

論文内容の要旨

Stereostructural Studies on Marine Polycyclic Ethers by NMR Analyses of Synthetic Models and Force Field Calculations

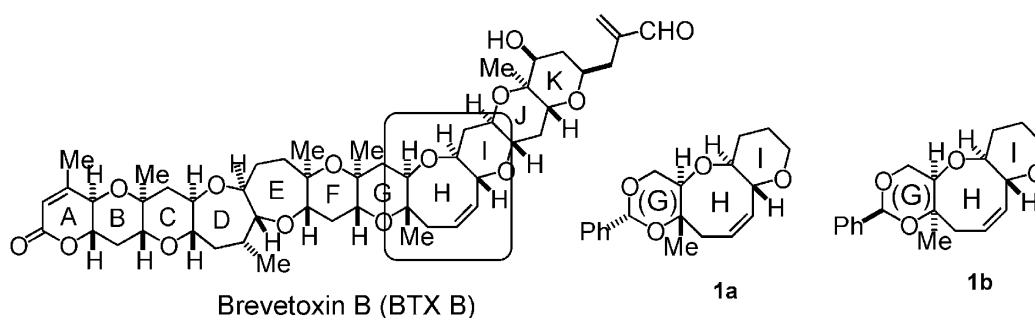
(有機合成モデルの NMR 解析および分子力場計算による海産ポリ環状エーテルの立体構造解析)

氏名 志田 健

ブレベトキシシンやシガトキシシンに代表される海産ポリ環状エーテルは、特異な分子構造と極めて強力な生理活性を有することから注目を集めている。これらの分子構造中で、立体配座が比較的フレキシブルな中員環エーテルは、生理活性発現に重要な働きをしていると推論されている。そこで本申請者は、このような海産ポリ環状エーテルの分子レベルでの生理活性発現機構の解明とこれらをモチーフとした生体機能分子の合理的設計に向けて、天然物そのものでは困難な中員環エーテルの詳細な立体構造解析を、有機合成した部分構造モデルの NMR 解析と分子力場計算の併用により行った。

ブレベトキシシン B の(G)HI 環部モデル

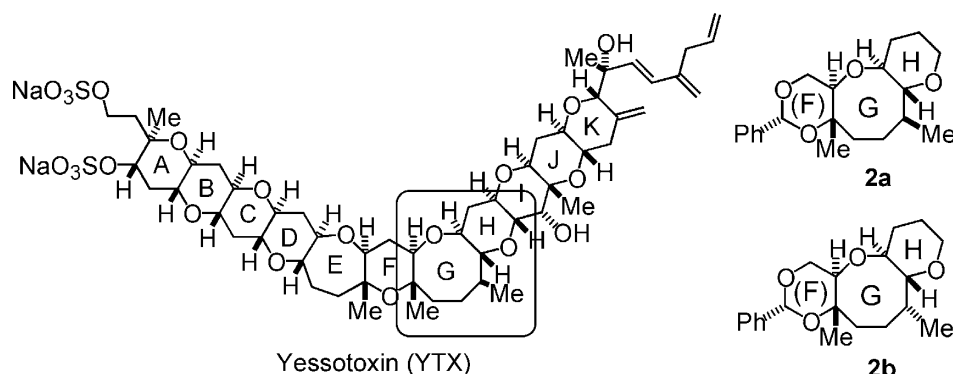
部分構造モデルを用いた天然物の立体構造解析は、従来、鎖状部分の立体配置決定に用いられた。本研究では、この部分構造モデルによる立体構造解析が中員環エーテルを含む縮環系でも適用可能かを検証するために、始めにブレベトキシシン B の(G)HI 環部モデル **1a** とそのジアステレオマー **1b** を合成した。



合成したブレベトキシシン B の(G)HI 環部モデル **1a** の NMR 化学シフトは、天然物の当該部分をよく再現した。このことは当モデル化合物が天然物の当該部分と同じ空間的・電子的環境に置かれていること、すなわち同じ立体配座をとっていることを示している。この結果、このような部分構造モデルを用いた中員環エーテルの詳細な立体配座解析が可能であることが示された。また、ジアステレオマー**1b** の NMR 化学シフトは、天然物の当該部分と有意に異なっていた。このことから、このような部分構造モデルを用いた天然物の立体配置決定も可能であると考えられた。

イエットキシシンの(F)GH 環部モデル

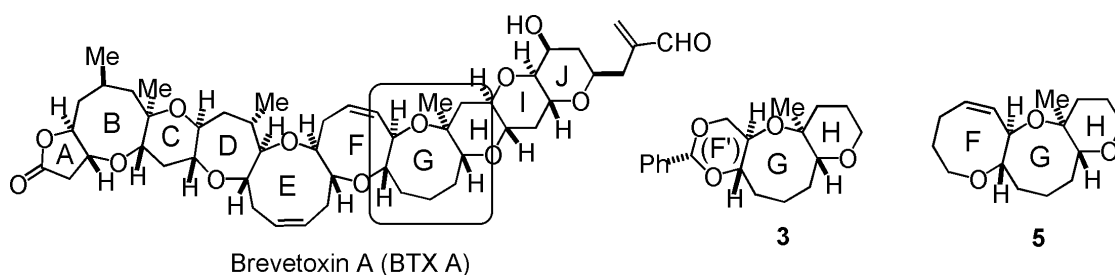
さらに部分構造モデルの有用性を検証するため、イエットキシシンの(F)GH 環部モデル **2a** とその C26 位エピマー**2b** を合成した。



合成したイエットキシシンの(F)GH 環部モデル **2a**、**2b** の NMR 化学シフトを天然物の当該部分と比較したところ、天然物の提出構造式と同じ立体配置を有するモデル **2a** のみが天然物の当該部分とよい一致を示した。これにより、NMR により推定されたイエットキシシンの C26 位の立体配置を確認することができたとともに、本法の有用性を改めて示すことができた。

ブレベトキシシン A の(F')GH 環部モデルおよび FGH 環部モデル

次に、ブレベトキシシン A の(F')GH 環部モデル **3** を合成した。



合成したブレベトキシシン A の(F')GH 環部モデル **3** の室温 (20 °C) での ¹³C NMR においてシグナルの広幅化が観測された。これは 8 員環エーテルの遅い配座交換によるものと考え、-90 °C で ¹³C NMR スペクトルを測定したところ、2 つの配座に由来する 2 組のシグナルが観測された。

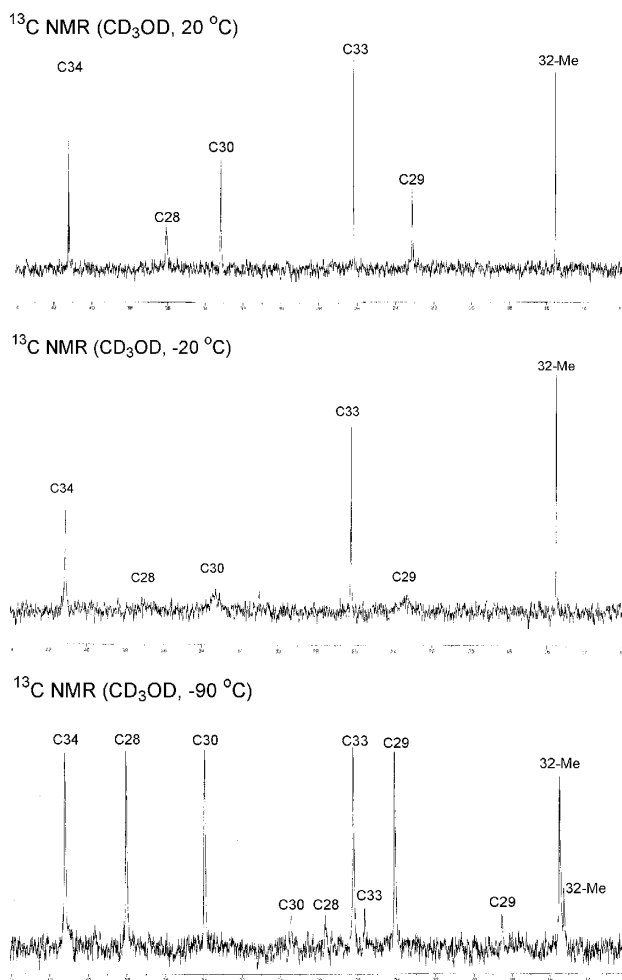


Figure 1. ^{13}C NMR spectra of **3** at 20 °C, -20 °C, and -90 °C.

ここで広幅化した 20 °C での化学シフト値が、-90 °C での 2 つのシグナルの化学シフト値の加重平均であることにより、2 つの立体配座の存在比は 20 °C で約 83:17、エネルギー差(ΔG)にして 3.9 kJ/mol であると算出した。

次に、2 つの配座の 3 次元構造を明らかにする目的で、各種力場(MM2*, MM3*, AMBER*, OPLS*, MMFF)を用いた分子力場計算による配座探索を行った。その結果、8 員環エーテル部分の安定配座として 50 kJ/mol 以内に crown および boat-chair の 2 つの立体配座が見出された。これらの立体配座のスピ結合定数の予測値と加重平均化された実測値を比較することで、主要配座は crown、準安定配座は boat-chair であるとした。

さらに、温度可変 NMR により、C28 位のコアレス温度(T_c)が -20 °C、その温度での配座交換の速度が約 3000 s⁻¹、活性化エネルギーが約 45 kJ/mol であると見積もった。

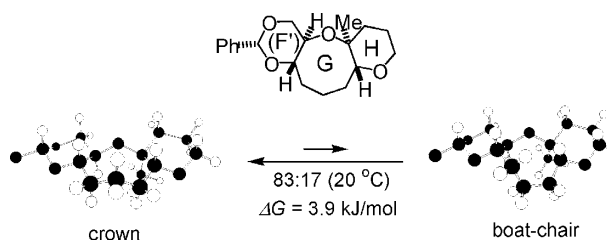
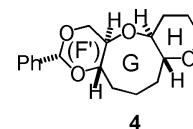


Figure 2. Conformational change of **3**.

一方、各種力場を用いた分子力場計算の結果では boat-chair が crown よりも 2.0~12.0 kJ/mol 安定であったが、NMR 観測では crown が boat-chair よりも 3.9 kJ/mol 安定であった。このことは分子力場計算のみでの立体配座解析の限界を示している。

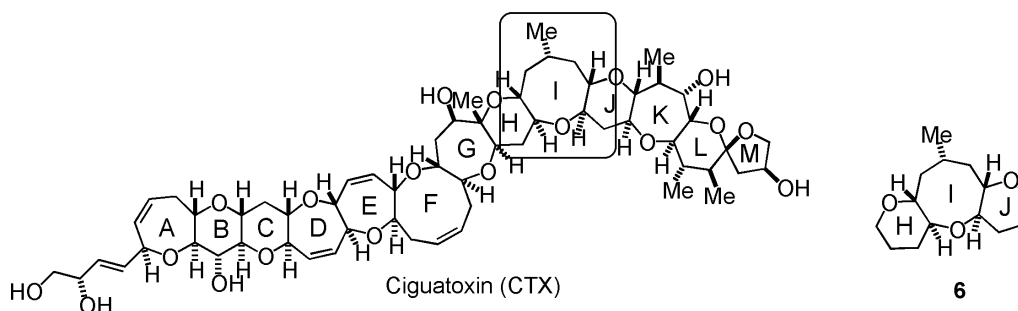
また、同様に合成した(F^o)GH 環部モデルのデスメチル体 (**4**)は ^{13}C NMR において顕著なシグナルの広幅化が観測されず、crown が主要配座であった。このことから **3** の核間メチル基は crown 配座の不安定化に寄与していると考えられる。



ところで、**3** は天然物の当該部分の NMR 化学シフト値を再現せず、このことは **3** が天然物の当該部分の立体配座を反映していないことを示していた。化学シフト値の異なり具合から天然物の当該部分の立体配座は boat-chair が主要配座であると推定した。このことを検証するために、より天然物の当該部分の構造に近づけた FGH 環部モデル(**5**)を合成した。合成した **5** は天然物の当該部分の化学シフト値をよく再現し、NMR のスピ結合定数を用いた立体配座解析の結果、先の予測どおり当該部分の立体配座は boat-chair が主要配座であった。

シガトキシンの HIJ 環部モデル

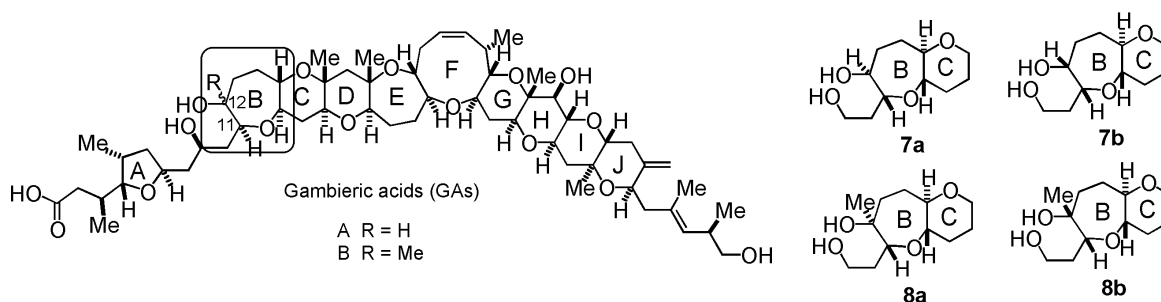
2000年、名古屋大学の磯部らは、シガトキシンの HIJ 環部モデル **6** の合成と立体配座解析を報告した。この化合物は対称な化合物であるにも拘わらず ^{13}C NMR において 14 本のシグナルを与えた。彼らは、このことを互いにエナンチオマーの関係にある 2 つの boat-chair 配座の交換速度が室温でも NMR のタイムスケールで十分遅いためであると説明している。本申請者はブレバトキシシン A の (F')GH 環部モデル **3** の動的 NMR 解析の結果から本報告に疑問を持ち、この報告とは別ルートで同モデル化合物の合成を行った。



今回合成したシガトキシンの HIJ 環部モデル **6** は、 ^{13}C NMR において当初の予想通り、その対称性に応じた 8 本のシグナルを与えた。このことから磯部らにより合成された **6** の構造の再検討の必要性が生じた。また、水素間のスピン結合定数を用いた立体配座解析により、I 環部の立体配座は **4** 同様、crown が主要配座であることが明らかとなった。

ガンビエル酸の BC 環部モデル

ガンビエル酸 A、B の C12 位の立体配置はそれぞれスピン結合定数が 5 Hz であることと、12 位メチル基と 11 位水素の間に NOE が観測されないという消極的根拠により 11,12-シス、11,12-トランスであると報告された。しかしながら、この立体配置決定には曖昧さが残るため、この問題に決着を付けるべく、それぞれの構造候補であるガンビエル酸 A、B の BC 環部モデル **7a**、**7b**、**8a**、**8b** の合成を行った。



合成した部分構造モデルとガンビエル酸の当該部分の NMR 化学シフトの比較によりガンビエル酸 A、B とも 11,12-トランス体が天然物の構造であることが示された。