The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	https://hdl.handle.net/11094/37312
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

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

１９９０年

田中淳一

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

１９９０年

田中淳一

目次

緒論 ---------- 1

本論 ---------- 6

第１章　Swinholide A の平面構造 ---------- 6

第１節　Swinholide 類の単離 ---------- 6

第２節　Swinholide A の平面構造 ---------- 7

第２章　Swinholide A の絶対構造 ---------- １５

第１節　Swinholide A の相対配置 ---------- １５

第２節　Swinholide A の絶対配置 ---------- １７

第３章　Swinholides B, C および Isoswinholide A の絶対構造　２２

第１節　Swinholide B の絶対構造 ---------- ２２

第２節　Swinholide C の絶対構造 ---------- ２８

第３節　Isoswinholide A の絶対構造 ---------- ３０

第４章　二量体マクロリド Swinholide 類の抗腫瘍活性 -------- ３２

第５章　Misakinolide A の絶対構造 ---------- ３４

結論 ---------- ３８

謝辞 ---------- ３９

実験の部 ---------- ４０

第１章 ---------- ４１
第１節 ---------- ４１
第２節 ---------- ４２

第２章 ---------- ５２
第１節 ---------- ５２
第２節 ---------- ５５

第３章 ---------- ６３
第１節 ---------- ６３
第２節 ---------- ６６
第３節 ---------- ６８

第４章 ---------- ７１

第５章 ---------- ７２

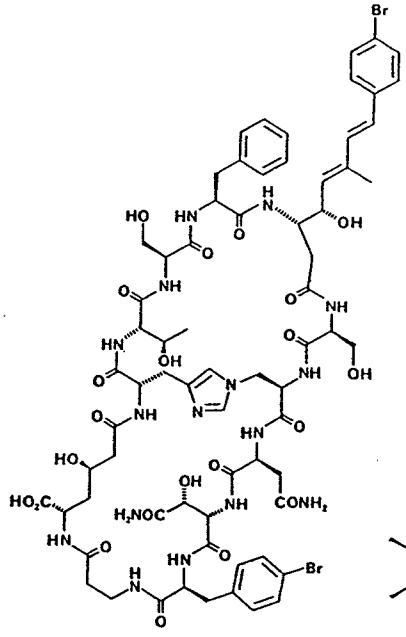
引用文献 ---------- ７７

略号

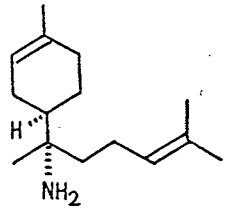
br	broad
Bz	Benzoyl
CD	Circular Dichroism
^{13}C NMR	Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance
COLOC	Correlation Spectroscopy via Long-Range Coupling
COSY	Correlation Spectroscopy
d	doublet
DMAP	N,N-Dimethylaminopyridine
DMSO	Dimethyl Sulfoxide
Et_3N	Triethylamine
FABMS	Fast-Atom Bombardment Mass Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HOHAHA	Homonuclear Hartman-Harn Spectroscopy
^{1}H NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IR	Infrared Spectrum
MeONa	Sodium Methoxide
MTPA	α-Methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetyl
p-TsOH·H_2O	p-Toluenesulfonic Acid Monohydrate
q	quartet
s	singlet
SIMS	Secondary Ion Mass Spectroscopy
t	triplet
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Thin Layer Chromatography
UV	Ultraviolet Spectrum

緒論

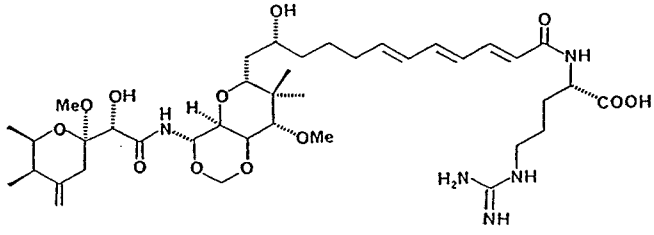
近年、海洋生物産生成分の化学的研究が世界的に活発に行なわれており、これまでにも数多くの新規で特異な化学構造を有する天然物質が見出されている。海洋生物は 50 万種に及ぶといわれる程、その種類が多く、中でも海綿動物や腔腸動物は、サンゴ礁域に特に多種類が生息していることが知られ、新しい生物活性物質探索のターゲットとなり、その産生成分が盛んに研究されている。種類の豊富なこれらのサンゴ礁生物の中で、Theonellidae 科 Theonella 属海綿は生物活性物質の宝庫である。例えばこれまでに、イオノフォア活性環状ペプチド theonellapeptolide 類、[1-3] 抗ウイルス性物質 onnamide A、[4] 抗カビ性環状ペプチド theonellamide F[5]、抗腫瘍性アルカロイド theonelladin 類[6] やアミノセスキテルペン類 (e.g. amino-bisabolene)[7] の他、抗カビ性マクロリド swinholide A[8,9] および抗腫瘍性マクロリド misakinolide A (=bistheonellide A)[10,11] など、構造および生物活性の両面から興味深い新規天然物質が見出されている。



theonellamide F

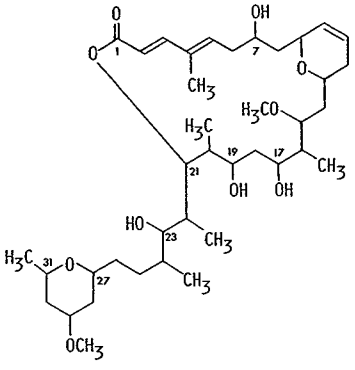


aminobisabolene

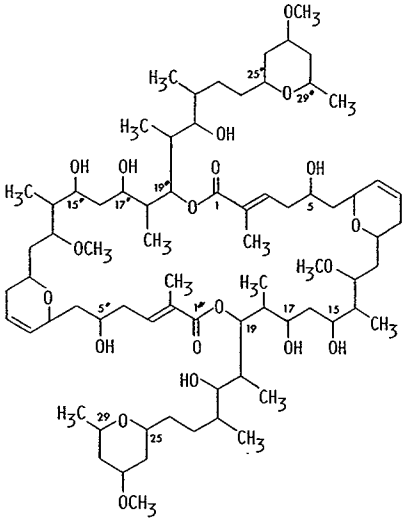


onnamide A

1985 年 Kashman 等は、紅海産海綿 Theonella swinhoei から抗カビ性を示すマクロリド swinholide A を単離し、2D-NMR の解析により 22 員環ラクトン構造を有する平面構造式 1 を提出した。[8,9] 一方、比嘉等は、沖縄産の Theonella 属海綿の一種から、抗腫瘍性マクロリド misakinolide A (=bistheonellide A) を単離し、[10] 40 員環二量体ラクトン構造を有するその平面構造 2 を明らかにした。[11]

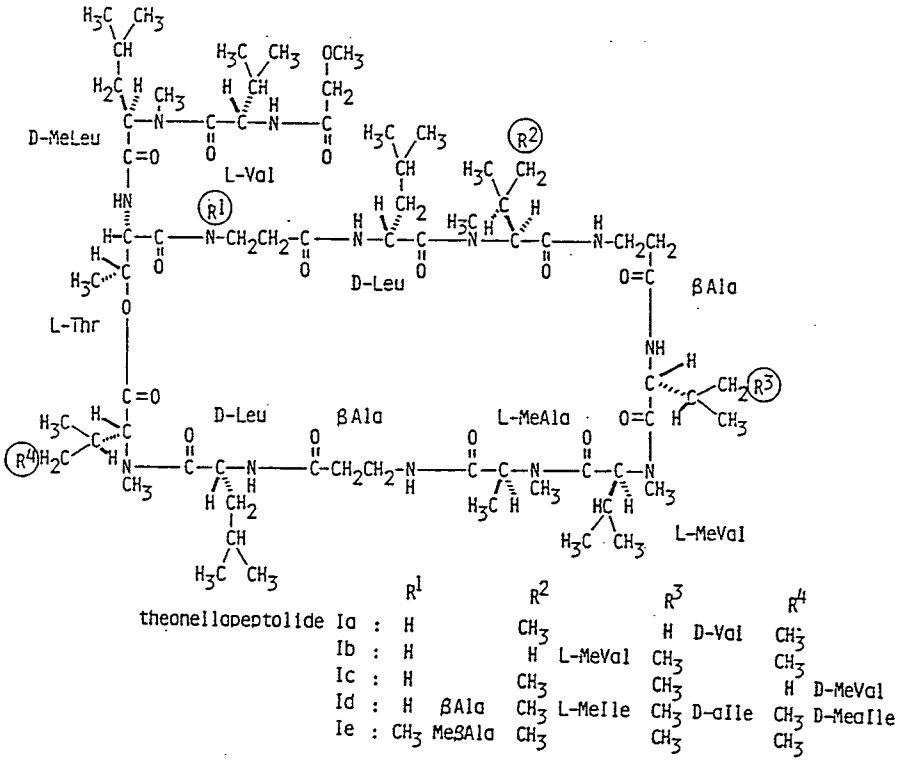


1



2

著者の研究室（大阪大学薬学部生薬学教室）においても、沖縄県座間味島のサンゴ礁域で採集された海綿 Theonella swinhoei の産生成分の検索が行なわれ、N-メチルアミノ酸や D-アミノ酸組成比の高い脂溶性トリデカペプチドラクトン類 theonellapeptolide Ia～Ie が単離された。そして種々の分解反応や高速液体クロマトグラフィーを用いた新しいアミノ酸分析法の開発により、特異な環状構造を有するそれらの全化学構造が明らかにされた。[1-3] さらに、同種の海綿から培養腫瘍細胞に対して顕著な細胞毒性を示すマクロリドが単離され、^{1}H および ^{13}C NMR の解析等により swinholide A と同定された。



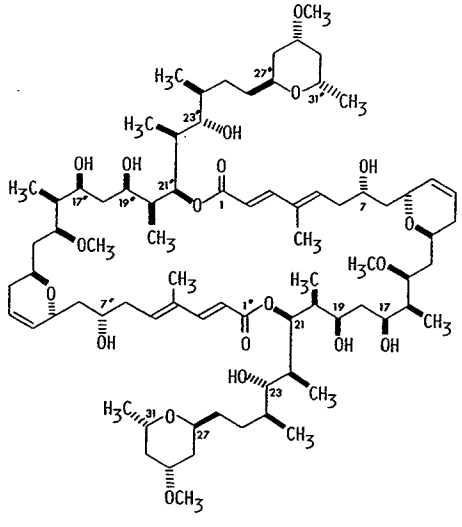
しかしながら、著者がこの沖縄産海綿由来の swinholide A を positive および negative FABMS で解析したところ、それぞれ m/z 1411 $(M+Na)^+$ および m/z 1388 $(M)^-$ に擬似分子イオンおよび分子イオンのピークが観測され、swinholide A が単量体ラクトン構造の 1 式ではなく、二量体ラクトン構造を有する可能性が考えられた。著者はそこで、swinholide A の化学構造の再検討を行なった。Swinholide A について種々の誘導体を合成し、NMR 等の物理データの詳細な解析を行なった結果、swinholide A が 44 員環二量体ラクトン構造を有する 3 式であらわされることが判明した。

放線菌由来のマクロリド抗生物質類の他、海洋生物からも次々に顕著な生物活性を示す鎖状マクロリドが見出されているが、これらの鎖状マクロリドの立体構造の決定は機器分析法の発達した今日においても非常に困難であり、X線結晶解析による構造決定がなされたものを除き、数多くの鎖状マクロリ

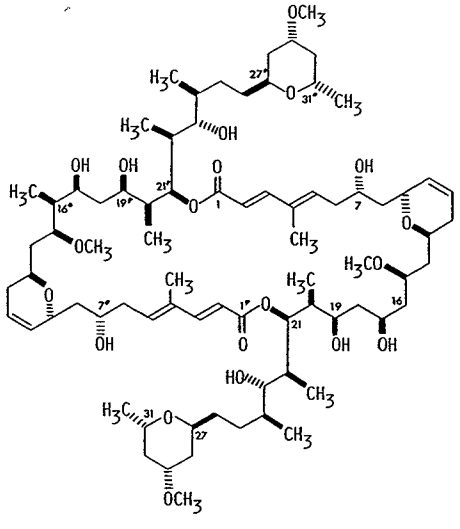
ド類については、平面構造が明らかにされているのみでそれらの立体構造は未解明である。

著者は、顕著な細胞毒性を示す swinholide A (3) の立体構造を明らかにする目的で以下の研究を行なった。Swinholide A (3) は、分子内に片側 15 個計 30 個の不斉炭素を有する。これらの立体配置の全てを、化学反応や NMR 等のスペクトルの解析のみで決定することは困難であると考えられた。そこでまず、swinholide A (3) を結晶性誘導体に導き、X線結晶解析による相対立体配置の決定を行なった。続いて、化学誘導と分光学的手法の組合せにより、絶対立体配置を明らかにした。

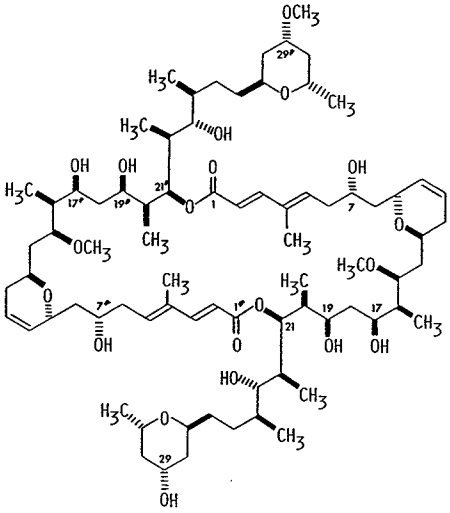
さらに同種の海綿から、swinholide A (3) の関連成分として、swinholide B (4), C (5) および isoswinholide A (6) と命名した新規二量体マクロリド成分を単離し、それらの全立体構造を明らかにするとともに、沖縄産の別種の Theonella 属海綿から先に単離され、その平面構造が明らかにされていた抗腫瘍性マクロリド misakinolide A の立体構造 7 を明らかにした。



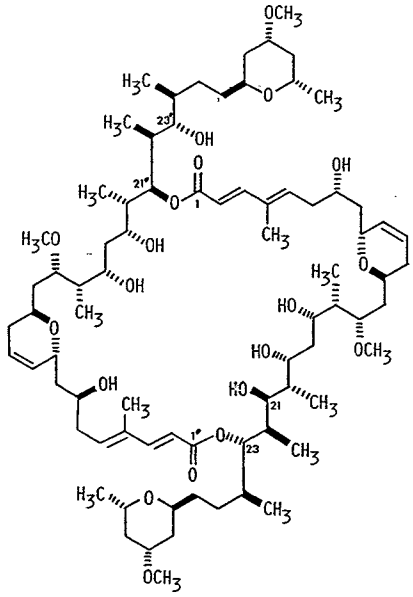
3: swinholide A



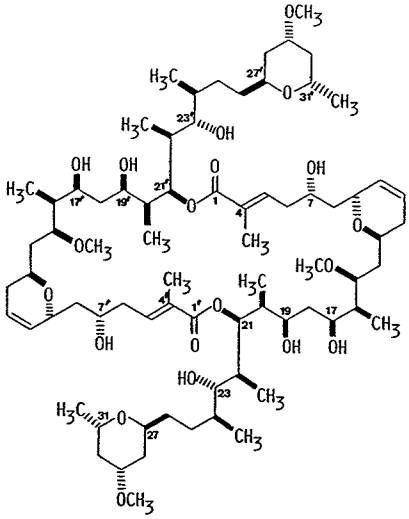
4: swinholide B



5: swinholide C



6: isoswinholide A



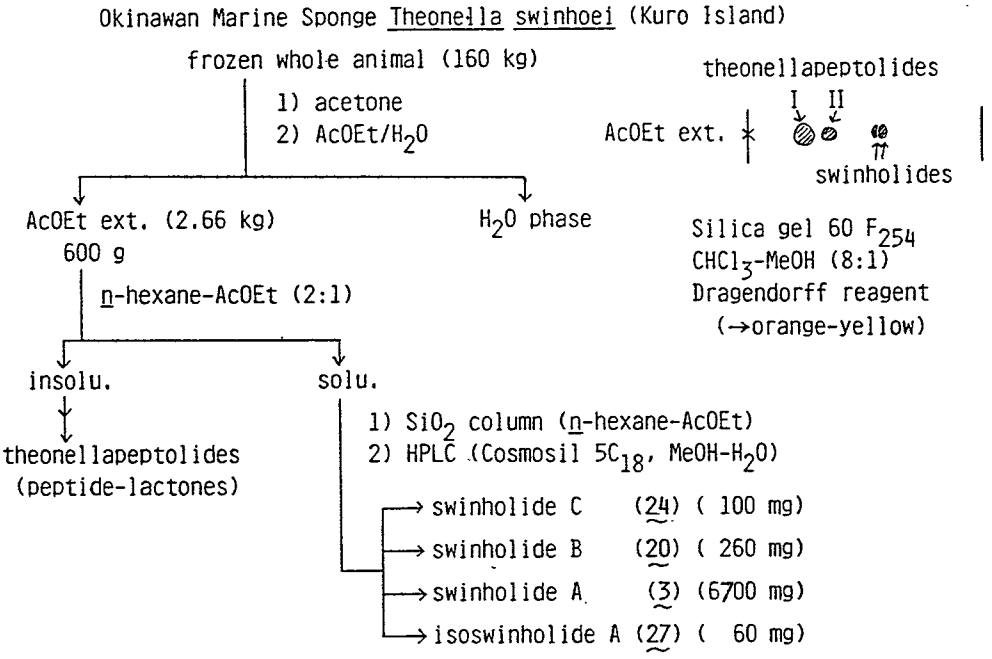
7: misakinolide A

本論

第１章　Swinholide A の平面構造

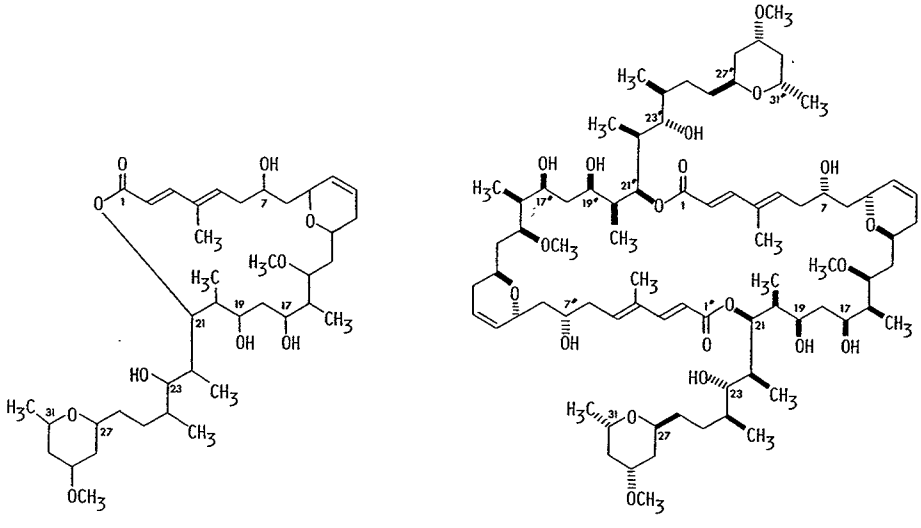
第１節　Swinholide 類の単離

4 月沖縄県慶良間諸島の黒島で大量に採集した海綿 Theonella swinhoei（新鮮重量、160 kg）をアセトンで冷浸した。アセトン抽出液を減圧濃縮し、得られた濃縮液を酢酸エチルで分配抽出し、酢酸エチル可溶分画（2.66 kg）を得た。酢酸エチル可溶分画に多量に含まれる theonellapeptolide 類が、ヘキサンに難溶であることから、swinholide 類を効率よく精製する目的で、これをヘキサン-酢酸エチル混合溶媒（2:1）に懸濁させ、上澄液（沈澱部分は主に theonellapeptolide 画分）に含まれるマクロリド成分をシリカゲルカラム、逆相 HPLC で分離精製した。その結果、これらのマクロリド類は、主成分の swinholide A (3) の他、swinholide B (4)、swinholide C (5) および isoswinholide A (6) と命名した新規微量関連成分からなり、酢酸エチル可溶部からそれぞれ 1.12, 0.044, 0.017, および 0.010% の収率で単離された。これらのマクロリド成分は TLC 上 Dragendorff 試薬で呈色する他、L1210 および KB 腫瘍細胞に対して強い細胞毒性を示した。



第２節　Swinholide A の平面構造

マクロリド主成分の swinholide A (3) は、^{13}C NMR において 39 本の炭素シグナルが観測されたことや、^{1}H NMR の解析から、先に紅海産の同種の海綿から単離されその平面構造が推定されている swinholide A と同一物質であると判明し、標品との ^{1}H および ^{13}C NMR での比較により同定された。しかしながら、swinholide A (3)*a の positive および negative FABMS において、m/z 1411 $(M+Na)^+$ および m/z 1388 $(M)^-$ に擬似分子イオンおよび分子イオンのピークが観測されたことから、swinholide A は、Kashman 等により推定されている単量体ラクトン構造 1 [8,9]ではなく、二量体ラクトン構造を有する可能性が推定された (Chart 1)。そこで著者は、swinholide A の化学構造を再検討する目的で、以下に述べる分解反応を行ない、生成物の構造解析を行なった。



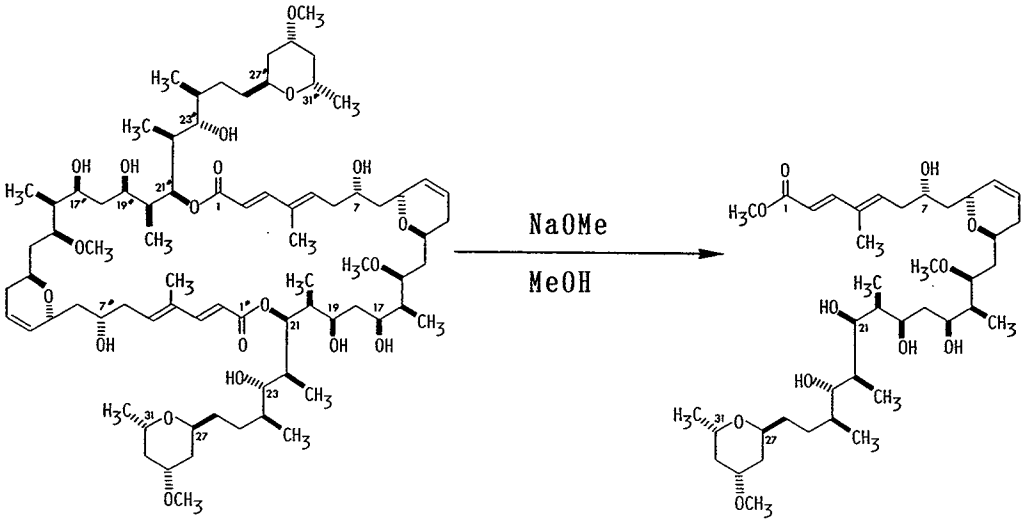
1　　3

Chart 1

---

*a　化学構造解析における構造説明を容易にするため、最終的に明らかになった swinholide A の絶対配置を含めた立体構造式 3 を用いて、以下の研究過程を述べる。

Swinholide A (3) は、NaOMe-MeOH 溶液による処理で、methyl ester 8 を単一生成物として与える (95%)(Chart 2)。8 は FABMS において、m/z 727 $(M+H)^+$ に分子イオンピークを与え、^1H-^1H および ^{13}C-^1H COSY (例えば、Fig. 1, オキシメチン部分) の解析により、その C_1位から C_{23}位および C_{27}位から C_{31}位までの部分平面構造が明らかになった (Table I と II)。



3 8

Chart 2

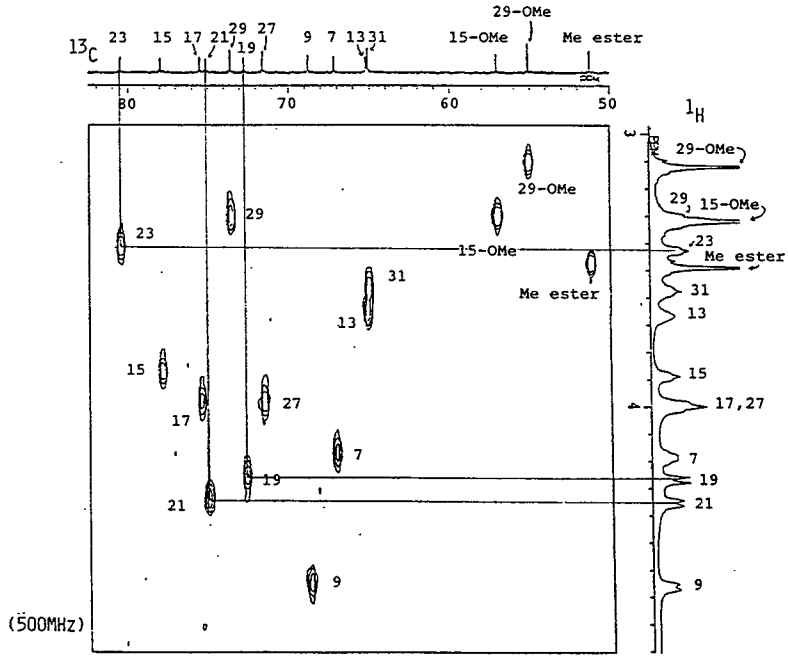


Fig. 1

A Part of ^{13}C-^1H COSY of 8

さらに C_{23}位から C_{27}位までの化学構造を明らかにするために、以下の分解反応を行なった。すなわち、8 を p-TsOH·H_2O 存在下、2,2-dimethoxy-propane と処理して 17,19; 21,23-diacetonide 9 とした (70%)。ついでこれをメタノール-ピリジン溶液中 -78°C でオゾン酸化、dimethyl sulfide

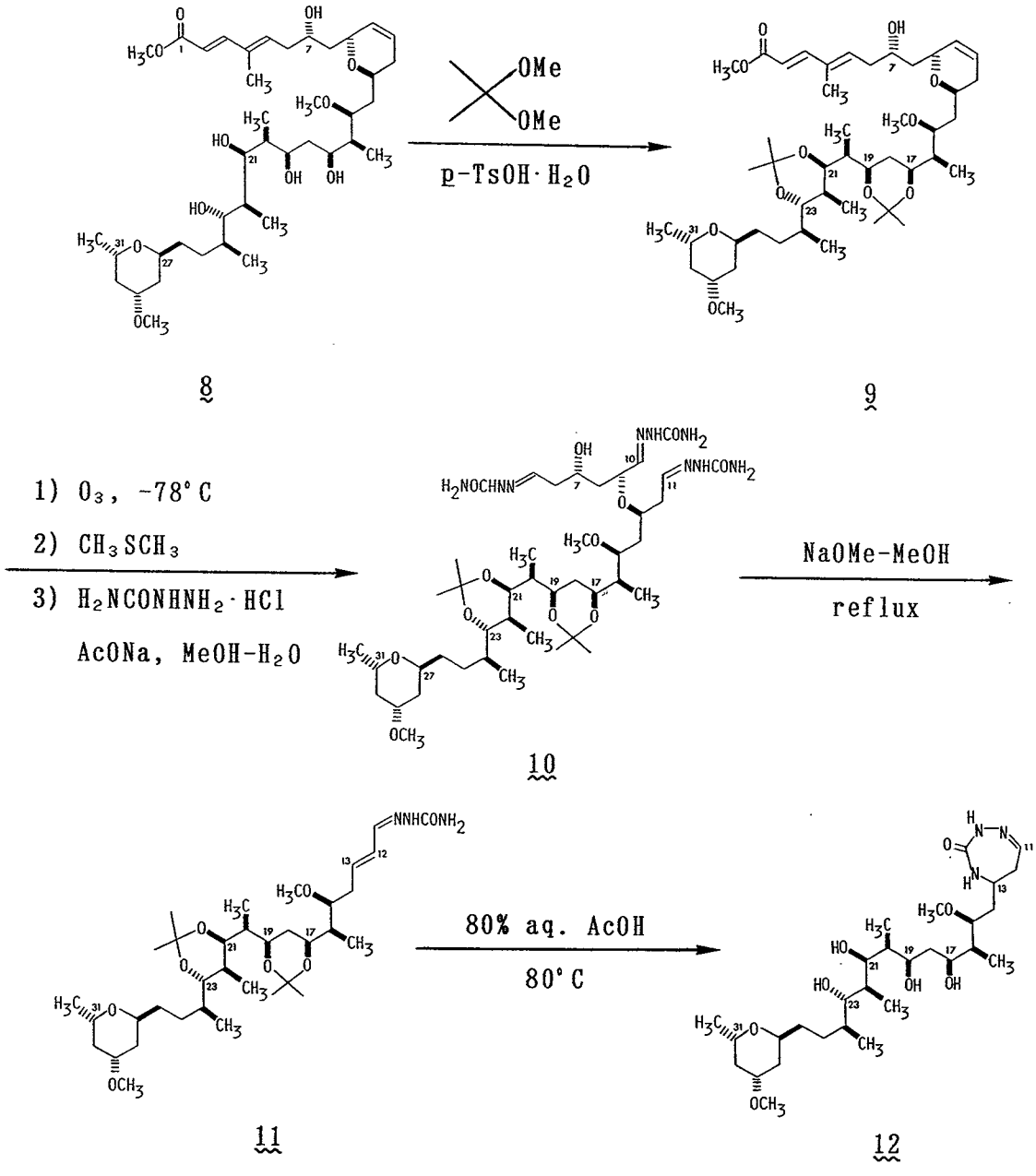


Chart 3

処理をして trialdehyde 体とした。これに semicarbazide hydrochloride と sodium acetate を反応して、trisemicarbazone diacetonide 10 へと誘導した(86%)。10 を NaOMe-MeOH 溶液中、２時間加熱還流することにより C_5位から C_{10}位部分が脱離して生成した 12,13-不飽和 semicarbazone 11 に導いた(77%)。これをさらに 80% AcOH 中、80°C で 30 分加熱処理することにより、イソプロピリデン保護基が脱離し、C_{11}位 semicarbazone 部分が 12,13-二重結合に環化して生成した環状 semicarbazone 12 [m/z 574 $(M+H)^+$] が得られた(70%)(Chart 3)。

12 の ^{1}H NMR は、他の誘導体に比較して極めて帰属容易なシグナルパターンを示した。例えば、その分子中に 7 つあるメチレンのうち、Fig. 2 に示した ^{1}H-^{1}H COSY-45 では、高磁場領域にある 6 つのメチレン (C_{14}, C_{18}, C_{25}, C_{26}, C_{28}, C_{30}位) の geminal プロトンのクロスピークが明瞭に観測された他、全プロトンシグナルが帰属され (Table I)、未解明であった C_{23}位から C_{27}位までの部分平面構造が明らかになった。

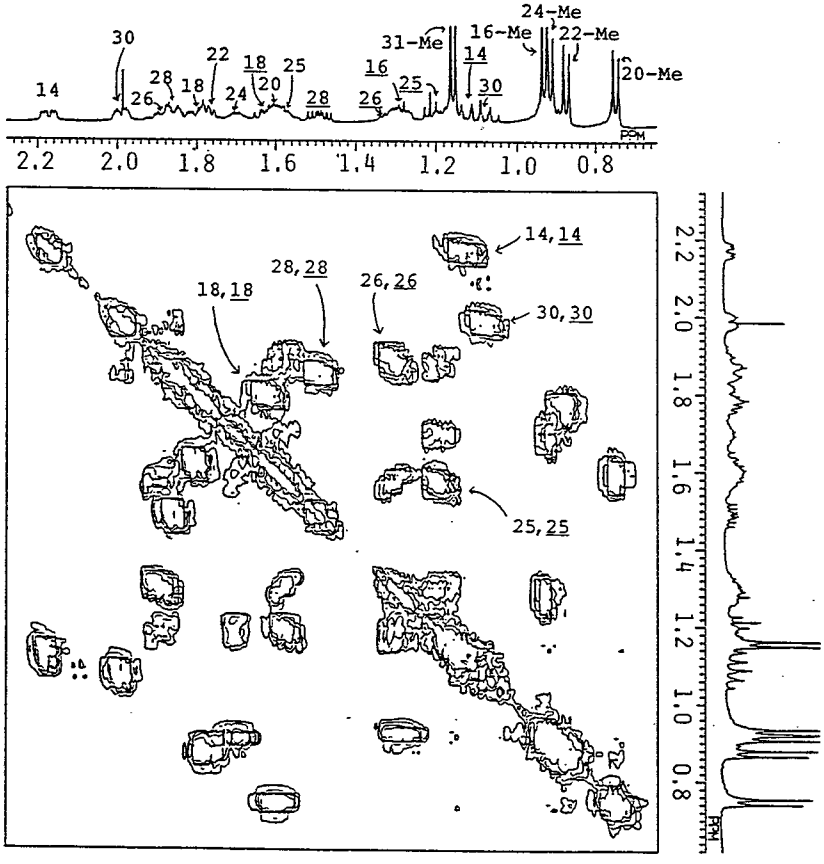


Fig. 2
A Part of ^{1}H-^{1}H COSY-45 of 12

(500MHz)

Table I. ^{1}H NMR Data for Swinholide A (3), Methyl Ester 8, and Semicarbazone 12

	Swinholide A (3)[a]	Methyl ester 8[a]	Semicarbazone 12[a]
2	5.79d	5.89d	
3	7.58d	7.62d	
4-Me	1.83s	1.53s	
5	6.08dd	5.99dd	
6	2.18brd,2.46ddd	2.22ddd,2.31ddd	
7	4.14brdd	4.12brddd	
8	1.58m,1.63m	1.38m,1.65m	
9	4.51brd	4.63d	
10	5.69brdd	5.52d	
11	5.78brd	5.63brd	7.30dd
12	1.82m,2.27brd	1.73m,1.85m	2.42ddd,2.43ddd
13	3.86m	3.69m	3.60m
14	1.46ddd,2.14ddd	1.45m,2.08ddd	1.15m,2.19ddd
15	4.01m	3.91brddd	2.99ddd
15-OMe	3.35s	3.24s	3.36s[b]
16	1.68m	1.70m	1.30m
16-Me	0.81d	0.83d	0.95d
17	3.83dd	3.97m	3.19ddd
18	1.62m,1.69m	1.69m,1.82m	1.65m,1.83m
19	3.98m	4.21d	4.25ddd
20	1.75dq	2.01m	1.64m
20-Me	0.97d	0.72d	0.77d
21	5.36d	4.30d	4.03d
22	1.95m	1.77m	1.73m
22-Me	0.84d	1.14d	0.89d
23	3.12d	3.39m	3.35m
24	1.65m	1.84m	1.73m
24-Me	0.99d	0.86d	0.83d
25	1.27m,1.38m	1.40m,1.73m	1.21m,1.61m
26	1.30m,1.90m	1.12m,1.75m	1.33m,1.93m
27	4.02m	3.97m	3.98dddd
28	1.60m,1.82m	1.65m,1.68m	1.52ddd,1.88m
29	3.53dddd	3.30dddd	3.60m
29-OMe	3.33s	3.11s	3.33s[b]
30	1.18ddd,1.96m	1.23m,1.74m	1.10ddd,2.02dddd
31	3.69ddq	3.58m	3.76ddq
31-Me	1.20d	1.22d	1.18d

a) Measured at 500 MHz in $CDCl_3$ for 3 (Signals for the other half overlapped), in C_6D_6 for 8, and in CD_3OD for 12. b) Assignments may be interchangeable in the same column.

Table II. ^{13}C NMR Data for Swinholide A (3), Methyl Ester 8, and Semicarbazone 12

	Swinholide A (3)[a]	Methyl ester 8[a]	Semicarbazone 12[a]
1	169.6s	168.1s	
2	113.3d	115.9d	
3	152.5d	150.3d	
4	133.9s	134.7s	
4-Me	12.0q	12.6q	
5	141.2d	139.4d	
6	37.4t	38.1t	
7	66.6d	67.4d	
8	40.4t	40.8t	
9	66.7d	68.9d	
10	129.7d	130.7d	
11	123.1d	124.0d	144.6d
12	30.2t	31.1t	39.7d
13	65.1d	65.3d	74.8d[b]
14	34.6t	35.4t	37.4t
15	75.6d	78.3d	83.1d
15-OMe	56.9q	57.3q	56.5q[c]
16	41.4d	41.5d	43.5d
16-Me	9.0q	10.8q	13.2q
17	73.5d	75.7d	82.3d
18	38.1t	37.1t	38.4t
19	70.9d	72.9d	70.9d
20	40.7d	41.0d	41.2d
20-Me	8.9q	12.0q	9.2q
21	74.1d	75.4d	72.5d
22	37.2d	35.6d	36.3d
22-Me	8.8q	11.1q	10.2q
23	75.8d	80.7d	80.2d
24	32.9d	36.0d	36.3d
24-Me	17.4q	17.0q	17.2q
25	23.7t	28.8t	28.2t
26	29.0t	29.7t	30.2t
27	70.9d	71.7d	73.6d
28	34.6t	35.6t	35.9t
29	72.9d	73.7d	74.5d[b]
29-OMe	54.8q	55.3q	55.6q[c]
30	38.3t	38.9t	40.0t
31	64.3d	65.2d	66.1d
31-Me	21.4q	22.1q	22.0q

a) Measured at 125 MHz in $CDCl_3$ for 3 (Signals for the other half overlapped), in C_6D_6 for 8, and in CD_3OD for 12. b,c) Assignments may be interchangeable in the same column.

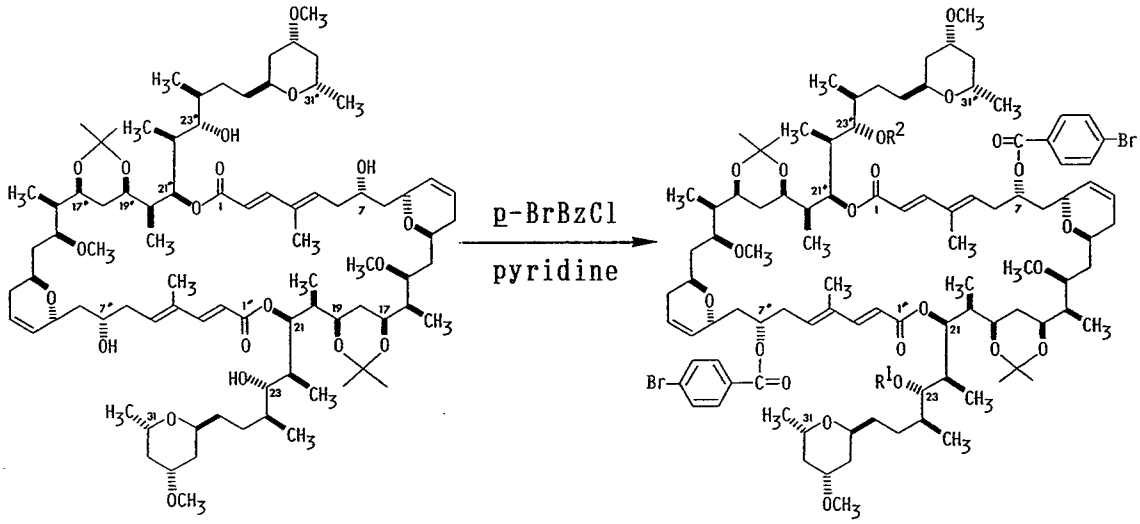
したがって、methyl ester 8 の平面構造が確定した。さらに、swinholide A (3) のラクトン結合の位置については、3 の $C_{21,21'}$位プロトンシグナル (δ 5.36d) が 8 の場合 (δ 4.30d) に比べて低磁場シフトして観測されることから、C_{21} および $C_{21'}$位と判明した。

Swinholide A (3) の各種 NMR スペクトルの解析および、種々の誘導体のスペクトルとの比較解析から、3 の全ての ^{1}H および ^{13}C シグナルが帰属された (Table I と II)。

つぎに、swinholide A (3) の二量体ラクトン構造を化学的に証明する目的で、以下の変換反応を行なった。すなわち、swinholide A (3)を p-TsOH·H_2O 存在下、2,2-dimethoxypropane と反応して、17,19;17',19'-diacetonide 13 に導いた(71%)。これをピリジン中、70°C で p-bromobenzoyl chloride と処理したところ、対称構造の 7,7'-di-p-bromobenzoate 14 および 7,7',23,23'-tetra-p-bromobenzoate 16 と、同時に非対称構造の 7,7',23-tri-p-bromobenzoate 15 が得られた (Chart 4)。14, 15 および 16 は FABMS において、m/z 1858, m/z 2041 および m/z 2224 にそれぞれ二量体構造に対応する擬似分子イオンのピーク $(M+Na)^+$ を与えた。14 および 16 は swinholide A (3) と同様に対称構造を有するので、それらの ^{1}H および^{13}C NMR において、半分にあたる数のプロトンおよび炭素シグナルしか観測されないのに対し、非対称構造の 15 は複雑なスペクトルを与えた (Fig. 3)。したがって、swinholide A の 44 員環の二量体ラクトン構造が立証されるとともに、その平面構造式 3 が明らかになった。*a

---

*a さらに、紅海産の海綿 T. swinhoei より得られた swinholide A の標品を入手し、FABMS を測定したところ、m/z 1411 にこの擬似分子イオンのピーク $(M+Na)^+$ が観測されたことからも、swinholide A の二量体ラクトン構造が支持された。



13 Chart 4

14: $R^1=R^2=H$

15: $R^1=$p-BrBz, $R^2=H$

16: $R^1=R^2=$p-BrBz

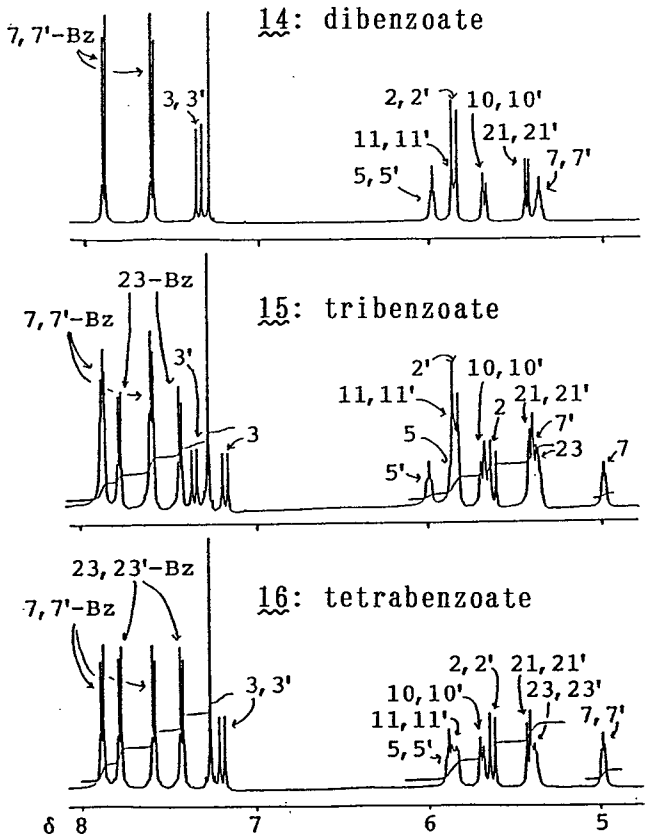


Fig. 3

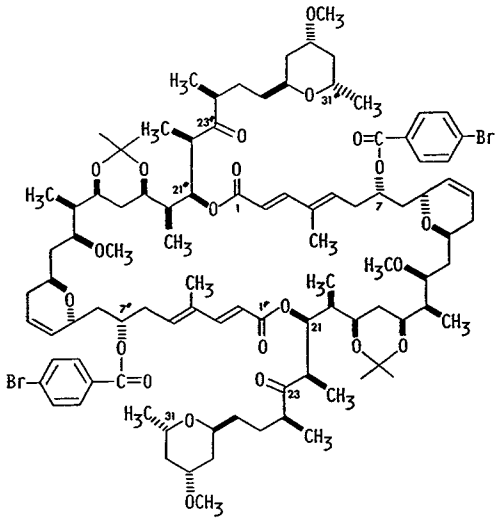
第２章　Swinholide A の絶対構造

第１節　Swinholide A の相対配置

近年、海洋生物から複雑な構造を有する生物活性マクロリドが見出されている。[12] しかしながら、それらの構造決定は、主に最新の NMR 測定方法による解析（例えば HMBC, HOHAHA, COLOC など）によって明らかにされた平面構造の解明にとどまり、立体構造まで決定された例はＸ線結晶解析が行なわれたものだけである。[13] 鎖状マクロリドは一般に非晶質の物質として得られることが多く、溶液中ではさまざまなコンホメーションをとることが可能であるために、立体構造の研究は困難で、これまで殆どなされていないのが現状である。

Swinholide A (3) も非晶質の物質として得られ、その分子内に片側 15 個計 30 個の不斉炭素を有している。これらの立体配置のすべてを化学反応や NMR 等のスペクトルの解析で決定することは困難であると考えられた。そこで swinholide A (3) を結晶性誘導体に導き、Ｘ線結晶解析による立体配置の決定を行なうことにした。

種々の誘導体を合成して検討した結果、swinholide A (3) 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 dibenzoate 14 とし、さらにその 23,23'位の水酸基を Swern 酸化 [$(COCl)_2$, DMSO, Et_3N] して得た 23,23'-diketone 17 (83%) が、酢酸エチルとメタノールより再結晶することにより、Ｘ線結晶解析に適した結晶を与えることが判明した (Chart 5)。そして 17 のＸ線結晶解析の結果、Swern 酸化でキラリティーの失われた $C_{23,23'}$位を除く swinholide A (3) の全ての不斉炭素の相対立体配置が明らかになった。17 の NMR をみると、swinholide A (3) の場合と同様、半分のプロトンや炭素シグナルしか観測されない。したがって、17 は溶液中では対称性のコンホメーションをとっていると推定された。しかし、Fig. 4 (Stereo 図) に示すように、結晶状態では 17 は各モノマー単位が対称性が少し失われたコンホメーションをとっていることが判明した。



17

17 のX線結晶解析データ

mp 100-101°C (MeOH-EtOAc)

Mr.=1896.07

monoclinic, space group $P2_1$

最終 R 値 0.075

a=14.500(2) Å

b=21.249(3) Å

c=18.987(3) Å

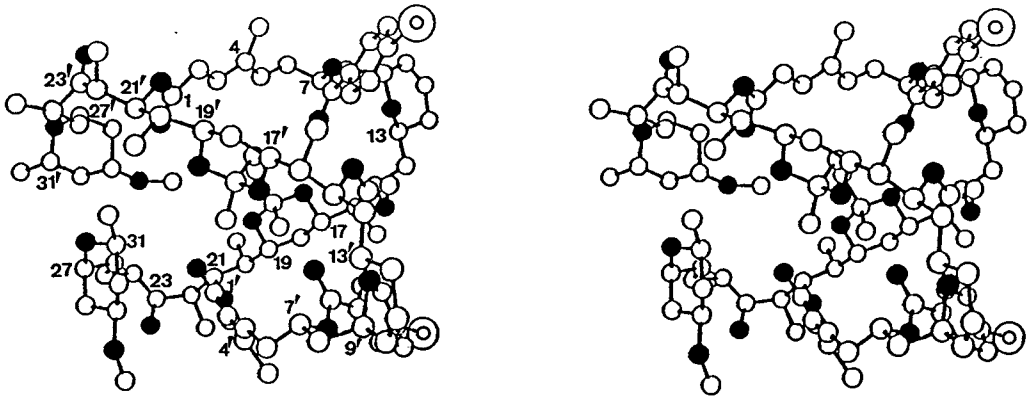
β=103.00(1)°

V=5700(1) Å^3

Z=2

D_m=1.105 g.cm^{-3}

Chart 5



○: C, ●: O, ◎: Br.

Fig. 4

第２節　Swinholide A の絶対配置

まず、Swern 酸化によりキラリティーが消失した $C_{23,23'}$位の立体配置を、Swern 酸化前の 7,7'-di-p-bromobenzoate 14 に MTPA 法[14,15] を適用することにより明らかにした。すなわち、14 をピリジン中、70°C で (+)-(R)- および (-)-(S)-α-methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetyl (MTPA) chloride と処理し、23,23'-di-(+)-(R)- および 23,23'-di-(-)-(S)-MTPA ester 体 18 および 19 とした (Chart 6)。

18 および 19 の ^{1}H-^{1}H COSY の解析により各プロトンシグナルを帰属し、(S)-MTPA ester 19 の各プロトンのケミカルシフト値から (R)-MTPA ester 18 の各プロトンのケミカルシフト値を差し引いた値Δδを Table III にまとめた。MTPA 基のベンゼン環のアンイソトロピー効果のため、C_2～C_{22}位（および $C_{2'}$～$C_{22'}$位）部分のΔδが正の、また C_{24}～C_{32}位（および $C_{24'}$～$C_{32'}$位）部分のΔδが負の値を示すことから、C_{23} および $C_{23'}$位の絶対配置はそれぞれ S と決定された。

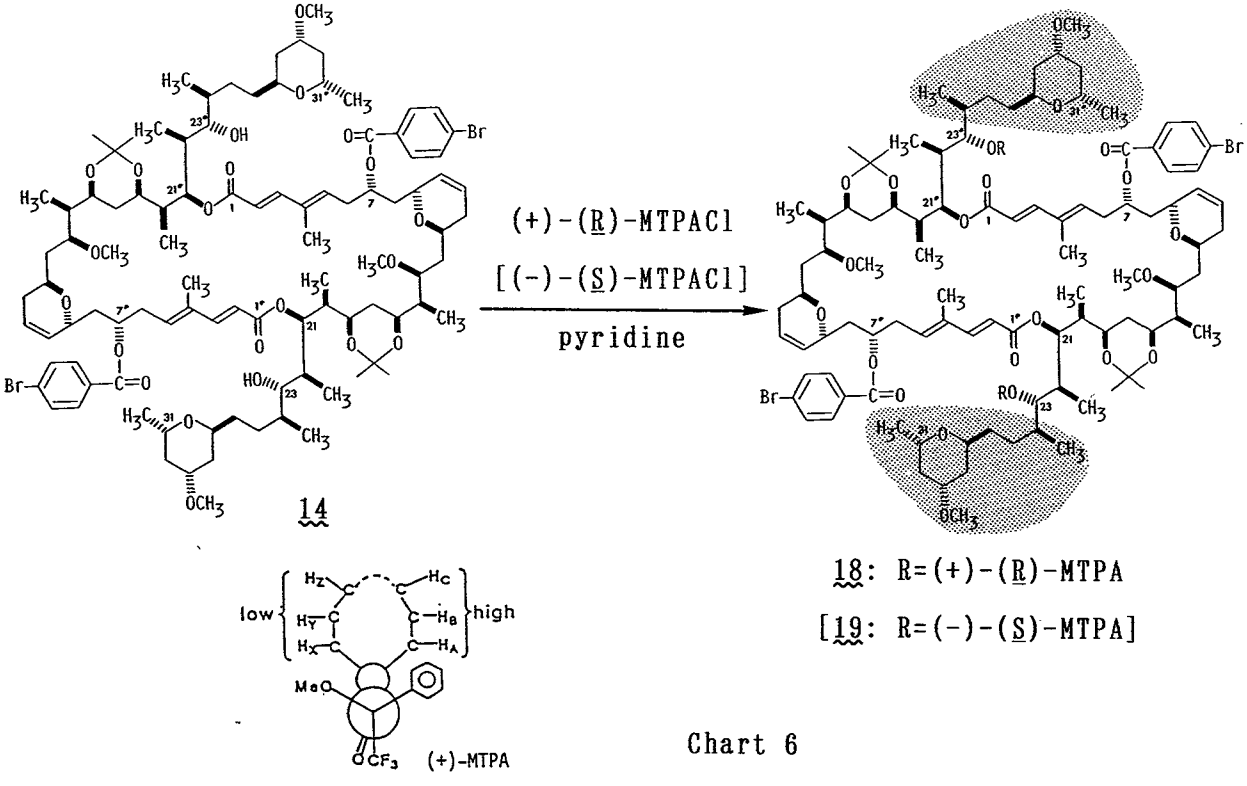


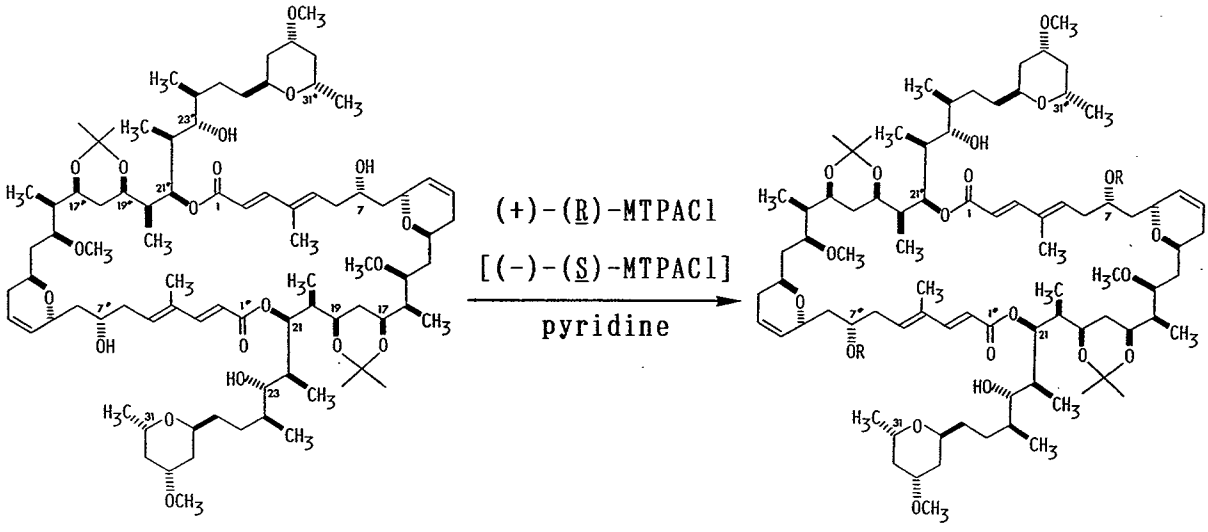
Chart 6

Table III. Comparison of ^{1}H NMR Data for 23,23'-di-MTPA Esters 18 and 19

H	Δδ	H	Δδ
2, 2'	+0.06	19, 19'	+0.07
3, 3'	+0.06	20, 20'	+0.07
4Me, 4'Me	0	20Me, 20'Me	+0.01
5, 5'	+0.01	21, 21'	+0.03
6a, 6'a	0	22, 22'	-0.07
6b, 6'b	0	22Me, 22'Me	+0.06
7, 7'	0	23, 23'	-0.04
8a, 8'a	0	24, 24'	-0.16
8b, 8'b	0	24Me, 24'Me	-0.10
9, 9'	0	25a, 25'a	---
10, 10'	0	25b, 25'b	---
11, 11'	+0.02	26a, 26'a	-0.05
12a, 12'a	+0.02	26b, 26'b	-0.14
12b, 12'b	+0.01	27, 27'	-0.06
13, 13'	+0.01	28a, 28'a	-0.03
14a, 14'a	+0.02	28b, 28'b	-0.03
14b, 14'b	+0.02	29, 29'	-0.04
15, 15'	0	29OMe, 29'OMe	0
15OMe, 15'OMe	+0.02	30a, 30'a	-0.02
16, 16'	+0.01	30b, 30'b	-0.04
16Me, 16'Me	+0.02	31, 31'	-0.09
17, 17'	+0.01	31Me, 31'Me	-0.03
18a, 18'a	+0.02	AcetonideMe-1	+0.02
18b, 18'b	+0.02	AcetonideMe-2	+0.03

つぎに、swinholide A (3) の絶対配置を以下の 3 種の方法により明らかにした。

まず第一に、17,19;17',19'-diacetonide 13 の 7,7'位水酸基に MTPA 法[14,15]を適用した。すなわち、13 にピリジン中、室温で (+)-(R)- および (-)-(S)-MTPACl を反応したところ、より立体的に混合った位置にある $C_{23,23'}$位水酸基はエステル化されず、7,7'-di-(+)-(R)- および 7,7'-di-(-)-(S)-MTPA ester 体 20 および 21 が得られた (Chart 7)。そして、20 および 21 の ^{1}H NMR を比較解析した結果 (Table IV)、C_2～C_6位 (および $C_{2'}$～$C_{6'}$位) 部分のΔδが正の、また C_8～C_{13}位 (および $C_{8'}$～$C_{13'}$位) 部分のΔδが負の値を示すことから、$C_{7,7'}$位の絶対配置は S と判明した。



13

20: R=(+)-(R)-MTPA

Chart 7 [21: R=(-)-(S)-MTPA]

Table IV. Comparison of ^{1}H NMR Data for 7,7'-di-MTPA Esters 20 and 21

H	Δδ	H	Δδ
2, 2'	-0.03	9, 9'	+0.13
3, 3'	-0.10	10, 10'	+0.08
4Me, 4'Me,	-0.06	11, 11'	+0.04
5, 5'	-0.17	12a, 12'a	+0.01
6a, 6'a	-0.01	12b, 12'b	+0.02
6b, 6'b	-0.08	13, 13'	+0.02
7, 7'	-0.09	14a, 14'a	-0.02
8a, 8'a	+0.03	14b, 14'b	+0.02
8b, 8'b	+0.06		

第二に、swinholide A (3) の半分子から誘導される diacetonide 9 (9 頁) から、以下に示す化学反応により 10,11-di-p-bromobenzoate 23 を合成し、これに励起子キラリティー法[16]を適用した。すなわち、17,19; 21,23-diacetonide 9 をメタノール性 0.2 N KOH 溶液中、10% Pd-C 存在下、2,4-ジエンを選択的に接触還元して tetrahydro 体とし (90%)、これをアセチル化して化合物 22 を得た。つぎに、22 を THF-H_2O 中、四酸化オスミウ

ム酸化して 10,11-cis-diol 体とした後、ピリジン中 N,N-dimethylamino-pyridine (DMAP) 存在下、p-bromobenzoyl 化して 10,11-cis-di-p-bromo-benzoate 23 に誘導した (Chart 8)。23 は、NMR におけるデカップリング実験等の解析により、その C_9 から C_{13}位のテトラヒドロピラン環部分が Fig. 5 に示すようなイス型のコンホメーションをとっていると考えられた。そして、23 の CD スペクトルで 253 nm に負の第一極大 (Δε -41.5) が観測されたことから、23 のジヒドロピラン環の絶対配置が明らかになり (Chart 8)、したがって、swinholide A (3) のジヒドロピラン環部分の絶対配置は 9R, 13S と判明した。

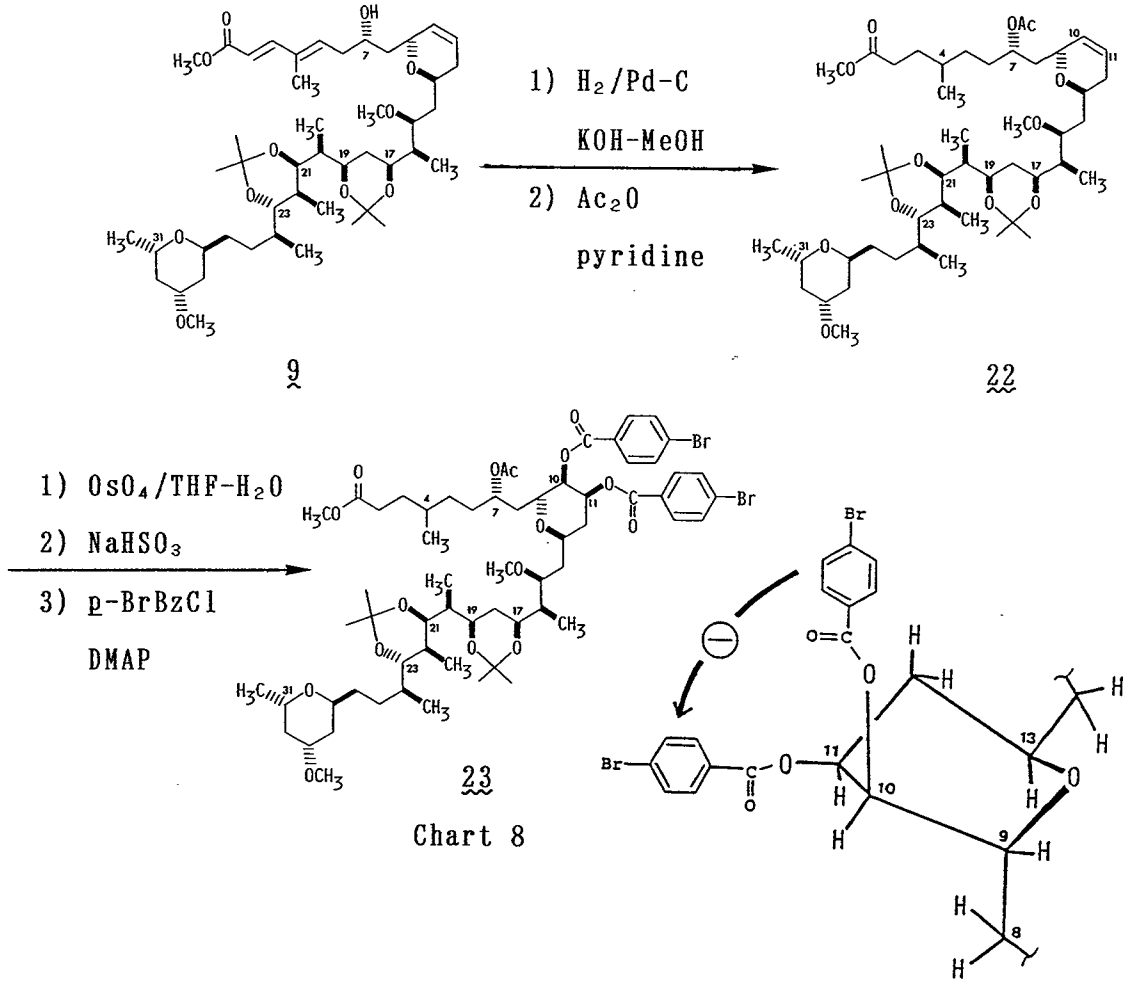


Chart 8

Fig. 5

第三に、X線結晶解析された 23,23'-diketone 17 は、分子内に 7-p-bromobenzoyl 基と 2,4-共役不飽和エステル基（および 7'-p-bromobenzoyl 基と 2',4'-共役不飽和エステル基）を近接して有しているので、これらの官能基の間に励起子相互作用の存在が予測された。事実、17 の CD スペクトル (MeOH) では、典型的な負のキラリティーの CD 極大 [Δε -76 at 272 nm, +80 at 241 nm)] が観測された。一方、17 の ^{1}H NMR (CD_3OD) を詳細に解析すると、H_{6a}, H_{6b} と H_7（および $H_{6'a}$, $H_{6'b}$ と $H_{7'}$）との結合定数 (J=6.4, 4.4 Hz) は、X線結晶解析で明らかになった C_5-C_6-C_7-benzoate（および $C_{5'}$-$C_{6'}$-$C_{7'}$-benzoate）二面角のデータ (-67.3°, -73.1°) と矛盾していないので、17 は C_5～C_8位部分（および $C_{5'}$～$C_{8'}$位部分）に関して、結晶と溶液のいずれの状態においても近似したコンホメーションをとっていることが示唆された。したがって、17 における $C_{7,7'}$位の絶対配置は S と判明した(Fig. 6)。

上述の 3 種の方法による絶対構造の解析の結果は、いずれも swinholide A の絶対立体構造 3 式を支持している (Chart 9)。したがって、ここに swinholide A の絶対配置を含めた立体構造 3 が決定された。

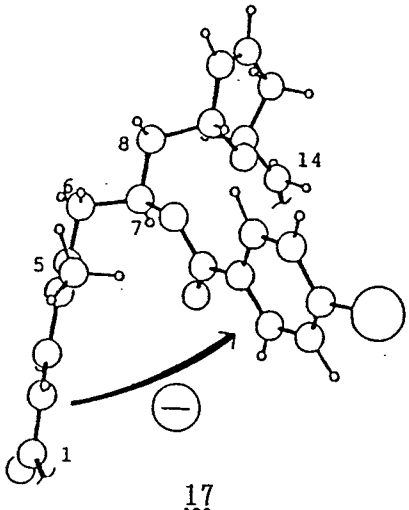
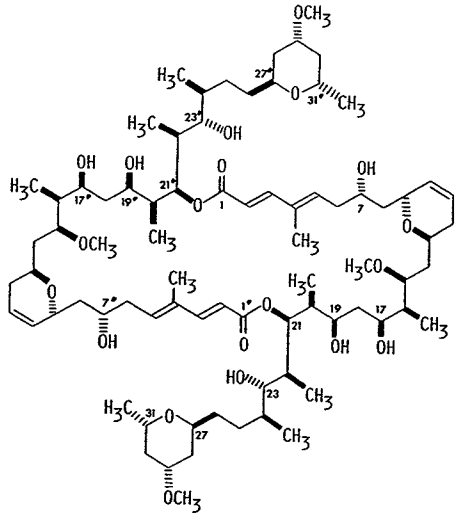


Fig. 6



3: swinholide A

Chart 9

第３章　Swinholides B, C および Isoswinholide A の絶対構造

第１節　Swinholide B の絶対構造

Swinholide B (4) は FABMS で swinholide A (3) よりも 14 マスユニット小さい疑似分子イオンのピーク [m/z 1397 $(M+Na)^+$] を与える。4 は、非対称構造を有するため複雑な ^1H および ^{13}C NMR スペクトルを与え、その ^1H NMR において、9 本の 2 級メチル基のシグナル [δ 1.21 (2C), 1.20, 0.99 (2C), 0.93, 0.86, 0.83, 0.81] が観測されることから、swinholide A (3) の demethyl 体と推定された。

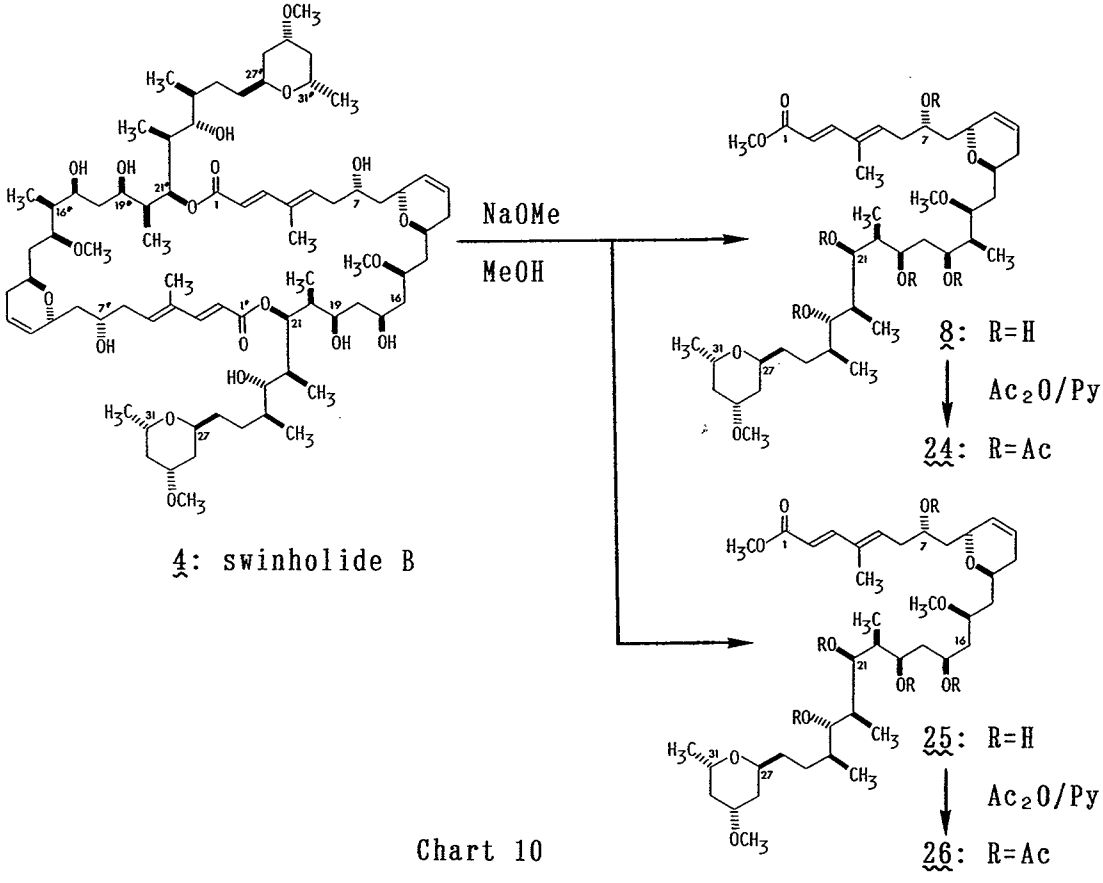


Chart 10

Swinholide B (4)を NaOMe-MeOH 溶液で処理すると、2 種のモノマー体 methyl ester 8 および 25 が得られ、このうち 8 [m/z 727 $(M+H)^+$] は、先に swinholide A (3) を同様に処理して得た単量体と同定された。また 25

Table V. ^{1}H NMR Data for Methyl Esters 8, 25, and 27 in C_6D_6 and Acetates 24, 26, and 28 in $CDCl_3$

	8	25	27	24	26	28
2	5.89d	5.89d	5.90d	5.82d	5.82d	5.82d
3	7.62d	7.65d	7.64d	7.33d	7.32d	7.33d
4Me	1.53s	1.57s	1.59s	1.78s	1.79s	1.78s
5	5.99dd	6.08dd	6.08dd	5.93dd	5.92dd	5.93dd
6	2.31ddd	2.36ddd	2.38ddd	2.61ddd	2.55m	2.61ddd
	2.22ddd	2.25ddd	2.27ddd	2.55ddd	2.55m	2.55ddd
7	4.12brdddd	4.15brdddd	4.15brdd	5.22m	5.19m	5.22m
8	1.65m	1.71m	1.67m	1.78m	1.78m	1.78m
	1.38m	1.37m	1.44m	1.67m	1.65m	1.67m
9	4.63d	4.67d	4.67d	4.22brd	4.22brd	4.22brd
10	5.52d	5.53d	5.56d	5.63brd	5.61brd	5.62brd
11	5.63brd	5.64brd	5.66m	5.81m	5.81m	5.81m
12	1.85m	1.83m	1.84m	1.96m	1.98m	1.96m
	1.73m	1.76m	1.78m	1.96m	1.98m	1.96m
13	3.69m	3.70m	3.70m	3.54m	3.65m	3.54m
14	2.08ddd	2.10ddd	2.10m	1.85m	1.86m	1.85m
	1.45m	1.40m	1.48m	1.52m	1.49m	1.52m
15	3.91brdddd	3.87m	3.90brdd	3.43m	3.36m	3.43m
15OMe	3.24s	3.30s	3.30s	3.26s	3.27s	3.28s
16	1.70m	1.56m,1.56m	1.73m	1.81m	1.70m,1.70m	1.81m
16Me	0.83d	---	0.86d	0.89d	---	0.89d
17	3.97m	4.27m	4.02m	4.95m	5.12m	4.95m
18	1.82m	1.75m	1.81m	1.91m	1.94m	1.91m
	1.69m	1.55m	1.71m	1.91m	1.94m	1.91m
19	4.21d	4.32m	4.34d	4.73brdd	4.75m	4.74brdd
20	2.01m	1.94m	1.95m	2.04m	2.00m	2.03m
20Me	0.72d	0.72d	0.78d	0.96d	0.95d	0.97d
21	4.30d	4.29m	4.29d	4.99d	4.98d	4.99d
22	1.77m	1.80m	1.81m	2.10m	2.07m	2.08m
22Me	1.14d[a)]	1.12d	1.15d	0.92d	0.93d	0.92d
23	3.39m	3.40dd	3.39m	4.67dd	4.67dd	4.67dd
24	1.84m	1.83m	1.83m	1.93m	1.93m	1.91m
24Me	0.86d[a)]	0.88d	0.87d	0.89d	0.89d	0.89d
25	1.73m	1.75m	1.80m	1.40m	1.38m	1.40m
	1.40m	1.42m	1.30m	1.15m	1.17m	1.15m
26	1.75m	1.78m	1.80m	1.84m	1.84m	1.85m
	1.12m	1.16m	1.24m	1.20m	1.18m	1.22m
27	3.97m	4.00m	4.02m	3.97m	3.97m	3.96m
28	1.68m	1.66m	1.60m	1.80m	1.79m	1.74m
	1.65m	1.57m	1.60m	1.58m	1.59m	1.74m
29	3.30dddd	3.32m	3.82m	3.52dddd	3.52dddd	5.06dddd
29OMe	3.11s	3.12s	---	3.34s	3.34s	---
30	1.74m	1.75m	1.75m	1.97m	1.95m	1.96m
	1.23m	1.22m	1.18m	1.18m	1.18m	1.20m
31	3.58m	3.59m	3.59m	3.67ddq	3.69m	3.75m
31Me	1.22d	1.21d	1.21d	1.20d	1.20d	1.19d
Ester Me	3.48s	3.48s	3.50s	3.75s	3.74s	3.75s
Acetate	---	---	---	2.11s,2.02s	2.09s,2.02s	2.11s,2.04s
Me				2.01s,1.98s	2.01s,1.99s	2.02s,2.01s
				1.96s	1.97s	1.98s,1.96s

Table VI. ^{13}C NMR Data for Methyl Esters 8, 25, and 27 in C_6D_6 and Acetates 24, 26, and 28 in $CDCl_3$

	8	25	27	24	26	28
1	168.1s	168.1s	168.1s	167.9s	167.8s	167.9s
2	115.9d	115.6d	115.7d	116.1d	116.1d	116.1d
3	150.3d	150.3d	150.2d	149.3d	149.2d	149.3d
4	134.7s	134.4s	134.5s	135.3s	135.4s	135.3s
4Me	12.6q	12.4q	12.4q	12.4q	12.4q	12.4q
5	139.4d	139.5d	139.3d	135.9d	135.7d	135.9d
6	38.1t	38.1t	37.9t	33.7t	33.9t	33.7t
7	67.4d	67.1d	67.2d	70.1d	70.1d	70.1d
8	40.8t	40.6t	40.8t	37.4t	37.5t	37.5t
9	68.9d	69.0d	68.5d	69.2d	69.2d	69.2d
10	130.7d	130.6d	130.6d	129.3d	129.2d	129.3d
11	124.0d	123.9d	123.7d	124.4d	124.5d	124.5d
12	31.1t	31.3t	30.9t	31.0t	31.0t	31.0t
13	65.3d	64.7d	65.2d	64.7d	64.3d	64.6d
14	35.4t	38.8t	35.2t	36.5t	40.1t	36.6t
15	78.3d	74.9d	78.0d	77.4d	74.4d	77.3d
15OMe	57.3q	56.3q	56.9q	57.0q	56.7q	57.0q
16	41.5d	40.0t	41.2d	39.7d	39.3t	39.8d
16Me	10.8q	---	11.1q	8.8q	---	8.8q
17	75.7d	69.9d	75.6d	72.9d	68.2d	72.9d
18	37.1t	42.6t	37.1t	33.1t	37.1t	33.2t
19	72.9d	72.7d	72.8d	69.7d	69.0d	69.7d
20	41.0d	40.8d	40.9d	35.6d	36.2d	35.7d
20Me	12.0q	11.7q	11.7q	10.0q	10.1q	10.0q
21	75.4d	74.8d	75.1d	71.3d	71.3d	71.2d
22	36.0d	35.6d	36.1d	34.9d	34.9d	34.9d
22Me	11.1q[a)]	10.9q	10.6q	10.1q	10.1q	10.1q
23	80.7d	80.4d	81.0d	78.3d	78.3d	78.3d
24	35.6d	35.8d	35.4d	33.8d	33.8d	33.8d
24Me	17.0q[a)]	16.9q	16.9q	16.9q	16.9q	16.9q
25	28.8t	28.4t	29.1t	26.9t	26.9t	26.8t
26	29.7t	29.5t	29.3t	29.2t	29.2t	29.2t
27	71.7d	71.4d	72.4d	71.8d	71.8d	71.6d
28	35.6t	35.6t	38.5t	35.2t	35.1t	34.6t
29	73.7d	73.5d	64.4d	73.4d	73.4d	67.8d
29OMe	55.3q	55.0q	---	55.4q	55.4q	---
30	38.9t	38.7t	43.0t	38.6t	38.6t	38.5t
31	65.2d	65.1d	65.0d	64.8d	64.8d	64.7d
31Me	22.1q	21.9q	22.1q	21.7q	21.9q	21.9q
Ester Me	51.4q	51.2q	51.2q	51.5q	51.6q	51.6q
Acetyl (C=O)				170.9s	170.9s	170.9s
				170.6s(2C)	170.7s(2C)	170.6s(2C)
				170.2s	170.3s	170.3s
				170.1s	170.2s	170.2s
						169.7s

[m/z 713 $(M+H)^+$] は、その ^1H および ^{13}C NMR において、2 級メチル基のシグナルが 4 本 (δ 1.21, 1.12, 0.88, 0.72) しか観測されず、25 およびその pentaacetate 26 [m/z 923 $(M+H)^+$] の NMR の詳細な解析や、8 およびその pentaacetate 24 [m/z 937 $(M+H)^+$] との NMR データの比較検討から (Table V と VI)、25 は 8 の C_{16}-demethyl 体と判明した (Chart 10)。

さらに swinholide B (4) のラクトン結合の位置については、4 (H_{21}, $_{21'}$: δ 5.31d, 5.40d) と 8 (H_{21}: δ 4.30d) および 25 (H_{21}: δ 4.29d) の NMRの比較検討から、swinholide A (3) の場合と同じ C_{21} および $C_{21'}$位と判明した。また、swinholide B (4) の絶対構造は、4 が swinholide A (3) と同一の単量体 methyl ester 8 を与え、CD スペクトルにおいて 3 の場合 (Δε -5.2 at 280 nm) と近似した CD 極大 (Δε -5.3 at 270 nm) を示すことから、swinholide A (3) と同一であると考えられる。

したがって、swinholide B の絶対配置も含めた化学構造 4 式が明らかになった。尚、各種 NMR スペクトルの解析に基づいて、swinholide B (4) の各 ^1H と ^{13}C シグナルは Table VII と VIII のように帰属された。

Table VII. ^{1}H NMR Data for Swinholides A (3), B (4), C (5), and Isoswinholide A (6) in $CDCl_3$

	3	4		5		6	
n	Hn,n'	Hn	Hn'	Hn	Hn'	Hn	Hn'
2	5.79d	(5.78d	5.79d)	5.79d(2H)		5.85d	5.84d
3	7.58d	(7.57d	7.59d)	7.58d(2H)		7.45d	7.40d
4Me	1.83s	1.82s(6H)		1.82s(6H)		1.84s	1.82s
5	6.08dd	(6.12dd	6.07dd)	6.08dd(2H)		6.10dd	6.11dd
6	2.18ddd	(2.16m	2.28m)	2.18m(2H)		2.37m(2H)	
	2.46brd	(2.46m	2.48m)	2.47ddd(2H)		2.45m	2.37m
7	4.14brdd	4.15m(2H)		4.14brdd(2H)		4.01m	4.11m
8	1.58m	1.58m(2H)		1.63m(2H)		(1.45m	1.50m)
	1.63m	1.61m(2H)		1.76m(2H)		1.65m(2H)	
9	4.51brd	(4.50m	4.51m)	4.51d(2H)		(4.50m	4.52m)
10	5.69brd	5.70m(2H)		5.69d(2H)		5.68m(2H)	
11	5.78brd	5.78m(2H)		5.76brd(2H)		5.80m(2H)	
12	1.82m	1.94m	1.83m	1.84m(2H)		(1.92m	1.93m)
	2.27brd	2.27m	2.32m	2.27brd(2H)		(2.03m	2.08m)
13	3.86m	3.73m	3.94m	3.87m(2H)		(3.73m	3.70m)
14	1.46ddd	1.33m	1.43m	1.44m(2H)		(1.47m	1.52m)
	2.14ddd	2.10m	2.19m	2.13m(2H)		(1.98m	1.96m)
15	4.01m	3.76m	4.04m	4.00m(2H)		(3.71m	3.73m)
15OMe	3.35s	3.38s	3.36s	3.36s(6H)		(3.36s	3.38s)
16	1.68m	1.40m,1.67m	1.60m	1.65m(2H)		1.63(2H)	
16Me	0.81d	---	0.86d	0.81d(6H)		(0.79d	0.81d)
17	3.83dd	4.15m	3.82m	3.83dd(2H)		(3.77m	3.75m)
18	1.62m	1.75m	1.62m	1.58m(2H)		1.50(2H)	
	1.69m	1.75m	1.67m	1.65m(2H)		1.50m	1.55m
19	3.98m	3.99m	3.94m	3.97m(2H)		4.25brd	3.80m
20	1.75dq	(1.75m	1.70m)	1.59m(2H)		1.66m	1.75m
20Me	0.97d	(1.00d	0.93d)	0.97d(6H)		0.81d	0.90d
21	5.36d	(5.40d	5.31d)	5.36d(2H)		3.56brd	5.34d
22	1.95m	(1.97m	1.94m)	1.92m(2H)		1.90m	1.88m
22Me	0.84d	(0.83d	0.81d)	(0.83d	0.84d)	0.89d	0.87d
23	3.12d	(3.14d	3.12d)	3.12d(2H)		4.91dd	3.07d
24	1.65m	1.65m(2H)		1.64m(2H)		1.93m	1.66m
24Me	0.99d	0.99d(6H)		0.99d(6H)		0.93d	0.99d
25	1.27m	1.28m(2H)		1.27m(2H)		1.33m	1.26m
	1.38m	1.38m(2H)		1.36m(2H)		1.48m	1.37m
26	1.30m	1.26m(2H)		(1.23m	1.25m)	1.22m(2H)	
	1.90m	1.87m(2H)		1.87m(2H)		(1.86m	1.87m)
27	4.02m	4.00m(2H)		(4.00m	4.03m)	4.01m(2H)	
28	1.60m	1.59m(2H)		(1.60m	1.61m)	1.57m(2H)	
	1.82m	1.82m(2H)		(1.80m	1.81m)	1.78m(2H)	
29	3.53dddd	3.54m(2H)		3.99m	3.54m	3.52m(2H)	
29OMe	3.33s	3.34s(6H)		---	3.34s	(3.35s	3.34s)
30	1.18ddd	1.18m(2H)		(1.17m	1.18m)	1.16m(2H)	
	1.96m	1.97m(2H)		(1.92m	1.97m)	1.94m(2H)	
31	3.69ddq	3.70m(2H)		3.69m(2H)		(3.67m	3.69m)
31Me	1.20d	(1.20d	1.21d)	(1.19d	1.20d)	1.20d(6H)	

Table VIII. ^{13}C NMR Data for Swinholides A (3), B (4), C (5), and Isoswinholide A (6) in $CDCl_3$

	3	4		5		6	
n	Cn,n'	Cn	Cn'	Cn	Cn'	Cn	Cn'
1	169.6s	(169.7s	169.8s)	169.9s(2C)		169.6s	169.2s
2	113.3d	113.5d(2C)		113.4d(2C)		114.9d	114.8d
3	152.5d	(152.5d	152.6d)	152.9d(2C)		151.7d	150.9d
4	133.9s	(133.9s	134.1s)	134.2s(2C)		134.5s	134.4s
4Me	12.0q	12.1q(2C)		12.2q(2C)		12.5q(2C)	
5	141.2d	(140.9d	141.6d)	141.8d(2C)		139.8d	139.6d
6	37.4t	(37.2t	37.8t)	37.3t(2C)		37.7t	37.4t
7	66.6d	(66.4d	67.1d)	66.7d(2C)		67.3d	67.2d
8	40.4t	41.0t(2C)		40.7t(2C)		40.6t(2C)	
9	66.7d	(65.5d	67.9d)	66.4d(2C)		(68.0d	68.6d)
10	129.7d	(129.8d	129.9d)	129.8d(2C)		129.9d(2C)	
11	123.1d	(123.0d	123.5d)	123.3d(2C)		(123.8d	123.6d)
12	30.2t	31.0t	29.9t	30.2t(2C)		(30.7t	30.5t)
13	65.1d	65.9d	64.7d	65.6d(2C)		(65.0d	65.2d)
14	34.6t	38.5t	33.9t	34.3t(2C)		(35.2t	34.9t)
15	75.6d	74.4d	75.3d	75.5d(2C)		(78.0d	77.8d)
15OMe	56.9q	56.5q	57.1q	57.3q(2C)		(57.3q	57.4q)
16	41.4d	43.2t	40.3d	41.4d(2C)		40.3d(2C)	
16Me	9.0q	---	9.1q	9.0q(2C)		(10.7q	10.4q)
17	73.5d	68.5d	73.8d	73.8d(2C)		(74.8d	74.4d)
18	38.1t	34.7t	38.1t	38.4t(2C)		(38.6t	37.7t)
19	70.9d	(70.7d	71.0d)	71.2d(2C)		73.3d	71.1d
20	40.7d	(40.3d	41.0d)	40.9d(2C)		40.9d	40.3d
20Me	8.9q	9.1q(2C)		(9.2q	9.3q)	9.9q	8.8q
21	74.1d	(74.5d	74.1d)	74.3d(2C)		70.7d	74.7d
22	37.2d	(37.1d	37.4d)	37.5d(2C)		36.0d	37.1d
22Me	8.8q	9.1q(2C)		9.1q(2C)		9.4q	9.2q
23	75.8d	(76.1d	75.9d)	(76.0d	76.1d)	80.1d	75.9d
24	32.9d	33.1d(2C)		33.2d(2C)		32.8d	33.3d
24Me	17.4q	17.5q(2C)		(17.5q	17.6q)	16.9q	17.8q
25	23.7t	(23.7t	23.9t)	(23.9t	24.1t)	25.7t	24.2t
26	29.0t	29.1t(2C)		(28.9t	29.2t)	(28.7t	29.3t)
27	70.9d	71.0d(2C)		(71.2d	71.9d)	71.5d(2C)	
28	34.6t	34.7t(2C)		37.9t	34.8t	(35.0t	35.1t)
29	72.9d	73.1d(2C)		64.2d	73.2d	73.4d(2C)	
29OMe	54.8q	55.0q(2C)		---	55.1q	55.3q(2C)	
30	38.3t	38.7t(2C)		42.7t	38.6t.	(38.6t	38.7t)
31	64.3d	64.4d(2C)		64.4d(2C)		(64.6d	64.8d)
31Me	21.4q	21.6q(2C)		21.7q	21.8q	21.8q(2C)	

第２節　Swinholide C の絶対構造

Swinholide C (5) は swinholide B (4) と同様、FABMS において swinholide A (3) よりも 14 マスユニット小さい擬似分子イオンのピーク [m/z 1397 $(M+Na)^+$] を与える。Swinholide C (5) の ^{1}H NMR は、その非対称構造のため、$H_{29,29'}$位のプロトンシグナル (δ3.99m, 3.54m) や $C_{31,31'}$位メチル基のシグナル (δ1.19d, 1.20d) が分離して観測されるが、swinholide A (3) のそれと非常に近似したスペクトルを与える。また、メトキシル基のシグナルが 3 個分しか観測されない [δ3.34s, 3.36s (6H)] ことから、swinholide C (5) は、swinholide A (3) のメトキシル基の 1 つが、水酸基に置き換わった構造を有すると推定された。

Swinholide C (5) を NaOMe-MeOH 溶液で処理すると、2 種の単量体 methyl ester 8 および 27 が得られた。27 [m/z 713 $(M+H)^+$] の ^{1}H および ^{13}C NMR において (Table V と VI)、メトキシル基のシグナルは 1 個分しか (δ3.30s, δ$_c$56.9q) 観測されない。さらに、27 およびその hexaacetate 28 [m/z 965 $(M+H)^+$] の ^{1}H NMR において、C_{29}位のプロトンシグナルが 27 では δ3.82 に観測されるのに対し、28 では δ5.06 に大きく低磁場シフトして観測されること、また 8 および 24 との比較検討から、27 は 8 の C_{29}-メトキシル基が脱メチル化された C_{29}-水酸基体であることが判明した。さらに、27 の C_{29}位の立体配置は、28 の C_{29}位プロトンシグナル (δ5.06 dddd) の結合定数 (J=9.7, 9.7, 5.1, 5.1 Hz) が、24 の場合 [δ3.52dddd (J=10.1, 10.1, 4.6, 4.6 Hz)] とほぼ一致していることから、R と判明した。また、ラクトン結合の位置については、swinholide C (5) ($H_{21,21'}$:δ5.36 d, 5.36d) と 8 (H_{21}:δ4.30d) および 27 (H_{21}:δ4.29d) との NMR スペクトルの比較により、swinholide A (3) および B (4) と同様、C_{21} および $C_{21'}$位と決定した (Chart 11)。 Swinholide C (5) の絶対構造は、5 が swinholide A (3) と同一の単量体 methyl ester 8 を与えること、CD スペクトルにおいて 3 の場合 (Δε -5.2 at 280 nm) と近似した CD 極大 (Δε -5.2 at 280 nm) を示すことから、swinholide A (3) と同一であると

考えられる。したがって、swinholide C の絶対配置を含めた全化学構造 5 式が明らかになった。

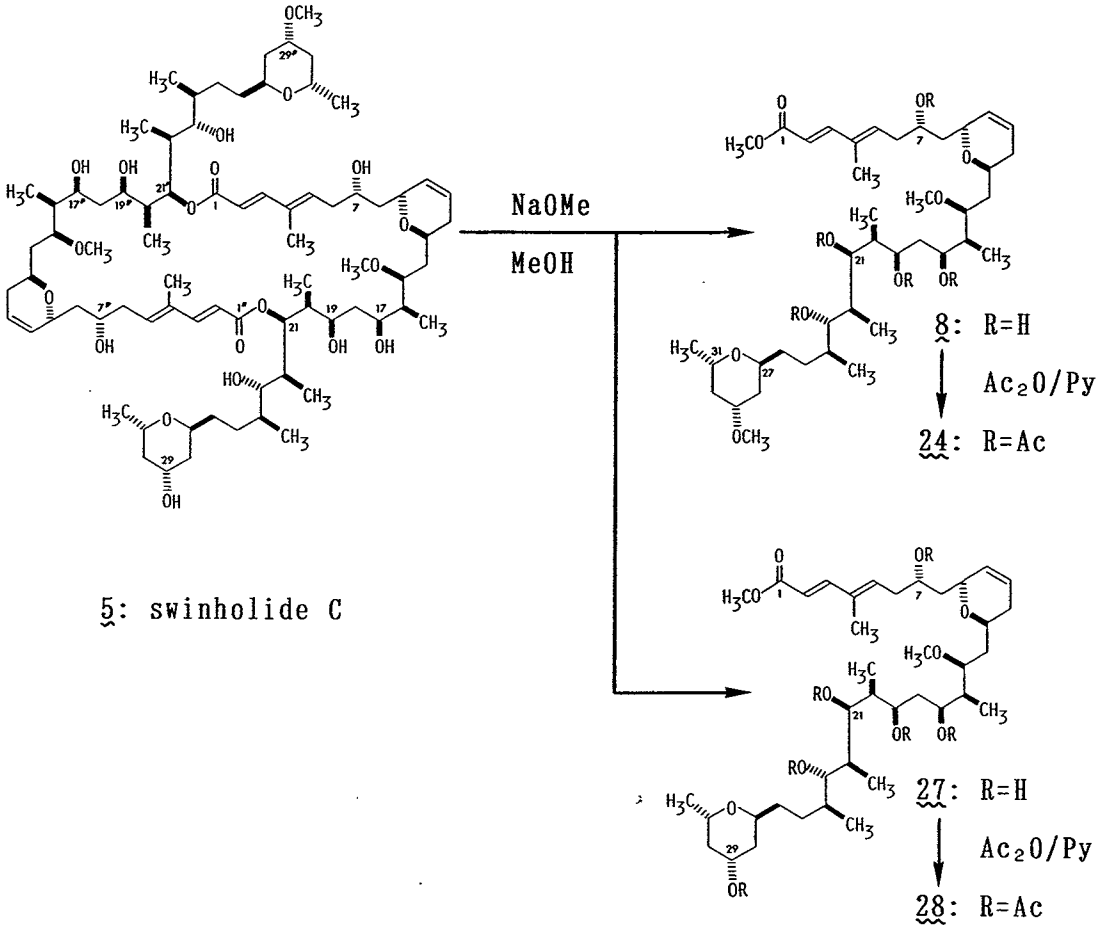


Chart 11

第３節　Isoswinholide A の絶対構造

Isoswinholide A (6) [m/z 1411 $(M+Na)^+$] は swinholide A (3) と同一分子組成を有するが、分子内に非対称性部分を有するため、その NMR は非常に複雑なスペクトルを与える (Table VII と VIII)。しかし、isoswinholide A (6) を NaOMe-MeOH 溶液で処理すると、単量体 methyl ester 8 が単一生成物として得られる。したがって、6 は swinholide A (3) の２つのラクトン結合に関する位置異性体と考えられた (Chart 12)。

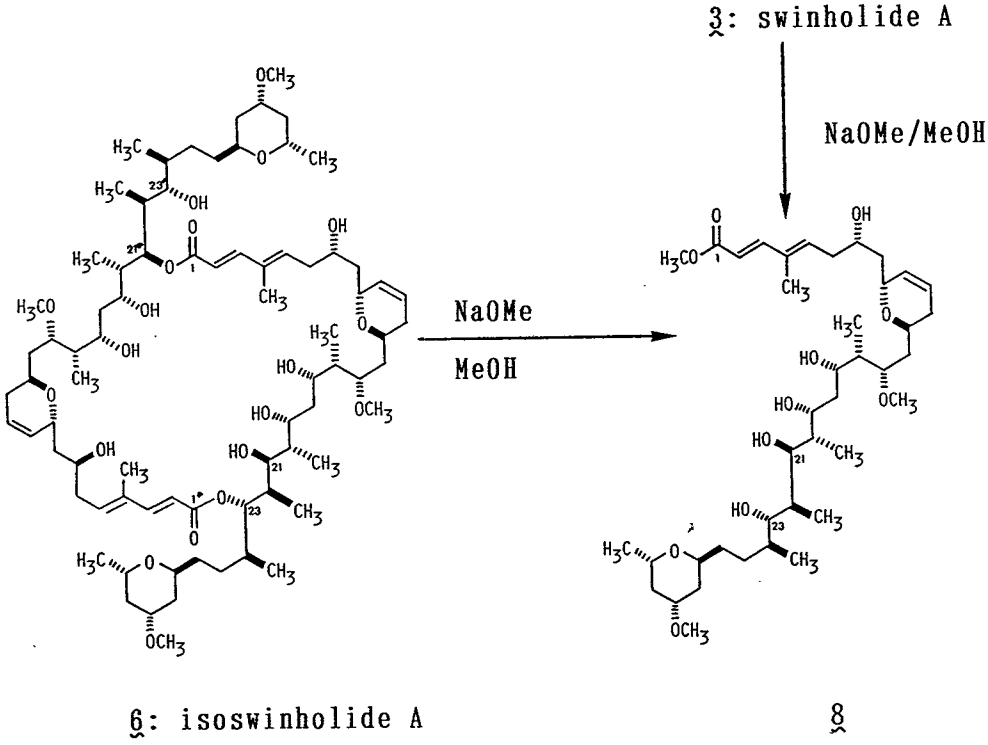
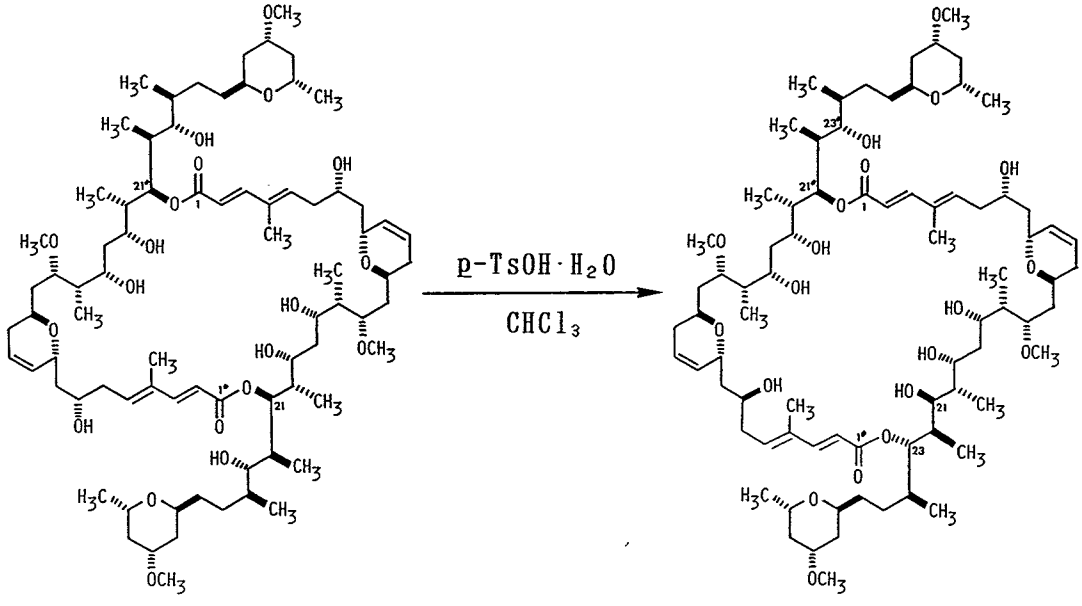


Chart 12

２つのラクトン結合のうち、一方は、isoswinholide A (6) の HMBC スペクトルにおいて C_1 (δ_c169.6s) と $H_{21'}$ (δ5.34d) の相関シグナルが観測されたことから、swinholide A (3) と同様 $C_{21'}$位と判明した。そしてもう一方は、HOHAHA, HMBC など各種 NMR スペクトルの解析により、ラクトンの付け根のプロトンと推定される低磁場シフトしたプロトンシグナル (δ4,91 dd) をもとに 各 ^1H および ^{13}C シグナルを帰属した結果、C_{23}位と判明した (Table VII と VIII)。したがって、isoswinholide A の絶対配置を含めた全

化学構造 6 が明らかになった。

さらに、swinholide A (3) から isoswinholide A (6) に誘導することにより、両者の化学的な関連づけをすることができた。すなわち、3 をクロロホルム中 p-TsOH·H_2O 処理すると、原料の 3 (60%) を回収するとともに、isoswinholide A (6, 12%) および構造未知の acyl migration を起こして生成したと考えられる２つの関連化合物 34 と 35 が得られた (Chart 13)。



3: swinholide A　　6: isoswinholide A

Chart 13

第４章　二量体マクロリド Swinholide 類の抗腫瘍活性

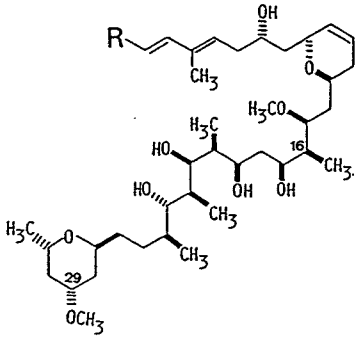
Swinholide A (3) は KB 腫瘍細胞などヒト腫瘍由来の培養株に対して、強い増殖阻害作用を示した (Table IX)。しかし、IC_{50} 値で比較すると、最も高い感受性を示した HT-1080 (0.017 μg/ml) と最も低い感受性を示した PC-3 (6.0 μg/ml) では約 350 倍の感受性に差がみられた。このことは、swinholide A が単なる細胞毒性物質ではなく、腫瘍選択的に抗腫瘍効果を現わす物質であることを示唆している。

Table IX. Swinholide A のヒト固型腫瘍に対する in vitro の抗腫瘍効果

癌細胞	由来	IC_{50}(μg/ml)
KB	鼻咽腔癌	0.04
SW-480	結腸腺癌	0.070
KATO-III	胃腺癌	0.050
HT-1080	繊維肉腫	0.017
T-24	膀胱移行上皮癌	0.046
PC-3	肺腺癌	6.0
PC-8	肺腺癌	0.12
PC-9	肺腺癌	0.13
PC-10	肺扁平上皮癌	0.11
PC-13	肺大細胞癌	0.10
QG-56	肺扁平上皮癌	0.043
Daudi	バーキットリンパ腫	0.036

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について、KB および L1210 腫瘍細胞に対する細胞毒性試験を行なった。その結果、単量体単位の誘導体である methyl ester 8、carboxylic acid 29、alcohol 30 や、swinholide A (3) の水酸基を修飾した誘導体 17,19;17',19'-diacetonide 13、や全ての水酸基をホルミル化した octaformate 31 には活性が殆どみられなかった (Chart 14)。したがって、二量体構造および水酸基が活性の発現に必要と考えられる。

一方、関連微量成分である swinholide B (4) や swinholide C (5) は、swinholide A (3) と同様の顕著な細胞毒性を示した（それぞれ KB 腫瘍細胞に対して IC_{50} 0.04 および 0.05 μg/ml を示す）。しかし、swinholide A (3) と同一の官能基を持つが、二個のラクトン環のうち一個の結合位置のみが異なる isoswinholide A (6) では著しく細胞毒性活性が低下している（KB 腫瘍細胞に対して IC_{50} 1.1 μg/ml）。このことは、swinholide 類の細胞毒性活性の発現に際して、３次元的なコンホメーションも重要な要素であることを示唆している。*a



8: R=$COOCH_3$

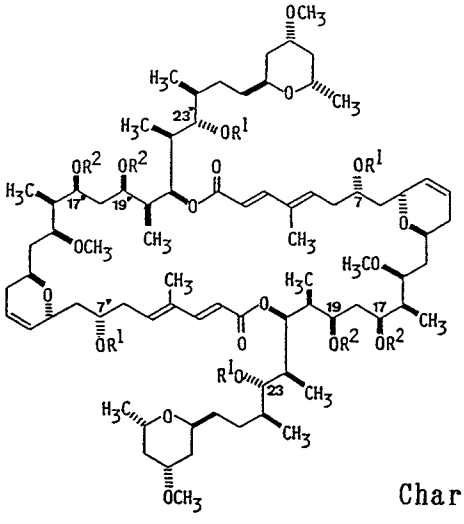
no activity

29: R=COOH

IC_{50} 14 μg/ml

30: R=CH_2OH

10 μg/ml (13.7% inhibition)



13: R^1=H, R^2=acetonide

50 μg/ml (51.1% inhibition)

31: R^1=R^2=CHO

10 μg/ml (19.3% inhibition)

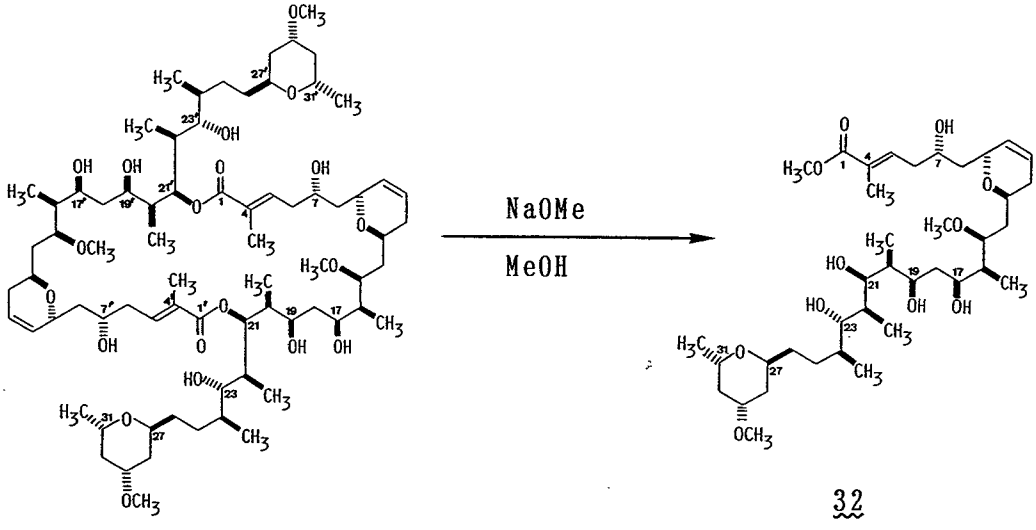
Chart 14

---

*a 活性発現の機構および構造活性相関については、さらに検討が続けられている。

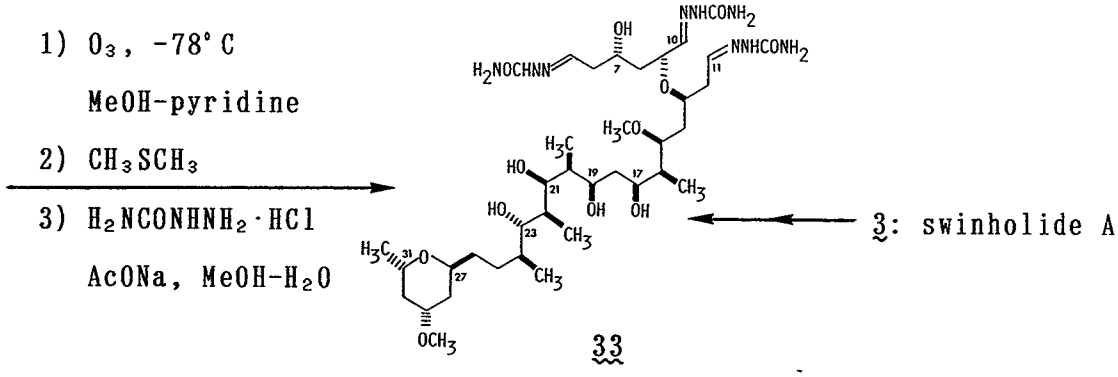
第５章　Misakinolide A の絶対構造

先に比嘉等は、沖縄産の別種の Theonella 属海綿から抗腫瘍性二量体マクロリド misakinolide A を単離し、その平面構造 2 式を明らかにしている。[10,11] 2 式は 40 員環二量体ラクトン構造を有し、その不飽和エステル部分を除いて swinholide A (3) と同一の平面構造を有している。そこで著者は、misakinolide A の立体構造について検討した。Misakinolide A の NMR スペクトルをみると、swinholide A (3) のスペクトルと酷似している (Table X)。したがって、misakinolide A は 3 と同一の立体構造を有する可能性が大きいと考えられた。



7: misakinolide A

32



33

3: swinholide A

Chart 15

Table X. Comparison of ^{1}H and ^{13}C NMR Data for Swinholide A (3) and Misakinolide A (7)[10,11] in $CDCl_3$

	^{1}H		^{13}C	
	3	7	3	7
1	---	---	169.6s	170.5s
2	5.79d	---	113.3d	---
3	7.58d	---	152.5d	---
4	---	---	133.9s	128.3s
4-Me	1.83s	1.85s	12.0q	12.7q
5	6.08dd	7.00brt	141.2d	142.8d
6	2.18brd,2.46ddd	2.22ddd,2.37brdt	37.4t	37.4t
7	4.14brdd	4.13tt	66.6d	66.0d
8	1.58m,1.63m	1.58m,1.68m	40.4t	41.3t
9	4.51brd	4.51dq	66.7d	66.5d
10	5.69brdd	5.65brdd	129.7d	129.8d
11	5.78brd	5.75dq	123.1d	123.2d
12	1.82m,2.27brd	1.82m,2.22m	30.2t	30.4t
13	3.86m	3.80m	65.1d	65.1d
14	1.46ddd,2.14ddd	1.50m,2.09ddd	34.6t	33.8t
15	4.01m	3.83m	75.6d	76.7d
15-OMe	3.35s	3.18s	56.9q	57.1q
16	1.68m	1.68m	41.4d	41.0d
16-Me	0.81d	0.82d	9.0q	9.0q
17	3.83dd	3.75m	73.5d	73.9d
18	1.62m,1.69m	1.60m,1.60m	38.1t	38.3t
19	3.98m	3.80m	70.9d	70.4d
20	1.75dq	1.78m	40.7d	40.3d
20-Me	0.97d	0.92d	8.9q	9.1q
21	5.36d	5.30brd	74.1d	75.3d
22	1.95m	1.90m	37.2d	37.1d
22-Me	0.84d	0.85d	8.8q	9.2q
23	3.12d	3.05dd	75.8d	76.2d
24	1.65m	1.67m	32.9d	33.2d
24-Me	0.99d	0.98d	17.4q	17.7q
25	1.27m,1.38m	1.24m,1.38m	23.7t	24.0t
26	1.30m,1.90m	1.22m,1.89m	29.0t	29.2t
27	4.02m	4.00m	70.9d	71.5d
28	1.60m,1.82m	1.60m,1.82m	34.6t	35.0t
29	3.53dddd	3.55tt	72.9d	73.3d
29-OMe	3.33s	3.18s	54.8q	55.2q
30	1.18ddd,1.96m	1.17m,1.99m	38.3t	38.7t
31	3.69ddq	3.70ddq	64.3d	64.6d
31-Me	1.20d	1.20d	21.4q	21.8q

著者は、第1章の swinholide A (3) の平面構造研究の過程で、trisemicarbazone diacetonide 10 を合成した（9 頁）。この 10 の 2 個のイソプロピリデン基を除去した 33 は、3 の単量体部分に 15 個ある不斉炭素の立体配置をすべて保持している。そこで、misakinolide A (7) についても同様の分解誘導反応を行なうことにより、swinholide A (3) との化学的な関連付けが可能になると考えた。

Misakinolide A (7) を NaOMe-MeOH 溶液で処理すると、単量体 methyl ester 32 が単一生成物として得られた (58%)。32 をメタノール-ピリジン溶液中、-78°C でオゾン酸化した後、dimethyl sulfide 処理して trialdehyde 体を得、さらにこれを semicarbazide hydrochloride および sodium acetate と反応して trisemicarbazone へと誘導した(46%)(Chart 15)。ここに得られた trisemicarbazone は、上述の swinholide A (3) から同様に誘導して得た trisemicarbazone 33 と、比旋光度の値と符号を含めて、全ての物理データおよび HPLC での溶出位置が完全に一致した。したがって、misakinolide A の立体構造は、その絶対配置も含めて 7 式と決定することができた。

近年、海洋生物の生物活性物質の探索研究が盛んに行なわれた結果、海綿動物、原索動物、鞭毛藻類などから顕著な生物活性を示し、複雑な化学構造を有するマクロリドが見出されてきている。それらは微量であっても機器分析法の発達により、それらの構造が明らかにされてきている。しかし、運良く結晶として得られたものを除いては、殆どが平面構造の解明に止どまっている。それは、マクロリド類が通常微量にしか得られないことに加えて、そのようなマクロリド類の立体構造を解明する方法が未だあまり確立されていないことにもよると思われる。したがって、今日においても、このような化合物の立体構造解明は challenging なテーマとなっている。

今回、著者は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、天然物質としてはこれまであまり例のない二量体ラクト

ン構造を有している。したがって、著者の研究は、このような化合物の立体構造解明の初めての例になっている。

結論

1．沖縄産海綿 Theonella swinhoei が産生し顕著な抗腫瘍性を示す swinholide A の化学構造について詳細に検討し、種々の化学反応、物理データの解析およびX線結晶解析から、二量体マクロリド swinholide A (3) の絶対構造を明らかにした。

2．同種の海綿から、swinholide A (3) の関連成分として swinholides B (4), C (5) および isoswinholide A (6) と命名した新規二量体マクロリド成分を単離し、種々の化学反応および物理データの詳細な解析から、それらの微量成分の絶対構造を明らかにした。

3．沖縄産の別種の Theonella 属海綿から単離され、その平面構造が明らかにされていた抗腫瘍性二量体マクロリド misakinolide A (7) の立体構造について検討し、swinholide A (3) と関連付けることにより、その絶対構造を明らかにした。

謝辞

本研究に際し、終始御指導を賜りました 北川 勲 先生に心から感謝致します。

実験に際し、御助言、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、吉川雅之博士、渋谷博孝博士をはじめ、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、実験に協力して下さいました香取岳人修士、松浦美紀、山下 恵の諸氏に感謝致します。

また、X線結晶解析をしていただきました大阪薬科大学 石田寿昌先生、土井光暢博士、細胞毒性試験をしていただきました金沢大学がん研究所 佐々木琢磨先生、FABMS の測定をしていただきました近畿大学薬学部 百瀬雄章先生（現 富山医科薬科大学）、村岡　修先生ならびに元素分析をしていただきました薬学部元素分析室の方々に感謝致します。

最後に、大阪大学薬学部生薬学教室に内地留学の機会を与えていただき、misakinolide A を御恵与下さいました琉球大学理学部 比嘉 辰雄 先生に感謝致します。

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 型デジタル旋光度計 (l=0.5) を用いて測定した。

FABMS は日本電子質量分析計 HX-100 型を使用し、SIMS は日立質量分析計 M-80 型を使用して測定した。

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。

紫外吸収スペクトルは日立紫外分光光度計 330 型を用いて測定した。

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

炭素 13 核磁気共鳴スペクトル (^{13}C NMR) は日本電子 GX-500 (125 MHz) を用いて測定し、$CDCl_3$ (δ_c 77.1), C_6D_6 (δ_c 128.0), methanol-d_4 (δ_c 49.0) を内部基準とした。

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、Waters 510 型、を用いた。カラムには半井 Cosmosil $5C_{18}$, 島津 prep-ODS, 野村化学 Develosil-ODS, YMC ODS-A, Merck Hibar RP-18 等を用いた。

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) を用いた。

薄層クロマトグラフィー (TLC) には、Pre-Coated TLC Plates (Silica gel $60F_{254}$, 0.25 mm, Merck) を用い、検出は 1% $Ce(SO_4)_2$-10% aq.H_2SO_4 および 5% vanillin-H_2SO_4 を噴霧し、加熱時の呈色によった。

尚、非晶質の誘導体の多くは、元素分析値を得ることが難しく、HPLC や TLC でその純度、単一性を確認して、それぞれ次の反応あるいは物理データ解析の資料とした。

第１章の実験

第１節の実験

Swinholide A (3) の単離

1988 年 4 月沖縄県慶良間諸島の黒島沿岸の水深 10～30 m の海底で採集した海綿 Theonella swinhoei （新鮮重量、160 kg）を凍結して実験室に持ち帰り、これをアセトン（250 l）に冷浸した。抽出液を減圧濃縮し、得られた水懸濁液（ca. 110 l）を酢酸エチル（110 l）で２回分配抽出した。酢酸エチル抽出液を減圧濃縮し、脂溶性分画（2.66 kg）を得た。このうち 600 g をヘキサン-酢酸エチル混合溶媒（2:1, 2 l）に懸濁させ、その上澄みをシリカゲルカラム（400 g）にのせ、溶媒を順次流して分画を得る。酢酸エチルおよび酢酸エチル-メタノール（10:1）で溶出した分画を集め、swinholide A (3) 分画（6.35 g）と swinholide 類の分画（1.08 g）を得た。前分画はさらに HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-H_2O (10:1)] で精製して、測定等に使用した。

Swinholide A (3) の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{24}$ +16°(c=1.3, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3440, 3000, 2940, 1675, 1615, 1180, 985.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 270 (41400).

CD (MeOH) $\Delta\varepsilon$: -5.2 at 280 nm.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: Table I.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: Table II.

FABMS m/z: 1411 $(M+Na)^+$; m/z 1388 $(M)^-$.

Anal. Calcd for $C_{78}H_{132}O_{26}\cdot H_2O$: C, 65.70; H, 9.61.

Found : C, 66.00; H, 9.64.

第２節の実験

Swinholide A (3) のメタノリシス

Swinholide A (3)(1 g) を無水メタノール (10 ml) に溶かし、これに 28% NaOMe-MeOH 溶液 (2 ml) を加え、窒素下で室温１時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸にあけ、これを酢酸エチルで抽出した。有機層をとり飽和 $NaHCO_3$ 溶液、飽和食塩水で順次洗った後、$MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮して、methyl ester 8 (992 mg, 95%) を得る。

Methyl ester 8 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{24}$ -31° (c=2.8, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3420, 3000, 2930, 1700, 1620, 1455, 1380, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 268 (19000).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ: Table I.

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ_c: Table II.

FABMS m/z: 727 $(M+H)^+$.

単一性を TLC で確認して次の反応に供した。

Methyl ester 17,19;21,23-diacetonide 9 の生成

Methyl ester 8 (992 mg) を 2,2-dimethoxypropane (10 ml) に溶かし、これに p-TsOH·H_2O (10 mg) を加えて、窒素下で室温１時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで分配、抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗い、$MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物 (1.02 g) をシリカゲルカラムで精製して、ベンゼン-アセトン (7:1) で溶出した分画を集め、770 mg (70%) の methyl ester 17,19;21,23-diacetonide 9 を得た。

Methyl ester 17,19;21,23-diacetonide 9 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{26}$ -26° (c=1.3, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3460, 2990, 2840, 1700, 1620, 1455, 1380, 980.
UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 266 (16000).
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36 (1H, d, J=15.8 Hz, H_3), 6.02 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz, H_5), 5.82 (1H, d, J=15.8 Hz, H_2), 5.81 (1H, m, H_{11}), 5.63 (1H, dd, J=10.4, 1.8 Hz, H_{10}), 4.49 (1H, brd, J=7.6 Hz, H_9), 3.75 (3H, s, Me ester), 1.80 (3H, s, H_4-Me), 1.42; 1.37; 1.32; 1.30 (each 3H, acetonide), 1.20 (3H, d, J=6.4 Hz, H_{31}-Me).
^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 167.6 (s, C_1), 149.3 (d, C_3), 137.7 (d, C_5), 134.3 (s, C_4), 129.5 (d, C_{11}), 123.6 (d, C_{10}), 115.3 (d, C_2), 100.2; 98.2 (each s, acetonide), 78.9 (d), 75.3 (d), 73.1(d), 71.9 (d), 69.8 (d), 68.6 (d), 68.3 (d), 66.8 (d), 66.1 (d), 65.0 (d), 64.4 (d), 57.8 (q, C_{15}-OMe), 55.0 (q, C_{29}-OMe), 51.2 (q, C_{ester}-Me), 41.6 (d), 40.0 (t), 38.6 (t), 37.4 (d), 37.1 (t), 36.7 (d), 36.1 (t), 34.9 (d), 34.7 (t), 32.4 (t), 30.6 (t), 30.1 (q, acetonide), 28.9 (t), 27.9 (t), 25.8 (q, acetonide), 23.4 (q, acetonide), 21.6 (q), 19.9 (q, acetonide), 15.7 (q), 12.4 (q), 12.2 (q), 8.2 (q), 7.9 (q).
FABMS m/z: 829 $(M+Na)^+$, 807 $(M+H)^+$.
単一性を TLC で確認した後、次の反応に供した。

化合物 9 のオゾン分解と trisemicarbazone diacetonide 10 の生成

Methyl ester diacetonide 9 (390 mg) をメタノール (15 ml) とピリジン (0.75 ml) に溶解し、-78°C でオゾンを 10 分間通す。余分のオゾンを窒素で除去した後、dimethyl sulfide (3 ml) を加えて1時間攪拌しながら室温に戻す。次に、NaOAc·$3H_2O$ (520 mg) と semicarbazide hydrochloride (430 mg) のメタノール-水 (1:1, 1 ml) 溶液を反応混合物に加え、2 時間攪拌する。混合物を水にあけ、酢酸エチル-ブタノール (1:1) で分配、抽出する。有機層をとり $MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮して粗生成物 (600 mg) を得た。これを HPLC [Shimpac ODS, MeOH-H_2O (10:1)] で精製して trisemicarbazone diacetonide 10 (380 mg, 86%) を得た。

Trisemicarbazone diacetonide 10 の physical data

an amorphous powder.

$[\alpha]_D^{24}$ +12°(c=1.8, MeOH).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3480, 3420, 2990, 2940, 1690, 1565, 1425, 1380.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 232 (33400).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 7.29 (1H, t, J=5.8 Hz, H_{11}), 7.24(1H, t, J=5.5 Hz, H_5), 7.09 (1H, d, J=7.0 Hz, H_{10}).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ_c: 160.1; 160.0; 159.8 (each s, C=O), 146.3 (d), 144.4 (d), 144.1 (d), 101.7 (s), 99.8 (s), 80.5 (d), 77.5 (d), 75.2 (d), 74.5 (d), 73.9 (d), 73.6 (d), 71.7 (d), 70.4 (d), 68.0 (d), 66.3 (d), 66.0 (d), 58.6 (q), 55.6 (q), 43.4 (d), 42.1 (t), 41.9 (t), 40.0 (t), 38.9 (d), 38.0 (t), 37.8 (d), 37.3 (t), 36.4 (d), 36.0 (t), 33.7 (t), 30.9 (q), 29.9 (t), 29.0 (t), 26.6 (q), 23.8 (q), 22.1 (q), 20.7 (q), 16.5 (q), 12.9 (q), 9.0 (q), 8.7 (q).

FABMS m/z: 936 $(M+Na)^+$, 914 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認し、次の反応に供した。

Trisemicarbazone diacetonide 10 のアルカリ処理

Trisemicarbazone diacetonide 10 (324 mg) のメタノール (3 ml) 溶液に 28% NaOMe-MeOH 溶液 (0.5 ml) を加え、２時間加熱還流した。反応混合物を酢酸エチルとブタノールの混合溶媒 (1:1) と水で分配抽出した。有機層をとり、$MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮して粗抽出物 (260 mg) を得た。これを HPLC [Shimpac ODS, MeOH-H_2O (20:1)] で精製して、12,13-unsaturated semicarbazone (11) (178 mg, 77%) を得た。

12,13-Unsaturated trisemicarbazone 11 の physical data

an amorphous powder.

$[\alpha]_D^{24}$ -21°(c=3.8, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3540, 3420, 2990, 2940, 1690, 1565, 1460, 1380, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 266 (24000).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.36 (1H, d, J=9.2 Hz, H_{11}), 6.10 (1H, dd, J=15.4, 9.2 Hz, H_{12}), 5.90 (1H, ddd, J=15.4, 7.3, 7.3 Hz, H_{13}), 4.17 (1H, m, H_{19}), 3.91 (1H, m, H_{27}), 3.71 (1H, m, H_{17}), 3.64 (2H, m, $H_{21,31}$), 3.57 (1H, dd, J=7.3, 7.3 Hz, H_{15}), 3.45 (1H, dddd, J=10.0, 10.0, 4.5, 4.5 Hz, H_{29}), 3.27 (3H, s, H_{15}-OMe), 3.27 (3H, s, H_{29}-OMe), 3.02 (1H, dd, J=6.0, 6.0 Hz, H_{23}), 2.45 (1H, ddd, J=14.1, 7.3, 7.3 Hz, H_{14a}), 2.15 (1H, ddd, J=14.1, 7.3, 7.3 Hz, H_{14b}), 1.90 (1H, brd, J=12.8 Hz, H_{30a}), 1.33; 1.28; 1.25; 1.22 (each 3H, s, acetonide), 1.13 (3H, d, J=6.4 Hz, H_{31}-Me), 0.87 (3H, d, J=6.7 Hz, H_{24}-Me), 0.78 (3H, d, J=6.8 Hz, H_{22}-Me), 0.73 (3H, d, J=6.4 Hz, H_{16}-Me or H_{20}-Me), 0.70 (3H, d, J=6.8 Hz, H_{16}-Me or H_{20}-Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 158.3 (s, carbonyl), 144.1 (d, C_{11}), 138.4 (d, C_{13}), 128.8 (d, C_{12}), 100.4; 98.2 (both s, acetonide), 79.0 (d), 78.3 (d), 73.3 (d), 72.2 (d), 69.9 (d), 68.8 (d), 66.2 (d), 64.5 (d), 58.7 (q), 55.2 (q), 42.3 (d), 38.8 (t), 37.5 (d), 36.9 (d), 35.5 (t), 35.1 (d), 34.8 (t), 32.3 (t), 30.3 (q, acetonide), 29.1 (t), 28.1 (t), 26.0 (q, acetonide), 23.6 (q, acetonide), 21.8 (q), 20.1 (q, acetonide), 15.9 (q), 12.5 (q), 8.3 (q), 8.0 (q).

FABMS m/z: 654 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認し、次の反応に供した。

12,13-Unsaturated semicarbazone 11 の酸処理

12,13-unsaturated semicarbazone 11 (100 mg) の 80% 酢酸溶液 (5 ml) を 80°C で 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残査を HPLC [Develosil, MeOH-H_2O (5:1)] で精製し、cyclic semicarbazone 12 (61

mg, 70%) を得た。

Cyclic semicarbazone 12 の physical data

colorless needles.

mp 169-170°C (from Acetone-H_2O).

$[\alpha]_D^{22}$ +1.3° (c=0.32, MeOH).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3430, 2935, 1685, 1565, 1460, 1380, 970.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 227 (9800).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: Table I.

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ_c: Table II.

SIMS m/z: 596 $(M+Na)^+$, 574 $(M+H)^+$.

HRSIMS Calcd for $C_{29}H_{56}N_3O_9$ m/z: 574.406.

Found m/z: 574.397.

17,19;17',19'-Diacetonide 13 の生成

Swinholide A (3, 100 mg) の 2,2-dimethoxypropane 溶液 (2 ml) に p-TsOH·H_2O (5 mg) を加えて、1時間窒素下室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和 $NaHCO_3$ 水溶液と分配抽出した。酢酸エチル層をとり飽和 NaCl 水溶液で洗い、$MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮して粗抽出物 (101 mg) を得た。これを HPLC [Cosmosil $5C_{18}$ MeOH-H_2O (20:1)] で精製して 17,19;17',19'-diacetonide 13 (75 mg, 71%) を得た。

17,19;17',19'-Diacetonide 13 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{24}$ -70° (c=5.0, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3480, 2990, 2945, 1685, 1620, 1460, 1380, 985.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 268 (41800).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.35 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{3,3'}$), 6.01 (2H, dd, J=6.8, 6.8 Hz, $H_{5,5'}$), 5.82 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{2,2'}$), 5.81 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.64 (2H, dd, J=10.4, 2.0 Hz, $H_{10,10'}$),

5.41 (2H, d, J=10.4 Hz, $H_{21,21'}$), 4.47 (2H, brd, J=8.8 Hz, $H_{9,9'}$), 4.07 (2H, m, $H_{7,7'}$), 4.01 (2H, m, $H_{27,27'}$), 3.88 (2H, m, $H_{19,19'}$), 3.80 (2H, m, $H_{13,13'}$), 3.77 (2H, m, $H_{17,17'}$), 3.71 (2H, m, $H_{15,15'}$), 3.66 (2H, m, $H_{31,31'}$), 3.54 (2H, dddd, J=10.2, 10.2, 4.6, 4.6 Hz, $H_{29,29'}$), 3.34; 3.33 (both 6H, s, $H_{15,15'}$-OMe, $H_{29,29'}$-OMe), 2.96 (2H, d, J=9.8 Hz, $H_{23,23'}$), 2.48 (2H, ddd, J=15, 7, 7 Hz, $H_{6a,6'a}$), 2.41 (2H, ddd, J=15, 6, 6 Hz, $H_{6b,6'b}$), 2.22 (2H, brd, J=17 Hz, $H_{12a,12'a}$), 1.82 (6H, s, $H_{4,4'}$-Me), 1.31; 1.24 (both 6H, s, acetonide), 1.20 (6H, d, J=6.1 Hz, $H_{31,31'}$-Me), 1.00 (6H, d, J=6.7 Hz, $H_{24,24'}$-Me), 0.90 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{20,20'}$-Me), 0.81 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{22,22'}$-Me), 0.79 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{16,16'}$-Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 168.5 (s, $C_{1,1'}$), 150.2 (d), 138.7 (d), 134.7 (s), 129.5 (d), 124.0 (d), 115.6 (d), 98.6 (s), 76.5 (d), 75.9 (d), 74.0 (d), 73.4 (d), 71.7 (d), 70.1 (d), 68.0 (d), 67.9 (d), 67.6 (d), 66.3 (d), 64.6 (d), 58.7 (q), 55.3 (q), 42.8 (d), 40.4 (t), 39.2 (d), 38.9 (t), 37.4 (d), 37.0 (t), 36.8 (t), 35.0 (t), 33.1 (d), 32.4 (t), 30.7 (t), 30.2 (q, acetonide), 29.4 (t), 24.2 (t), 21.9 (q), 19.6 (q, acetonide), 18.0 (q), 12.6 (q), 9.9 (q), 9.2 (q), 8.2 (q).

FABMS m/z: 1491 $(M+Na)^+$.

単一性を HPLC で確認し、次の反応に供した。

17,19;17',19'-Diacetonide 13 の p-bromobenzoyl 化

17,19;17',19'-Diacetonide 13 (25 mg) のピリジン溶液 (2 ml) に p-bromobenzoyl chloride (155 mg) を加え、70°C で２時間窒素下で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和 $NaHCO_3$ 水溶液とで分配抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗い、$MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮して粗生成物 (72 mg) を得た。これを HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-EtOAc (10:3)] で精製して 7,7'-di-p-bromobenzoate 14 (3 mg, 9%), 7,7',23-tri-p-bromobenzoate

15 (10 mg, 29%) および 7,7',23,23'-tetra-p-bromobenzoate 16 (7 mg, 18%) を得た。

7,7'-Di-p-bromobenzoate 14 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{24}$ -93° (c=3.4, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3490, 2990, 2945, 1720, 1620, 1590, 1380, 1270, 985.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 250 (65900), 267 (sh, 60100).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87; 7.59 (both 4H, d, J=8.5 Hz, benzoate), 7.33 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{3,3'}$), 5.97 (2H, dd, J=7, 7 Hz, $H_{5,5'}$), 5.84 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{2,2'}$), 5.83 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.66 (2H, d, J=9.8 Hz, $H_{10,10'}$), 5.41 (2H, d, J=10.1 Hz, $H_{21,21'}$), 5.34 (2H, dddd, J=6.4, 6.4, 6.4, 6.4 Hz, $H_{7,7'}$), 4.31 (2H, brd, J=9.5 Hz, $H_{9,9'}$), 4.01 (2H, m, $H_{27,27'}$), 3.88 (2H, m, $H_{19,19'}$), 3.79 (2H, m, $H_{17,17'}$), 3.70 (4H, m, $H_{15,15'}$ and $H_{31,31'}$), 3.61 (2H, m, $H_{13,13'}$), 3.55 (2H, dddd, J=10.4, 10.4, 4.6, 4.6 Hz, $H_{29,29'}$), 3.34; 3.29 (both 6H, s, $H_{15,15'}$-OMe and $H_{29,29'}$-OMe), 2.95 (2H, brd, J=7.6 Hz, $H_{23,23'}$), 2.80 (2H, ddd, J=15.6, 6.1, 6.1 Hz, $H_{6a,6'a}$), 2.70 (2H, ddd, J=15.6, 7.3, 7.3 Hz, $H_{6b,6'b}$), 1.80 (6H, s, $H_{4,4'}$-Me), 1.33; 1.23 (both 6H, s, acetonide), 1.20 (6H, d, J=6.1 Hz, $H_{31,31'}$-Me), 1.00 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{24,24'}$-Me), 0.90 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{20,20'}$-Me), 0.81 (6H, d, J=6.4 Hz, $H_{22,22'}$-Me), 0.80 (6H, d, J=6.7 Hz, $H_{16,16'}$-Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 168.5 (s, $C_{1,1'}$), 165.3 (s, benzoate carbonyl), 150.0 (d, $C_{3,3'}$), 136.4 (d, $C_{5,5'}$), 135.3 (s, $C_{4,4'}$), 131.9 (2C, d, benzoate), 131.4 (2C, d, benzoate), 129.2 (s, benzoate), 129.1 (d, $C_{10,10'}$), 128.3 (s, benzoate), 124.8 (d, $C_{11,11'}$), 116.0 (d, $C_{2,2'}$), 98.5 (s, acetonide), 76.0 (d, $C_{15,15'}$), 75.9 (d, $C_{23,23'}$), 74.2 (d, $C_{21,21'}$), 73.4 (d, $C_{29,29'}$),

72.7 (d, $C_{27,27'}$), 71.6 (d, $C_{7,7'}$), 70.3 (d, $C_{17,17'}$), 70.0 (d, $C_{9,9'}$), 67.5 (d, $C_{19,19'}$), 65.1 (d, $C_{13,13'}$), 64.6 (d, $C_{31,31'}$), 58.0 (q, $C_{15,15'}$-OMe), 55.3 (q, $C_{29,29'}$-OMe), 42.8 (d, $C_{16,16'}$), 39.1 (d, $C_{20,20'}$), 38.9 (t, $C_{30,30'}$), 38.1 (t, $C_{8,8'}$), 37.8 (t, $C_{14,14'}$), 37.3 (d, $C_{22,22'}$), 35.0 (t, $C_{28,28'}$), 33.8 (t, $C_{6,6'}$), 33.0 (d, $C_{24,24'}$), 32.2 (t, $C_{18,18'}$), 31.1 (t, $C_{12,12'}$), 30.2 (q, acetonide), 29.4 (t, $C_{26,26'}$), 24.2 (t, $C_{25,25'}$), 21.9 (q, $C_{31,31'}$-Me), 19.6 (q, acetonide), 18.0 (q, $C_{24,24'}$-Me), 12.6 (q, $C_{4,4'}$-Me), 9.8 (q, $C_{20,20'}$-Me), 9.2 (q, $C_{22,22'}$-Me), 8.1 (q, $C_{16,16'}$-Me).

FABMS m/z: 1858 $(M+Na)^+$.

単一性を HPLC で確認した。

7,7',23-Tri-p-bromobenzoate 15 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{29}$ -67° (c=0.78, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3480, 2990, 2940, 1710, 1620, 1590, 1270, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 247 (88900), 270 (sh, 63300).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87; 7.86; 7.77; 7.58; 7.57; 7.42 (each 2H, d, J=8.6 Hz, benzoate), 7.35 (1H, d, J=15.6 Hz, $H_{3'}$), 7.17 (1H, d, J=15.6 Hz, H_3), 6.00 (1H, dd, J=7, 7 Hz, $H_{5'}$), 5.87 (1H, m, H_5), 5.86 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.84 (1H, d, J=15.8 Hz, $H_{2'}$), 5.68 (1H, d, J=11.3 Hz, H_{10} or $H_{10'}$), 5.65 (1H, d, J=11.8 Hz, H_{10} or $H_{10'}$), 5.62 (1H, d, J=15.8 Hz, H_2), 5.40 (2H, m, $H_{21,21'}$), 5.37 (2H, m, $H_{7,7'}$), 4.97 (1H, dd, J=7.3, 5.5 Hz, H_{23}), 4.29 (2H, m, $H_{9,9'}$), 3.34 (3H, s), 3.29 (6H, s), 3.27 (3H, s), 2.94 (1H, brd, J=9.8 Hz, $H_{23'}$), 1.80 (3H, s, $H_{4'}$-Me), 1.64 (3H, s, H_4-Me), 1.35; 1.32; 1.27; 1.22 (each 3H, s, acetonide), 1.20 (3H, d, J=6.5 Hz, H_{31}-Me or $H_{31'}$-Me), 1.04 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.00 (3H, d, J=6.1 Hz, H_{31}-Me or $H_{31'}$-Me), 0.97 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.93 (3H, d, J=7.0

Hz), 0.87 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.80 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.78 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.76 (3H, d, J=7.0 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 168.7 (s), 166.0 (s), 166.0; 165.9; 165.2 (each s, benzoate carbonyl), 150.1 (d), 148.6 (d), 136.4 (d), 135.4 (d), 135.3 (d), 132.1 (s), 132.0 (s), 131.8 (4C, d, benzoate), 131.5 (2C, d, benzoate), 131.4 (2C, d, benzoate), 131.3 (s), 131.2 (4C, d, benzoate), 129.4 (s), 129.3 (s), 129.1 (d), 129.1 (d), 128.2 (s), 127.6 (s), 124.8 (d), 124.8 (d), 117.4 (d), 116.0 (d), 98.5 (2C, s, acetonide), 80.7 (d), 75.9 (d), 75.8 (d), 75.7 (d), 74.2 (d), 73.4 (d), 73.3 (d), 72.4 (d), 72.3 (d), 72.2 (d), 71.6 (d), 71.3 (d), 70.2 (d), 70.0 (d), 69.9 (d), 69.7 (d), 67.3 (d), 67.1 (d), 65.1 (d), 64.9 (d), 64.6 (d), 64.5 (d), 58.1 (q), 58.0 (q), 55.3 (q), 55.3 (q), 42.8 (d), 42.7 (d), 40.2 (d), 39.1 (d), 38.9 (t), 38.1 (t), 38.0 (t), 37.9 (t), 37.7 (t), 37.3 (d), 35.2 (d), 35.1 (2C, t), 33.8 (t), 33.7 (d), 33.0 (d), 32.6 (t), 32.3 (t), 31.2 (t), 31.1 (t), 30.3 (2C, q), 30.2 (t), 29.4 (t), 28.3 (t), 28.2 (t), 24.2 (t), 21.9 (q), 21.7 (q), 19.6 (q), 19.6 (q), 18.0 (q), 16.5 (q), 12.6 (q), 12.4 (q), 11.3 (q), 10.0 (q), 9.8 (q), 9.1 (q), 8.0 (2C, q).

FABMS m/z: 2041 $(M+Na)^+$, 2019 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認した。

7,7',23,23'-Tetra-p-bromobenzoate 16 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{24}$ -47° (c=0.38, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 2990, 2930, 1710, 1620, 1590, 1270, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 247 (100000), 270 (sh, 56000).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.89; 7.78; 7.59; 7.43 (each 4H, d, J=8.6 Hz, benzoate), 7.20 (2H, d, J=15.7 Hz, $H_{3,3'}$), 5.88 (2H, m, $H_{5,5'}$), 5.86 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.69 (2H, d, J=10.1 Hz, $H_{10,10'}$),

5.63 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{2,2'}$), 5.42 (2H, d, J=9.5 Hz), 5.38 (2H, m), 4.98 (2H, dd, J=7, 7 Hz), 4.29 (2H, m, $H_{9,9'}$), 3.90 (2H, m), 3.76 (6H, m), 3.62 (2H, m), 3.51 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.29; 3.27 (both 6H, s, $H_{15,15'}$-OMe and $H_{29,29'}$-OMe), 2.71 (2H, m), 2.29 (2H, m), 1.64 (6H, s, $H_{4,4'}$-Me), 1.34; 1.25 (both 6H, s, acetonide), 1.04 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{22,22'}$-Me or $H_{24,24'}$-Me), 0.99 (6H, d, J=6.1 Hz, $H_{31,31'}$-Me), 0.98 (6H, d, J=6.4 Hz, $H_{22,22'}$-Me or $H_{24,24'}$-Me), 0.91; 0.76 (both 6H, d, J=7.0 Hz, $H_{16,16'}$-Me and $H_{20,20'}$-Me).

FABMS m/z: 2224 $(M+Na)^+$, 2202 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認した。

第２章の実験

第１節の実験

7,7'-Di-p-bromobenzoate 14 の Swern 酸化

窒素下 -78°C に冷却した oxalyl chloride (18 μl) の CH_2Cl_2 (0.5 ml) 溶液を攪拌しながら dimethyl sulfoxide (29 μl) を滴下した。その 2 分後、7,7'-di-p-bromobenzoate 14 (34 mg) の CH_2Cl_2 溶液 (1.5 ml) を滴下し、-78°C で 15 分間攪拌した。次いで triethylamine (129 μl) を滴下し、-78°C で 10 分間、そして徐々にかき混ぜながら温度を室温に戻した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで分配抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗った後、$MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮した。粗生成物 (80 mg) を HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-H_2O (5:1)] で精製して 23,23'-diketone 17 (28 mg, 83%) を得た。

23,23'-Diketone 17 の physical data

colorless plates.

mp 100-101°C (from MeOH-EtOAc).

$[\alpha]_D^{26}$ -56° (c=0.99, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 2990, 2930, 1710, 1620, 1590, 1450, 1380, 1270, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 248 (54700).

CD (MeOH) Δε: -76 at 272 nm, +80 at 241 nm.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.87; 7.60 (each 4H, d, J=8.6 Hz, benzoate), 7.23 (2H, d, J=15.7 Hz, $H_{3,3'}$), 5.93 (2H, dd, J=7.1, 7.1 Hz, $H_{5,5'}$), 5.84 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.77 (2H, d, J=15.7 Hz, $H_{2,2'}$), 5.67 (2H, brd, J=10.3 Hz, $H_{10,10'}$), 5.40 (2H, dd, J=9.5, 2.2 Hz, $H_{21,21'}$), 5.37 (2H, m, $H_{7,7'}$), 4.28 (2H, brd, J=9.5 Hz, $H_{9,9'}$), 3.95 (2H, m, $H_{27,27'}$), 3.86 (2H, dd, J=6.6 Hz, $H_{19,19'}$), 3.81 (2H, ddd, J=8.1, 8.1, 5.5 Hz, $H_{17,17'}$), 3.71 (2H, m,

$H_{15,15'}$), 3.69 (2H, m, $H_{31,31'}$), 3.61 (2H, m, $H_{13,13'}$), 3.51 (2H, m), 3.49; 3.30; 3.27 (each 6H, s), 3.06 (2H, dq, J=2.2, 7.0 Hz, $H_{22,22'}$), 2.84 (2H, ddq, J=6.7, 6.7, 6.7 Hz, $H_{24,24'}$), 2.69 (4H, dd, J=6.4, 6.4 Hz, $H_{6a,6b,6',6'b}$), 1.76 (6H, s, $H_{4,4'}$-Me), 1.27; 1.26 (each 6H, s, acetonide-Me), 1.18 (6H, d, J=6.3 Hz, $H_{31,31'}$-Me), 1.12 (6H, d, J=7.3 Hz, $H_{24,24'}$-Me), 1.09 (3H, d, J=7.0 Hz, $H_{22,22'}$-Me), 0.95 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{20,20'}$-Me), 0.80 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{16,16'}$-Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 214.4 (s, $C_{23,23'}$), 165.8 (s, $C_{1,1'}$), 165.1 (s, benzoate carbonyl), 149.1 (d, $C_{3,3'}$), 135.4 (s, $C_{4,4'}$), 135.3 (d, $C_{5,5'}$), 131.7 (4C, d, benzoate), 131.1 (4C, d, benzoate), 129.2 (s, benzoate), 128.9 (d, $C_{10,10'}$), 128.1 (s, benzoate), 124.7 (d, $C_{11,11'}$), 116.4 (d, $C_{2,2'}$), 98.5 (s, acetonide), 75.7 (d, $C_{15,15'}$), 73.1 (d, $C_{29,29'}$), 72.4 (d, $C_{27,27'}$), 72.0 (d, $C_{21,21'}$), 71.9 (d, $C_{7,7'}$), 70.1 (d, $C_{17,17'}$), 69.4 (d, $C_{9,9'}$), 67.1 (d, $C_{19,19'}$), 64.9 (d, $C_{13,13'}$), 64.6 (d, $C_{31,31'}$), 57.8 (q, $C_{15,15'}$-OMe), 55.2 (q, $C_{29,29'}$-OMe), 44.4 (d, $C_{22,22'}$), 44.1 (d, $C_{24,24'}$), 42.4 (d, $C_{16,16'}$), 39.6 (d, $C_{20,20'}$), 39.0 (t, $C_{30,30'}$), 37.6 (t, $C_{8,8'}$), 34.5 (t, $C_{28,28'}$), 33.7 (t, $C_{6,6'}$), 32.4 (t, $C_{18,18'}$), 31.0 (t, $C_{12,12'}$), 30.2 (q, acetonide), 29.1 (t, $C_{26,26'}$), 28.5 (t, $C_{25,25'}$), 21.9 (q, $C_{31,31'}$-Me), 19.5 (q, acetonide), 17.3 (q, $C_{24,24'}$-Me), 12.5 (q, $C_{4,4'}$-Me), 9.8 (q, $C_{20,20'}$-Me), 9.2 (q, $C_{22,22'}$-Me), 7.9 (q, $C_{16,16'}$-Me).

FABMS m/z: 1980 $(M+triethanolamine+H)^+$.

Anal. Calcd for $C_{98}H_{142}O_{22}Br_2 \cdot 2CH_3OH$: C, 63.34; H, 7.97; Br, 8.44.
Found : C, 63.06, H, 7.80; Br, 8.40.

23,23'-Diketone 17 のX線結晶解析

理学四軸回折計を用いて、グラファイトモノクロメーターで単色化した Cu-Kα 線で測定した。

結晶学的データは以下の通りである。

$C_{98}H_{142}O_{22}Br_2 \cdot 2CH_3OH$, Mr=1896.07,

単斜晶系 (monoclinic), 空間群 $P2_1$,

a=14.500(2) Å, b=21.249(3) Å, c=18.987(3) Å, β=103.00(1)°,

V=5700(1) Å^3, Z=2, D_m=1.105 g·cm^{-3}, F(000)=2024.

結晶構造は直接法および重原子法により解析し、最小二乗法により精密化した。

R=0.075, Rw=0.089 (6618 反射) であった。

第２節の実験

23,23'-Di-(+)-(R)-MTPA ester 18 の誘導

7,7'-Di-p-bromobenzoate 14 (10.6 mg) のピリジン溶液 (0.5 ml) に (+)-(R)-α-methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetyl (MTPA) chloride (90 mg, 30 equiv.) を滴下し、窒素下 70°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗浄後、$MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮して粗生成物 (83 mg) を得た。これを HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-EtOAc (5:1)] で精製して 23,23'-di-(+)-(R)-MTPA ester 18 (3.2 mg, 24%) を得、出発物質 14 (0.5 mg, 5%) を回収した。

23,23'-Di-(+)-(R)-MTPA ester 18 の physical data

a glassy solid.

$[\alpha]_D^{27}$ -37° (c=0.32, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 2930, 1720, 1620, 1590, 1450, 1380, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 252 (53800).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.26 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{3,3'}$), 5.95 (2H, dd, J=7.0, 7.0 Hz, $H_{5,5'}$), 5.82 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.79 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{2,2'}$), 5.67 (2H, brd, J=8.5 Hz, $H_{10,10'}$), 5.39 (2H, m, $H_{7,7'}$), 5.05 (2H, d, J=9.2 Hz, $H_{21,21'}$), 4.93 (2H, dd, J=8.9, 4.4 Hz, $H_{23,23'}$), 4.29 (2H, brd, J=8.5 Hz, $H_{9,9'}$), 3.95 (2H, m, $H_{27,27'}$), 3.76 (2H, m, $H_{15,15'}$), 3.66 (2H, m, $H_{31,31'}$), 3.57 (2H, m, $H_{13,13'}$), 3.52 (2H, m, $H_{29,29'}$), 3.51 (2H, m, $H_{19,19'}$), 3.33 (6H, s, $H_{29,29'}$-OMe), 3.30 (6H, s, $H_{15,15'}$-OMe), 2.70 (4H, t, J=6.5 Hz, $H_{6a,6b,6'a,6'b}$), 2.27 (2H, dq, J=8.9, 7.0 Hz, $H_{22,22'}$), 1.80 (6H, s, $H_{4,4'}$-Me), 1.25; 1.21 (each 6H, s, acetonide), 1.19 (6H, d, J=6.1 Hz, $H_{31,31'}$-Me), 0.92 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{24,24'}$-Me), 0.88 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{22,22'}$-Me), 0.81 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{20,20'}$-Me), 0.76 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{16,16'}$-Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 166.1 (s), 165.9 (s), 165.2 (s),

148.6 (d), 135.5 (s), 135.2 (s), 132.5 (s), 132.0 (s), 131.8 (2C, d), 131.2 (2C, d), 129.4 (d), 129.1 (s), 128.2 (2C, d), 128.2 (d), 128.0 (2C, d), 124.8 (d), 117.1 (d), 98.4 (s, acetonide), 82.0 (d), 75.5 (d), 73.3 (d), 72.0 (d), 71.7 (d), 69.8 (d), 69.7 (d), 67.1 (d), 64.8 (d), 64.7 (d), 58.1 (q), 55.6 (q), 55.3 (q), 42.5 (d), 39.9 (d), 38.8 (t), 38.1 (t), 37.7 (t), 35.6 (d), 35.1 (t), 34.0 (d), 33.9 (t), 32.7 (t), 31.3 (t), 30.1 (q, acetonide), 29.1 (t), 26.3 (t), 21.8 (q), 19.6 (q, acetonide), 16.4 (q), 12.7 (q), 10.3 (q), 9.4 (q), 8.0 (q).

FABMS m/z: 2289 $(M+Na)^+$.

単一性を HPLC で確認し、NMR 解析の資料とした。

23,23'-Di-(-)-(S)-MTPA ester 19 の誘導

7,7'-Di-p-bromobenzoate 14 (10.6 mg) のピリジン溶液 (0.5 ml) に (-)-(S)-α-methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetyl (MTPA) chloride (90 mg, 30 equiv.) を滴下し、窒素下 70°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗浄後、$MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮して粗生成物 (84 mg) を得た。これを HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-EtOAc (5:1)] で精製して 23,23'-di-(-)-(S)-MTPA ester 19 (3.2 mg, 24%) を得、出発物質 14 (0.5 mg, 5%) を回収した。

23,23'-Di-(-)-(S)-MTPA ester 19 の physical data

a glassy solid.

$[\alpha]_D^{26}$ -35° (c=0.32, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 2930, 1720, 1620, 1590, 1450, 1380, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 252 (57600).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.32 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{3,3'}$), 5.96 (2H, dd, J=7.0, 7.0 Hz, $H_{5,5'}$), 5.85 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{2,2'}$), 5.84 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.67 (2H, brd, J=10.1 Hz, $H_{10,10'}$), 5.39 (2H, m, $H_{7,7'}$), 5.08 (2H, d, J=9.2 Hz, $H_{21,21'}$), 4.89 (2H, dd,

J=9.5, 2.8 Hz, $H_{23,23'}$), 4.29 (2H, brd, J=7.5 Hz, $H_{9,9'}$), 3.89 (2H, m, $H_{27,27'}$), 3.76 (2H, m, $H_{15,15'}$), 3.74 (2H, m, $H_{17,17'}$), 3.58 (2H, m, $H_{13,13'}$), 3.57 (2H, m, $H_{31,31'}$), 3.56 (2H, m, $H_{19,19'}$), 3.48 (2H, m, $H_{29,29'}$), 3.33 (6H, s, $H_{29,29'}$-OMe), 3.32 (6H, s, $H_{15,15'}$-OMe), 2.70 (4H, dd, J=6.5, 6.5 Hz, $H_{6a,6b,6'a,6'b}$), 2.20 (2H, dq, J=9.5, 7.0 Hz, $H_{22,22'}$), 1.80 (6H, s, $H_{4,4'}$-Me), 1.27; 1.24 (both 6H, s, acetonide), 1.16 (6H, d, J=6.1 Hz, $H_{31,31'}$-Me), 0.94 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{22,22'}$-Me), 0.82 (12H, d, J=7.0 Hz, $H_{20,20'}$-Me and $H_{24,24'}$-Me), 0.78 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{16,16'}$-Me),

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 166.0 (s), 165.9 (s), 165.2 (s), 148.9 (d), 135.5 (s), 135.3 (d), 132.2 (s), 131.8 (2C, d), 131.2 (2C, d), 129.5 (d), 129.4 (s), 129.1 (d), 128.3 (2C, d), 128.2 (2C, d), 128.1(s), 124.8 (d), 116.9 (d), 98.5 (s, acetonide), 81.3 (d), 75.5 (d), 73.3 (d), 72.5 (d), 72.1 (d), 71.6 (d), 69.8 (d), 69.7 (d), 67.1 (d), 64.8 (d), 64.6 (d), 58.2 (q), 55.6 (q), 55.3 (q), 42.6 (d), 39.8 (d), 38.8 (t), 38.1 (t), 37.6 (t), 35.6 (d), 35.0 (t), 34.0 (d), 33.9 (t), 32.7 (t), 31.3 (t), 30.2 (q, acetonide), 29.1 (t), 25.7 (t), 21.8 (q), 19.6 (q, acetonide), 16.2 (q), 12.6 (q), 10.1 (q), 9.5 (q), 8.0 (q).

FABMS m/z: 2289 $(M+Na)^+$.

単一性を HPLC で確認し、NMR 解析の資料とした。

7,7'-Di-(+)-(R)-MTPA ester 20 の誘導

Swinholide A 17,19;17',19'-diacetonide 13 (59 mg) のピリジン溶液 (0.5 ml) に (+)-(R)-α-methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetyl (MTPA) chloride (102 mg, 5 equiv.) を滴下し、窒素下室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗浄後、$MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮して粗生成物 (135 mg) を得た。これを HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH] で精製して 7,7'-di-(+)-(R)-MTPA

ester 20 (22 mg, 29%) を得た。

7,7'-Di-(+)-(R)-MTPA ester 20 の physical data

a glassy solid.

$[\alpha]_D^{26}$ -38° (c=1.7, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3520, 2940, 1750, 1700, 1625, 1460, 1385, 990.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 263 (39000).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.50 (4H, d, J=6.7 Hz, phenyl), 7.39 (6H, m, phenyl), 7.27 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{3,3'}$), 5.85 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{2,2'}$), 5.84 (2H, m, $H_{5,5'}$), 5.79 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.53 (2H, brd, J=10.1 Hz, $H_{10,10'}$), 5.40 (2H, d, J=10.1 Hz, $H_{21,21'}$), 5.34 (2H, dddd, J=7, 7, 7, 7 Hz, $H_{7,7'}$), 4.13 (2H, brd, J=9.8 Hz, $H_{9,9'}$), 4.01 (2H, m, $H_{27,27'}$), 3.86 (2H, m, $H_{19,19'}$), 3.77 (2H, m, $H_{17,17'}$), 3.68 (4H, m, $H_{15,15',31,31'}$), 3.54 (4H, m, $H_{13,13',29,29'}$), 3.51 (6H, s), 3.34 (6H, s), 3.29 (6H, s), 2.96 (2H, d, J=9.8 Hz, $H_{23,23'}$), 2.72 (2H, ddd, J=14, 7, 7 Hz, $H_{6a,6'a}$), 2.68 (2H, ddd, J=14, 7, 7 Hz, $H_{6b,6'b}$), 1.80 (6H, s, $H_{4,4'}$-Me), 1.24 (6H, s, acetonide), 1.20 (6H, d, J=6.4 Hz, $H_{31,31'}$-Me), 1.19 (6H, s, acetonide), 1.02 (6H, d, J=6.7 Hz), 0.89 (6H, d, J=7.0 Hz), 0.80 (6H, d, J=7.0 Hz), 0.78 (6H, d, J=7.3 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 168.4 (s), 166.3 (s), 149.6 (d), 135.9 (s), 135.5 (d), 132.2 (s), 129.8 (d), 129.0 (d), 128.5 (2C, d), 127.5 (2C, d), 124.7 (d), 116.5 (d), 98.5 (s, acetonide), 76.0 (d), 75.8 (d), 74.7 (d), 74.2 (d), 73.4 (d), 71.6 (d), 70.2 (d), 70.0 (d), 67.5 (d), 64.9 (d), 64.6 (d), 58.3 (q), 55.4 (q), 55.3 (q), 43.1 (d), 39.2 (d), 38.9 (t), 38.7 (t), 37.5 (t), 37.3 (d), 35.1 (t), 33.9 (t), 33.1 (d), 32.4 (t), 31.1 (t), 30.1 (q, acetonide), 29.4 (t), 24.3 (t), 21.9 (q), 19.5 (q, acetonide), 18.1 (q), 12.6 (q), 9.8 (q), 9.2 (q), 8.2 (q).

FABMS m/z: 1923 $(M+Na)^+$.

単一性を HPLC で確認し、NMR 解析に供した。

7,7'-Di-(-)-(S)-MTPA ester 21 の誘導

Swinholide A 17,19;17',19'-diacetonide (13) (53 mg) のピリジン溶液 (0.5 ml) に (-)-(S)-α-methoxy-α-(trifluoromethyl)phenylacetyl (MTPA) chloride (91 mg, 5 equiv.) を滴下し、窒素下室温で1時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗浄後、$MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮して粗生成物 (122 mg) を得た。これを HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH] で精製して 7,7'-di-(-)-(S)-MTPA ester 21 (32 mg, 46%) を得た。

7,7'-di-(-)-(S)-MTPA ester 21 の physical data

a glassy solid.

$[\alpha]_D^{26}$ -80° (c=1.8, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3520, 2940, 1745, 1695, 1620, 1455, 1380, 985.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 263 (37000).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.51 (4H, d, J=7.3 Hz, phenyl), 7.40 (6H, m, phenyl), 7.17 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{3,3'}$), 5.83 (2H, m, $H_{11,11'}$), 5.82 (2H, d, J=15.6 Hz, $H_{2,2'}$), 5.67 (2H, dd, J=7.1, 7.1 Hz, $H_{5,5'}$), 5.61 (2H, brd, J=10.1 Hz, $H_{10,10'}$), 5.40 (2H, d, J=10.1 Hz, $H_{21,21'}$), 5.25 (2H, dddd, J=7, 7, 7, 7 Hz, $H_{7,7'}$), 4.26 (2H, brd, J=9.5 Hz, $H_{9,9'}$), 4.01 (2H, m, $H_{27,27'}$), 3.85 (2H, dd, J=7.0, 7.0 Hz, $H_{19,19'}$), 3.77 (2H, dd, J=8.5, 5.9 Hz, $H_{17,17'}$), 3.70 (2H, m, $H_{31,31'}$), 3.65 (2H, dd, J=6.4, 6.4 Hz, $H_{15,15'}$), 3.56 4H, m, $H_{13,13',29,29'}$), 3.54 (6H, s), 3.34 (6H, s), 3.26 (6H, s), 2.96 (2H, d, J=9.8 Hz, $H_{23,23'}$), 2.71 (2H, ddd, J=14, 7, 7 Hz, $H_{6a,6'a}$), 2.60 (2H, ddd, J=14, 7, 7 Hz, $H_{6b,6'b}$), 1.74 (6H, s, $H_{4,4'}$-Me), 1.25 (6H, s, acetonide), 1.20 (6H, d, J=6.1 Hz, $H_{31,31'}$-Me), 1.16 (6H, s, acetonide), 1.02 (6H, d, J=6.7 Hz), 0.90 (6H, d, J=6.7 Hz), 0.81 (6H, d, J=6.2 Hz), 0.78 (6H, d, J=7.0 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 168.5 (s), 166.3 (s), 150.0 (d), 135.8 (d), 135.2 (s), 132.3 (s), 129.8 (d), 128.9 (d), 128.5 (2C, d), 127.3 (2C, d), 124.9 (d), 116.2 (d), 98.6 (s, acetonide), 76.0 (2C, d), 74.8 (d), 74.2 (d), 73.4 (d), 71.7 (d), 70.3 (d), 69.8 (d), 67.6 (d), 64.9 (d), 64.6 (d), 58.1 (q), 55.6 (q), 55.3 (q), 42.9 (d), 39.2 (d), 38.9 (t), 38.4 (t), 37.5 (t), 37.3 (d), 35.1 (t), 33.6 (t), 33.1 (d), 32.3 (t), 31.1 (t), 30.2 (q, acetonide), 29.4 (t), 24.3 (t), 21.9 (q), 19.5 (q, acetonide), 18.1 (q), 12.5 (q), 9.9 (q), 9.2 (q), 8.1 (q).

FABMS m/z: 1923 $(M+Na)^+$.

単一性を HPLC で確認し、NMR 解析に供した。

Methyl ester 17,19;21,23-diacetonide 9 の選択的還元

Methyl ester 17,19,21,23-diacetonide 9 (60 mg) を 0.2 N KOH メタノール溶液 (5 ml) に 10% palladium-carbon (5 mg) を加え、水素雰囲気下で 10 分間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過した後、酢酸エチルと水で分配抽出した。有機層をとり 5% 塩酸、飽和 $NaHCO_3$ 溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、$MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮した。粗生成物 (59 mg) を HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH] で精製して、2,3,4,5-tetrahydrodiacetonide 34 (54 mg, 90%) を得た。

2,3,4,5-Tetrahydrodiacetonide 34 の physical data

a white amorphous powder.

^{1}H NMR (90 MHz, $CDCl_3$) δ: 5.70 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.35 (6H, s), 1.42; 1.38; 1.32; 1.25 (each 3H, s, acetonide).

単一性を TLC で確認した後、次の反応に供した。

2,3,4,5-Tetrahydrodiacetonide 34 のアセチル化と acetate 22 のオスミウム酸化

2,3,4,5-Tetrahydrodiacetonide 34 (65 mg) のピリジン溶液 (5 ml) に無

水酢酸 (2 ml) を滴下して室温で1時間半攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和 $NaHCO_3$ 溶液で分配抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗浄後、$MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮して 7-acetate 22 の粗生成物 (72 mg) を得た。このうち、13 mg をテトラヒドロフラン (THF)(2 ml) とピリジン (0.5 ml)に溶解し、OsO_4 の THF 溶液 (50 μl, OsO_4 1 g を THF 10 ml に溶解したもの) を加えて室温で1時間攪拌した。その後、飽和 $NaHSO_3$ 溶液 (1 ml) を加えて 30 分間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで分配抽出した。有機層をとり $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮して粗生成物 (21 mg) を得た。これをシリカゲルカラムで分離精製し、ベンゼン-アセトン (4:1) で溶出した分画から 10,11-diol 35 (13 mg, 96%) を得た。

10,11-Diol 35 の physical data

a white amorphous powder.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 4.93 (1H, m), 4.23 (1H, brdd, J=8.1, 4.3 Hz), 3.98 (2H, m), 3.89 (1H, m), 3.82 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.71 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.60 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.09 (1H, dd, J=6.0, 6.0 Hz), 2.04 (3H, s), 1.42; 1.36; 1.32; 1.29 (each 3H, s, acetonide), 1.21 (3H, d, J=6.4 Hz, H_{31}-Me), 0.94 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.87 (3H, d, J=6.4 Hz), 0.85 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.80 (3H, d, J=7.3 Hz), 0.78 (3H, d, J=7.3 Hz).

単一性を TLC で確認した後、次の反応に供した。

10,11-Diol 35 の p-bromobenzoyl 化

10,11-Diol 35 (13 mg) のピリジン溶液 (2 ml) に p-bromobenzoyl chloride (30 mg) と N,N-dimethylaminopyridine (10 mg) を加え、窒素下 60°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配抽出した後、有機層をとり飽和 $NaHCO_3$ 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。さらに $MgSO_4$ で乾燥、減圧濃縮して、粗生成物 (28 mg) を得た。これを HPLC [μPorasil, hexane-EtOAc (3:1)] で精製して 10,11-di-p-bromobenzoate 23 (6 mg, 33%) を得た。

10,11-Di-p-bromobenzoate 23 の physical data

a white amorphous powder.

CD (MeOH) $\Delta\varepsilon$: -41.5 at 253 nm.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ : 7.92; 7.73; 7.68; 7.55 (each 2H, d, J=8.5 Hz, benzoate), 5.56 (1H, ddd, J=10.2, 5.3, 2.8 Hz, H_{11}), 5.39 (1H, d, J=2.8 Hz, H_{10}), 5.06 (1H, m, H_7), 4.26 (1H, dd, J=7.1, 7.1 Hz, H_{19}), 4.16 (1H, m, H_9), 3.90 (3H, m, $H_{13,17,27}$), 3.82 (1H, m, H_{15}), 3.75 (1H, m, H_{31}), 3.71 (1H, dd, J=10.8, 3.8 Hz, H_{21}), 3.64 (3H, s, methyl ester), 3.36; 3.32 (both 3H, s, $H_{15,29}$-OMe), 3.15 (1H, dd, J=6.4, 4.9 Hz, H_{23}), 2.33 (3H, m), 2.18 (1H, m, H_{8a}), 2.03 (3H, s, acetate), 1.44; 1.34; 1.30; 1.29 (each 3H, s, acetonide), 1.17 (3H, d, J=6.1 Hz, H_{31}-Me), 0.96 (3H, d, J=7.0 Hz, H_{24}-Me), 0.90 (3H, d, J=6.1 Hz, H_4-Me), 0.87 (3H, d, J=6.7 Hz, H_{22}-Me), 0.82 (6H, d, J=7.0 Hz, $H_{16,20}$-Me).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 174.3, 170.5, 165.2, 165.0, 132.0 (2C), 131.8 (2C), 131.3 (2C), 131.1 (2C), 128.9, 128.7, 128.6, 128.5, 100.5, 98.4, 79.1, 76.7, 73.4, 73.0, 72.3, 71.2, 70.9, 70.2, 68.9, 68.5, 67.0, 66.4, 64.6, 58.4, 55.3, 51.5, 43.0, 38.9, 38.2, 37.7, 37.0, 35.2, 34.9, 33.5, 32.6, 32.5, 32.1, 31.9, 31.8, 31.7, 30.4, 29.2, 28.2, 26.0, 23.7, 21.9, 21.2, 20.2, 19.1, 16.0, 12.6, 8.5, 8.3.

FABMS m/z: 1275 $(M+Na)^+$.

単一性を HPLC で確認し、CD 解析の資料とした。

第３章の実験

Swinholide 類の分離

先に第１章（41 頁）で得た swinholide 類の分画（1.08 g）のうち、535 mg を逆相 HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-H_2O (10:1)] で分離して、溶出順に swinholide C (5)(50 mg), swinholide B (4)(130 mg), swinholide A (3) (174 mg), および isoswinholide A (6)(29 mg) を得た。

第１節の実験

Swinholide B (4) の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{22}$ +2.5° (c=6.1, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3445, 3000, 2945, 1680, 1615, 1455, 1385, 985.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 272 (46800).

CD (MeOH) $\Delta\varepsilon$: -5.3 at 270 nm.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: Table VII.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: Table VIII.

FABMS m/z: 1375 $(M+H)^+$; 1374 $(M)^-$.

Anal. Calcd for $C_{70}H_{130}O_{20}\cdot H_2O$: C, 66.35; H, 9.55.
Found : C, 66.05; H, 9.56.

Swinholide B (4) のメタノリシス

Swinholide B (4) (100 mg) のメタノール溶液 (2 ml) に 28% NaOMe-MeOH 溶液 (50 μl) を加え、室温窒素下で 5 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ酢酸エチルで分配抽出した。有機層をとり飽和食塩水で洗い、$MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮して粗生成物 (104 mg) を得た。これを HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-H_2O (10:1)] で精製して methyl ester 8 (40 mg) と 25 (46 mg) を得た。化合物 8 は先に swinholide A (3) から得たものと同一のスペクトルデータを与えた。

Methyl ester 25 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{26}$ -31°(c=3.8, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3440, 3000, 2940, 1700, 1615, 1460, 1380, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 266 (15000).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ: Table V.

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ_c: Table VI.

FABMS m/z: 713 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認し、アセチル化に供した。

Methyl ester 8 のアセチル化

Methyl ester 8 (13 mg) のピリジン溶液 (0.3 ml) に無水酢酸 (0.3 ml) を加え、室温窒素下で 12 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸エチルで分配抽出した。有機層をとり $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮し、粗生成物 (16 mg) を得た。これを HPLC [Hibar RP-18, MeOH-H_2O (10:1)] で精製して pentaacetate 24 (12 mg, 72%) を得た。

Pentaacetate 24 の physical data

$[\alpha]_D^{27}$ -22°(c=0.62, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CCl_4}$ cm^{-1}: 2980, 2940, 1735, 1620, 1435, 1370, 1020.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 264 (18100).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: Table V.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: Table VI.

FABMS m/z: 937 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認し、NMR 解析に供した。

Methyl ester 25 のアセチル化

Methyl ester 25 (18 mg) のピリジン溶液 (0.5 ml) に無水酢酸 (0.5 ml) を加え、室温窒素下で 16 時間攪拌した。反応混合物を水にあけ、酢酸

エチルで分配抽出した。有機層をとり $MgSO_4$ で乾燥し、減圧濃縮し、粗生成物 (28 mg) を得た。これを HPLC [Hibar RP-18, MeOH-H_2O (10:1)] で精製してpentaacetate 26 (15 mg, 67%) を得た。

Pentaacetate 26 の physical data

a glassy solid.

$[\alpha]_D^{25}$ -25° (c=0.73, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3000, 2940, 1730, 1620, 1430, 1370.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 266 (24000).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: Table V.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: Table VI.

FABMS m/z: 923 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認し、NMR 解析に供した。

第２節の実験

Swinholide C (5) の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{24}$ +2.8° (c=5.4, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3470, 3000, 2960, 1685, 1630, 1465, 1385.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 268 (42600).

CD (MeOH) $\Delta\varepsilon$: -5.2 at 280 nm.

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: Table VII.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: Table VIII.

FABMS m/z: 1397 $(M+Na)^+$; 1374 $(M)^-$.

Anal. Calcd for $C_{77}H_{130}O_{20}\cdot 2H_2O$: C, 65.52; H, 9.56.

Found : C, 65.89; H, 9.52.

Swinholide C (5) のメタノリシス

Swinholide C (5) (73 mg) をメタノール (6 ml) に溶解させ、これに 28% NaOMe-MeOH 溶液 (100 μl) を加え、１日攪拌した。反応混合物を水にあけ酢酸エチルで分配抽出し、有機層をとり飽和食塩水で洗い、$MgSO_4$ で乾燥した。これを減圧濃縮して得た粗生成物 (76 mg) を HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-H_2O (10:1)] で分離して、methyl ester 8 (25 mg) および 27 (23 mg) を得た。化合物 8 は swinholide A (3) よりメタノリシスして得たものと同一のスペクトルデータを与えた。

Methyl ester 27 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{20}$ -33° (c=0.70, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3410, 3000, 1940, 1700, 1620, 1455, 1380, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 266 (20000).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ: Table V.

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ_c: Table VI.

FABMS m/z: 713 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認した後、アセチル化に供した。

Methyl ester 27 のアセチル化

Methyl ester 27 (4 mg) をピリジン (0.5 ml) に溶解させ、無水酢酸 (0.5 ml) を加えて、室温窒素下で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配抽出し、有機層をとった。これを $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧濃縮して粗生成物 (6 mg) を得た。これを HPLC [Hibar RP-18, CH_3CN-H_2O (10:1)] で精製して hexaacetate 28 (4 mg, 81%) を得た。

Hexaacetate 28 の physical data

a colorless glassy solid.

$[\alpha]_D^{27}$ -60° (c=0.14, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 2995, 2915, 1720, 1360, 1010.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 264 (24800).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: Table V.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: Table VI.

FABMS m/z: 965 $(M+H)^+$.

単一性を HPLC で確認し、NMR 解析に供した。

第３節の実験

Isoswinholide A (6) の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{29}$ -42° (c=0.51. $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3460, 3000, 2970, 2940, 1680, 1615, 1455, 1380, 985.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 269 (38000).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: Table VII.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: Table VIII.

FABMS m/z: 1411 $(M+Na)^+$; 1388 $(M)^-$.

Anal. Calcd for $C_{78}H_{132}O_{20}\cdot H_2O$: C, 66.54; H, 9.59.

Found : C, 66.36; H, 9.51.

Isoswinholide A (6) のメタノリシス

Isoswinholide A (6) (47 mg) のメタノール溶液 (1 ml) に 28% NaOMe-MeOH 溶液 (100 μl) を加え、室温窒素下で 5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で分配抽出し、有機層をとり飽和食塩水で洗浄、$MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物 (51 mg) を HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-H_2O (10:1)] で精製して、methyl ester 8 (32 mg, 65%) を得た。ここに得たものは先に swinholide A (3) のメタノリシスで得たものと同一のスペクトルデータを与えた。

Swinholide A (3) の酸処理による isoswinholide A (6) への誘導

Swinholide A (3) (563 mg) を $CHCl_3$ (10 ml) に溶解し、これに p-TsOH·H_2O (30 mg) を加えて、室温で 7 時間攪拌した。これを酢酸エチルと飽和 $MaHCO_3$ 溶液で分配抽出し、有機層をさらに飽和食塩水で洗った。これを $MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮して粗生成物 (544 mg) を得た。これを HPLC [Hibar RP-18, MeOH-H_2O (10:1)] で分離して、溶出順に化合物 34 (40 mg, 7%), swinholide A (3, 回収 337 mg, 60%), isoswinholide A (6, 65 mg,

12%), 化合物 35 (33 mg, 6%) を得た。ここに得た swinholide A (3) と isoswinholide A (6) は標品と同一のスペクトルデータを与えた。

化合物 34 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{23}$ -39° (c=2.0, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3420, 2940, 1680, 1615, 1380, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 268 (31000).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.39 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.38 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.09 (1H, dd, J=7, 7 Hz), 6.04 (1H, dd, J=7, 7 Hz), 5.86 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.84 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.81 (2H, m), 5.67 (2H, m), 5.39 (1H, d, J=10.4 Hz), 5.08 (1H, m), 4.50 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.34 (6H, s), 3.08 (1H, brs), 1.84 (3H, s), 1.80 (3H, s), 1.21 (3H, d, J=6.2 Hz), 1.20 (3H, d, J=6.2 Hz), 0.99 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.98 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.94 (3H, d, J=6.8 Hz), 0.91 (3H, d, J=6.8 Hz),0.87 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.86 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.82 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.74 (3H, d, J=7.0 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 169.4 (s), 167.6 (s), 151.1 (d), 150.2 (d), 139.3 (d), 138.7 (d), 134.9 (s), 134.8 (s), 129.9 (d), 129.7 (d), 123.9 (2C, d), 116.0 (d), 115.2 (d), 80.8 (d), 80.3 (d), 76.5 (d), 76.3 (d), 75.3 (d), 75.0 (d), 74.6 (d), 73.4 (d), 73.3 (d), 73.0 (d), 71.9 (d), 71.6 (d), 71.5 (d), 71.2 (d), 69.0 (d), 68.9 (d), 67.9 (d), 67.8 (d), 65.1 (d), 65.0 (d), 64.6 (d), 64.4 (d), 57.1 (2C, q), 55.4 (q), 55.3 (q), 40.7 (t), 40.5 (t), 40.4 (d), 39.9 (d), 39.6 (d), 39.0 (d), 38.8 (t), 38.5 (2C, t), 38.1 (t), 37.4 (t), 37.0 (d), 35.7 (d), 35.4 (t), 35.1 (t), 35.1 (d), 34.9 (2C, t), 33.3 (d), 31.3 (t), 30.5 (t), 29.8 (t), 29.2 (t), 29.1 (t), 28.6 (t), 24.4 (t), 21.9 (q), 21.8 (q), 17.8 (q), 16.6 (q), 12.7 (q), 12.5 (q), 11.8 (q), 10.9 (2C, q), 9.7 (q), 9.4 (q), 9.0 (q).

化合物 35 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{25}$ +16°(c=2.0, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3400, 2940, 1680, 1620, 1380, 980.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 268 (37000).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.52 (1H, d, J=15.6 Hz), 7.34 (1H, d, J=15.6 Hz), 6.23 (1H, brdd, J=7, 7 Hz), 6.02 (1H, brdd, J=7, 7 Hz), 5.83 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.78 (1H, d, J=15.6 Hz), 5.78 (2H, m), 5.67 (2H, m), 5.66 (1H, m), 4.96 (1H, brd, J=8.6 Hz), 4.51 (2H, m), 4.24 (1H, d, J=10.3 Hz), 4.11 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.00 (2H, m), 3.86 (4H, m), 3.70 (5H, m), 3.53 (4H, m), 3.43 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.33 (6H, s), 3.32 (3H, s), 2.43 (2H, m), 1.80 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.21 (3H, d, J=6.0 Hz), 1.20 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.93 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.90 (6H, d, J=7.0 Hz), 0.89 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.83 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.82 (3H, d, J=6.0 Hz), 0.78 (3H, d, J=7.2 Hz), 0.77 (3H, d, J=7.2 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: 169.6 (s), 168.8 (s), 151.8 (d), 150.9 (d), 140.2 (d), 140.0 (d), 134.5 (s), 134.4 (s), 130.0 (d), 129.8 (d), 123.9 (d), 123.4 (d), 115.2 (d), 114.7 (d), 80.2 (d), 78.7 (d), 77.8 (d), 76.8 (d), 75.0 (d), 74.6 (d), 73.4 (d), 73.4 (d), 71.9 (d), 71.8 (d), 71.5 (d), 71.4 (d), 71.1 (d), 70.9 (d), 68.9 (d), 67.6 (d), 66.8 (d), 66.7 (d), 66.0 (d), 64.8 (d), 64.8 (d), 64.6 (d), 57.6 (q), 57.2 (q), 55.4 8q), 55.3 (q), 41.1 (t), 40.5 (2C, d), 40.0 (d), 39.8 (d), 38.7 (t), 38.6 (t), 38.1 (t), 37.6 (2C, t), 36.9 (t), 36.3 (d), 35.5 (d), 35.2 (t), 35.1 (t), 35.0 (d), 34.9 (t), 34.2 (t), 33.2 (d), 31.0 (t), 30.0 (t), 29.8 (t), 29.2 (t), 29.2 (t), 26.8 (t), 25.8 (t), 21.9 (q), 21.8 (q), 17.2 (q), 16.9 (q), 12.5 (q), 12.5 (q), 11.5 (q), 10.2 (q), 9.8 (2C, q), 9.6(q), 8.9 (q).

第４章の実験

Swinholide 類および誘導体の KB cell に対する細胞毒性

	IC_{50} (μg/ml)	
Swinholide A (3):	0.040	
Swinholide B (4):	0.041	
Swinholide C (5):	0.052	
Isoswinholide A (6):	1.1	
Misakinolide A (7):	23	
Methyl ester 8:		10μg/ml (0%)
17,19;21,23-Diacetonide 9:	30	
Trisemicarbazone diacetonide 10:	26	
12,13-Unsaturated semicarbazone 11:	15	
Cyclic semicarbazone 12:		50μg/ml (37%)
17,19;17',19'-diacetonide 13:		50μg/ml (51%)
7,7'-Dibenzoate 14:		50μg/ml (28%)
Pentaacetate 24:	6.8	
Carboxylic acid 29:	14	
Alcohol 30:		10μg/ml (13%)
Octaformate 31:		10μg/ml (19%)
Methyl ester 32:		50μg/ml (44%)
Trisemicarbazone 33:		50μg/ml (41%)
Acyl-migrated product 34:	0.9	
Acyl-migrated product 35:	6.6	

第５章の実験

Misakinolide A (7) の抽出、単離

沖縄県久米島沿岸で採集した新鮮な海綿 Theonella sp. (9 kg) を MeOH (9 l)で冷浸抽出し、得られた MeOH 抽出液を減圧下留去した。得られた懸濁液を $CHCl_3$ で分配抽出し、$CHCl_3$ 層を得、これを減圧濃縮後 27 g のエキスを得た。このうち、3 g をシリカゲルカラムで分離精製して、EtOAc-MeOH (10:1) で溶出した分画をさらに HPLC [Hibar RP-8, MeOH-H_2O (8:1)] で精製して 67 mg の misakinolide A (7) を得た。

Misakinolide A (7) の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{20}$ -21° (c=5.6, $CHCl_3$).

IR ν_{max}^{film} cm^{-1}: 3430, 2940, 1680, 1640, 1455, 1380.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 220 (5000).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: Table X.

^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ_c: Table X.

これらのデータは文献値[10,11]とよい一致を示した。

Methyl ester 8 のオゾン分解と trisemicarbazone 33 への誘導

Methyl ester 8 (62 mg) を メタノール (2 ml) と ピリジン (0.1 ml) に溶かし、-78°Cでオゾンを 2 分間通した。窒素を通してオゾンを除去した後、dimethyl sulfide (3 ml) を加えて、室温に戻しながら 1 時間かき混ぜる。次に、semicarbazide hydrochloride (75 mg) と NaOAc·$3H_2O$ (94 mg) の MeOH-H_2O (1:1, 1 ml) 溶液を加えて 2 時間攪拌した。反応液を水にあけ、これを BuOH-EtOAc (1:1) で抽出した。有機層をとり $MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮し(75 mg)、HPLC [YMC ODS-A, MeOH-H_2O (3:1)] で分離して trisemicarbazone 33 (50 mg, 70%) を得た。

Methyl ester 8 から誘導した Trisemicarbazone 33 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{26}$ +6.5° (c=2.3, MeOH).

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}: 3360, 2930, 1675, 1580, 1425, 1380, 975.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 231 (31500).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 7.30 (1H, t, J=5.6 Hz, H_{11}), 7.25 (1H, t, J=5.5 Hz, H_5), 7.12 (1H, d, J=7.3 Hz, H_{10}), 4.23 (1H, m, H_{19}), 4.18 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=9.8 Hz, H_{21}), 4.04 (1H, m), 3.97 (1H, m, H_{27}), 3.77 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.61 (1H, dddd, J=10.2, 10.2, 4.5, 4.5 Hz, H_{29}), 3.34 (6H, s, $H_{15,29}$-OMe), 3.33 (1H, m, H_{23}), 2.60 (1H, ddd, J=14.7, 5.6, 5.6 Hz, H_{12a}), 2.49 (1H, ddd, J=14.7, 5.8, 5.8 Hz, H_{12b}), 2.41 (2H, m, $H_{6a,6b}$), 2.01 (1H, brd, J=12.5 Hz), 1.18 (3H, d, J=6.1 Hz, H_{31}-Me), 1.10 (3H, d, J=12.5, 10.1, 10.1 Hz, H_{30a}), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz, H_{16}-Me), 0.92 (3H, d, J=7.0 Hz, H_{24}-Me), 0.79 (3H, d, J=7.0 Hz, H_{22}-Me), 0.78 (3H, d, J=7.0 Hz, H_{20}-Me).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ_c: 160.1; 160.1; 160.0 (each s, C=O), 146.8; 144.6; 144.2 (each d, C_5, C_{10}, and C_{11}), 80.0 (d, C_{23}), 78.5 (d), 75.1 (d), 74.5 (d, C_{29}), 74.3 (d), 73.5 (d, C_{27}), 73.4 (d), 73.1 (d), 72.7 (d), 66.3 (d), 66.1 (d), 57.7 (q), 55.6 (q), 42.7 (d), 42.0 (t), 41.9 (t), 41.6 (d), 39.9 (t), 39.0 (t), 37.5 (t), 37.0 (d), 37.0 (t), 36.1 (d), 35.9 (t), 30.2 (t), 28.1 (t), 22.0 (q), 17.3 (q), 10.8 (q), 10.2 (q), 10.1 (q).

FABMS m/z: 856 $(M+Na)^+$, 834 $(M+H)^+$.

HRFABMS Calcd for $C_{37}H_{71}N_9O_{12}$.Na m/z: 856.512.

Found m/z: 856.513.

Misakinolide A (7) のメタノリシス

Misakinolide A (7) (80 mg) を メタノール (2 ml) に溶かし、28% NaOMe-MeOH 溶液 (0.5 ml) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌後、EtOAc と水で分配した。EtOAc 層をとり $MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮した。粗

生成物 (82 mg) を HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-H_2O (10:1)] で精製して、methyl ester 32 (49 mg, 58%) を得た。

Methyl ester 32 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{26}$ -25° (c=1.2, $CHCl_3$).

IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1}: 3420, 2940, 1705, 1645, 1455, 1435, 1380, 1080, 970.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 218 (8800).

^1H NMR (500 MHz, C_6D_6) δ: 7.13 (1H, dd, J=7.0, 7.0 Hz), 5.64 (1H, brd, J=10.1 Hz), 5.55 (1H, d, J=10.4 Hz), 4.65 (1H, brd, J=9.8 Hz), 4.33 (1H, brd, J=9.1 Hz), 4.26 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.01 (2H, m), 3.91 (1H, m), 3.68 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.43 (3H, m), 3.33 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.40 (1H, m), 2.33 (1H, m), 2.06 (1H, m), 1.90 (3H, s), 1.20 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.13 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.89 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.87 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.78 (3H, d, J=7.0 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, C_6D_6) δ_c: 168.5 (s), 140.0 (d), 130.5 (d), 129.3 (s), 123.7 (d), 80.5 (d), 77.9 (d), 75.6 (d), 75.3 (d), 73.5 (d), 72.7 (d), 71.5 (d), 68.7 (d), 66.8 (d), 65.2 (d), 65.1 (d), 57.0 (q), 55.0 (q), 51.5 (q), 41.3 (d), 40.9 (t), 40.8 (d), 38.7 (t), 37.7 (t), 36.9 (t), 35.9 (d), 35.5 (d), 35.5 (t), 35.4 (t), 31.0 (t), 29.5 (t), 28.6 (t), 21.9 (q), 16.8 (q), 12.9 (q), 11.8 (q), 11.0 (q), 10.5 (q).

単一性を HPLC で確認した後、次の反応に供した。

Methyl ester 32 のオゾン分解と trisemicarbazone 33 への誘導

Methyl ester 32 (47 mg) を メタノール (10 ml) と ピリジン (0.5 ml) に溶かし、-78°Cでオゾンを 1 分間通した。窒素を通してオゾンを除去した後、dimethyl sulfide (3 ml) を加えて、室温に戻しながら 1 時間かき混ぜ

る。次に、semicarbazide hydrochloride (60 mg) と NaOAc·$3H_2O$ (73 mg) の MeOH-H_2O (1:1, 1 ml) 溶液を加えて 2 時間攪拌した。反応液を水にあけ、これを BuOH-EtOAc (1:1) で抽出した。有機層をとり $MgSO_4$ で乾燥後、減圧濃縮し (40 mg)、HPLC [Cosmosil $5C_{18}$, MeOH-H_2O (1:1)] で分離して tri-semicarbazone 33 (25 mg, 46%) を得た。

Methyl ester 32 から誘導した Trisemicarbazone 33 の physical data

a white amorphous powder.

$[\alpha]_D^{26}$ +6.8° (c=1.3, MeOH).

IR ν_{max}^{neat} cm^{-1}: 3360, 2930, 1675, 1580, 1440, 1390, 975.

UV λ_{max}^{MeOH} nm(ε): 231 (30900).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ: 7.29 (1H, t, J=5.8 Hz, H_{11}), 7.24 (1H, t, J=5.5 Hz, H_5), 7.11 (1H, d, J=7.3 Hz, H_{10}), 4.23 (1H, dddd, J=7, 7, 3, 3 Hz), 4.18 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=10.1 Hz), 4.05 (1H, m), 3.99 (1H, m), 3.77 (2H, m), 3.71 (2H, m), 3.61 (1H, dddd, J=10.1, 10.1, 4.4, 4.4 Hz), 3.34 (6H, s, $H_{15,29}$-OMe), 2.60 (1H, ddd, J=14.5, 5.9, 5.9 Hz), 2.50 (1H, ddd, J=14.5, 5.5, 5.5 Hz), 2.41 (2H, m), 2.02 (1H, brd, J=12.5 Hz), 1.18 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.11 (1H, ddd, J=12.5, 10.1, 10.1 Hz), 0.95 (3H, d, J=6.7 Hz), 0.91 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.79 (3H, d, J=7.0 Hz), 0.78 (3H, d, J=6.7 Hz).

^{13}C NMR (125 MHz, CD_3OD) δ_c: 160.2; 160.1; 160.1 (each s, C=O), 146.8; 144.5; 144.1 (each d, C_5, C_{10}, and C_{11}), 80.0 (d), 78.4 (d), 75.1(d), 74.5 (d), 74.3 (d), 73.5 (d), 73.4 (d), 73.3 (d), 72.7 (d),66.3 (d), 66.1 (d), 57.7 (q), 55.6 (q), 42.7 (d), 42.0 (t), 41.9 (t), 41.6 (d), 39.9 (t), 39.0 (t), 37.5 (t), 37.0 (d), 36.9 (t), 36.1 (d), 35.9 (t), 30.2 (t), 28.1 (t), 22.0 (q), 17.3 (q), 10.9 (q), 10.2 (q), 10.1 (q).

FABMS m/z: 856 $(M+Na)^+$, 834 $(M+H)^+$.

以上のデータは、先に methyl ester 8 から誘導して得た 33 のデータと

よい一致を示した。

参考文献

1) I. Kitagawa, M. Kobayashi, N. K. Lee, H. Shibuya, Y. Kawata, and F. Sakiyama, Chem. Pharm. Bull., 34, 2664 (1986).

2) I. Kitagawa, N. K. Lee, M. Kobayashi, and H. Shibuya, Chem. Pharm. Bull., 35, 2129 (1987).

3) For theonellapeptolides Ia, Ib, and Ic: M. Kobayashi, N. K. Lee, H. Shibuya, I. Kitagawa, and T. Momose, presented at 108th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan held at Hiroshima, April 1988, Abstract papers p. 309.

4) S. Sakemi, T. Ichiba, S. Kohmoto, G. Saucy, and T. Higa, J. Am. Chem. Soc., 110, 4851 (1988).

5) S. Matsunaga, N. Fusetani, K. Hashimoto, and M. Walchli, J. Am. Chem. Soc., 111, 2582 (1989).

6) J. Kobayashi, T, Murayama, Y. Ohizumi, T. Sasaki, T. Ohta, and S. Nozoe, Tetrahedron Lett., 30, 4833 (1989).

7) I. Kitagawa, N. Yoshioka, C. Kamba, Y. Yoshikawa, and Y. Hamamoto, Chem. Pharm. Bull., 35, 928 (1987).

8) S. Carmely and Y. Kashman, Tetrahedron Lett., 26, 511 (1985).

9) S. Carmely, M. Rotem, and Y. Kashman, Mag. Res. Chem., 24, 343 (1986).

10) R. Sakai, T. Higa, and Y. Kashman, Chem. Lett., 1499 (1986).

11) Y. Kato, N. Fusetani, S. Matsunaga, K. Hashimoto, R. Sakai, T. Higa, and Y. Kashman, Tetrahedron Lett., 28, 6225 (1987).

12) For an example; amphidinolide C: J. Kobayashi, M. Ishibashi, M. R. Walchli, H. Nakamura, Y. Hirata, T. Sasaki, and Y. Ohizumi, J. Am. Chem. Soc., 110, 490 (1988).

13) For examples; a) bryostatin 1: G. R. Petit, C. L. Herald, D. L.

Doubek, D. L. Herald, E. Arnold, and J. Clardy, J. Am. Chem. Soc., 104, 6846, (1982); b) tedanolide: F. J. Schmitz, S. P. Gunasekera, G. Yalamanchili, M. B. Hossain, and D. van der Helm, J. Am. Chem. Soc., 106, 7251 (1984).

14) T. Kusumi, I. Ohtani, M. Inoue, and H. Kakisawa, Tetrahedron Lett., 29, 4731 (1988).

15) S. Takano, M. Takahashi, M. Yanase, Y. Sekiguchi, Y. Iwabuchi, and K. Ogasawara, Chem. Lett., 1827 (1988).

16) N. Harada and K.Nakanishi, "Circular Dichroic Spectroscopy-Exciton Coupling in Organic Chemistry," Tokyo Kagaku Dojin, Tokyo (1982).