

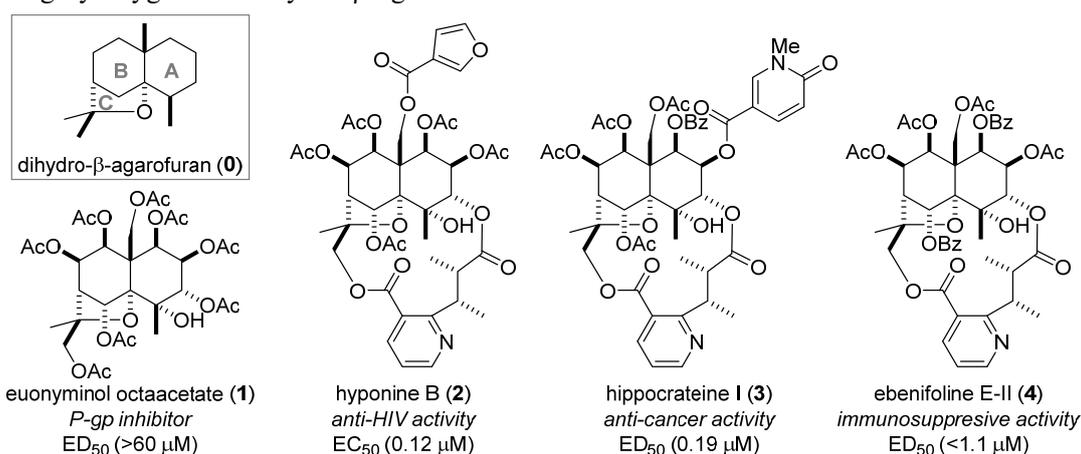
## 審査の結果の要旨

氏名 王 瀛 華

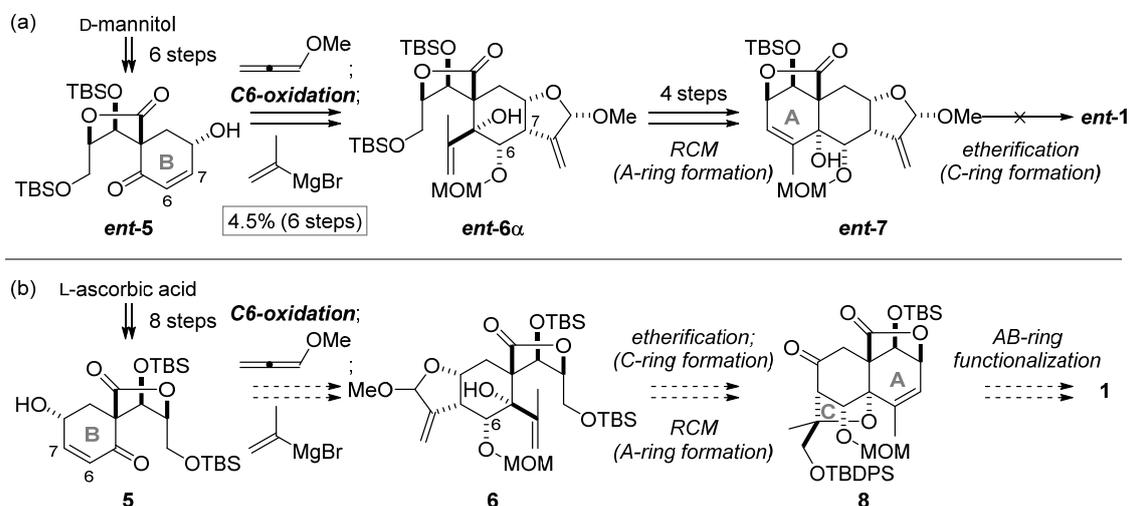
王 瀛 華は、「Asymmetric Total Synthesis of (-)-Euonyminol Octaacetate ((-)-オイオニミノールオクタアセテートの不斉全合成)」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

ジヒドロ-β-アガロフラン類は、ニシキギ科の植物から単離される天然物群であり、これまでに500種類以上が報告されている。本天然物群は、共通骨格であるアガロフラン骨格上 (Figure 1, 0) の酸素官能基の置換様式の違いによって多種多様な生物活性を示す。例えば、アガロフラン類として最も多くの酸素官能基を有するオイオニミノールオクタアセテート (1) は、P 糖タンパク質阻害活性が報告されているが、1 とアシル化様式が異なるハイポニン B (2)、ヒッポクラテイン I (3) およびエベニホリン E-II (4) は、それぞれ抗 HIV 活性、抗癌活性および免疫抑制活性を示す。1 は、トランスデカリン (AB 環) とテトラヒドロフラン環 (C 環) が特異に縮環した三環性骨格上に 4 個の四置換炭素を含む 11 の連続した不斉中心と 10 個の酸素官能基が密集している。そのため、有機合成化学的に極めて挑戦的な化合物である。王は、高酸化度アガロフラン類の網羅的合成法の確立を目指し、1 を標的化合物とした合成研究を遂行し、1 の不斉全合成を達成した。

Figure 1. Highly oxygenated dihydro-β-agarofurans.



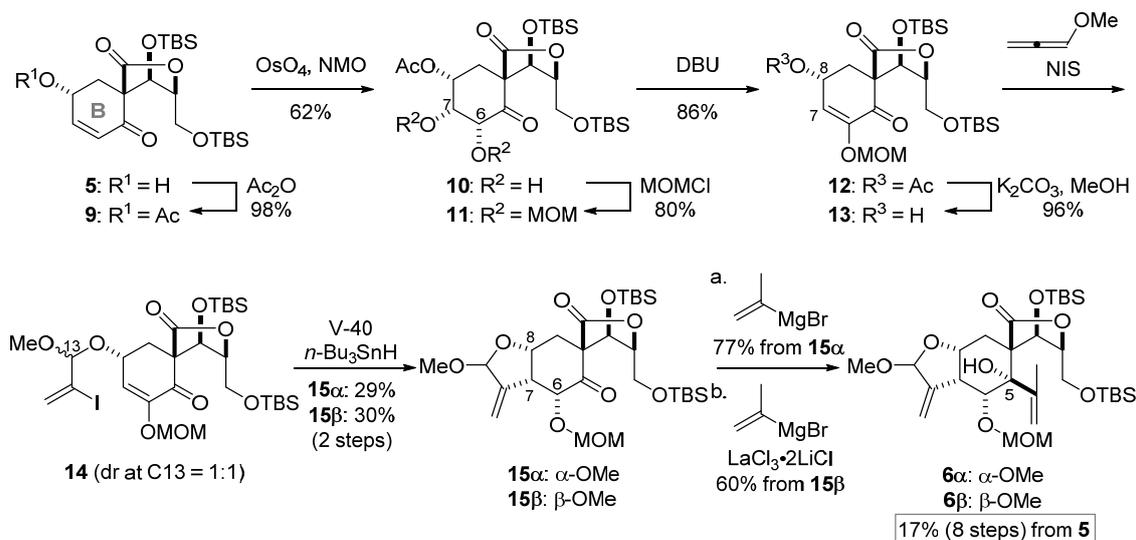
Scheme 1. (a) Previous synthetic study of *ent-1*. (b) Revised synthetic plan for 1.



王は本学修士課程において、当研究室で大量合成法が確立されていた *ent-5* から A 環を構築し、*ent-7* を導いた (Scheme 1a)。しかし本合成法は効率性において課題を抱えていたため、新たな合成計画を立案した (Scheme 1b)。まず、天然物に対応する絶対立体配置を有する **5** を合成するために、出発原料を D-マンニトールから L-アスコルビン酸に変更し、**5** を合成する。続いて、**5** から **6** までの合成経路の収率向上を図る。アガロフラン骨格構築では、C 環を先に形成する。その後、閉環メタセシスにより A 環を形成し、**8** を得る。最後に、**8** から残る AB 環の官能基化を行うことで **1** を全合成する。

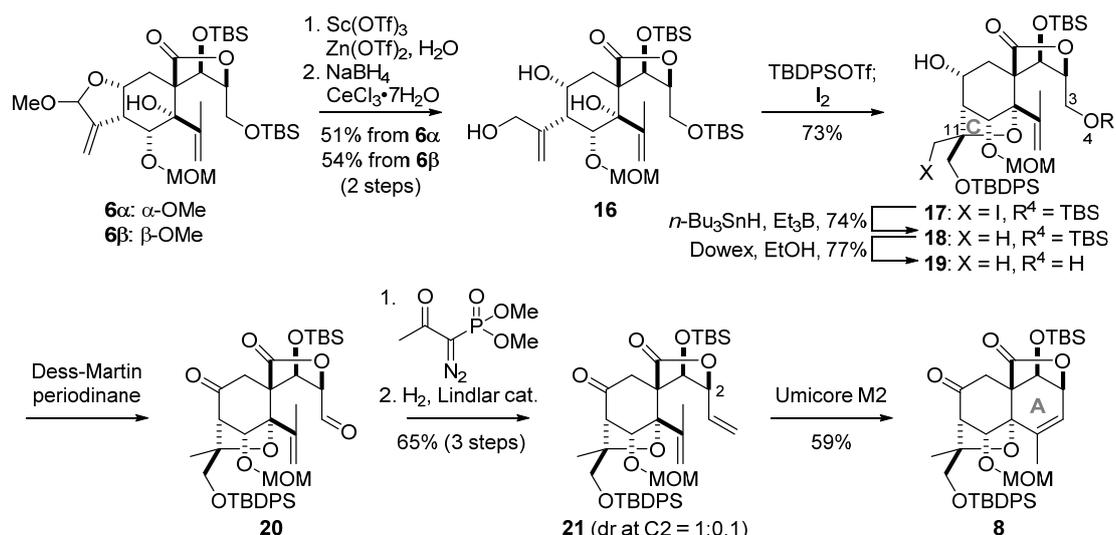
はじめに王は、**6** の合成経路を改善した (Scheme 2)。まず、エノン **5** のヒドロキシ基をアセチル保護して **9** とした後、エノンをジヒドロキシ化することでジオール **10** を得た。C6, C7 位のヒドロキシ基をそれぞれ MOM 基で保護して **11** とした後、C7 位酸素官能基の E1cB 脱離とアセチル基の除去によりエノン **13** を合成した。次に、**13** の C8 位ヒドロキシ基を足がかりとして C7 位への炭素鎖導入を行った。まず、**13** に N-ヨードスクシンイミド存在下でメトキシアレンを作用させることでビニルエーテル **14** を合成した。**14** をラジカル条件に付すと、分子内 5-*exo* ラジカル環化が進行してアセタール位に関する 2 つのジアステレオマー **15 $\alpha$**  および **15 $\beta$**  を与えた。本反応では、**14** より生じたビニルラジカルが C8 位置換基と同じ  $\alpha$  面からエノンに付加した後、生じる 5/6-*cis* 縮環構造の convex 面である  $\beta$  面から水素化が進行したと解釈できる。続くイソプロペニル基の付加による連続四置換炭素構築も、**15 $\alpha$**  および **15 $\beta$**  の 5/6-*cis* 縮環構造の convex 面から反応が進行し、**6 $\alpha$**  および **6 $\beta$**  をそれぞれ立体選択的に与えた。なお本付加反応において、**15 $\alpha$**  に対する求核反応は Grignard 試薬のみで進行した一方、**15 $\beta$**  に対しては塩化ランタン・ビス塩化リチウム錯体を添加する必要があることを見出した。以上により、**5** から **6** への変換の大幅な収率の改善に成功した。

**Scheme 2.** Installation of all carbon units necessary for the agarofuran skeleton.



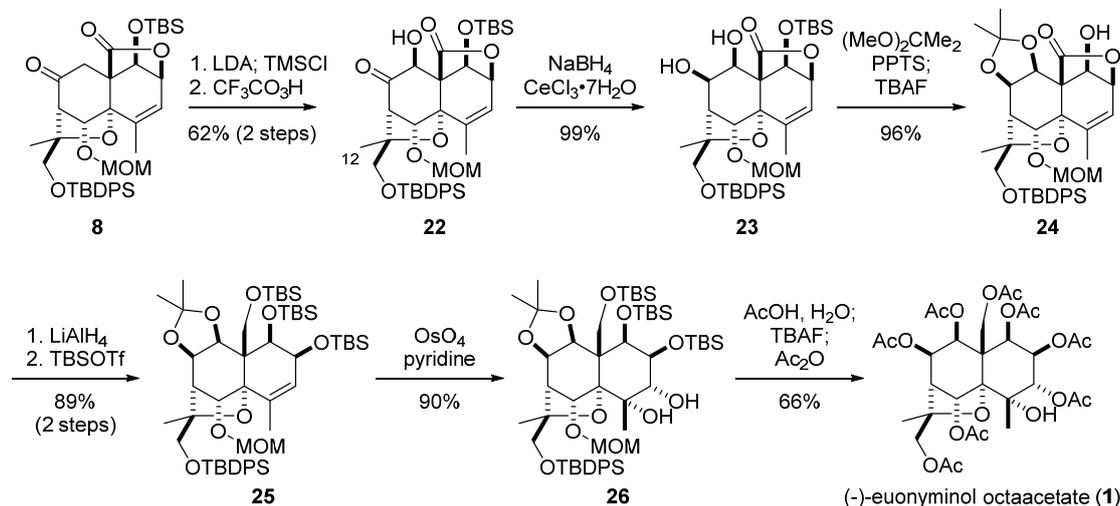
次に王は、アガロフラン骨格を構築した (Scheme 3)。まず、**6 $\alpha$**  および **6 $\beta$**  のアセタールをそれぞれ加水分解した後、生じるラクトールを還元することでトリオール **16** を合成した。**16** の第一級ヒドロキシ基のみを嵩高い TBDPS 基で選択的に保護した後、ヨウ素を作用させると所望の C11 位立体化学を有する環化体 **17** が単一のジアステレオマーとして得られた。**17** のヨウ素をラジカル条件で還元的に除去して **18** とした後、C3 位ヒドロキシ基を酸性樹脂により選択的に脱保護してジオール **19** とした。続いて、閉環メタセシスの基質であるジエン **21** の合成を行った。まず、**19** の 2 つのヒドロキシ基を同時に酸化してケトアルデヒド **20** とした。このアルデヒド部位は強塩基条件下、エノール化と続く E1cB 脱離により損壊することが分かっており、直接オレフィンへと変換することが困難であった。そこで、大平・Bestmann 試薬により **20** のアルデヒドをアルキンに変換した後、Lindlar 触媒を用いた部分水素化によりジエン **21** へ導いた。閉環メタセシスによる A 環構築は、ルテニウム錯体 Umicore M2 を用いることで進行し、アガロフラン骨格を有する **8** の合成を完了した。

**Scheme 3.** Construction of the agarofuran skeleton.



炭素骨格の構築が完了したため、全合成に向けて AB 環の立体選択的な官能基化を行った (Scheme 4)。まず、**8** から合成した TMS エノールエーテルを Rubottom 酸化すると、C12 位メチル基と逆側から酸化が進行して **22** が得られた。**22** のケトンは、セリウム試薬存在下で面選択的に還元され、**23** を与えた。続いて **23** の *cis*-ジオールのアセトニド保護と TBS 基の除去により **24** とした。立体障害が低減された **24** のラク톤を水素化リチウムアルミニウムにより還元した後、生じたトリオールを TBS 保護することで **25** を得た。**25** のジヒドロキシ化は、嵩高い TBS 基と反対側の  $\alpha$  面から進行し、ジオール **26** を単一生成物として与えた。これにより、**1** の全ての酸素官能基と不斉中心の導入を完了した。最後に **26** の保護基を酢酸及び TBAF を順次作用させることで全て除去した後、第三級以外の全てのヒドロキシ基をアセチル化することで **1** の不斉全合成を達成した。

**Scheme 4.** Total synthesis of (-)-euonyminol octaacetate (**1**).



分子の三次元構造に着目した戦略により既存の合成経路を改良した上で、アガロフラン骨格の新規不斉合成法を確立し、アガロフラン類として最も多くの酸素官能基を有する **1** の不斉全合成を達成した。本成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬科学)の学位を授与するに値するものと認めた。

## 最終試験の結果の要旨

氏名 王 瀛華

試験担当者全員は王 瀛華に対し、論文の内容およびその関連事項に関し、種々試問を行った結果、合格と判定した。