

## Synthetic Studies of Amphidinol 3

若宮, 佑真

<https://doi.org/10.15017/4059996>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (理学) , 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :



氏 名	若宮 佑真			
論 文 名	Synthetic Studies of Amphidinol 3 (アンフィジノール 3 の合成研究)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教 授	大石 徹
	副 査	九州大学	教 授	徳永 信
	副 査	九州大学	教 授	桑野 良一
	副 査	九州大学	教 授	松森 信明

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アンフィジノール 3(AM3)は、渦鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* が生産する海洋性天然物であり、強力な抗真菌活性と溶血活性を有する。その詳細な作用機序は未解明であるが、AM3 は真菌の細胞膜に直接作用すると推定されており、耐性菌の出現しにくい新奇抗真菌剤のリード化合物として期待されている。AM3 の絶対配置は、天然物に対する NMR 解析を駆使して 1999 年に決定されたが、数多くの不斉炭素が鎖状部分に存在するため、立体化学の決定が極めて困難な化合物であった。本研究者の所属研究室では、化学合成による AM3 の構造確認を行っており、これまでに C2 位および C51 位の絶対配置が提出構造と逆であることを明らかにした。さらに C38–C39 位の相対配置についても構造確認を行う必要性が指摘されていた。また、AM3 は二つのテトラヒドロピラン環を中心に長い直鎖のポリオール部分とポリエン部分を併せ持つ特徴的な構造を有しており、世界中の著名な有機合成化学者によって合成研究が行われてきた。しかし、AM3 の巨大かつ複雑な構造に起因する合成の困難さゆえに、その全合成は未だに達成されていない。本研究者は、AM3 の正しい構造を解明するために、AM3 の部分構造の合成、ならびに世界初の全合成を達成することを研究目的とした。さらに、全合成の過程で生じた合成中間体を活用し、ポリオール部分および、AB 環部分に関する構造活性相関研究を行った。以下にその詳細を述べる。

AM3 の C38–C39 位の相対配置を確認するため、C31–C67 位に相当する部分構造と、C32–C38 位の絶対配置が逆のジアステレオマーの合成を行った。アルデヒドとアルケニルリチウムのカップリングを利用して A 環フラグメント (C31–C42 位) と B 環フラグメント (C43–C52 位) を連結した後、Julia–Kocienski オレフィン化によってポリエン部分 (C53–C67 位) を導入することで合成した。合成した部分構造と天然物の NMR データを比較した結果、両化合物において天然物との有意な差が観測され、正確な構造確認が行えなかった。そこで、天然物の分解物を比較対象として用いることにした。すなわち、AM3 に対して過ヨウ素酸分解、還元、続く MTPA エステル化を行い、C33–C50 位部分に対応する分解誘導体を調製した。そして、天然物の分解物と同じ平面構造を持つ二つの標品、(38*R*, 39*R*) 体および (38*S*, 39*R*) 体をそれぞれ調製し、NMR データの比較を行った結果、(38*S*, 39*R*) 体の標品と天然物の分解物のデータが一致した。従って AM3 の C32–C38 位の絶対配置が提出構造と逆であることが明らかになった。また、これにより、AM3 が同一分子内に A 環と B 環で互いにエナンチオメリックな部分構造を有する珍しい化合物であることが明らかになった。

AM3 の全絶対配置の最終的な構造確認のため、改定した構造に基づいた AM3 の全合成研究を行った。AM3 をポリエン部分、ポリエン部分、AB 環部分の三つの大きなセグメントに分割して合成

し、これらのセグメントを最終段階において鈴木-宮浦カップリングと Julia-Kocienski オレフィン化によって順次連結させる高度に収束的な合成戦略を計画した。C1-C29 位に相当するポリオール部分（分子量 1844）および C30-C52 位に相当する AB 環部分（分子量 1747）の巨大フラグメント同士の鈴木宮浦カップリング反応は多くの困難を伴った。しかし、モデル化合物を用いた条件検討の結果、塩基として用いる炭酸セシウムの濃度が重要であることを見出し、濃度を 3 M から 1 M に変更することで、77%の収率でカップリング成績体を得ることに成功した。得られたカップリング成績体をアルデヒドへと誘導した後、ポリエンスルホンとの Julia-Kocienski オレフィン化反応を検討した。種々の検討の結果、THF/HMPA = 4:1 の混合溶媒を用いることで、高収率、高立体選択的に目的物を得ることに成功した。最後に HF·Py を用いて全ての保護基の除去を行うことで、AM3 の世界初の全合成を達成した。合成品と天然物の各種データは良く一致し、改定した構造が正しいことを証明できた。

今回開発した AM3 の全合成法は、3 つのフラグメントから僅か 5 段階で AM3 の全構造の合成が可能であり、また、連結するフラグメントを変更するだけで種々の人工類縁体を容易に合成可能であることから、構造活性相関研究への応用も期待される。近年、天然物の生物活性を維持しつつ、その構造を簡略化した人工アナログ分子の創製が報告されている。そこで、AM3 の抗真菌活性を維持した簡略化アナログ分子の創製を行うことにした。ポリオール部分が短い人工アナログ分子として、全てのアンフィジノール類縁体に共通な部分構造を有する C21-C67 アナログ分子を設計した。C21-C67 アナログ分子は、全合成と同様の手法により合成した。合成した人工アナログ分子の抗真菌活性試験を、*Aspergillus niger* に対するペーパーディスク法によって行った。その結果、ポリオール部分を一部省略した C21-C67 アナログの MIC は 20  $\mu\text{g}/\text{disk}$  であり、天然物の MIC 値 8  $\mu\text{g}/\text{disk}$  に匹敵する強い抗真菌活性を有することが明らかになった。この結果は、AM3 の人工類縁体が天然物と同等の抗真菌活性を示した初めての例である。一方で、分子長がさらに短い C31-C67 アナログは一切活性を示さなかったことから、類縁体の間で共通部分の構造が AM3 の抗真菌活性に重要な役割を持つことが示唆された。AM3 は生体膜に作用して分子複合体を形成し、膜透過性を上げることで抗真菌活性を発現すると考えられている。また、ポリオール部分が生体膜を貫通する樽板モデル、およびポリオール部分が生体膜表面と相互作用するトロイダルモデルの二つの可能性が考えられている。天然物と同等の抗真菌活性を C21-C67 アナログ分子は、ポリオール部分が短く、生体膜を貫通することが困難であるため、短縮化アナログ分子の抗真菌活性はトロイダルモデルによって説明されることが明らかになった。

以上の結果、アンフィジノール 3 の正しい絶対配置を明らかにし、世界初の全合成、および天然物と同等な抗真菌活性を有するアナログ分子の設計と合成に成功した。本研究の結果は、天然物化学および有機合成化学の研究分野において大きなインパクトを与える優れた業績である。よって、本研究者は博士（理学）の学位を受ける資格があるものと認める。