HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Synthetic Studies on Enfumafungin [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	藤谷, 学
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第12500号
Issue Date	2016-12-26
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/64469
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Manabu_Fujitani_abstract.pdf, 論文内容の要旨

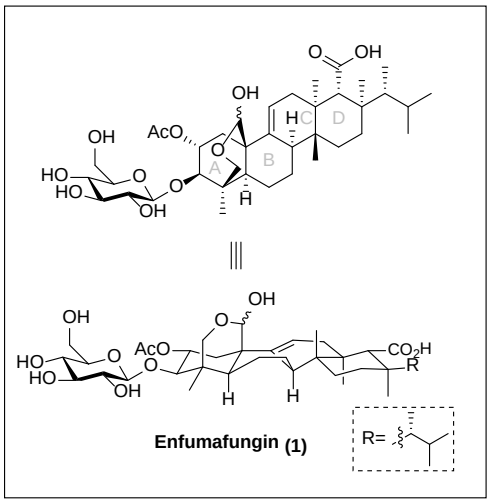
Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　　氏名　藤谷　学

学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies on Enfumafungin
(エンフマファンギンの合成研究)



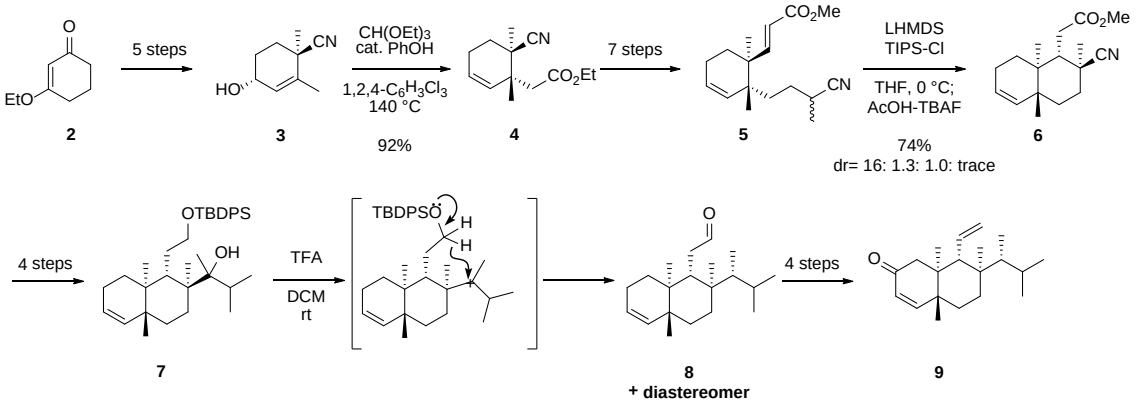
Enfumafungin (1)

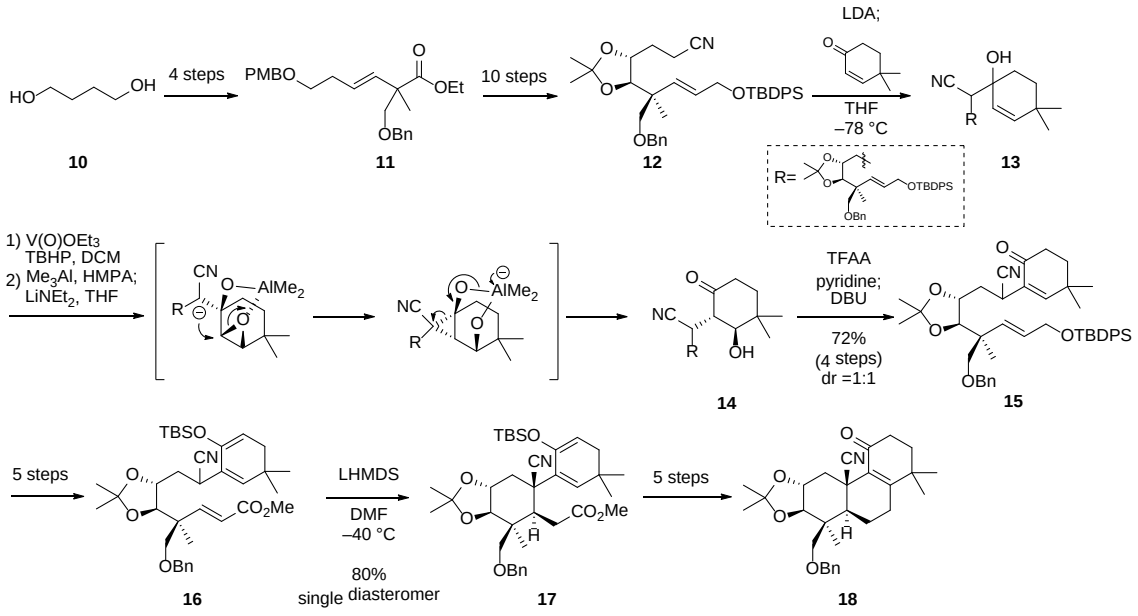
Enfumafungin (**1**)は、2000 年に Merck 社によって、*Hormonema.sp* の発酵抽出物より単離・構造決定されたトリテルペノイドである。**1** は真菌生物の細胞壁合成酵素 *β*-1,3-glucan synthase を阻害することで幅広い抗真菌活性を示すことが報告されている。また既存の抗真菌剤とは全く異なる構造を有することから新規抗真菌剤のリード化合物として期待されており、実際に **1** を原料とした半合成化合物 SCY-078 の臨床試験が現在行われている。しかしながら、その複雑な構造ゆえにこれまでに十分な構造活性相関研究が行われているとは言えない。本学位論文は、**1** の収束的合成を指向した新たな炭素環骨格構築法の開発について述べたものである。本研究の背景を述べた序論に続き、第 1 章では、シアノカルバニオンを用いた分子内共役付加反応を基軸とした右側 CD 環の立体選択的合成法について述べている。第 2 章では、エポキシシアノアルコールの形式的 1,2-転位反応を鍵とした左側 ABC 環ユニットの合成について述べている。以下にその概要を記す。

1. Stereoselective synthesis of the CD ring segment of enfumafungin

1 の右側 CD 環部位は、核間位 2 連続四級炭素を含む 3 つの四級炭素と 6 連続不斉中心を有しており、本骨格の効率的合成法の確立が **1** の全合成上最重要課題であると考えられる。申請者は、所属研究室で開発された α-シアノカルバニオンの分子内共役付加反応による炭素環の構築法を基軸として、CD 環部位の合成を行った。まず、市販の 3-ethoxy-2-cyclohexen-1-one (**2**)から、立体選択的 1,2−還元反応を含む 5 工程を経て、アリルアルコール **3** を合成した。**3** の Johnson-Claisen 転位反応により水酸基の立体化学を反映した四級不斉炭素を有する鍵中間体 **4** を得た。7 工程を経て不飽和エステル側鎖とニトリル側鎖を導入後、得られた **5** に α-シアノカルバニオンの分子内共役付加反応を適用し、収率 76%、ジアステレオ比 16:1.3:1.0:trace で望みの立体化学を有するデカリン化合物 **6** の合成に成功した。得られた **6** から 4 工程で合成した三級アルコール **7** に対し、トリフルオロ酢酸を作用

させることでヒドリド転位を起こし、立体選択的に側鎖部位を構築した。アルデヒド **8** を一級アルコールに還元後、脱水反応とアリル位の酸化反応を経て、3 個の四級炭素を含む 5 連続不斉中心を有する CD 環セグメント **9** の合成を達成した。



2. **Model studies on a left-hand segment of enfumafungin**

第二章では、申請者は左セグメントの合成法の確立とモデル基質を用いたユニット同士の連結法の開発を行った。まず、1,4-butanediol (**10**)から 14 工程を経て、A 環部位に相当する側鎖 **12** を合成した。次に **12** からシアノカルバニオンを調製し、C 環モデル化合物であるシクロヘキセノンとの 1,2 付加反応によりアリルアルコール **13** を 4 種類のジアステレオ混合物で合成した。オレフィン部位をエポキシ化した後、申請者の所属研究室で開発されたエポキシシアノアルコールの 1,2-転位反応を用いることで、側鎖をケトンのα位へと転位させ、続いて脱水反応を行うことでエノン **15** へと変換した。この際、ニトリル基由来の 2 種類のジアステレオマーへと収束した。5 工程の変換を経て不飽和エステル **16** へと導いた後、DMF 中分子内共役付加反応を行うことで立体選択的に A 環の構築に成功した。最後に 5 工程の変換を経て B 環部位を構築し、**1** の ABC 環部に対応する **18** の合成を達成した。