

| | |
|--------------|---|
| 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 | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【2】

| | |
|------------|--|
| 氏名 | 川 添 和 義 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (薬学) |
| 学位記番号 | 第 10230 号 |
| 学位授与年月日 | 平成4年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 薬学研究科 薬品化学専攻 |
| 学位論文名 | 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 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 北川 勲 (副査) 教授 今西 武 教授 大森 秀信 教授 岩田 宙造 |

論文内容の要旨

沖縄県新城島のサンゴ礁域で採集した *Xestospongia* 属海綿の一種の産生成分を検索し、天然には非常に珍しい2個の quinolizidine 環が2本のポリメチレン鎖で連結された十数種の大環状アルカロイドを単離し、それらの化学構造研究を行なった。

海綿のアセトンエキスを溶媒分配、種々のクロマトグラフィーで分離精製し、新規アルカロイド araguspongine B, C, D, E, F, G, H, J および aragupetrosine A の他、既知アルカロイド petrosin, petrosin A および araguspongine A を単離した。主成分の一つ araguspongine D は、先にオーストラリア産海綿 *Xestospongia exigua* から単離され、その相対構造が明らかにされている *trans*-1-oxaquinolizidine 構造を有する血管拡張作用物質 xestospongine A と物理化学的諸性質が一致した。しかしながら、その比旋光度が互いに著しく異なるので、光学活性カラムを用いた HPLC 分析を行なったところ、araguspongine D は約 4 : 6 のエナンチオマー混合物であり、(+)-araguspongine D が xestospongine A と同定された。

Araguspongine F, G, H および J はいずれも NMR スペクトルの詳細な解析から、araguspongine G は araguspongine D の 3 β 位が、araguspongine F は 3 α 位が、araguspongine H は 3 β および 3' α 位が、さらに araguspongine J は 3 β および 3' β 位がメチル基でそれぞれ置換された相対構造であることが判明した。これらは光学活性カラムを用いた HPLC 分析からいずれも光学的に単一であり、これらの分子旋光度を比較したところ、araguspongine F, G, H, J および (-)-araguspongine D との間に Hudson 則が成立し、これらはすべて同じ絶対配置の基本骨格を有することが判明した。これらの絶対配置は araguspongine J の NaBH₃CN 還元により得たジオール体の絶対配置を決定することに

より明らかになった。

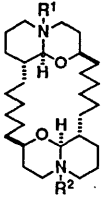
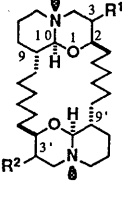
C₂対称構造の araguspongine B は、アルミナとの加熱処理により一方的に araguspongine D に異性化する。NMRの詳細な解析の結果、これは araguspongine D と 2, 9, 10位の相対配置が同一の 2 個の *cis*-1-oxaquinolizidine 環構造を有することが判明した。Araguspongine E も、アルミナとの加熱処理により一方的に araguspongine D に異性化し、araguspongine D と araguspongine B のハイブリッド構造であると推定された。Araguspongine B および E は光学活性カラムを用いた HPLC 分析から、それぞれ比率の異なるエナンチオマー混合物として存在することが判明し、分離したそれぞれのエナンチオマーについて、アルミナによる異性化反応を行ない、それぞれの絶対構造を決定した。光学的に単一の araguspongine C は NOE 実験および溶媒シフト効果の検討から、araguspongine B の、9 α , 9' α 位が水酸基で置換された相対構造であることが判明し、NaBH₃CN 還元で得たテトラオール体を用いて絶対構造を決定した。

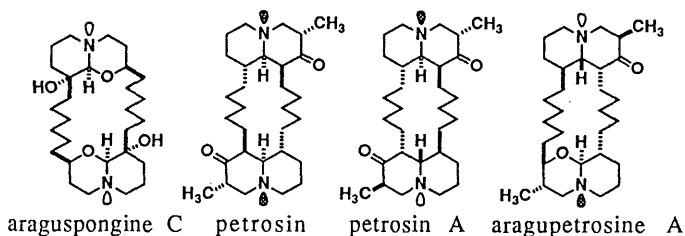
2 個の 2-oxoquinolizidine 環を有する大環状アルカロイドの petrosin および petrosin A は、先にパプア・ニューギニア産海綿 *Petrosia seriata* から得られている既知物質で、これらの絶対立体構造を確認する目的で、それぞれを NaBH₄還元し MTPA エステルに導いたところ、petrosin は約 56 : 44 のエナンチオマー混合物であることが判明し、petrosin A はメソ型化合物であることが確認された。

Aragupetrosine A は種々のスペクトルデータから、3 β -methyl-*trans*-2-oxoquinolizidine 環と 3 α -methyl-*trans*-1-oxaquinolizidine 環を有するハイブリッド型アルカロイドであることが判明した。Aragupetrosine A は光学的に単一で、NaBH₃CN 還元して得たモノオール体およびジオール体を用いて絶対構造を決定した。

これらのアルカロイドについて血管拡張活性の評価を依頼したところ、araguspongine 類に papaverine とほぼ同程度の、petrosin 類に約 2 倍の活性が見られ、さらに、araguspongine D, B および E のそれぞれのエナンチオマー間には、殆ど活性の差異は認められないことが判明した。

以上のように、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、光学的に単一の化合物と、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、旋光性を示す天然物質であっても、場合によっては光学的に単一の化合物とは限らず、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。

| | R ¹ | R ² | | R ¹ | R ² |
|---|----------------|----------------|---|-------------------|-------------------|
|  | ⊖ | ⊖ |  | α-CH ₃ | H |
| araguspongine D [(+)-D = xestospongine A] | ⊖ | ⊖ | araguspongine G | β-CH ₃ | H |
| araguspongine B | 0 | 0 | araguspongine H | β-CH ₃ | α-CH ₃ |
| araguspongine E | 0 | ⊖ | araguspongine J | β-CH ₃ | β-CH ₃ |



論文審査の結果の要旨

海洋生物由来の天然物質は、新奇な化学構造を有し、顕著な生物活性を示すものが多く、医薬素材探索の観点からも注目されている。

本論文では、沖縄産の *Xestospongia* 属海綿の産生成分を詳細に検討し、1) オキサキノリチジンやオキソキノリチジンがポリメチレン鎖で連結された新しい大環状アルカロイドを十数種単離し、それらの絶対構造を明らかにし、2) それらの中に、海綿から光学的に単一化合物として得られるものと比率の異なるエナンチオマー混合物として得られるもののあることを示し、さらに 3) 血管拡張作用を示す化合物があることを明らかにしている。

この中、特に 2) は、不斉炭素を持つ天然物質の化学構造研究において、場合によっては光学純度にも注意を払う必要があることを示唆する重要な知見である。

以上の成果は、博士(薬学)の学位請求論文として、充分価値あるものと認められる。