



Title	軟サンゴClavularia koellikeri産生成分の化学的研究
Author(s)	孫, 炳華
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35134
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

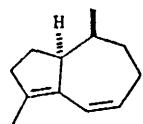
氏名・(本籍)	孫	炳	華
学位の種類	薬	学	博 士
学位記番号	第	7 2 4 4	号
学位授与の日付	昭和 61 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻		
	学位規則第 5 条第 1 項該当		
学位論文題目	軟サンゴ <u>Clavularia koellikeri</u> 産生成分の化学的研究		
論文審査委員	(主査) 教 授 北川 勲		
	(副査) 教 授 岩田 宙造 教 授 富田 研一 教 授 田村 恭光		

論 文 内 容 の 要 旨

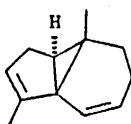
沖縄県小浜島で採集した軟サンゴ Clavularia koellikeri の酢酸エチルエキスを各種クロマトグラフィーで分離精製して、トリノルセスキテルペン Clavukerin A, B, C の他、セスキテルペン(-)-bicyclo-germacrene, 転移ドラベラン型ジテルペン neodolabelline, neodolabellolenol, 及びセンブラン型ジテルペン kericembrenolide A, B, C, D, Eなどを単離した。成分研究を行った軟サンゴを、ほぼ同じ時期に、同じ場所で採集したにもかかわらず、採集年度によってこれらの産生成分の産生比率が大きく異なることが判明した。

Clavukerin A は、OsO₄酸化して得たジオール体、さらにジオール体をNaIO₄酸化して得たケト-エノン体、及びエポキシ化して得たジェポキシ体などの physical data の詳細な検討より、2,8,-dimethylbicyclo[5.3.0]decane 骨格を有することが推定された。つぎに、clavukerin A の炭素骨格及び立体配置を明らかにする目的で、ジェポキシ体の X 線結晶解析を行った結果、clavukerin A の立体構造が判明した。Clavukerin A の絶対立体構造は、そのジオール体のベンゾエート誘導体の CD スペクトルの考察から、(1S, 2S)-2,8-dimethylbicyclo[5.3.0]dec-5, 7-diene と決定された。

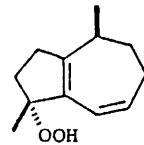
Clavukerin C は、その physical data の詳細な検討より、clavukerin A と同様の炭素骨格に 8-hydroperoxy-5, 7(1)-diene 構造を有することが推定された。そして、clavukerin A を光増感酸素化したところ、clavukerin C が定量的に得られたので clavukerin C の絶対立体構造が(2S, 8R)-2,8-dimethyl-8-hydroperoxybicyclo[5.3.0]dec-5, 7(1)-diene と決定された。



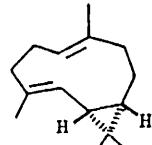
clavukerin A



clavukerin B



clavukerin C

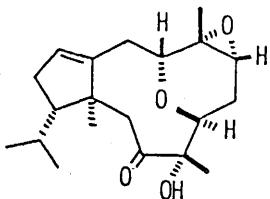


(-)-bicyclogermacrene

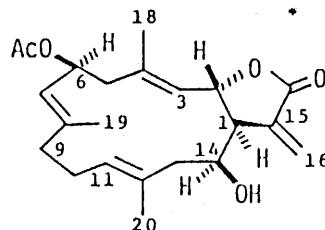
Clavukerin B は、その 5, 6 位二重結合を接触還元したのち 8, 9 位二重結合をハイドロボレーション酸化するとモノオール体が得られた。これら化合物の physical data の詳細な検討より、clavukerin B は trinorlanastreptene 及び inflatene と同一構造を有する化合物と判明した。

(-)-Bicyclogermacrene は、その physical data より、bicylogermacrene の対称体と判明した。つぎに、(-)-bicyclogermacrene をオゾン酸化及びエステル化して得たケト酸及びケトーエステルは、苔成分(-)-taylorione から誘導されるケト酸及びケトーエステルと $[\alpha]_D$ も含めその physical data が一致することから、(-)-bicyclogermacrene の 6R, 7S 配置が判明した。

Neodolabelline は、1,14-dibromoneodolabelline の他、種々の化学変換誘導体の physical data の詳細な検討の結果、neodolabelline に対して相対配置も含め、ドラベラン骨格のメチル基が C₁ から C₁₁ に転移した構造が推定された。この推定を確認し、さらに、その絶対構造を明らかにする目的で 1,14-dibromoneodolabelline の X 線結晶解析を行った。その結果、neodolabelline の絶対立体構造が明らかとなった。



neodolabelline



kericembrenolide D

Neodolabellol は、種々の physical data の解析からその構造が明らかになった。

Kericembrenolide D は、その physical data、オゾン酸化すると laevulin aldehyde と 2-acetoxy-laevulin aldehyde を与えること及びその化学構造が明らかである軟サンゴ成分の physical data との比較検討などの考察から、6-acetoxy-14-hydroxycembra-3,7,11,15-tetraen-2,17-olide であることが推定された。Kericembrenolide A, B, C および E は、physical data の考察から、それぞれ共通の 3, 7, 11, 15-tetraen-2, 17-olide 構造を有するセンブラン骨格の酸素官能基が異なる誘導体であることが判明した。kericembrenolide D 及び E をアセチル化すると両者とも kericembrenolide C を与えた。つぎに、kericembrenolide A を DIBAL 還元、引きつづき NaBH₄ 還元して

得たトリオール体は, kericembrenolide D をメシル化, 引きつづき DIBAL 還元, NaBH_4 還元して得たトリオール体と $[\alpha]_D$ も含め一致した。Kericembrenolide B を脱アセチル化した後, 生成したアリルアルコール部分の二重結合を選択的にエポキシ化すると 7, 8-エポキシ体が得られ, その physical data 及び反応機構から 9-OAc が判明した。さらに, エポキシ体をオゾン酸化して得たケトーアルデヒド体は, kericembrenolide A を脱アセチル化, オゾン酸化して得たケトーアルデヒド体と $[\alpha]_D$ も含め一致した。つぎに, これらセンブラン型ジテルペン類の絶対構造は, まず, 3置換二重結合上のメチル炭素がいずれも高磁場で観測されたことから, E であることが判明した。また, kericembrenolide D の 14位及び kericembrenolide B の 7, 8-エポキシ-9-ヒドロキシ誘導体の 9 位立体配置は, Horeau 法によりそれぞれ S 及び R と判明し, したがって, 1S, 2S も明らかとなった。一方, kericembrenolide A, C, D, E の 6 位立体配置は, D から誘導した 6, 14-ジベンゾイルオキシ-12-ケト-11-アルデヒド体の $^1\text{H}\text{NMR}$ 及び CD から 6S と決定された。

以上の結果から, kericembrenolide A, B, C, D 及び E の化学構造が明らかとなった。

これら 5 種のセンブラン型ジテルペン類は, B-16メラノーマ細胞に対する顕著な増殖抑制効果 (IC_{50}) ($1.2 \mu\text{g}/\text{m}\ell \sim 3.8 \mu\text{g}/\text{m}\ell$) を示した。

論文の審査結果の要旨

海洋生物は種類が豊富で, その多彩な産生成分は種々の観点から興味がもたれ, 近年, 世界的にも盛んに研究が進められている。

本論文では, 沖縄サンゴ礁生物の一つ根生目ハナツタ科軟サンゴ Clavularia koellikeri の産生成分の化学的研究を行い, トリノルグアイアン型セスキテルペン, メチル基転移ドラベラン型ジテルペン, 細胞毒性を示すセンブラン型ジテルペンなど多数の新規化合物を見いだし, それらの化学構造を明らかにしている。さらに, 多年度にわたる同種軟サンゴの化学成分の比較精査から, 採集年度のちがいにより含有成分の産生比率が変動することを明らかにしている。

以上の成果は, 薬学博士の学位請求論文として充分価値あるものと認められる。