

「ジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類：オイオニミンとオイオニミノールオクタアセテートの  
全合成  
多様な生物活性を有する複雑天然物の完全化学合成」

1. 発表者：

王 瀛華 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 博士課程学生 (研究当時))  
永井 利也 (東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 博士課程学生)  
渡辺 樹 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 修士課程学生 (研究当時))  
萩原 浩一 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 特任助教)  
井上 将行 (東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆炭素骨格上に最も多くの酸素官能基を有するジヒドロ- $\beta$ -アガロフランであるオイオニミンとオイオニミノールオクタアセテートの不斉全合成(注 1)を達成しました。
- ◆すべてのヒドロキシ基が保護基(注 2)および立体的環境により区別された共通中間体を用いることで、2種類のジヒドロ- $\beta$ -アガロフランを合成しました。独自の戦略を用いることで、14員環ビスラクトン構造(注 3)を持つジヒドロ- $\beta$ -アガロフランであるオイオニミンの世界初の不斉全合成を達成しました。
- ◆本研究での共通中間体を用いることで、今後、多種多様なアシル基(注 4)および創薬に有用な活性を持つジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類の創出が期待されます。

3. 発表概要：

ジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類はニシキギ科の植物より単離される天然物群です。本天然物群は酸化度やアシル基の違いにより、様々な生物活性を有し、オイオニミンは強力な抗 HIV 活性、オイオニミノールオクタアセテートは P 糖タンパク質(注 5)阻害活性を示します。これらは共通の 3 環性骨格上に 11 個の連続不斉中心および 9 個の酸素官能基を有し、オイオニミンはピリジン環を含む 14 員環ビスラクトン構造を持ちます。酸素官能基が密集した骨格および 14 員環構造の構築は極めて困難であり、オイオニミンの全合成例はありません。

今回、東京大学大学院薬学系研究科の王瀛華 大学院生(研究当時)、永井利也 大学院生、渡辺樹 大学院生(研究当時)、萩原浩一 特任助教、井上将行 教授の研究グループは、炭素骨格上にすべての酸素官能基を有する 3 環性化合物を共通中間体として設計し、分子の三次元構造を利用した立体選択的な結合形成反応を精密に組み合わせた効率的合成と、今回確立した 14 員環構造構築法により、オイオニミノールオクタアセテートおよび世界初のオイオニミンの不斉全合成を実現しました。

本研究成果により、14 員環構造を有するジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類の合成を初めて実現しました。今回合成した共通中間体は、すべてのヒドロキシ基が保護基および立体的環境により区別されています。今後は本中間体を用いることで、多種多様なアシル基および生物活性を有するジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類の創出が期待されます。このような天然物合成研究は、希少天然物の未知機能の解明および天然物の構造を土台とした新規医薬品開発研究を大きく促進し、薬科学の発展に貢献できます。

3. 発表内容：

オイオニミンおよびオイオニミノールオクタアセテートはニシキギ科の植物より単離される天然物であり、ジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類に分類されます。ジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類はトランスデカリン(A B 環)(注 6)とテトラヒドロフラン環(C 環)(注 7)からなる 3 環性骨格を有し、炭素骨格上に複数の酸素官能基を有します。ジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類は酸素官能基の数やアシル基の違いにより、様々な生物活性を有することが知られています。例えば、オイオニミンは強力な抗 HIV 活性、オイオニミノールオクタアセテートは P 糖タンパク質阻害活性を有します。このように多様な生物活性を有するジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類は、新規医薬品開発のリード化合物(注 8)として注目を集めています。オイオニミンおよびオイオニミノールオクタアセテートは、11 個の連続不斉中心および 9 個の酸素官能基を有し、オイオニミノールオクタアセテートはそのうち 8 個がアセトキシ基です。また、オイオニミンは 6 個のアセチル基に加え、ピリジン環を含む 14 員環からなるビスラクトン構造を持ちます。このように、酸素官能基が密集した炭素骨格および 14 員環構造の構築は有機合成化学的に極めて困難です。したがって、オイオニミノールオクタアセテートの全合成例はわずか 2 例のみであり、オイオニミンの全合成例は存在しませんでした。

今回、本研究グループは、新たに設計した共通中間体である、炭素骨格上にすべての酸素官能基を有する 3 環性化合物を、分子の三次元構造を利用した、立体選択的な炭素炭素結合形成反応および炭素酸素結合形成反応を精密に組み合わせることで効率的に合成しました。共通中間体の保護基の除去とアセチル化または今回確立した 14 員環構造構築法により、オイオニミノールオクタアセテートおよびオイオニミンの不斉全合成を 24 工程および 29 工程で達成しました。

光学活性な出発原料を変換し、Diels-Alder 反応(注 9)により 2 つの炭素炭素結合を形成し、B 環を構築しました。ラジカル反応(注 10)で炭素鎖を導入した後、テトラヒドロフラン環である C 環はヨードエーテル化(注 11)によって形成しました。さらに、A 環を閉環メタセシス反応(注 12)により構築することで、ジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類の 3 環性骨格の構築を完了しました。その後、分子の 3 次元構造を利用した立体選択的な酸素官能基導入により、11 個の連続不斉中心および 9 個の酸素官能基を有する共通中間体を効率的に合成しました。共通中間体の保護基の除去とアセチル化により、オイオニミノールオクタアセテートの全合成を達成しました。14 員環は、多数の検討の結果、位置選択的な保護基の除去とエステル化により構築できました。14 員環上の 2 つの立体化学を、[3+2]-付加環化反応と脱硫反応を組み合わせることで構築することで、オイオニミンの世界初の不斉全合成を達成しました。

本研究成果により、共通中間体からアシル基を変更するのみで、2 つのジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類の全合成を行いました。さらに、14 員環構造を有するジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類の合成を初めて実現しました。今回合成した共通中間体は、すべてのヒドロキシ基が保護基および立体的環境により区別されています。今後は本中間体に対して、化学選択的な脱保護と、適切なアシル基の導入により、多種多様なアシル基および創薬に有用な活性を有するジヒドロ- $\beta$ -アガロフラン類の創出が期待されます。このような複雑天然物を標的とした天然物合成研究は、希少天然物の未知機能の解明および天然物の構造を土台とした新規医薬品開発研究を大きく促進し、薬科学の発展に貢献できます。

本研究は、日本学術振興会(JSPS)[科学研究補助金 基盤研究(S)(17H06110: 研究代表 井上将行)、新学術領域研究(研究領域提案型)(17H06452: 研究代表 井上将行)、研究活動スタート支援(17H06621: 研究代表 萩原浩一)、若手研究(19K16311, 21K14622: 研究代表 萩原浩一)、特別研究員奨励費(19J21057: 特別研究員 永井利也)]および卓越大学院プログラム(採択者 王瀛華)の支援を受けて実施しました。

#### 4. 発表雑誌：

雑誌名：「Journal of the American Chemical Society」（オンライン版：12月6日）

論文タイトル：Total Synthesis of Euonymine and Euonyminol Octaacetate

著者：Yinghua Wang, Toshiya Nagai, Itsuki Watanabe, Koichi Hagiwara, and Masayuki Inoue\*

DOI 番号：10.1021/jacs.1c11038

アブストラクト URL：<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.1c11038>

#### 5. 注意事項：

#### 6. 問い合わせ先：

東京大学大学院薬学系研究科 薬科学専攻

教授 井上 将行

Tel：03-5841-1354

E-mail：[inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp](mailto:inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp)

#### 7. 用語解説：

注 1) 不斉全合成：一方のみの光学異性体を化学合成することです。

注 2) 保護基：反応性の高い官能基を、その後の化学反応で反応しない不活性な官能基に変換することを保護と言ひ、保護に用いる官能基のことです。

注 3) ビスラクトン構造：分子内に-CO-O-結合をもつ環式化合物をラクトンと言ひ、同じ環内に2つ(ビス)のラクトンを持つ構造のことです。

注 4) アシル基：R-CO-の構造を持つ官能基のことです(Rは炭素官能基を表します)。

注 5) P糖タンパク質：細胞膜上に存在し、細胞毒性などを有する化学物質の細胞外排出を行うリン酸化タンパク質です。P糖タンパク質による薬物の排出は薬剤耐性の形成に寄与します。

注 6) トランスデカリン：炭素炭素結合を1つ共有している2つの6員環がトランス縮環した炭素数10からなる構造のことです。

注 7) テトラヒドロフラン環：飽和の5員環に酸素を1つ含んだ環状エーテル化合物です。

注 8) シード化合物：薬の種となりうる化合物のことです。

注 9) Diels-Alder 反応: 共役ジエンとアルケンが反応して、2つの炭素炭素結合形成反応により、6員環構造を得る反応です。

注 10) ラジカル反応：通常は電子が2個1組で軌道上に存在しますが、ラジカルは電子が軌道上に1つしかありません。このラジカルを用いた反応のことであり、反応性が高いという性質を持ちます。

注 11) ヨードエーテル化：アルケンをヨウ素で活性化し、それに対しヒドロキシ基が反応することで、エーテルを形成する反応です。

注 12) 閉環メタセシス反応：金属触媒存在下、2種類のオレフィンの結合の組み換えが起こり、新たな環構造が構築される反応です。

## 8. 添付資料：

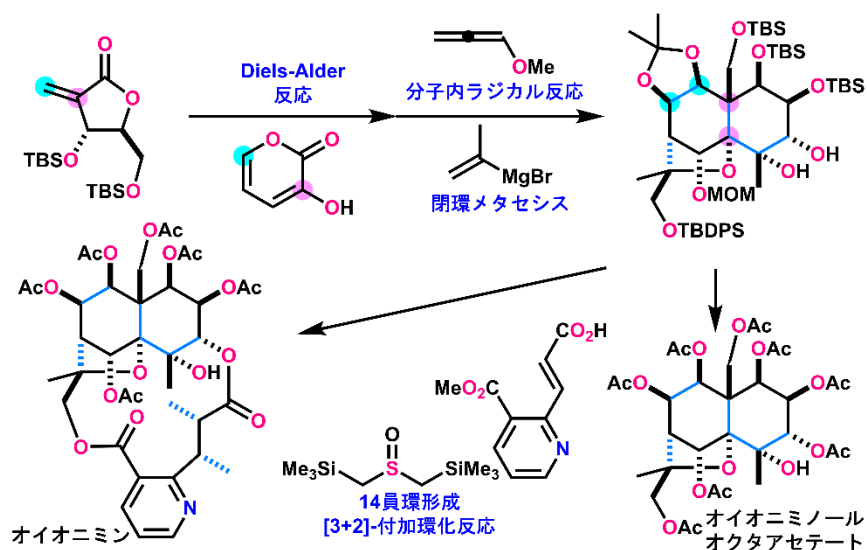


図 1. オイオニンミンおよびオイオニンミノールオクタアセテートの全合成工程の概略図