

博士論文（要約）

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)

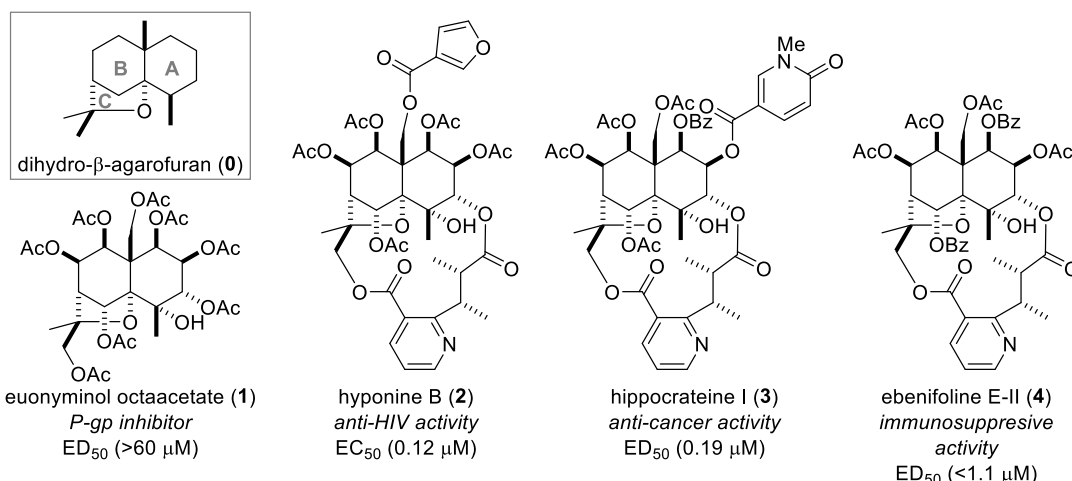
WANG Yinghua

王 瀛華

【序】

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ことが知られている。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⁾、**1** とアシル化様式が異なるハイポニン B (**2**)²⁾、ヒッポクラテイン I (**3**)³⁾ およびエベニホリン E-II (**4**)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。一方で **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り、全合成は White らによるラセミ合成⁵⁾ と Herzon らによる不斉合成⁶⁾ の2例のみである。私は、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行った結果、**1** の不斉全合成を達成した。

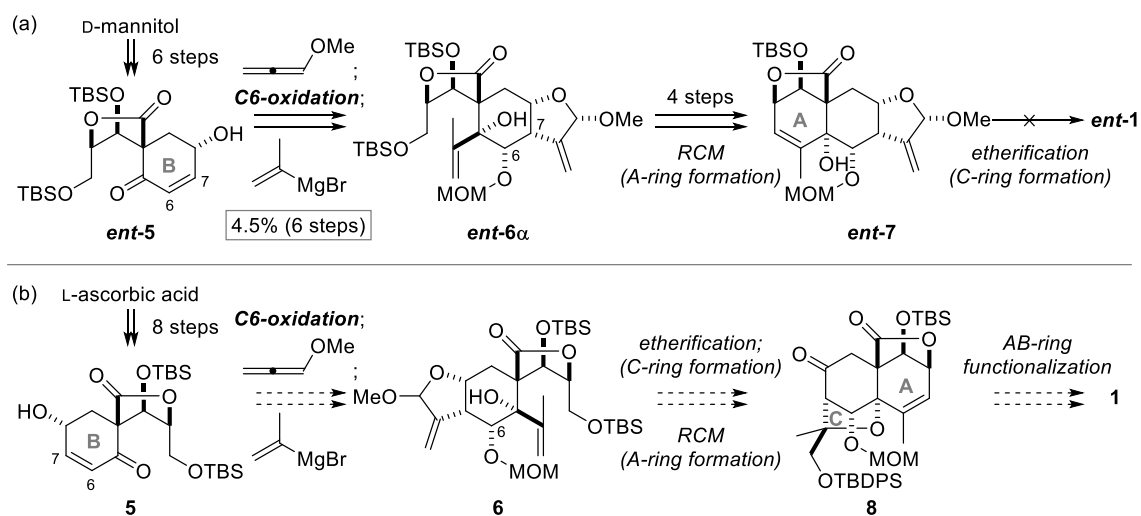
Figure 1. Highly oxygenated dihydro- β -agarofurans.



【計画】

私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*⁷⁾ から A 環を構築し、*ent-7* を導いた (Scheme 1a)。しかし本合成法は、1) 最終生成物からは標的化合物のエナンチオマーしか合成できない、2) *ent-5* から *ent-6* の6工程収率が低い、3) A 環構築後の *ent-7* からの変換が困難であり C 環を構築できない、という3つの課題を抱えていた。そこで、これらの問題をすべて解決するべく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、当研究室で開発された手法に従い **5** を合成する⁸⁾。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** を得ることとした。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。

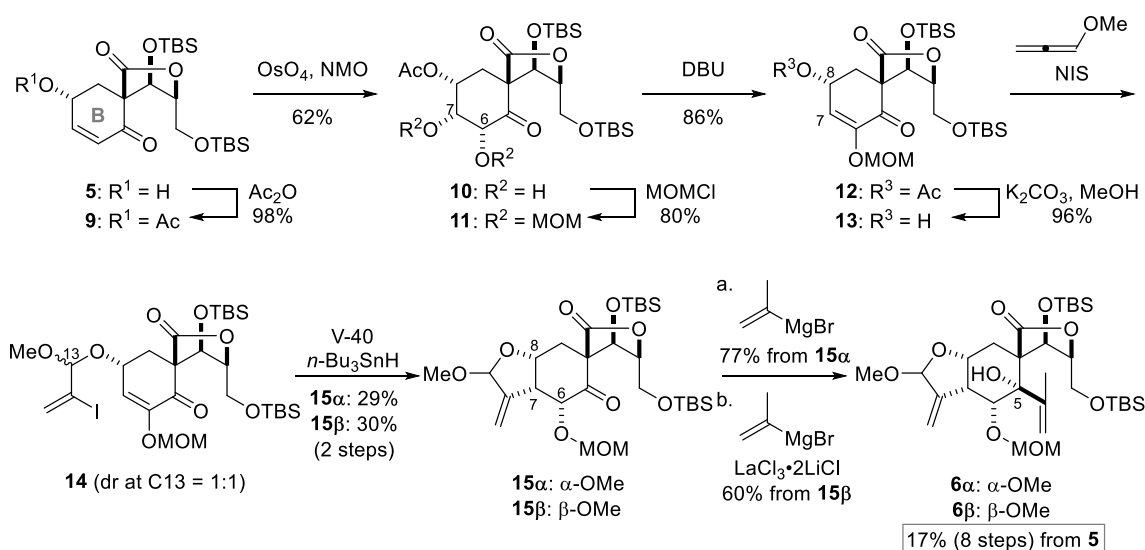
Scheme 1. (a) Previous synthetic study of *ent-1* in my master course. (b) Revised synthetic plan for **1**.



【方法・結果】

はじめに **6** の合成経路の改善に着手した (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、エノンに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ヨージド **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 **15α** および **15β** 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 α 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 β 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、**15α** および **15β** の 5/6-*cis* 縮環構造の convex 面から反応が進行し、

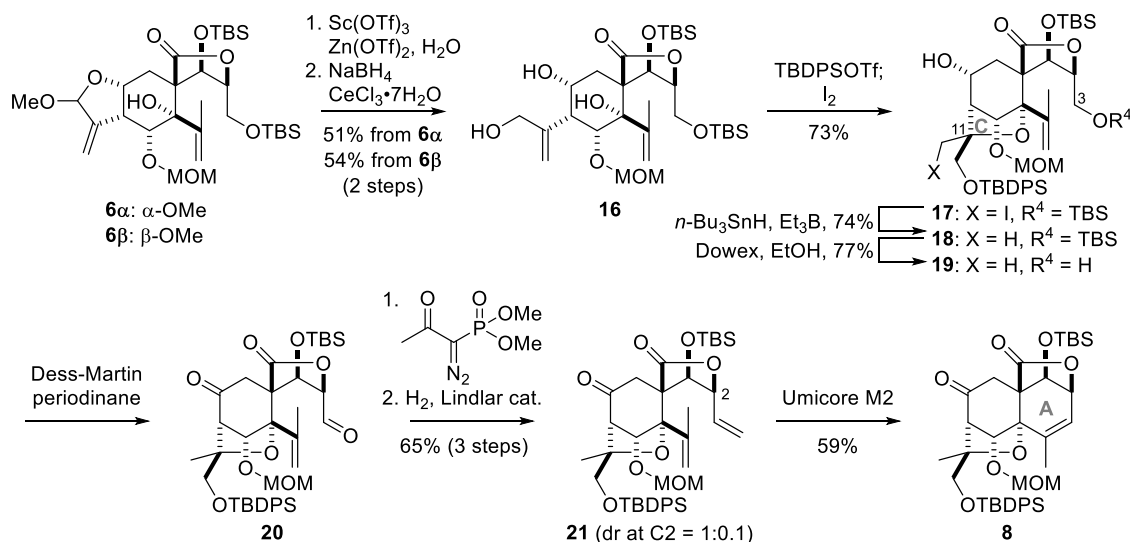
Scheme 2. Installation of all carbon units necessary for the agarofuran skeleton.



6 α および **6 β** 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 α** に対する求核反応は Grignard 試薬のみで進行した一方、**15 β** に対しては塩化ランタン・ビス塩化リチウム錯体⁹⁾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 (4.5%→17%) に成功した。

次にアガロフラン骨格の構築を行った (Scheme 3)。まず、**6 α** および **6 β** のアセタールをルイス酸として Sc(OTf)₃ と Zn(OTf)₂ を組み合わせた条件¹⁰⁾で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。続く C 環形成反応を種々検討した結果、**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。

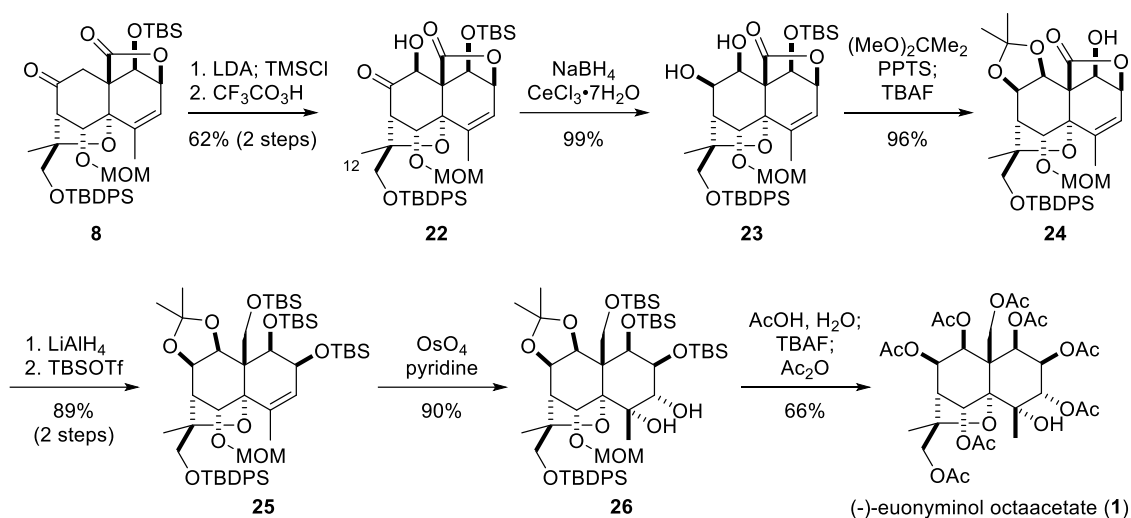
Scheme 3. Construction of the agarofuran skeleton.



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、配位性の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** のラクトン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 α 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**).



【結語】

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 (計 33 工程)。本合成経路は、不斉中心を構築する際の立体選択性が完全に制御されており、極めて効率的な合成法である。また、分子の立体構造および官能基と試薬との相互作用を活用した本合成戦略は一般性の高い手法であり、他の複雑天然物合成への応用が期待される。さらに、本合成の重要中間体である **26** は、アガロフラン骨格上のヒドロキシ基が保護基および立体的要因によりそれぞれ区別されている。したがって、**26** を共通中間体とすることで、ハイポニン **B** (**2**)やヒポクラテイン **I** (**3**)、エベニホリン **E-II** (**4**)などの多様なアガロフラン類合成への展開が可能である。

【参考文献】

- 1) Bazzocchi, I. L. et al. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 572. 2) (a) Duan, H.; Kawazoe, K.; Takaishi, Y. *Phytochemistry* **1997**, *45*, 617. (b) Duan, H.; Takaishi, Y.; Imakura, Y.; Jia, Y.; Li, D.; Cosentino, L. M.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 357. 3) Mata, R.; Calzada, F.; Díaz, E.; Toscano, R. A. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 1212. 4) Duan, H.; Takaishi, Y.; Momota, H.; Ohmoto, Y.; Taki, T.; Jia, Y.; Li, D. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 582. 5) White, J. D.; Shin, H.; Kim, T. S.; Cutshall, N. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2404. 6) Tomanik, M.; Xu, S.; Herzon, S. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 699. 7) Fujisawa, H.; Ishiyama, T.; Urabe, D.; Inoue, M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4073. 8) Fujisawa, H. Doctor Thesis, The University of Tokyo, **2018**. 9) Krasovskiy, A.; Kopp, F.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497. 10) Todoroki, H.; Iwatsu, M.; Urabe, D.; Inoue, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8835.