氏名・（本籍）	Park Hyeon Joo 朴　賢　珠
学位の種類	博　士（理　学）
学位記番号	理博第１５４５号
学位授与年月日	平成９年３月25日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
研究科，専攻	東北大学大学院理学研究科（博士課程）化学第二専攻
学位論文題目	Synthesis of Caryoynencins and Related Polyynes Possessing Antimicrobial Activity（ポリイン抗生物質カリオイネンシン類の合成）
論文審査委員	（主査）教　授　平　間　正　博 教　授　山　本　嘉　則，教　授　吉　藤　正　明 助教授　山　口　雅　彦

論　文　目　次

Chapter 1. Introduction

Chapter 2. Total Synthesis of Caryoynencins

2－1. Synthetic Strategy

2－2. Synthesis of Caryoynencins

Chapter 3. Synthesis and Antimicrobial Activity of Caryoynencins Analogs

3－1. Molecular Design of Analogs

3－2. Synthesis of Polyyne Analogs

3－3. ^{13}C-NMR Chemical Shifts of Polyyne Compounds

3－4. Synthesis of Optically Active Analogs

3－5. Photoisomerization of Dienepolyynes

3－6. Synthesis of Analogs Lacking Diene Unit

3－7. Antimicrobial Activity

3－8. Structure-Activity Relationships

Chapter 4. Design and Synthesis of New Antimicrobial Polyyne Compounds

4－1. Synthesis of Polyyne-Sugar Conjugates

4－2. Synthesis, Stability, and Activity of Trimethylsilyl Derivatives

Chapter 5. Conclusion

論　文　内　容　要　旨

第１章　序論

アセチレン結合が共役したポリイン化合物が植物や微生物の生産物として数多く報告されており，しば

しば抗菌活性や抗真菌活性をはじめ，強い生理活性を示す。しかし，一般に不安定で，分子構造と生物活性の関係は全く研究されていなかった。共役ポリイン化合物は光や熱で分解し，特に末端ポリイン化合物は濃縮すると重合する性質をもつ。しかし，近年 MRSA に代表される耐性菌の問題が深刻となっており，新しい分子骨格の抗菌剤の開発が強く求められるようになった。こうして，基礎応用の両面からポリイン化合物に大変興味が持たれた。カリオイネンシン 1 は1987年に筑波大のグループによって，植物病原菌より単離された抗生物質である（Figure 1)。グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し，強い抗菌活性を示すことが報告された。構造的には，共役ジエンテトライン部を有する ヒドロキシカルボン酸であり，ジエン部は主として 9E-体と 9Z-体の平衡混合物である。1 はチャレンジングな合成ターゲットであるとともに，単純な分子構造と強い抗菌活性を有し，構造と活性の関係を調べるのに適当な分子である。

本研究ではまず，カリオイネンシン 1 の全合成を行なった（第 1 章)。次に，分子構造と生理活性の関係を明らかにする目的で，アナログを設計合成し，抗菌活性を調べた（第 2 章)。また，新しい抗菌剤開発を目指した合成研究も行った（第 3 章)。

第 2 章　カリオイネンシンの全合成

カリオイネンシン 1 の全合成では，不飽和アルデヒド 2 とリチオ化したテトライン 3 のカップリング反応によって，炭素骨格構築を行なった（Scheme 1)。続いて，フッ化水素水溶液を用いてアリル転移させ，共役ジエンテトライン化合物 5 を得た。最後にシリル基の除去とエステル加水分解を一挙に行って，1 の初めての全合成を完了した。合成した 1 の NMR, UV データは天然物とよく一致した。二重結合の立体配置も天然物と同じく 9E 体と 9Z 体の混合物であった。なお，1 は濃縮すると重合するので，すべての操作は溶液中で行うことが必要である。

第 3 章　カリオイネンシンアナローグの合成と抗菌活性

1 の特異な分子構造と抗菌性の関係を明らかにするために，アナログの合成を行なった。カリオイネンシンの構造は末端テトライン部，ジエン部，二級水酸基部，およびペンタン酸部に分けることができる。それぞれの役割を明らかにするために，約10種類のアナログを設計した（Figure 2)。いずれも 1 と同様に，リチオ化したポリイン化合物を対応するアルデヒドに付加させて合成した。なお，ジエンテトライノール 6 は酵素法を利用して光学分割した。絶対配置は新 Mosher 法によって決定しポリイン化合物の ^{13}C-NMR データに関して，規則性があることを見出した。すなわち，ポリイン化合物の ^{13}C-NMR ケミカルシフトは両端の置換基の種類と，置換基からの sp 炭素の数のみによって決定されることがわかった。共役の数はケミカルシフトに全く影響しない。この経験則を利用して，ポリイン部の ^{13}C-NMR 吸収を帰属することができた。

本研究で合成したジエンとポリインが共役した化合物は，いずれもアセチレンに隣接した二重結合について，立体異性体混合物であった（Scheme 2)。この異性体を分離して異性化が室内光で引き起こされることを明らかにした。一方の二重結合に関する異性体のみが生じる理由は，化合物の熱力学的安定性で説明できる。すなわち，アセチレンは水素とほぼ同じ大きさと考えられるので，(3E, 5E)-体と(3E, 5Z)-体がほぼ同じ安定性を有し，(3Z, 5E)-体がより不安定である。従って，前二者のみが観測され，一方の二重結合のみが異性化するように見えるわけである。

カリオイネンシン 1 および以上で合成したアナログの抗菌活性を三共㈱に依頼して調べた。1 は広い種類の菌に強い活性を示し，MRSA を含む耐性菌にも効果があった。アナログの抗菌活性について，以下のことがわかった。まずペンタン酸部を取り除いた 6 は 1 とほぼ同程度の活性を示した。従って，このことからカルボン酸部は必要でない。ポリインの数を減らした 7，8 では活性が低下し，末端をシリル化し

た9は不活性であることから，末端テトライン構造が抗菌活性に必須であることになる。(±)-6，(R)-6，(S)-6の間に活性の差は認められないので，二級水酸基の立体化学は影響しないが，アセチル化体10は活性がないので，水酸基の存在は必要である。6の異性体である13はtricophyton，いわゆる水虫菌に対して極めて強い活性を示した。ところで，単純な分子構造のジエン部を取り除いた11も強い活性を示した。従って，ジエン部も活性発現に必要でないことになる。11と12，14を比較して，側鎖が長くなるとグラム陰性菌への活性が低下することがわかった。

以上の結果から，カリオイネンシン1の抗菌性発現には，末端テトライン部と水酸基が必須であり，残りのペンタン酸部，ジエン部は必要でないことが明らかになった（Figure 4）。本研究は，ポリイン抗生物質で初めて，構造活性相関を明らかにしたものである。また，ここで得た知見をもとに，テトライン部と親水性基をもつ化合物は強い抗菌活性を示すという仮説を提案した（Figure 5）。

第4章　ポリイン抗菌物質の新しいデザイン

第3章で述べた仮説をもとに，ポリヒドロキシ化合物である糖とテトライン部のコンジュゲートを合成した（Figure 6）。親水性を高めるとともに，糖類は重要な生体物質であることから，特異的な活性発現を期待した。糖アルデヒドに3を付加させる方法を用いて，化合物15と16を合成した。しかし，予想に反して 全く抗菌活性を示さなかった。単純に親水性を増しても活性は強くならない。今後，らに検討が必要である。これまで述べてきた末端ポリイン化合物は，いずれも不安定で濃縮することができない。そこで，より安定でしかも活性のある化合物を探索した結果，ポリイン部の末端をトリメチルシリル基で保護するとよいことがわかった（Figure 7）。テトライン化合物11および6をリチオ化した後，トリメチルシリル化して合成した化合物17および18は，重合せずに濃縮することができた。また，抗菌活性も11，6とほとんど変わらないことがわかった。17と18は中性水溶液中で脱シリル化を起こすことから，生理的条件下で活性な末端ポリイン化合物11，6を生じていると考えられる。以上はトリメチルシリル誘導体が ポリイン抗菌剤のための安定なプロドラッグになりうることを示している。

第5章　結論

(1) ポリイン抗生物質カリオイネンシンの初めての全合成に成功した。

(2) カリオイネンシンのアナログの合成を行い，抗菌活性を調べた結果，末端アセチレン部と二級水酸基部が必要であることがわかった。ポリイン抗生物質で初めて，構造活性相関を明らかにした。

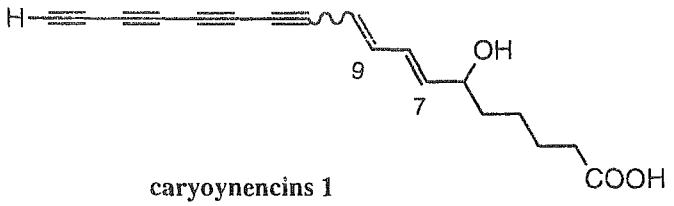
(3) ポリイン化合物質の ^{13}C-NMR ケミカルシフトに関して，規則性があることを見いだした。

(4) ジエンとポリイン部が共役した化合物の二重結合のE／Z異性化が，光で引き起こされることがわかった。一方の二重結合に関する異性体のみが観測されるのは化合物の熱力学的安定性のためと考えられる。

(5) ポリイン-糖コンジュゲートの合成を行なった。

(6) ポリイン化合物のトリメチルシリルアナログは安定に濃縮でき，かつ，抗菌活性を示した。トリメチルシリル誘導体は，生理的条件下で脱シリル化され，活性なポリインに変換されると考えられる。

Figure 1.



caryoynencins 1

Scheme 1.

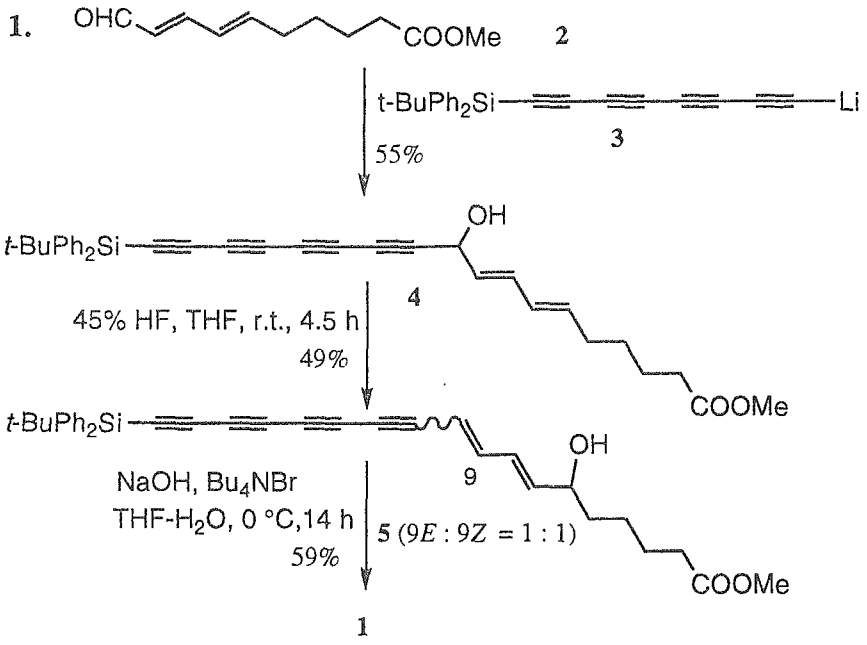
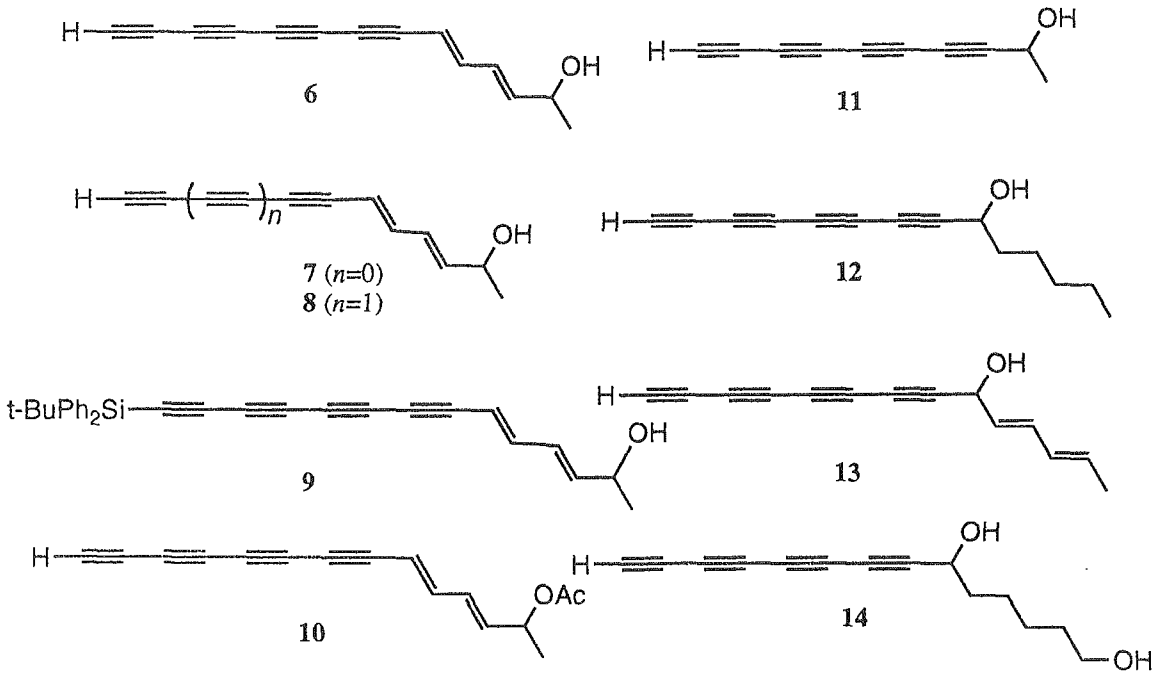


Figure 2.



Scheme 2.

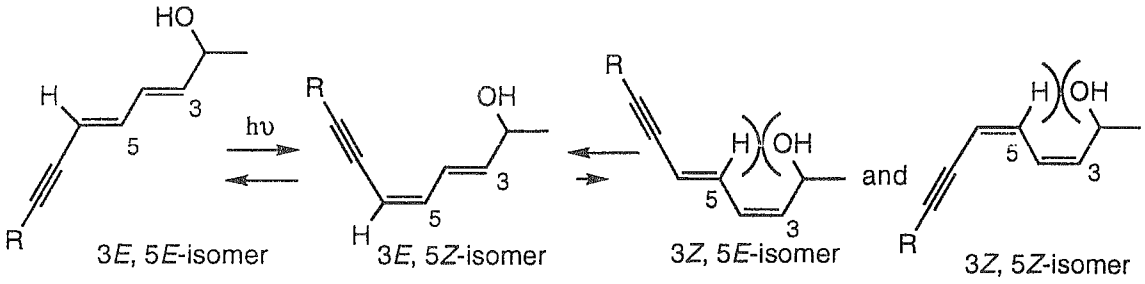


Figure 4.

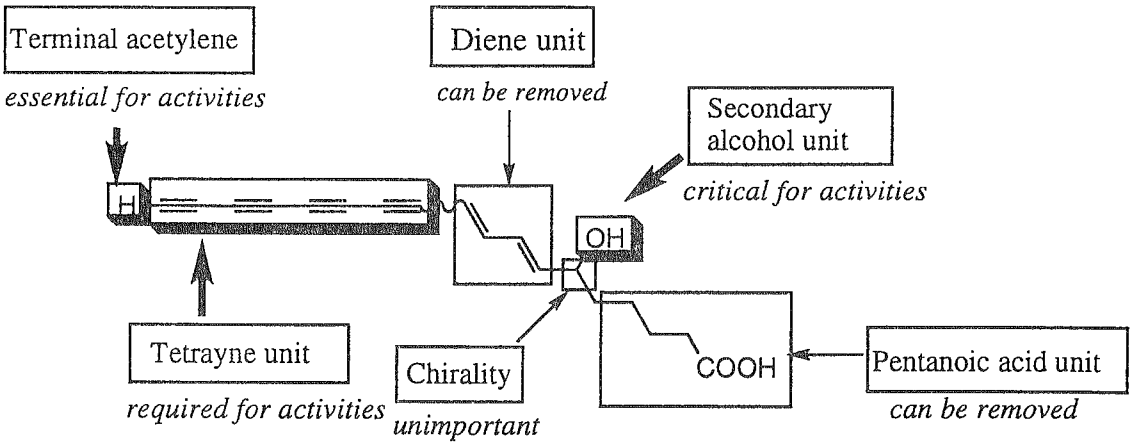


Figure 5.



Figure 6.

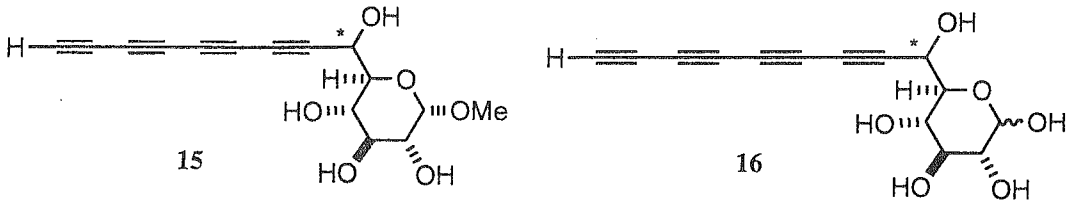
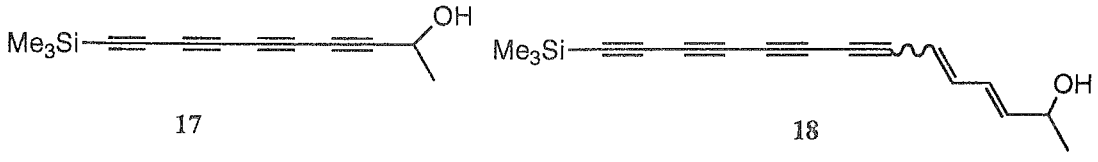


Figure 7.



論文審査の結果の要旨

近年，MRSA のような，従来の抗菌剤が全く効かない耐性菌が深刻な社会問題となっており，新しい分子骨格を有する抗菌物質の研究が強く求められている。アセチレンが共役したポリイン系天然有機化合物は，生理活性を示すことが知られていた。しかし，一般に不安定で，その詳細は全く調べられていない。朴賢珠は，1987年に我が国で単離構造決定されたポリイン抗生物質カリオイネンシンを世界で初めて全合成した。さらに，その方法論に基づいて種々の類縁物質を合成して，分子構造と活性の関係を明らかにした。

第一章では，ポリイン系抗生物質の特徴と問題点を概説した。

第二章では，リチオ化したオクタテトラインを鍵中間体としたカリオイネンシンの短段階合成法と，不安定なポリイン系化合物の取り扱い法を確立した。

第三章では，カリオイネンシンの特異な分子構造と抗菌活性の関係を明らかにした。十数種の類縁体を合理的に設計し，化学合成して，抗菌活性を検討した。その結果，カリオイネンシンの共役末端テトライン部と二級水酸基部が，活性発現に必須であることを明らかにした。さらに，ポリイン部と親水性基を併せもつ化合物には，抗菌活性が期待できるという仮説を提案した。これは，ポリイン抗生物質の構造活性相関を調べた初めての研究である。また，ポリイン類の NMR スペクトルに関する規則性や，ジエンポリイン化合物の光異性化などの新しい現象も見い出した。

第四章では，新しい抗菌剤の設計を検討した。テトラインと糖質のコンジュゲートや，ポリイン化合物のトリメチルシリル誘導体を合成した。後者は，安定性が向上し，しかも抗菌活性を発揮した。これは，安定なトリメチルシリルポリインが，プロドラッグとして機能しうることを示した重要な発見である。

以上，本研究は有機合成化学，天然物有機化学と医薬品化学の分野に画期的な貢献をするもので，著者が自立して研究活動を行うに必要な高度の研究能力と学識を有することを示している。したがって，朴賢珠提出の論文は，博士（理学）の学位論文として合格と認める。