

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24750092

研究課題名(和文) 抗真菌物質アンフィジノール3の構造/配座/機能解明に向けた合成化学的アプローチ

研究課題名(英文) Synthetic approaches for the elucidation of structure, conformation and functions of an antifungal natural product amphidinol 3

研究代表者

海老根 真琴 (Ebine, Makoto)

九州大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70545574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：海洋渦鞭毛藻が生産する膜作用型抗真菌化合物アンフィジノール3に着目し、その立体構造確認を目指して合成研究を行った。これまでに鎖状ポリヒドロキシ部分、環状エーテル部分、および鎖状ポリエン部分の合成を完了し、今後はそれらを連結して全合成を行う予定である。また、環状エーテル部分と鎖状ポリエン部分を連結した化合物の¹H NMR化学シフトを天然物の当該部分と比較したところ、完全には一致しなかった。これは、鎖状ポリヒドロキシ部分が欠落したことで分子全体の立体構造が変化したか、もしくは、環状エーテル部付近の立体構造が一部正しく決定されなかった可能性を示唆する結果である。

研究成果の概要(英文)：We carried out the synthetic studies on amphidinol 3, an antifungal polyene-polyol compound isolated from marine dinoflagellate amphidinium klebsii. Although many researchers have been concentrated on the synthetic studies of amphidinol 3, total synthesis of amphidinol 3 has not yet been achieved.

We synthesized the C43-C67 part of amphidinol 3 and its C51 diastereomer. Through the comparison of their ¹H and ¹³C NMR spectra with those of natural amphidinol 3, we concluded the stereochemistry at C51 should be revised.

We also established the synthetic route for the three requisite parts, i.e., polyhydroxy part (C1-C29), bis-THP part (C30-C52), and polyene part (C53-C67). We are now trying to unite these parts to complete the total synthesis of the proposed structure of amphidinol 3.

研究分野：有機合成化学、天然物化学

キーワード：アンフィジノール3 合成研究 構造確認 ポリエン ポリオール系抗真菌剤

1. 研究開始当初の背景

自然界には多種多様な生物活性を持つ有機化合物が存在し、その多くは動植物の二次代謝産物である。海洋の渦鞭毛藻も様々な生物活性物質を生産することが知られており、古くから研究の対象となって来た。

アンフィジノール類は、海洋渦鞭毛藻 *Amphidinium klebsii* から単離された抗真菌活性物質である。これまでに 20 種近くの類縁体が単離・構造決定されているが、中でもアンフィジノール 3 (AM3、図 1) は最も強力な生物活性を示し、また絶対立体配置が決定されている唯一の同族体であった。

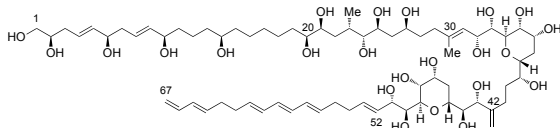


図 1. アンフィジノール 3 の構造

このような背景から AM3 の作用機構に興味を持たれ、天然物を用いた精力的な研究が展開されていた。しかしながら、一方で、AM3 のように鎖状部分に多くの不斉中心を有する非結晶性の巨大化合物の全絶対立体配置は困難だと言われる。その上、希少な天然物を用いた解析のみで一義的に決定することは難しく、合成化学的手法によってその立体配置を確認する必要性が高まった。そこで著者らのグループでは、AM3 の C2 位および C6 位に関する 4 種のジアステレオマー (C1-C14 部分に相当) を合成し天然物と比較するという方法で、C2 位の立体化学が提出構造とは逆であることを明らかにしてきた¹⁾。また、AM3 に含まれる 2 つのテトラヒドロピラン (THP) 環の前駆体となる共通中間体 (図 2) の合成法も確立していた²⁾。

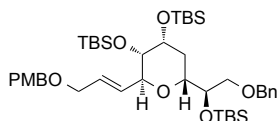


図 2. THP 共通中間体

なお、世界各国の研究者により活発な合成研究が展開されているが、全合成の報告はなく、合成フラグメントを用いた立体配座解析に関する報告も皆無であった。

<引用文献>

① Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N.; Murata, M. *Organic Letters*, **2008**, *10*, 5203-5206.

② Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *Journal of Organic Chemistry*, **2009**, *74*, 8810-8813.

2. 研究の目的

本研究は、全合成による AM3 の全立体配置の確認を目的とした。また、全合成研究の過程で生じる部分構造を適宜脱保護し、天然物

と比較することで立体化学に関する情報の集積を行うことにした。

3. 研究の方法

(1) まず、天然物を用いた構造決定時に不確定要素を含んでいた C51 位の立体化学を確認するために、AM3 の C43-C67 部分およびその C51 位ジアステレオマーを合成し、天然物との比較を行った。

(2) 次に、AM3 の全合成研究を行った。C1-C29 位に相当する鎖状ポリヒドロキシ部分 **A**、C30-C52 位に相当し 2 個のテトラヒドロピラン (THP) 環から成る分子中央部 **B**、C53-C67 位に相当するポリエン部分 **C** という 3 つの大きなフラグメント (図 3) を収束的に合成したのち、それらを連結することで AM3 を全合成する計画を立てた。

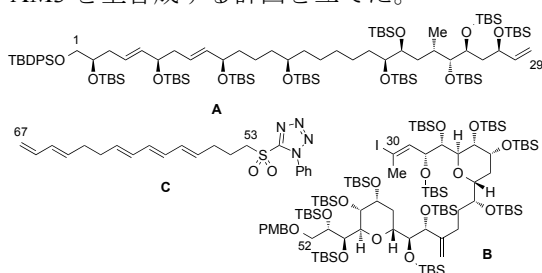


図 3. 全合成に必要な 3 つのフラグメント

① C1-C29 部分 **A** は C1-C20 部分と C21-C29 部分をそれぞれ立体選択的に合成し、連結後 C20-C21 部分を不斉ジヒドロキシ化に付すことで合成することにした。C1-C20 部分は速度論的光学分割、野依不斉水素移動反応による立体選択的還元等で合成することにした。

② C30-C52 部分 **B** は、2 つの THP 環上の置換基およびその立体化学が同一であるため、図 2 の THP 共通中間体から C31-C42 部分および C43-C52 部分へと誘導し、両者の連結を行うことで合成することにした。

③ C53-C67 部分 **C** は、既に他のグループによりいくつか合成法が報告されていたが、より短段階かつフレキシブルな合成経路の確立を目指し、Linchpin strategy を適用した新たな方法論での合成を試みることにした。

(3) 主要合成中間体 **B** と **C** の連結反応の検討と最終的な脱保護条件の確認、さらには THP 環周辺の立体化学を総合的に確認することを目指し、主要合成中間体 **B** と **C** から C31-C67 部分 (図 4) を合成することにした。

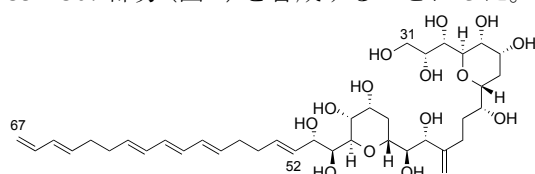


図 4. AM3 の C31-C67 部分の構造

4. 研究成果

(1) C43-C67 部分の合成と C51 位構造改訂
C51 位の立体化学を確認するため、図 5 に示す 2 種の化合物を合成した。

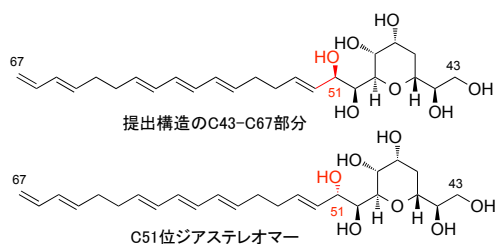


図 5. C51 位の立体化学を確認するために合成した化合物

両者のポリエン部分は同じ構造であるため、C43-C52 部分に相当するアルデヒドをそれぞれ合成し、ポリエン部である C53-C67 フラグメントと連結することで効率的に合成した。実際に合成し ^1H および ^{13}C NMR を比較したところ、 ^1H NMR ではほとんど差が見られなかったが、 ^{13}C NMR を比較することで有意な差が見られ、C51 位ジアステレオマーが天然物のデータを再現した。そのため、C51 位の立体化学は提出構造と逆であると結論づけた (主な発表論文②)。

(2) 全合成に向けたフラグメント合成

① C1-C29 部分 A の合成

C1-C20 部分は、1,5-ジオール構造が連続しているため、4-6 炭素から成る 4 つのユニットを連結して合成した (図 6)。C21-C29 部分は市販の光学活性な原料から分子内オキサマイケル反応や不斉クロチル化等を行い、立体選択的に合成した。その後 C1-C20 部分と C21-C29 部分を Julia-Kocienski 反応で連結し、生じた 2 重結合部分の位置および立体選択的不斉ジヒドロキシ化によりフラグメント A の合成を達成した。(発表論文①)

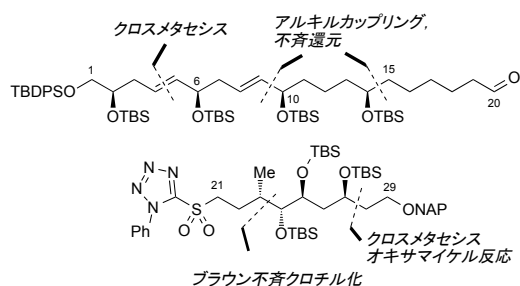


図 6. C1-C29 部分の合成に用いた C1-C20 および C21-C29 フラグメント

② C30-C52 部分 B の合成

C30-C52 部分は、まず発表論文②の手法を元に 2 つの THP 環を立体選択的に合成した (図 7)。図 2 に示した共通中間体から 11 工程で C31-C42 部分を、10 工程で C43-C52 部分をそれぞれ合成することができた。

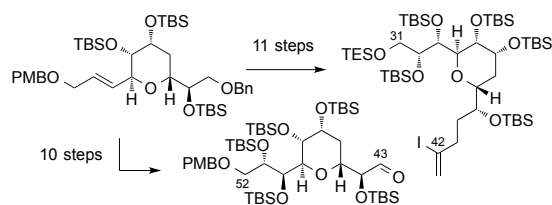


図 7. 2 つの THP フラグメントの合成

合成した両 THP フラグメントの連結は、実際に実験してみると当初想定していた以上に困難であった。C41-C42 位間および C42-C43 間での連結反応を種々検討した結果、C42-C43 位間におけるアルキルカップリングによってようやく目的物を得ることができた。しかしその収率および立体選択性は満足できるレベルまで到達しておらず、今後検討すべき課題の一つとなっている。得られた化合物は、その後 6 工程の変換を経て全合成に必要な化合物 (図 3, B) へと誘導できることを確認した。(学会発表済)

③ C53-C67 部分 C の合成

化合物 C は図 5 に示した C43-C67 部分の合成時に既存の方法を組み合わせることで合成を行っていたが、今回、多様なポリエン類縁体の創出も視野に入れた、より短段階で収束的な新規合成法の開拓を行った。種々検討した結果、図 8 に示す反応を用いることで、市販の化合物から 7 工程で合成できることが分かった。(学会発表済、論文準備中)

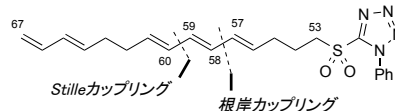


図 8. ポリエン部分の新たな合成法

(3) C31-C67 部分の合成

化合物 B の合成中間体から数工程で図 9 に示すアルデヒドを合成し、化合物 C との連結を行った。

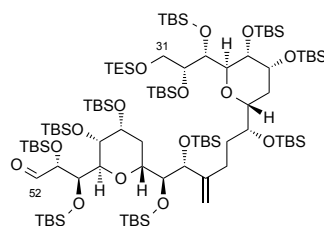


図 9. C31-C67 部分合成のための C31-C52 フラグメント

両者を Julia-Kocienski オレフィン化で連結し、すべての保護基を除去して図 4 に示す構造式の合成を完了した。その ^1H NMR データは天然物と完全には一致しなかったが、ポリオール部分 (C1-C30 部分) の欠落が分子全体の配座に影響を与えている可能性もあり、今後全合成を行って精査する予定である。(学会発表済)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

① Takeshi Tsuruda, Makoto Ebine, Aya Umeda, and Tohru Oishi, Stereoselective Synthesis of the C1-C29 Part of Amphidinol 3, *Journal of Organic Chemistry*, **2015**, *80*, 859-871. 査読有
DOI: 10.1021/jo502322m

② Makoto Ebine, Mitsunori Kanemoto, Yoshiyuki Manabe, Yosuke Konno, Ken Sakai, Nobuaki Matsumori, Michio Murata, Tohru Oishi, Synthesis and Structure Revision of the C43-C67 Part of Amphidinol 3, *Organic Letters*, **2013**, *15*, 2846-2849. 査読有
DOI: 10.1021/ol401176a

③ Yoshiyuki Manabe, Makoto Ebine, Nobuaki Matsumori, Michio Murata, and Tohru Oishi, Confirmation of the Absolute Configuration at C45 of Amphidinol 3, *Journal of Natural Products*, **2012**, *75*, 2003-2006. 査読有
DOI: 10.1021/np300604w

[学会発表] (計 9 件)

① 海老根真琴・鶴田丈士・梅田 綾・高田悠里・大石 徹, アンフィジノール3の全合成研究, 第105回有機合成シンポジウム, 2014年6月10日, 東京工業大学大岡山キャンパス (東京都目黒区)

② 海老根真琴・梅田 綾・大石 徹, アンフィジノール3の短縮類縁体の設計と合成, 日本化学会第94春季年会, 2014年3月28日, 名古屋大学東山キャンパス (愛知県名古屋市)

③ Makoto Ebine, Aya Umeda, Takeshi Tsuruda, Yuri Takada, Tohru Oishi, Studies toward Total Synthesis of Amphidinol 3, The 3rd International Conference on the MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis "Synergy of Theory and Molecular Transformation", 2014年1月10日, 九州大学西新プラザ (福岡県福岡市)

④ Makoto Ebine, Nobuaki Matsumori, Michio Murata, Tohru Oishi, Synthesis of the C31-C67 Part of Amphidinol 3, 14th Tetrahedron Symposium, 2013年6月25日, ウィーン (オーストリア)

⑤ Makoto Ebine, Tohru Oishi, Synthesis of the C31-C67 Part of an Antifungal Marine Natural Product Amphidinol 3, The 23rd French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2013年5月13日, ANAクラウンプラザホテル長崎グラバーヒル (長崎県長崎市)

⑥ 海老根真琴・松森信明・村田道雄・大石 徹, アンフィジノール3のC31-C67部分の合成, 日本化学会第93春季年会, 2013年3月23日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (滋賀県草津市)

⑦ 海老根真琴・大石 徹, アンフィジノール3の全合成研究, 平成24年度ERATO村田脂質活性構造プロジェクト研究報告会, 2013年3月18日, 大阪大学吹田キャンパス (大阪府吹田市)

⑧ Makoto Ebine, Aya Umeda, Takeshi Tsuruda, Tohru Oishi, Studies toward Total Synthesis of Amphidinol 3, The 2nd International Conference on MEXT Project of Integrated Research on Chemical Synthesis "Molecular Functions in Complex Systems", 2012年12月11日, 名古屋大学東山キャンパス (愛知県名古屋市)

⑨ Makoto Ebine, Aya Umeda, Takeshi Tsuruda, Yoshiyuki Manabe, Nobuaki Matsumori, Michio Murata, Tohru Oishi, Studies toward Total Synthesis of Amphidinol 3, IKCOC-12, 2012年11月13日, リーガロイヤルホテル京都 (京都府京都市)

[その他]

ホームページ等

(1) 九州大学研究者情報

<http://hyoka.ofc.kyushu-u.ac.jp/search/details/K004387/index.html>

(2) 所属研究室のホームページ

<http://www.scc.kyushu-u.ac.jp/Seibutsuyuki/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

海老根 真琴 (EBINE, Makoto)

九州大学・大学院理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号: 70545574

(2) 連携研究者

大石 徹 (OISHI, Tohru)

九州大学・大学院理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号: 90241520

(3) 研究協力者

梅田 綾 (UMEDA, Aya)

鶴田 丈士 (TSURUDA, Takeshi)

生水 宏幸 (OMIZU, Hiroyuki)

高田 悠里 (TAKADA, Yuri)

若宮 佑真 (WAKAMIYA, Yuma)

柳井 直人 (YANAI, Naoto)