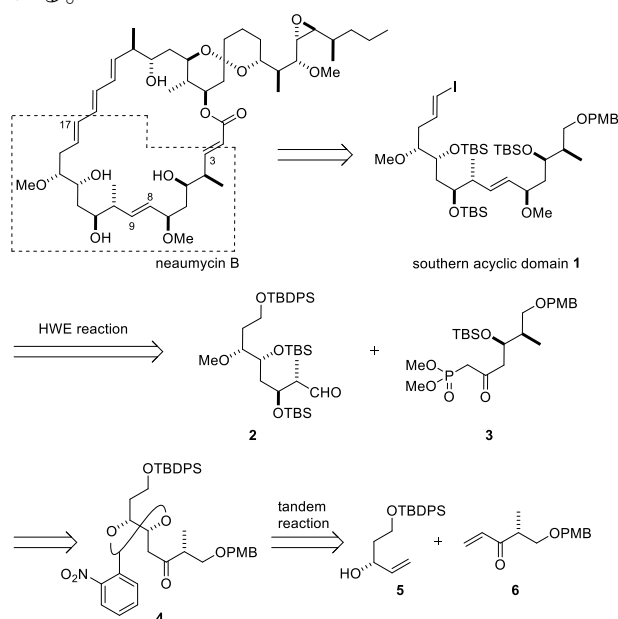


Neaumycin B の南半球鎖式部分の立体選択的合成 Stereoselective synthesis of the southern acyclic domain of neaumycin B

応用化学専攻 竹下 宏也
TAKESHITA Hiroya

1. 緒言

Neaumycin B¹⁻³ はバハマ諸島産の熱帯褐藻より分離された海洋放線菌 *Micromonospora* 属から単離・構造決定されたマクロリド系天然物である (Scheme 1)。本天然物は共役トリエンとスピロアセタールを含む 28 員環マクロラクトンの特徴的な構造を持つことに加えて、ヒト脳腫瘍細胞株 U87 に対し選択的で極めて強力な毒性を示すことから、脳腫瘍治療薬のリード化合物として期待される他、結腸癌細胞株 HCT-116 や骨髄腫細胞株 RPMI-8226 に対する毒性を示すことが知られている。

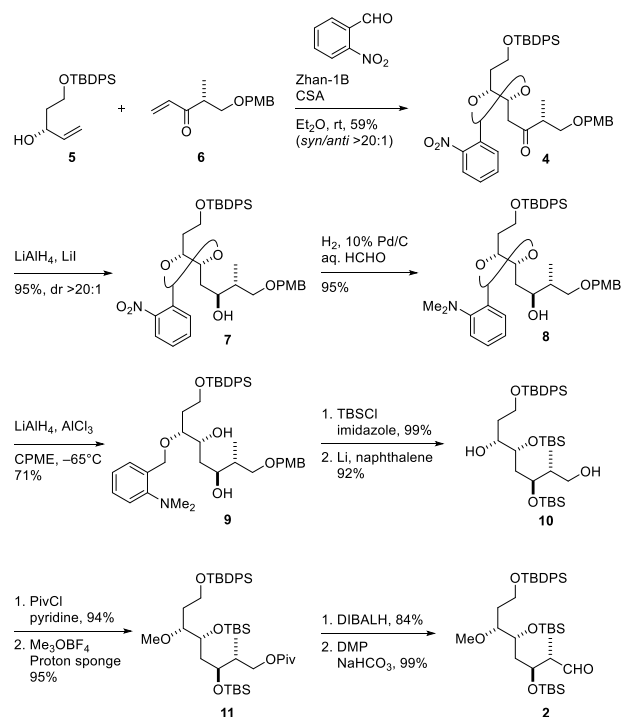


Scheme 1. Neaumycin B の南半球鎖式部分の合成計画

本研究では当研究室が開発したタンデム反応を基盤としたポリオール合成法^{4,5}を用いて neaumycin B の南半球鎖式部分に相当する C3–C17 フラグメント 1 を立体選択的に合成することを目的とした。標的の化合物 1 のオレフィン部分を C9–C17 アルデヒド 2 と C3–C8 ホスホン酸エステ

ル 3 の Horner–Wadsworth–Emmons 反応により構築することとし、化合物 2 は *syn*-1,2-ジオール誘導体 4 からアセタール部分の位置選択的な還元開裂を含む数段階の工程にて誘導できるものとした。化合物 4 はアリルアルコール 5 とビニルケトン 6 から当研究室が開発したタンデム反応により構築できると考えた。

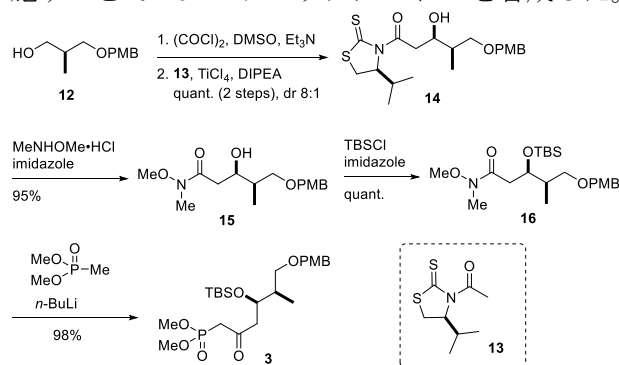
2. 結果及び考察



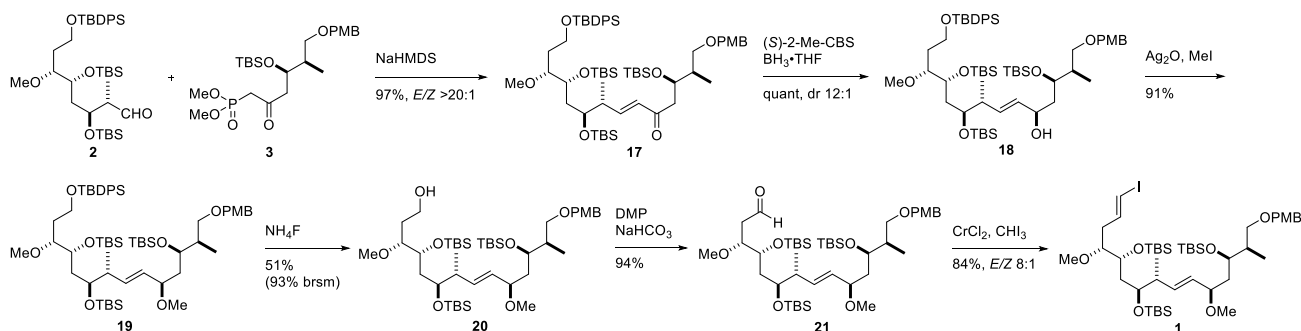
Scheme 2. C9–C17 フラグメント 2 の合成

はじめに neaumycin B の C9–C17 フラグメント 2 の合成に取り組んだ (Scheme 2)。市販原料の L-アスパラギン酸から 4 工程、(*R*)-ロシユエステルから 3 工程により、それぞれ既知化合物 5⁶ と 6⁷ を得た。化合物 5 と 6 に対して当研究室が開発したタンデム反応を試みた。すなわち、化合物 5、6 および *o*-ニトロベンズアルデヒドのジエチルエ

ーテル溶液に室温で Zhan-1B 触媒と CSA を加えて反応を行ったところ、オレフィン交差メタセシス/ヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加が 一挙に進行し *syn*-1,2-ジオール誘導体 **4** を収率 59% で高立体選択的に得た。化合物 **4** のカルボニル基を立体選択的に還元しアルコール **7** へと誘導した後、ニトロ基の変換を行い化合物 **8** とした。化合物 **8** に対して位置選択的なアセタールの還元開裂を検討したところ、CPME 溶媒中-65°C で LiAlH₄, AlCl₃ を用いた際にジオール **9** を収率 71% で与えた。化合物 **9** を TBS 基で保護した後、1 電子還元によりベンジル系保護基を除去してジオール **10** へと変換した。化合物 **10** の第 1 級アルコールをピバロイル基で保護し、第 2 級アルコールをメチルエーテル化することで化合物 **11** を得た。最後にピバロイル基を除去し、Dess–Martin 酸化を施すことで C9–C17 フラグメント **2** を合成した。

Scheme 3. C3–C8 フラグメント **3** の合成

次に C3–C8 フラグメント **3** の合成に取り組んだ (Scheme 3)。市販原料の(*R*)-ロシュエステルから 2 工程で得られるアルコール **12** に対して Swern 酸化の後、チアゾリジンチオン **13** との長尾アルドール反応を行いアルコール **14** をジアステレオマー比 8:1 で得た。望みのジアステレオマーをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単一の立体異性体として単離した後、化合物 **14** を Weinreb アミド **15** へと変換し、TBS エーテル化して化合物 **16** を得た。最後に化合物 **16** をホスホン酸エステルへと変換することで C3–C8 フラグメント **3**

Scheme 4. 南半球鎖式部分 **1** の合成

を合成した。

フラグメント **2** と **3** の合成が完了したので、これらを Horner–Wadsworth–Emmons 反応により連結することとした (Scheme 4)。NaHMDS を塩基として用いることで α,β -不飽和ケトン **17** を *E* 選択的に得た。化合物 **17** のケトン部分を CBS 還元により立体選択的に還元することでアルコール **18** をジアステレオマー比 12:1 で得、望みのジアステレオマーはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて単一の立体異性体として単離した。化合物 **18** をメチルエーテル化して化合物 **19** とした後、フッ化アンモニウムを用いて TBDPS 基を選択的に除去することでアルコール **20** へと誘導した。最後に化合物 **20** を Dess–Martin 酸化によりアルデヒド **21** へと変換し、高井反応を施すことで目的の南半球フラグメント **1** の合成を達成した。

3. 結論

当研究室で開発されたタンデム反応を基盤としたポリオール合成法を用いて *syn*-1,2-ジオール誘導体を高立体選択的に得た。その後、位置選択的な還元開裂を含む数段階の変換にて、neomycin B の南半球鎖式部分の立体選択的合成を達成した。

引用文献

- (1) Xiang, W.-S.; Shen, B. et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1254.
- (2) Donadio, S. et al. *J. Antibiot.* **2015**, *68*, 406.
- (3) Jensen, P. R.; Fenical, W. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10775.
- (4) Fuwa, H. et al. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3730.
- (5) Murata, K.; Takeshita, H.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Chem Asian J.* **2020**, *15*, 807.
- (6) Krishna, P. R. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3130.
- (7) O’Neil, G. W. et al. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9093.

対外発表

- (1) Murata, K.; Takeshita, H.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Chem Asian J.* **2020**, *15*, 807.
- (2) 第 80 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、口頭発表.
- (3) 日本化学会 第 101 回春季年会、口頭発表 (予定).