

## 論文審査要旨

主査 南雲 紳史

副査 今村 保忠

副査 小林 元康

学位申請者 室川 俊介

学位論文題目 エポキシ不飽和エステルの還元的  $S_N2'$  反応の開発および本反応を  
基盤とする torrubiellutin 類縁体の合成

本論文は、研究の周辺分野に関して概説した序論、3章に分かれた本論、および結論から構成されている。序論では、本研究の中心をなすエポキシ不飽和エステルの化学について述べている。エポキシ不飽和エステルは汎用性が高いビルディングブロックとして有機合成に広く利用されていること、その主な理由は不斉合成の容易さと多様な反応性にあることについて述べている。この構造は香月、Sharpless らが開発した  $Ti(OR)_4$ /酒石酸エステル/*t*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) の系によるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応を行った後、酸化反応、Wittig 反応などの増炭反応を行うことで合成できる。また、エポキシ不飽和エステルは主にビニルエポキシドとして反応し、様々な求核剤との間で  $S_N2$  反応あるいは  $S_N2'$  反応を起こす。2つの反応は競争的に進行するので、それらに関する位置選択性をコントロールすることが重要な課題である。また  $S_N2'$  反応では二重結合の移動が起こるが、新たにできる二重結合は通常、熱力学的に安定なトランスまたは *E*-アルケンになる。

以上のことを概説したうえで第1章では、室川氏が新たに開発したエポキシ不飽和エステルの還元的  $S_N2'$  反応について報告している。 $BH_3 \cdot THF$  錯体を作用させるだけと

いう極めて簡便な方法で、新たに生じる二重結合は 3 置換-*Z*-アルケンとなり、その両側に隣接する 2 つの不斉中心も立体選択的に構築される。本反応は非共役不飽和エステル体とジオール体を中程度の収率で生成するが、途中で反応は止まり原料も回収されるという問題があった。反応を完結させるために反応温度を上げたり  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  錯体を追加したりすると、逆に過剰反応が進むようになり二重結合が消失した複数の生成物が副生した。室川氏は過剰反応の生成物はヒドロホウ素化が進んだものであると推定した。さらに注意深い観察により、二重結合の消失はジオール体だけから起こり、非共役不飽和エステルからはほとんど起こらないことを明らかにした。このことから室川氏は、ジオールの生成を抑えることができれば過剰反応の問題を克服できるものと考え、非共役不飽和エステルからジオールへの生成メカニズムを精査した。種々の実験結果から、ジオールの生成は非共役不飽和エステルの直接的な還元によるものではなく、一度ラクトン体となった後に還元されていることを明らかにした。さらに  $\text{S}_{\text{N}}2'$  反応の生成物がラクトン化を起こさないようにするために、エポキシ共役ジエンエステルを基質として反応を検討した。その結果、ジオール体やヒドロホウ素化体の生成を完全に抑えて、所望のスキップジエンエステルの化学収率が飛躍的に改善された。

第 2 章では、開発した  $\text{S}_{\text{N}}2'$  反応の有用性を明らかにするため、本反応を利用して昆虫寄生菌 *torrubiiella* が産生するトルビエルチン C の類縁体合成を行った。この類縁体は天然物ではなく Chandrasekhar らが合成した人工類縁体であるが、トルビエルチン C と同程度の抗腫瘍活性を示すことが報告されていた。15 員環構造をとっており、その環内には *N*-メチル-*L*-フェニルアラニン構造、共役アミド構造、両側を不斉中心に囲まれた 3 置換-*Z*-アルケン構造が存在する。そのうちの共役アミドに関して、Chandrasekhar らはトランス構造であると述べていたが、室川氏は提出されている各種スペクトルデータからは共役アミドの幾何異性は判断することができないと考え、それらの両方を化学合成することにした。市販の化合物から数工程で合成したエポシ

共役ジエンエステルに対し  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  錯体を作用させ、スキップジエンエステルを高収率かつ高立体選択的に得た。生成物の共役エステル部分を手掛かりに4つの不斉中心を構築し、さらに増炭することでポリケチド部に相当するセグメントを合成した。その後、*N*-メチル-*L*-フェニルアラニンと連結し、マクロラクタム化反応を行うことで2種の共役アミド（トランスの類縁体とシスの類縁体）を合成した。それらの各種スペクトルデータを Chandrasekhar らの合成サンプルと比較したところ、抗腫瘍活性を有すると報告されていた Chandrasekhar らの合成類縁体はシスの共役アミド構造をとっていることが判明した。

第3章ではトルビエルチンCの合成研究を行った。第2章で行ったエポキシ共役ジエンエステルの還元的  $\text{S}_{\text{N}}2'$  反応を再度行い、それにより得た合成中間体が含む1カ所のヒドロキシ基の立体を反転させた。その後、第2章で行った類縁体合成と同様の経路で発見者が提唱していたトルビエルチンCの構造を完成した。合成サンプルの各種スペクトルデータを天然物のものと比較したところ、それらは全く一致しなかった。このことは発見者らにより提唱されていた化学構造に対してさらなる検証が必要であることを示唆する。

結論では本論文において述べられたエポキシ不飽和エステルの還元的  $\text{S}_{\text{N}}2'$  反応とそれを利用した天然物類縁体の全合成の結果をまとめ、本反応の今後の展望について述べている。

以上のように、室川氏は独自性の高い反応を開発しただけでなく、それを利用したトルビエルチン類縁体の全合成にも成功した。これらの結果は学術的にも高く評価されるものであり、本申請者は博士（工学）の学位に値するものと判断した。

室川 俊介氏の論文(エポキシ不飽和エステルの還元的  $S_N2'$ 反応の開発および本反応を基盤とする torrubiellutin 類縁体の合成)に関する所見

本論文は、①エポキシ不飽和エステルに対する還元的  $S_N2'$ 反応による三置換 Z アルケン構築法の開発(第一章)、②Chandrasekhar らによって 5-epi-torrubiellutin C と名付けられた抗腫瘍活性化合物の合成と構造改訂(第二章)、③Pittayakhajonwut らによって torrubiellutin C と名付けられた細胞毒性化合物の合成および天然物の構造訂正の必要性に関する考察(第三章)、から成っている。いずれの章も、新規で独創性の高い内容を含んでいると、私は判断します。

ただし、軽微ではありますが、その表現において曖昧な点があります。以下に記しますので、修正をご検討ください。

#### 全体を通して確認していただきたい箇所

1. “hydroxy group” に対応する日本語の用語については、「水酸基」より「ヒドロキシ基」のほうが良さそうです  
(<https://www.chemistry.or.jp/activity/report/20160226.html>)。
2. Figure や Scheme にはタイトルを付けた方が良い。
3. NMR スペクトルやその解析データの図には、MHz や溶媒を明示してください。

#### 個別に確認していただきたい箇所

1. P6, L2 生成 → 進行
  2. P9, Scheme 13 用いられている矢印は、逆合成を表すものなので、差し替えることをおすすめします。通常の矢印でも良さそうです。
  3. P10, Figure 2 三置換 Z アルケン部を強調して図示してはいかがでしょうか。
  4. P11, L1 力学的 → 熱力学的
  5. P15, L5up ジオール → ジオール 46
  6. P15, L2up 化合物 → 化合物 (44, 46)
  7. P21, Scheme 21 s-trans と s-cis の間の平衡の矢印は、右向きのもの長さを長めに。
  8. P22, L10 消失 → 消費
  9. P25, Figure 5 スペクトルに対して reference を示してください。
  10. P26 本文にて化合物 A~F は太字にする。
- そのほか、論文に記入したものをお渡ししますので、ご確認ください。

2022年10月20日

及川 雅人 

# 室川 俊介 氏 博士学位論文 所見

2022年10月21日

副査 早川 一郎



(日本大学文理学部教授 博士 (理学))

本博士論文は、抗腫瘍性マクロラクタムである *5-epi-torrubiellutin C* の全合成に向けて、1) *5-epi-torrubiellutin C* に含まれる三置換 *Z*-アルケン部分の立体選択的構築を目的とした、エポキシジエノエートの還元的  $S_N2'$  反応を開発、2) 1) で開発した手法を用いて *trans-5-epi-torrubiellutin C* と *cis-5-epi-torrubiellutin C* をそれぞれ合成し、報告されている *5-epi-torrubiellutin C* の構造を改訂、3) 天然物である *torrubiellutin C* の提出構造を合成し、これまで報告されていた *torrubiellutin C* の構造が誤りであることを有機合成化学的手法により明らかにしたことを述べている。以下、概要と所見を述べる。

第一章では、立体選択的に調製したエポキシジエノエートをジクロロメタン中、 $-15\text{ }^\circ\text{C}$  でボラン THF 錯体を作用させると、極めて高い立体選択性で還元的  $S_N2'$  反応が進行することを見出した。本反応は一般性が高く、また収率よく進行する。室川氏は本反応の反応機構も提案しており、リーズナブルな考察をしている。本手法は、多くの生物活性ポリケチドの合成に適用できる非常に重要な反応である。

第二章では、室川氏が第一章で開発した還元的  $S_N2'$  反応を用いて、抗腫瘍性マクロラクタムである *5-epi-torrubiellutin C* の全合成を達成した。これにより第一章で開発した反応の有用性を示した。特筆すべき点として、提出構造であった *trans-5-epi-torrubiellutin C* を合成したが、NMR スペクトルが一致しなかったため、さらに *cis-5-epi-torrubiellutin C* も合成し、この構造が真の *5-epi-torrubiellutin C* の構造であることを有機合成化学的手法を用いて明確に解明した。

第三章では、第二章で解明した *5-epi-torrubiellutin C* の構造から、*torrubiellutin C* の提出構造も誤りであると考え、実際に提出構造を合成したところ、予想通り構造が誤っていることを明確に結論付けた。

以上のように室川氏が本論文で行った、独自の反応の開発と、その反応を *torrubiellutin* 類の合成に応用した独創性の高い研究である。また、有機合成化学に立脚して興味深い生物活性を示す *torrubiellutin* 類の真の構造を明らかにしたことは、今後の天然物創薬に向けて極めて重要な知見である。

以上の理由により、室川俊介氏は博士後期課程の最終審査に合格したものとして認める。