した。有機層は MgSO_4 で乾燥後、溶媒を減圧溜去し、HPLC [COSMOSIL 5C₁₈, MeOH- CHCl_3 - $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (75:10:10:5)] で精製することにより 16 (18 mg) を得た。

2 (16 mg) の MeOH (3 ml) 溶液に NaBH_3CN (80 mg) を加え、2N aq. HCl で液性を pH 2 に保ちながら 40°C で2時間攪拌した。反応液を先と同様に処理、精製することにより 14 (14 mg) を得た。

3 (24 mg) の MeOH (3 ml) 溶液に NaBH_3CN (100 mg) を加え、2N aq. HCl で液性を pH 2 に保ちながら 40°C で1時間攪拌した。反応液を先と同様に処理、精製することにより 18 (20 mg) を得た。

16 の physical data

a white powder.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3200, 2930, 2855, 1450.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.80 (2H, m, H-2, 2'), 2.63-2.52 (m).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_c : 71.9(d, C-2, 2'), 60.0, 58.0, 54.0 (each t, C-4, 4', 6, 6', 10, 10'), 37.4(t), 34.7(d, C-9, 9'),

32.8(t), 32.4(t), 30.9(t), 29.1(t), 28.9(t), 26.3(t), 24.9(t), 24.3(t).

MS : m/z (%) 450 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 450.419. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2$: 450.419.

14 の physical data

a white powder.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3160, 2930, 2850, 1430, 1345.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.76 (2H, m, H-2, 2'), 2.62-2.51 (m).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_c : 73.1(d, C-2, 2'), 59.1, 57.5, 55.0 (each t, C-4, 4', 6, 6', 10, 10'), 37.6(t), 35.2(d, C-9, 9'), 33.4(t), 31.2(t), 30.9(t), 29.2(t), 28.5(t), 26.0(t), 25.1(t), 24.7(t).

MS : m/z (%) 450 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 450.417. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2$: 450.419.

18 の physical data

a white powder.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3120, 2910, 2840, 1432, 1335.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 3.80 (2H, m, H-2, 2'), 2.76-2.45 (m).

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ_c : 73.2, 72.2(both d, C-2, 2'), 60.5, 58.8, 58.2, 57.9, 55.5, 53.5(each t, C-4, 4', 6, 6', 10, 10'), 37.5(t), 37.3(t), 36.0, 35.2(both d, C-9, 9'), 33.8(t), 33.3(t), 32.7(t), 31.2(t), 30.8(t), 29.7(t), 29.3(t), 28.8(t), 28.6(t), 26.6(t), 26.1(t), 25.4(t), 25.0(t), 24.7(t), 24.4(t).

MS : m/z (%) 450 (M^+ , 100).

HR-MS : Obsd: 450.417. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_2$: 450.419.

第六節の実験

Araguspongine C(8) の還元

8 (22 mg) を MeOH-THF (3:1) (2 ml) に溶解した後、NaBH₃CN (10 mg) を加え、2N aq. HCl により反応液を pH 2-3 に保ちながら、40°C で3時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧溜去した後、CHCl₃-sat. NaHCO₃ soln. で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧溜去して粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマト [benzene-acetone-conc. aq. NH₃ (3:1:0.001)] で精製し、20 (21 mg) を得た。

20 の physical data

a white powder.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3160, 2910, 2840, 1442, 1330.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.76 (2H, brt, J=ca. 8.9 Hz, H-2, 2'), 3.62 (2H, ddd, J=10.5, 10.5 Hz, H-6ax, 6'ax), 2.50 (2H, ddd, J=12.5, 4.0, 4.0 Hz, H-6eq, 6'eq).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ_c : 73.0 (d, C-2, 2'), 70.2 (s, C-9, 9'), 63.5, 58.0, 53.8 (each t, C-4, 4', 6, 6', 10, 10'), 38.6, 37.6, 32.4, 29.9, 28.6, 24.4, 22.5, 21.3, 21.0.

MS: m/z (%) 482 (M⁺, 100).

HR-MS: Obsd 482.406. Calcd for C₂₈H₅₄N₂O₄: 482.408.

20 の MTPA エステル化

(+)- および (-)-2-methoxy-2-trifluoromethylphenylacetyl chloride (MTPA-Cl) は、それぞれ (+)- および (-)-2-methoxy-2-trifluoromethylphenylacetic acid (MTPA) より合成した。^{15c)}

20 (10 mg) を dry pyridine (2ml) に溶解した後、(+)-MTPA-Cl (excess) を加え、窒素気流下、室温 (約 20°C) で10時間攪拌した。反応液の溶媒を減

圧溜去した後、CH₂Cl₂-sat. Na₂CO₃ soln. で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥し溶媒を減圧溜去して粗生成物を得た。これを アルミナカラムクロマト [n-hexane-AcOEt (1:1)] で精製することにより 21a (8 mg) を得た。

一方、同様の方法で (-)-MTPA-Cl (excess) と反応し、20 (10 mg) から 21b (8 mg) を得た。

21a の physical data

a yellowish oil.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2915, 2835, 1740, 1430, 1210, 1170.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.12 (2H, m, H-2, 2'), 3.54 (6H, s, OMe), 2.43 (2H, ddd, J=7.6, 7.6, 13.7 Hz, H-4, 4'), 2.30 (2H, ddd, J=7.1, 7.1, 13.7 Hz, H-4, 4'), 1.81 (4H, m, H-3, 3'), 1.60 (4H, m, H-11, 11'), 1.25, 1.19 (both 2H, m, H-12, 12')

HR-FABMS: Obsd: 915.498. Calcd for C₄₈H₆₉N₂O₈F₆ (M+H)⁺: 915.495

21b の physical data

a yellowish oil.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 2920, 2835, 1740, 1430, 1212, 1170.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.13 (2H, m, H-2, 2'), 3.55 (6H, s, OMe), 2.28, 2.23 (both 2H, m, H-4, 4'), 1.74 (4H, m, H-3, 3'), 1.65 (4H, m, H-11, 11'), 1.35 (4H, m, H-12, 12')

HR-FABMS: Obsd: 915.498. Calcd for C₄₈H₆₉N₂O₈F₆ (M+H)⁺: 915.495

第三章の実験

Petrosin(12) の NaBH₄ による還元

12 (5 mg) を 99.5% EtOH (3 ml) に溶解し、NaBH₄ (10 mg) を加え室温 (約 20°C) で2時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧溜去した後、シリカゲルカラムクロマト [CHCl₃-MeOH-H₂O (7:3:1, 下層)] で精製することにより 22 (4 mg) を得た。

22 の physical data

a white powder.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3150, 2940, 2880, 2705, 2670, 1457.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.20 (2H, dd, $J=4.5, 10.7$ Hz, H-2, 2'), 2.86 (2H, brd, $J=\text{ca.} 10.4$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.75 (2H, brd, $J=\text{ca.} 8.5$ Hz, H-4eq, 4'eq), $\text{ca.} 1.8$ (2H, m, H-3, 3'), 1.91 (2H, brdd, $J=\text{ca.} 11.9, 10.4$ Hz, H-6ax, 6'ax), $\text{ca.} 1.6$ (2H, m, H-4ax, 4'ax), 0.94 (6H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me, 3'Me).

MS: m/z (%) 474 (M⁺, 100).

HR-MS: Obsd: 474.417. Calcd for C₃₀H₅₄N₂O₂: 474.419.

22 の MTPA エステル化

22 (2 mg) を dry. pyridine (1 ml) に溶解した後、(+)-MTPA-Cl (excess) を加え N₂ 気流下室温 (約 20°C) で2時間攪拌した。反応液を CHCl₃-H₂O で分配し、有機層をとりさらに 2N NaOH で洗浄後 MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧溜去した。生成物を HPLC [μ -PORASIL, n -hexan-benzene-Et₂NH (85:15:1)] で分離したところ、23a および 24a を 56:44 の比率 (面積比) で得た。

一方、(-)-MTPA-Cl (excess) を用いて同様に反応、処理を行ない 22 から 23b, 24b を 56:44 の比率で得た。

23a(24b) の physical data

a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.72 (2H, dd, $J=4.3, 11.3$ Hz, H-2, 2'), 3.50 (6H, s, OMe), 2.85 (2H, brd, $J=\text{ca.} 11.0$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.79 (2H, dd, $J=4.3, 11.6$ Hz, H-4eq, 4'eq), 1.87 (2H, brdd, $J=\text{ca.} 11.0, 11.6$ Hz, H-6ax, 6'ax), 1.71 (2H, dd, $J=11.6, 11.6$ Hz, H-4ax, 4'ax), 0.76 (6H, d, $J=6.1$ Hz, H-3Me, 3'Me).

HR-FABMS: Obsd: 907.508. Calcd for C₅₀H₆₉N₂O₆F₆ (M+H)⁺: 907.506.

23b(24a) の physical data

a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.67 (2H, dd, $J=4.6, 11.3$ Hz, H-2, 2'), 3.59 (6H, s, OMe), 2.85 (2H, brd, $J=\text{ca.} 10.7$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.80 (2H, dd, $J=4.3, 11.9$ Hz, H-4eq, 4'eq), 1.87 (2H, m, H-6ax, 6'ax), 1.72 (2H, dd, $J=11.9, 11.9$ Hz, H-4ax, 4'ax), 0.87 (6H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me, 3'Me).

HR-FABMS: Obsd: 907.508. Calcd for C₅₀H₆₉N₂O₆F₆ (M+H)⁺: 907.506.

Petrosin A(11) の NaBH₄ 還元および MTPA エステル化

11 (19 mg) を 99.5% EtOH (3 ml) に溶解し、NaBH₄ (20 mg) を加えた後室温 (約 20°C) で1.5時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧溜去した後、sat. NaHCO₃ soln. に溶解した。これを CHCl₃ で分配し、有機層を MgSO₄ で乾燥後溶媒を溜去した。生成物をシリカゲルカラムクロマト [CHCl₃-MeOH-H₂O (7:3:1, 下層)] で精製し 25 (15 mg) を得た。25 (2mg) を dry pyridine (2 ml) に溶解し (+)-MTPA-Cl (excess) を加えて N₂ 気流下室温 (約 20°C) で3時間攪拌した。反応液を CHCl₃-H₂O で分配し、有機層をとりさらに 2N NaOH で洗浄後 MgSO₄ で乾燥し溶媒を減圧溜去した。生成物を HPLC [μ -

PORASIL, *n*-hexan-benzene-Et₂NH (80:20:1)] で精製し 26a (1 mg)を得た。
一方、(-)-MTPA-Cl (excess) を用いて同様に反応、処理を行ない 25 (2 mg)
より 26b (1 mg)を得た。

25 の physical data

a white powder.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3200, 2920, 2860, 2800, 2750, 1460.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.19 (2H, brdd, $J=11.3, 3.8$ Hz, H-2,
2'), 2.87 (2H, brd, $J=7.5$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.75 (2H, brd,
 $J=7.5$ Hz, H-4eq, 4'eq), ca. 2.0 (2H, m, H-3, 3'), 1.92 (2H,
brdd, $J=13.7, 13.7$ Hz, H-6ax, 6'ax), 0.93 (6H, d, $J=6.1$ Hz,
H-3Me, 3'Me).

MS : m/z (%) 474 (100, M⁺).

HR-MS : Obsd: 474.420. Calcd for C₃₀H₅₄N₂O₂ 474.419.

26a(26b) の physical data

a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.70 (1H, dd, $J=4.6, 11.3$ Hz, H-2(2'))
, 4.61 (dd, $J=4.3, 11.0$ Hz, H-2'(2)), 3.57, 3.49 (both 3H
, s, OMe), 2.85 (2H, brd, $J=ca. 11.0$ Hz, H-6eq, 6'eq), 2.79
(2H, dd, $J=4.3, 11.6$ Hz, H-4eq, 4'eq), 1.84 (2H, brdd, $J=$
ca. 11.0, 11.6 Hz, H-6ax, 6'ax), 1.69 (2H, dd, $J=11.6, 11.6$
Hz, H-4ax, 4'ax), 0.83, 0.73 (both 3H, d, $J=6.1$ Hz, H-3Me,
3'Me).

HR-FABMS : Obsd: 907.502. Calcd for C₅₀H₆₉N₂O₆F₆ (M+H)⁺: 907.506.

第四章の実験

第二節の実験

Aragupetrosine A(9) の NaBH₃CNによる部分的還元

9 (15 mg) を 99.5% EtOH (2 ml) に溶解し、NaBH₃CN (20 mg, 30 eq.) を
加え、反応液を 2N HCl で pH 2-3 に保ちながら、N₂ 気流下、室温 (約
20°C) で30分攪拌した。反応液の溶媒を減圧溜去し、sat. NaHCO₃ soln. を加え
CHCl₃ で分配した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧溜去して、27
(15 mg) を得た。

27 の physical data

a colorless oil.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3150, 2930, 2850, 2815, 2730, 1460.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.15 (1H, dd, $J=4.6, 10.7$ Hz, H-2),
2.90 (1H, d, $J=8.6$ Hz, H-10'), 2.85 (1H, m, 2-H'), 2.84
(1H, dd, $J=4.0, 10.7$ Hz, H-4'eq), 2.74 (1H, brd, $J=ca.$
11.9 Hz, H-6'eq), 1.97 (1H, ddd, $J=3.1, 11.9, 11.9$ Hz, H-
6'ax), 1.79 (1H, dd, $J=11.1, 11.4$ Hz, H-4ax), 0.92 (3H, d,
 $J=6.4$ Hz, H-3Me), 0.76 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3'Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 98.0(d), 83.2(d), 79.1(d), 70.4(d),
63.5(t), 62.1(t), 56.2(t), 53.8(t), 41.8(d), 40.8(d),
36.9(d), 35.3(d), 33.3(t), 32.8(d), 32.8(t), 31.9(t),
31.6(t), 30.8(t), 30.7(t), 30.5(t), 29.6(t), 28.1(t),
26.9(t), 26.4(t), 26.3(t), 25.7(t), 24.9(t), 24.7(t),
15.5(q), 14.8(q).

MS : m/z (%) 474 (100, M⁺).

HR-MS : Obsd: 474.417. Calcd for C₃₀H₅₄N₂O₂: 474.419.

27 の MTPA エステル化

27 (8 mg) を dry pyridine (2 ml) に溶解し、(+)-MTPA-Cl (excess) を加えた後、N₂ 気流下、室温 (約 20°C) で 20 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧溜去し、残渣に 2N NaOH を加え CHCl₃ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥後、溶媒を減圧溜去し、HPLC [μ -PORASIL, n-hexane-benzene-Et₂NH (90:10:1)] で精製して 28a (6 mg) を得た。また、(-)-MTPA-Cl (excess) を用いて同様に反応、処理を行ない、27 (3 mg) より 28b (3 mg) を得た。

28a の physical data

a yellowish oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.60 (1H, dd, $J=3.7, 10.7$ Hz, H-2), 3.57 (3H, s, OMe), 2.17 (1H, m, H-1), 0.83 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me), 0.77 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3'Me).

HR-FABMS : Obsd: 691.465. Calcd for C₄₀H₆₂N₂O₄F₃ (M+H)⁺: 691.466.

28b の physical data

a yellowish oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 4.62 (1H, dd, $J=4.3, 11.0$ Hz, H-2), 3.54 (3H, s, OMe), 2.22 (1H, m, H-1), 0.77 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3'Me), 0.70 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me).

HR-FABMS : Obsd: 691.465. Calcd for C₄₀H₆₂N₂O₄F₃ (M+H)⁺: 691.466.

Aragupetrosine A(9) の NaBH₃CN による還元

9 (15 mg) を THF (3 ml) に溶解し、NaBH₃CN (20 mg) を加え、2N HCl で反応液を pH 2-3 に保ちながら、N₂ 気流下、4 時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧溜去し、残渣に sat. NaHCO₃ soln. を加え、CHCl₃ で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥した後、溶媒を減圧溜去し、29 (15 mg) を得た。

29 の physical data

a colorless oil.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3120, 2930, 2850, 2800, 2755

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 3.39 (1H, brt, $J=\text{ca.} 7.3$ Hz, H-2'), 3.19 (1H, dd, $J=4.6, 10.4$ Hz, H-2), 0.95 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me), 0.75 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3'Me).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ : 79.6(d), 78.9(d), 70.3(d), 66.8(t), 63.7(t), 56.8(t), 56.4(t), 54.5(t), 42.1(d), 36.4(d), 35.5(t), 34.3(d), 34.0(t), 32.9(d), 32.8(t), 32.5(t), 31.9(t), 31.2(t), 30.3(t), 30.0(t), 29.8(t), 28.9(t), 28.6(t), 26.2(t), 25.8(t), 25.0(t), 22.7(t), 22.0(t), 15.7(q), 15.6(q).

HR-SIMS : Obsd: 477.442. Calcd for C₃₀H₅₇N₂O₂ (M+H)⁺: 477.442.

29 の MTPA エステル化

29 (6 mg) と (+)-MTPA-Cl (excess) を 27 の場合と同じ条件で反応、処理、精製を行ない、30a (3 mg) を得た。また、(-)-MTPA-Cl (excess) を用いて 29 (5 mg) より 30b (4 mg) を得た。

30a の physical data

a yellowish oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.25 (1H, m, H-2'), 4.60 (1H, dd, $J=4.6, 11.0$ Hz, H-2), 3.57, 3.53 (both 3H, s, OMe), 1.53 (2H, m, H-1'), 0.91 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3'Me), 0.84 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me).

HR-FABMS : Obsd: 909.522. Calcd for C₅₀H₇₁N₂O₆F₆ (M+H)⁺: 909.521.

30b の physical data

a yellowish oil.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.24 (1H, m, H-2'), 4.63 (1H, dd, $J=4.6, 11.3$ Hz, H-2), 3.56, 3.54 (both 3H, s, OMe), 1.55 (2H, m, H-1'), 0.78 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3'Me), 0.71 (3H, d, $J=6.4$ Hz, H-3Me).

HR-FABMS : Obsd: 909.522. Calcd for $\text{C}_{50}\text{H}_{71}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}_6$ (M+H) $^+$: 909.521.

第五章の実験

第一節の実験

Araguspongine 類、petrosin 類ならびに aragupetrosine A の血管拡張試験

ラットの摘出上腸間膜動脈標本を、70 mM の KCl を含む栄養液（タイロード液）で 5 ml/min の流速で灌流し、持続的な高灌流圧状態を作成した。その灌流液中に薬物を添加し、灌流圧の低下を指標としてその血管拡張作用を検討した。被験薬の用量は 10^{-8} M とし、灌流圧下（血管拡張作用）の最大値を、対照薬として用いた papaverine を同時投与したときに得られた反応を 100% として検定した。

一方、in vivo の実験は次のように行なった。pentobarbital Na で麻酔した雑犬の大腿動脈に体外路ループを作り、ループ内に電磁血流計プローブを装着した。これを電磁血流計（MFV-2100, 日本光電）に接続し、薬物を体外路ループ内に投与した時の大腿動脈血流量の変化を測定した。

参考文献

- 1) a) P. J. Scheuer ed., "Marine Natural Products -- Chemical and Biochemical Perspectives", Vol. I-V, Academic Press, New York (1978 -1983);
b) 北川 勲 編、「海洋天然物化学」、化学同人 (1987).
- 2) 北川 勲、薬学雑誌、108, 398 (1988).
- 3) I. Kitagawa, M. Kobayashi, Z. Cui, Y. Kiyota, and M. Ohnishi, Chem. Pharm. Bull., 34, 4590 (1986).
- 4) I. Kitagawa, Z. Cui, Y. Cai, M. Kobayashi, and Y. Kyogoku, Chem. Pharm. Bull., 34, 4641 (1986).
- 5) M. Kobayashi, T. Yasuzawa, Y. Kyogoku, M. Kido, and I. Kitagawa, Chem. Pharm. Bull., 30, 3431 (1982).
- 6) a) G. Buchi, T. L. Popper, and D. Stauffacher, J. Am. Chem. Soc., 82, 2962 (1960);
b) G. I. Birnbaum, J. A. Findlay, and J. J. Krepinsky, J. Org. Chem., 43, 272 (1978).
- 7) I. Kitagawa, Z. Cui, B. W. Son, M. Kobayashi, and Y. Kyogoku, Chem. Pharm. Bull., 35, 124 (1987).
- 8) K. Takeda, H. Minato, and M. Ishikawa, Tetrahedron Suppl., 7, 219 (1966).
- 9) a) M. Kobayashi, K. Kawazoe, and I. Kitagawa, Chem. Pharm. Bull., 37, 1676 (1989);
b) M. Kobayashi, K. Kawazoe, and I. Kitagawa, Tetrahedron Lett., 30, 4149 (1989).
- 10) M. Nakagawa, M. Endo, M. Tanaka, and G. Lee, Tetrahedron Lett., 25, 3227 (1984).
- 11) F. Bohlmann, Angew. Chem., 69, 641 (1957).
- 12) C. S. Hudson, J. Am. Chem. Soc., 31, 66 (1909).
- 13) a) A. Horeau, Tetrahedron Lett., 15, 506 (1961);
b) A. Horeau and H. B. Kagan, Tetrahedron, 20, 2431 (1964).
- 14) a) P. V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B. L. Mylari, and E. Wenkert, J. Am. Chem. Soc., 90, 5480 (1968);
b) I. Kitagawa, M. Kobayashi, M. Hori, and Y. Kyogoku, Chem. Pharm. Bull., 37, 61 (1989).
- 15) a) T. Kusumi, I. Ohtani, Y. Inouye, and H. Kakisawa, Tetrahedron Lett., 37, 4731 (1988);
b) S. Takano, M. Takahashi, M. Yanase, Y. Sekiguchi, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, Chem. Lett., 1988, 1827;
c) J. A. Dale, D. L. Dull, and H. S. Mosher, J. Org. Chem., 34, 2543 (1969).
- 16) a) J. C. Braekman, D. Dalozze, and P. M. Abreu, Tetrahedron Lett., 23, 4227 (1982);
b) J. C. Braekman and D. Dalozze, Bull. Soc. Chim. Belg., 97, 519 (1988).
- 17) a) G. Cimino, G. Scognamiglio, A. Spinella, and E. Trivellone, J. Nat. Prod., 53, 1519 (1990);
b) G. Cimino, S. D. Stefano, and G. Scognamiglio, Bull. Soc. Chim. Belg., 95, 783 (1986).

