



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 沖縄産 Theonella 属海綿由来の抗腫瘍性二量体 マクロリド類の化学構造   |
| Author(s)    | 田中, 淳一  |
| Citation     | 大阪大学, 1990, 博士論文  |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37312">https://hdl.handle.net/11094/37312</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

【 7 】

|         |   |          |          |         |
|---------|---|----------|----------|---------|
| 氏名・（本籍） | た<br>田  | なか<br>中  | じゅん<br>淳 | いち<br>一 |
| 学位の種類   | 薬   | 学        | 博        | 士       |
| 学位記番号   | 第   | 9319     | 号        |         |
| 学位授与の日付 | 平成2年  | 9月       | 10日      |         |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当                                      |          |          |         |
| 学位論文題目  | 沖縄産 <i>Theonella</i> 属海綿由来の抗腫瘍性二量体<br>マクロリド類の化学構造 |          |          |         |
| 論文審査委員  | (主査)<br>教授 北川 勲                                   |          |          |         |
|         | (副査)<br>教授 今西 武                                   | 教授 岩田 宙造 | 教授 富田 研一 |         |

論文内容の要旨

沖縄産海綿 *Theonella swinhoei* の産生成分の化学的研究の過程で、顕著な抗腫瘍作用を示すマクロリドを単離し、NMR の解析等により、先に紅海産の同種の海綿より単離報告されていた swinholide A と同一物質と判明した。しかしながら、swinholide A (1) は、その FABMS の解析から、報告されていた単量体ラクトン構造ではなく二量体ラクトン構造を有することが推定された。そこで、swinholide A の化学構造について再検討と、未解明であった絶対構造を明らかにすることを目的として本研究を行った。そしてその途次、新たに同種の海綿から、新規二量体マクロリド成分 swinholide B, C および iso-swinholide A を見出し、それらの絶対構造もあわせて検討するとともに、沖縄産の別種の *Theonella* 属海綿から先に単離されその平面構造のみが明らかにされていた抗腫瘍性マクロリド misakinolide A の絶対構造を検討した。

Swinholide A (1) のモノマー単位の平面構造は、メタノリシスして得た methyl ester や、これをアセトナイド化、オゾン分解、セミカルバジド処理した後、塩基、ついで酸処理して得た環状セミカルバゾン体の構造解析により決定した。また、swinholide A (1) の二量体ラクトン構造は、1 を 17, 19; 17', 19' - diacetonide とした後、*p*-bromobenzoyl 化すると、対称構造の 7, 7'-di-*p*-bromobenzoate と 7, 7', 23, 23' -tetra-*p*-bromobenzoate の他に、非対称構造の 7, 7', 23-tri-*p*-bromobenzoate が得られたことから確認された。

次に swinholide A (1) の立体構造は次のように明らかにした。Swinholide A (1) は片側 15 個計 30 個の不斉炭素を有しており、これらの全てを NMR 等の機器分析や化学反応で決定するのは困難と考えられたので、結晶性誘導体を作成し、その X 線結晶解析により立体構造を解明することにした。種々の誘導

体を作成し検討した結果、1 の 17, 19, 17', 19' 位水酸基をイソプロピリデン基で保護して固定し、7, 7' 位水酸基に *p*-bromobenzoyl 基を導入した後、23, 23' 位水酸基をSwern 酸化して得た 23, 23' -diketone が良好な結晶を与えた。そして、この 23, 23' -diketone のX 線結晶解析の結果、23, 23' 位を除く全ての不斉炭素の相対配置が明らかになった。

次に swinholide A (1) の絶対構造を以下の3つの方法により決定した。まず第一に、1 の di-acetonide 体の 7, 7' 位水酸基にMTPA法を適用することにより、それぞれ 7S, 7'S と決定した。第二に、1 の  $\Delta^{10}$  二重結合を di-*p*-bromobenzoate に変換し、励起子キラリティー法により、9*R*, 13*S* と決定した。第三に、X 線結晶解析に用いた 23, 23' -diketone 体に励起子キラリティー法を適用し、7, 7' 位を*S*と決定した。また、23, 23' 位の立体配置は、Swern 酸化前の 7, 7' -di-*p*-bromobenzoate にMTPA法を適用して決定した。以上の結果を総合して、swinholide A の絶対構造 1 が決定された。

さらに、Swinholide A (1) の構造研究の過程で見出だした関連微量成分 swinholide B (2), C (3) および isoswinholide A (4) の絶対構造を以下のように明らかにした。

Swinholide B (2) は非対称構造を有する二量体マクロリドで、メタノリシスすると2種の単量体 methyl ester を与える。これらの methyl ester と 2 の物理データの詳細な解析から、swinholide B が swinholide A (1) の 16-demethyl 体 2 であることが明らかになった。

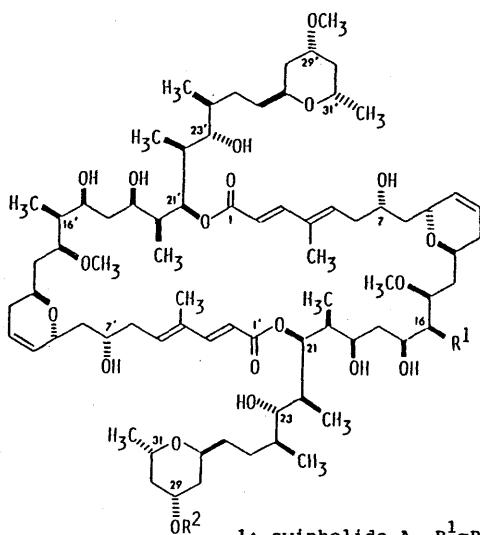
Swinholide C (3) も非対称構造を有する二量体マクロリドで、メタノリシスすると2種の methyl ester を与える。これらの methyl ester と 3 の物理データの詳細な解析から、swinholide C が swinholide A (1) の 29-hydroxyl 体 3 であることが明らかになった。

Isoswinholide A (4) は swinholide A (1) の二つのラクトン結合に関する位置異性体で、メタノリシスすると 1 の場合と同一の単量体 methyl ester のみを与える。詳細な NMR の解析および化学反応から、isoswinholide A の絶対構造 4 が明らかになった。

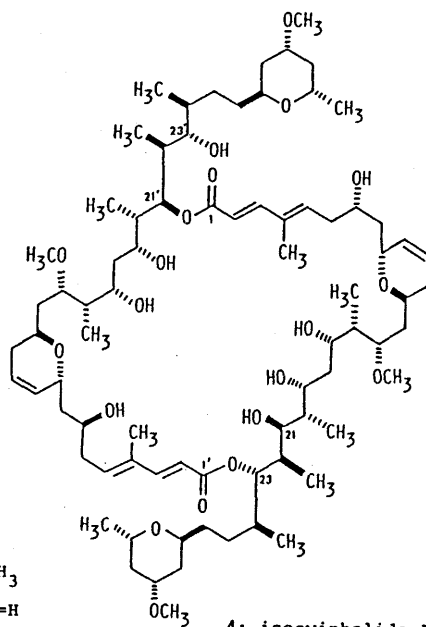
続いて、先に沖縄産の別種の *Theonella* 属海綿より単離され、平面構造が明らかにされていた二量体マクロリド misakinolide A (5) の立体構造を以下のように明らかにした。即ち、5 をメタノリシス、オゾン分解、セミカルバジド処理して得た 5, 10, 11,-trisemicarbazone 体は、swinholide A (1) から同様に誘導したものと完全に一致した。したがって、misakinolide A の絶対構造 5 が決定された。

Swinholide A (1) は KB 腫瘍細胞などヒト腫瘍由来の培養株に対して顕著な細胞毒性を示す。また、構造研究の過程で得られた種々の誘導体および関連微量成分の細胞毒性を検討し、化学構造と活性発現の関連性を考察した。

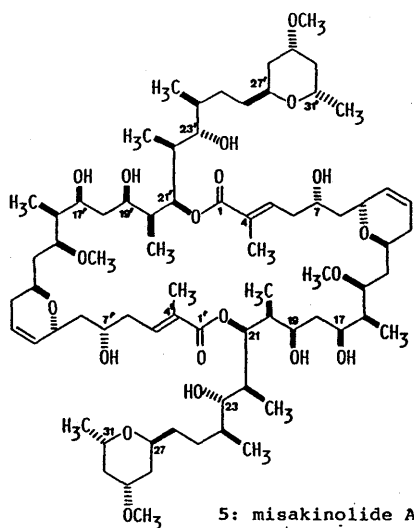
以上のように、著者は腫瘍細胞に対して顕著な細胞毒性を示す一群のマクロリド swinholide 類の絶対配置を含む全化学構造を明らかにした。これらのマクロリドは、44, 46 または 40 員環など、天然物質としてこれまであまり例のない特異な二量体ラクトン構造を有している。以上の著者の研究は、このような化合物の絶対構造解明の初めての例である。



- 1: swinholide A,  $R^1=R^2=CH_3$   
 2: swinholide B,  $R^1=H$ ,  $R^2=CH_3$   
 3: swinholide C,  $R^1=CH_3$ ,  $R^2=H$



4: isoswinholide A



5: misakinolide A

## 論文審査の結果の要旨

海綿動物は寿命の長いものが多く、その産生物質は新しい生物活性物質探索の視点から、世界的にも活潑な研究が進められている。

本論文では、沖縄県座間味島のサンゴ礁域に生息する海綿の一種から、ヒト腫瘍K B細胞に対して顕著な細胞毒性を示す二量体マクロリドswinholide Aを見出し、その絶対構造を明らかにしている。つい

で、共存する関連成分 swinholide B, C および isoswinholide A の絶対構造や、別種海綿から得られた misakinolide A の絶対構造をあわせて明らかにするとともに、腫瘍細胞に対する細胞毒性発現と化学構造の関連性について重要な知見を得ている。これらの一群の二量体マクロリド類の絶対構造解明は、関連分野への寄与が極めて大きい。

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。