

Title	Synthetic Approach toward Structure Confirmation of Amphidinol 3
Author(s)	金本, 光徳
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/58618
rights	Reproduced with permission from Tohru Oishi, Mitsunori Kanemoto, Respati Swasono, Nobuaki Matsumori, and Michio Murata. Organic Letters, October 29, 2008 10 (22), 5203-5206. https://doi.org/10.1021/ol802168r . Copyright 2008 American Chemical Society.
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

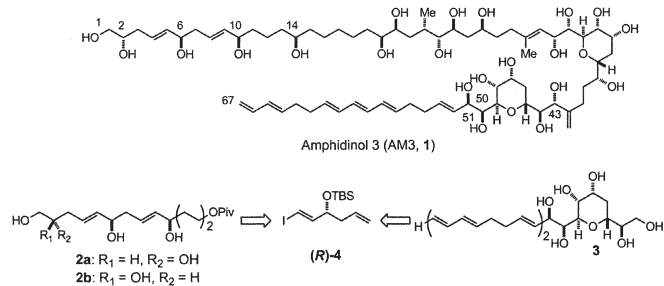
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	かねもとみつのり 徳
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 24328 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科化学専攻
学位論文名	Synthetic Approach toward Structure Confirmation of Amphidinol 3 (合成化学的アプローチによるアンフィジノール3の構造確認)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 道雄 (副査) 教授 笹井 宏明 教授 加藤 修雄 九州大学教授 大石 徹

論文内容の要旨

アンフィジノール 3 (AM3, **1**)は、渦鞭毛藻によって生産されるポリエンポリオール化合物であり、強力な抗真菌活性を示す。AM3 の構造の大部分は、JBCA 法²⁾などの NMR を用いた立体配置解析法によって決定されたが、2 位の立体配置に関しては、天然物を分解して得られた誘導体と標品の HPLC 溶出位置を比較することによって決定された。しかし、分解物が極微量であったことから合成化学的に立体配置を確認することにした。すなわち C1-C14 フラグメント **2a** およびそのジアステレオマーを化学合成し、天然物の NMR と比較することを計画した (Scheme 1)。また C50-C51 位の立体配置は JBCA 法によって決定されたが、ゴーシュとアンチの二つの回転異性体の中間の結合定数を示したため構造決定が困難であった部分である。そこでこの部分についても合成化学的に化学構造の確認を行うことにし、C43-C67 セグメント(**3**)の合成を計画した。

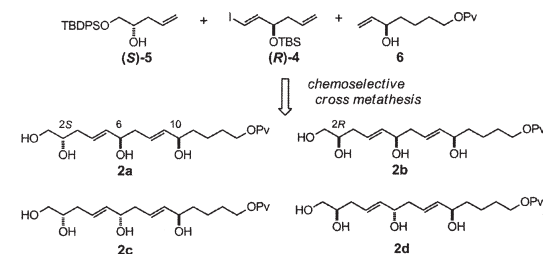


Scheme 1

1. C1-C14 部分の合成と 2 位の立体配置の確認

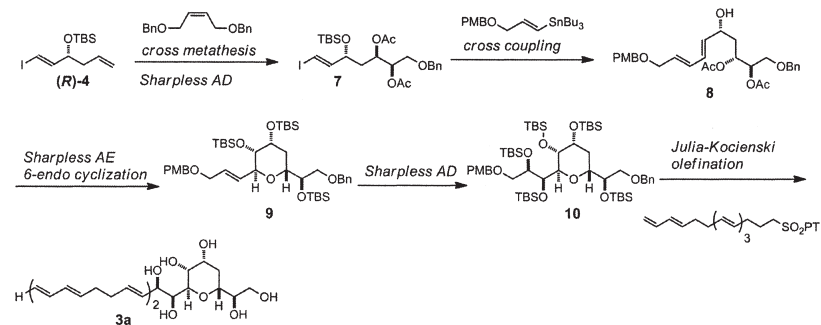
1,5-遠隔不斉が連続する部分を効率的に構築し、且つジアステレオマーを容易に作り分けることが可能な方法

論として、各ビルディングブロックをオレフィンメタセシス反応により順次連結する合成法を考案した (Scheme 2)。すなわち、ジエン(R)-**4** に対する位置選択的なクロスメタセシス反応を鍵反応として、三つのビルディングブロックを順次連結することで C1-C14 部分(**2a**)の合成に成功した。さらに絶対配置の異なるビルディングブロックを用いることで他の 3 種類のジアステレオマー(**2b-d**)を合成することに成功した。合成品と天然物の NMR スペクトルを比較したところ、2 位の絶対配置が提出構造とは逆である **2b** が最も良い一致を示した。そこで GC-MS 分析による 2 位の絶対配置の確認を行った。オレフィンメタセシス反応による天然物の分解反応を行った後、キラルカラムを用いた GC-MS 分析により分解物と標品の比較を行った結果、AM3 の 2 位の絶対配置が提出構造とは逆の R 配置であることを明らかにした³⁾。



2. C43-C67 部分の合成と 51 位の立体配置の確認

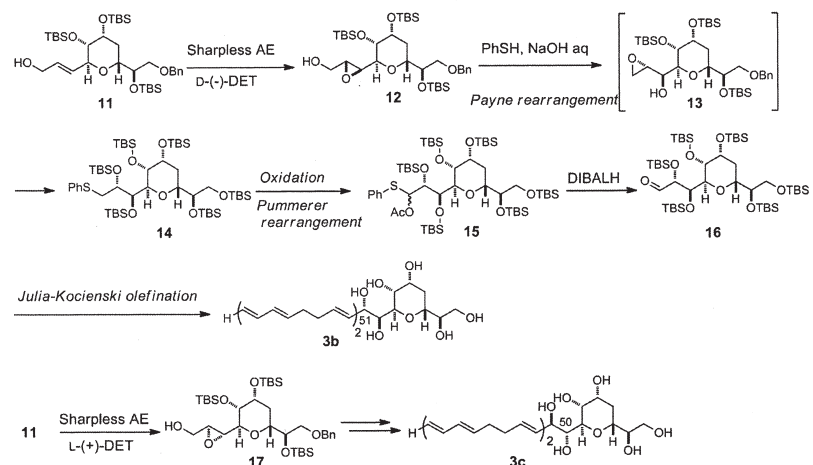
まずテトラヒドロピラン環部(**10**)の合成を行った (Scheme 3)。まず位置選択的なクロスメタセシス反応および Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応、つづくビニルスズとの Stille カップリング反応を経てアリルアルコール **8** へと導いた。次に、Sharpless 不斉エポキシ化反応、つづく 6-endo 環化反応によりテトラヒドロピラン環を構築し **9** を得たのち、Sharpless 不斉ジヒドロキシ化反応を行うことで **10** を合成することに成功した⁴⁾。さらに、Julia-Kocienski オレフィン化反応によってポリエン部を導入することで AM3 の C43-C67 部分(**3a**)の合成に成功した。



Scheme 3

次に 51-エピ体(**3b**)の合成を行った (Scheme 4)。まずアリルアルコール **11** に対する香月-Sharpless 不斉エポキシ化、つづく Payne 転位とチオフェノールの付加を経由しジオール **14** を得た。得られたスルフィド **14** をスルホキシドへと酸化後、Pummerer 転位を経由することで混合チオアセタール **15** へと導き、DIBAL 還元によってアルデヒド **16** へと変換後、Julia-Kocienski オレフィン化を経由することで **3b** の合成に成功した。また 50-エピ体(**3c**)

も、アリルアルコール **11** から同様に合成した。合成した C43-C67 部分(**3a-3c**)と天然物の ^{13}C -NMR を比較したところ、51 位の絶対配置が提出構造とは逆の **3b** が最も良い一致を示し、アンフィジノール 3 の 51 位の絶対配置が提出構造とは逆の配置であることを明らかにした。



Scheme 4

3. 結論

AM3 の C1-C14 部分セグメント(**2a**)およびそのジアステレオマー(**2b**, **2c**)と天然物の NMR スペクトル比較および天然物の分解とキラルカラムを用いた GC-MS 分析から、2 位の絶対配置が提出構造とは逆の *R* であることを明らかにした。また AM3 の C43-C67 部分(**3a**)およびそのジアステレオマー(**3b**, **3c**)と天然物の NMR スペクトルを比較した結果、51 位の絶対配置が提出構造とは逆の *S* であることを明らかにした (図 1)。

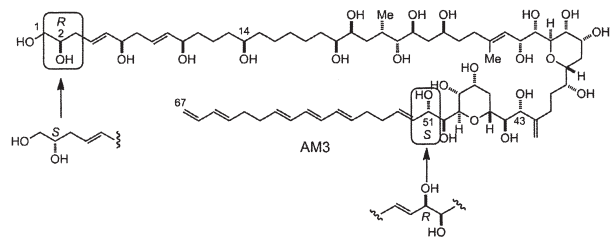


図 1. 改訂後のアンフィジノール 3 の化学構造

引用文献

- 1) a) Satake, M.; Murata, M.; Yasumoto, T.; Fujita, T.; Naoki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9859-9861; b) Murata, M.; Matsuoka, S.; Matsumori, N.; Paul, G. K.; Tachibana, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 870-871.
- 2) Matsumori, N.; Kaneno, D.; Murata, M.; Nakamura, H.; Tachibana, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 866-876.
- 3) Oishi, T.; Kanemoto, M.; Swasono, R.; Matsumori, N.; Murata, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5203-5206.
- 4) Kanemoto, M.; Murata, M.; Oishi, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8810-8813.

論文審査の結果の要旨

アンフィジノール類は、単細胞藻類の生産する生理活性物質として分離・同定された。アンフィジノールは強力な抗生物質活性を有しているが、その発現機構が既存の抗生物質と異なると考えられており、その分子メカニズムに興味を持たれているが詳細は不明である。金本君は博士課程において、主要活性成分であるアンフィジノール 3 の構造の確認と、誘導体の化学的調製を目指して、骨格部分の合成研究を推進した。

金本君は、まず天然物の部分構造に相当する化合物の効率的合成法の確立を目指した。すなわち、片側をヨウ素で保護した光学活性ジビニルアルコールを巧みにカップリングすることによって可能なジアステオマーを効率的に合成することに成功している。これらの NMR スペクトルを天然物と比較することにより、離れた位置のジアステレオマーにおいても部分合成物を正確に作り分けることで、立体配置の確認が行えることを示した。また、同様の手法を他の部位にも適応することによって、提出構造の改訂を行った。

以上の研究成果は、天然物の構造確認にとどまらず、効率的合成法の確立を通して作用機構解明に道を拓くものであり、学術的な意義も大きいといえる。以上のように、本論文は博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。