

論文の内容の要旨

水圏生物科学専攻
平成 27 年度博士課程入学
氏名 入江 樂
指導教員 松永 茂樹

論文題目

Studies on the structures of poecillastrins, cytotoxic macrolide lactams from marine sponges

(カイメン由来の細胞毒性物質ポエシラストリン類の構造に関する研究)

Chondropsin 類は、2000 年にアメリカ国立がん研究所によってオーストラリア産カイメンの抽出液から初めて単離された、大環状マクロラクタム/ラクトンとアミド結合を介したポリケタイド側鎖を骨格とする化合物群である。これまでに関連化合物である poecillastrin 類、mirabalin を含む 10 種が単離されているものの、いずれも水深数十メートル以深に生息するカイメン由来の微量成分であることに加え、分子内に 24–26 個の不斉中心を有する複雑な化学構造から、部分的に相対配置について言及された例があるものの、本質的には平面構造のみの報告にとどまっている。Chondropsin 類は、がんや骨粗鬆症などの疾病にもかかわる液胞型 H^+ -ATPase (V-ATPase) の阻害によって強力な細胞毒性を示し、分子ツールや創薬のリード化合物として有望である。応用研究には化学合成による化合物の大量供給が求められるが、そのためにはまず立体化学を含めた完全な構造決定が必須となる。著者は、培養細胞の形態変化を指標とする活性試験を用いた海洋天然物の探索によって、大島新曾根

産カイメン *Poecillastra sp.* から poecillastrin 類を得たため、分光学的手法、および有機化学的手法によってその構造を明らかにすべく研究に着手した。

1. Chondropsin/poecillastrin 類の β -ヒドロキシアスパラギン酸残基の絶対配置の決定と結合様式の訂正 (Irie, R., Takada, K., Ise, Y., Ohtsuka, S., Okada, S., Gustafson, K. R., and Matsunaga, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5395–5397.)

Chondropsin/poecillastrin 類の構造決定における第一の課題は、 β -ヒドロキシアスパラギン酸 (OHAsp) 残基の結合様式 (**1** または **2**, Figure 1) の決定である。当初の報告では、天然物のメチルエステル化体の 2 次元 NMR データ解析によってこれを決定しているが、NOE 相関のみによる帰属であり、また誘導体化に 10^{-6} mol 程度のサンプルを要していた。

まず OHAsp の絶対配置を Marfey 法により *D-threo* と決定した。ここで、天然物のラク톤をジオールに還元しておけば、続く酸加水分解によって **1** の結合様式の場合は (2*R*, 3*S*)-3-アミノ-2,4-ジヒドロキシ酪酸 (**3**) が、**2** の場合は (2*R*, 3*R*)-2-アミノ-3,4-ジヒドロキシ酪酸 (**4**) が得られ、両者は LC-MS で区別可能になることに着目した (Scheme 1)。まず、Sharpless 不斉アミノヒドロキシ化反応を用いてこれら 2 種の標品アミノ酸とそれぞれのエナンチオマーを合成し、MTPA エステルに誘導することで光学分割を行った。天然物の還元、加水分解産物とともに Marfey 法による分析を行ったところ、**2** の訂正構造であることが示された。同様の手法を用いて関連化合物である poecillastrin B, D, 73-deoxychondropsin A の構造訂正も行い、微量のサンプル (10^{-8} mol) で化学的に構造を確定することができた。

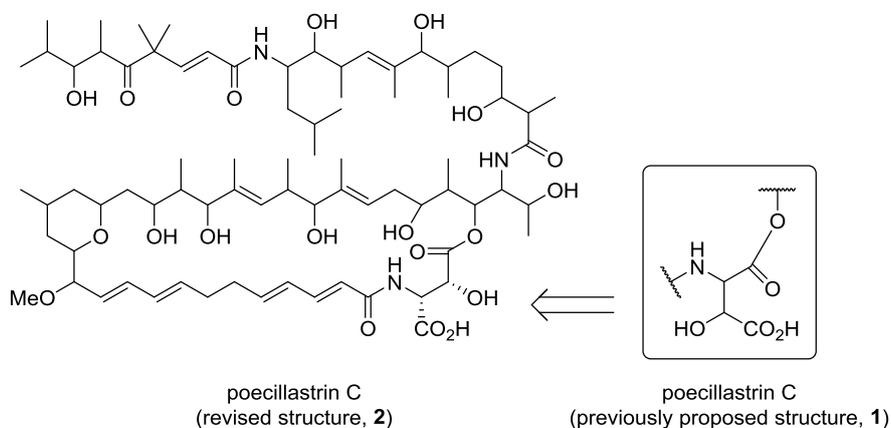
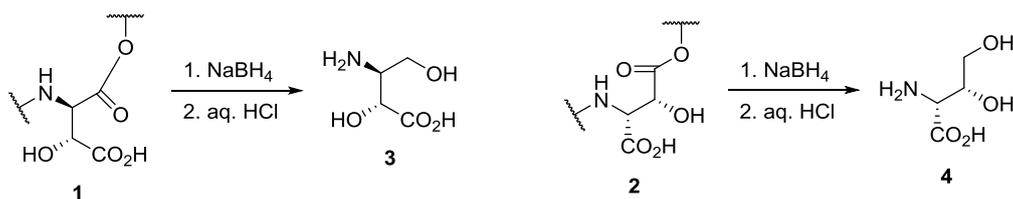


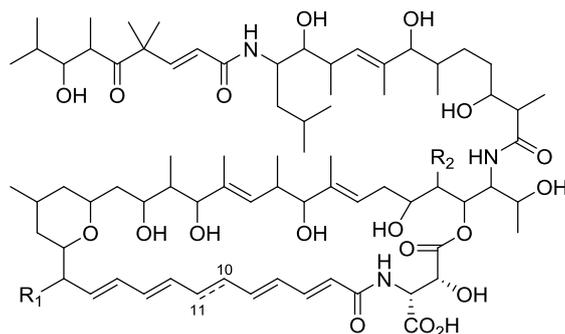
Figure 1. Proposed (**1**), and revised (**2**) structures of poecillastrin C

Scheme 1. Differentiation of the alternate modes of lactone formation by chemical modification



2. 新規類縁体 poecillastrin E-G の構造決定

所属研究室で保有するカイメン抽出液の LC-MS データ解析を行い、poecillastrin 類を含むカイメンを探索した。この過程で、宮古曽根産未同定カイメンの抽出液から主成分 poecillastrin C とともに新規類縁体 poecillastrin E-G を得た。各種 2 次元 NMR データ解析により平面構造を決定するとともに、前章で確立した手法を適用して OHAsp 残基の絶対配置と結合様式を決定した (Figure 2)。Poecillastrin E のペンタエン骨格、および poecillastrin G のメチル基が欠失した骨格は mirabalin と、また poecillastrin F のメトキシ基が欠失した骨格は chondropsin 類と共通であり、化学構造によるこれらの化合物群の分類は難しいことが示された。これまでも chondropsin/poecillastrin 類については、同一骨格を有する化合物が異なる門のカイメンから単離された報告が複数あり、その生合成機構と真の生産者に興味を持たれる。



poecillastrin E: $\Delta^{10,11}$, R₁ = OMe, R₂ = Me

poecillastrin F: R₁ = H, R₂ = Me

poecillastrin G: R₁ = OMe, R₂ = H

Figure 2. Structures of new poecillastrin analogs

3. Poecillastrin C の立体化学の解析

Poecillastrin 類の立体化学の解析は、主成分 poecillastrin C を用いて行った。Poecillastrin C は分子内に 25 個の不斉中心を有する (Figure 3)。すでに絶対配置を決定した OHAsp に含まれる 2 個を除く、23 個の不斉中心の立体化学を明らかにすることを旨とした。

まず天然物の各種 2 次元 NMR データの解析を行い、結合定数と NOE 相関からマクロライド環内および側鎖の一部の相対配置を決定した。また絶対配置については、天然物の直接の誘導体化が困難であったため、種々の分解反応を検討し、得られたフラグメントと合成標品の LC-MS 分析を行うことで決定した。本章では C-16, 17, 19, 21, 23, 24, 25, 28, 29, 33, 34, 35, 50, 60, 61 位の絶対配置を決定し、C-2, 3 位とあわせて 17 個の不斉中心の立体化学を明らかにした。

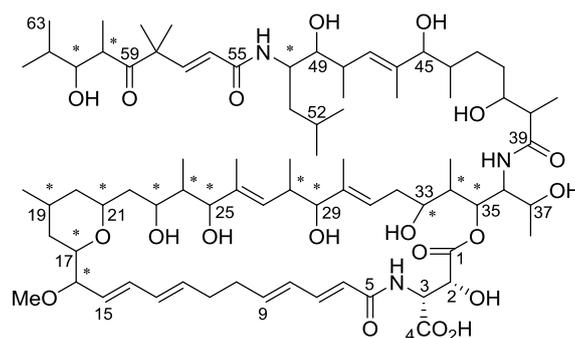


Figure 3. Structure of poecillastrin C (* assigned stereocenters)

以上のように著者は、poecillastrin 類の化学構造の解明を目的として研究を行った。まず poecillastrin C および関連化合物に含まれるアミノ酸残基の絶対配置を決定するとともに、ラクトン部の結合様式を訂正した。この過程で確立した手法を用いて、新規類縁体の構造決定を行った。また天然物の各種 NMR データの解析、および基本骨格の分解反応で得られたフラグメントの LC-MS 分析によって、poecillastrin C に含まれる不斉中心の大部分の絶対配置を帰属した。本研究結果は、有望な V-ATPase 阻害剤である poecillastrin 類の化学合成による供給の実現を大きく近づけ、これまでにほとんど行われていなかった構造活性相関をはじめとした応用研究につながるものである。