

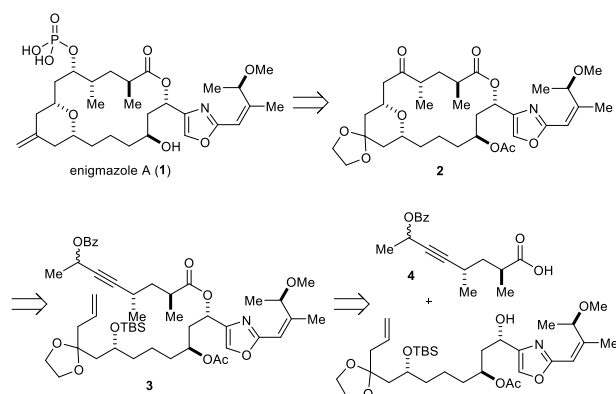
エニグマゾール A の第二世代全合成研究 Studies toward a second-generation total synthesis of enigmazole A

応用化学専攻 増田 泰誠
MASUDA Taisei

1. 緒言

エニグマゾール A (**1**) はパプアニューギニア諸島沿岸に生息する海綿 *Cinachyrella enigmatica* より単離・構造決定されたマクロリド天然物である¹。本天然物は NCI-60 系ヒトがん細胞パネルスクリーニングにおいて強力な増殖阻害活性を示し、急性骨髄性白血病や消化管質腫瘍の治療薬のリードとして興味深い。これまで 4 例の全合成と 1 例の形式合成が報告されているがいずれも 23 工程以上を要し、合成効率に課題を残している²。

本研究では、閉環メタセシスと渡環反応による環構築を特色としたエニグマゾール A (**1**) の効率的な全合成法の開発を目的とした。エニグマゾール A (**1**) は化合物 **2** よりリン酸基の導入を含む数段階の変換により合成できるものとした。化合物 **2** は化合物 **3** より閉環メタセシスおよび渡環 oxa-Michael 付加により誘導できるものとした。化合物 **3** はアルコール **4** とカルボン酸 **5** のエステル化により得られるものとした。

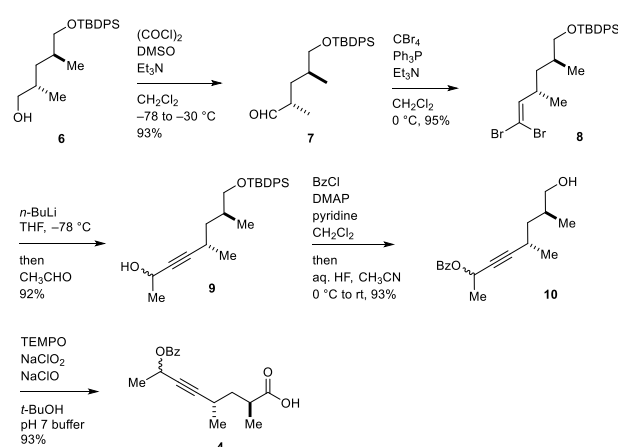


Scheme 1. エニグマゾール A (**1**) の合成計画

2. 結果及び考察

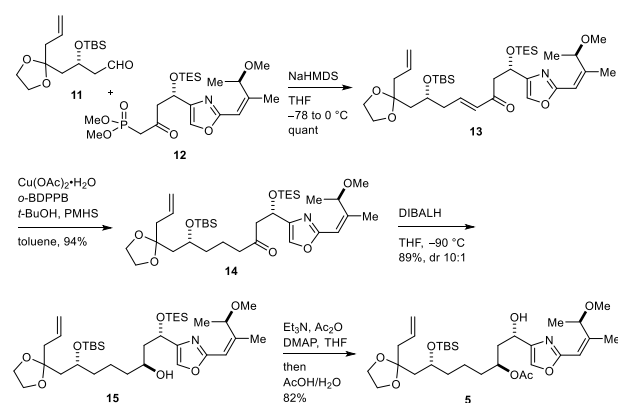
まずカルボン酸 **4** の合成に着手した (Scheme 2)。既知化合物のアルコール **6** を Swern 酸化、ジブロモオレフィン化、Corey-Fuchs アルキン合成によりプロパルギルアルコール **9** へと誘導

した。その後、保護基の着脱によりアルコール **10** へと変換し、TEMPO 酸化によりカルボン酸 **4** の合成を完了した。

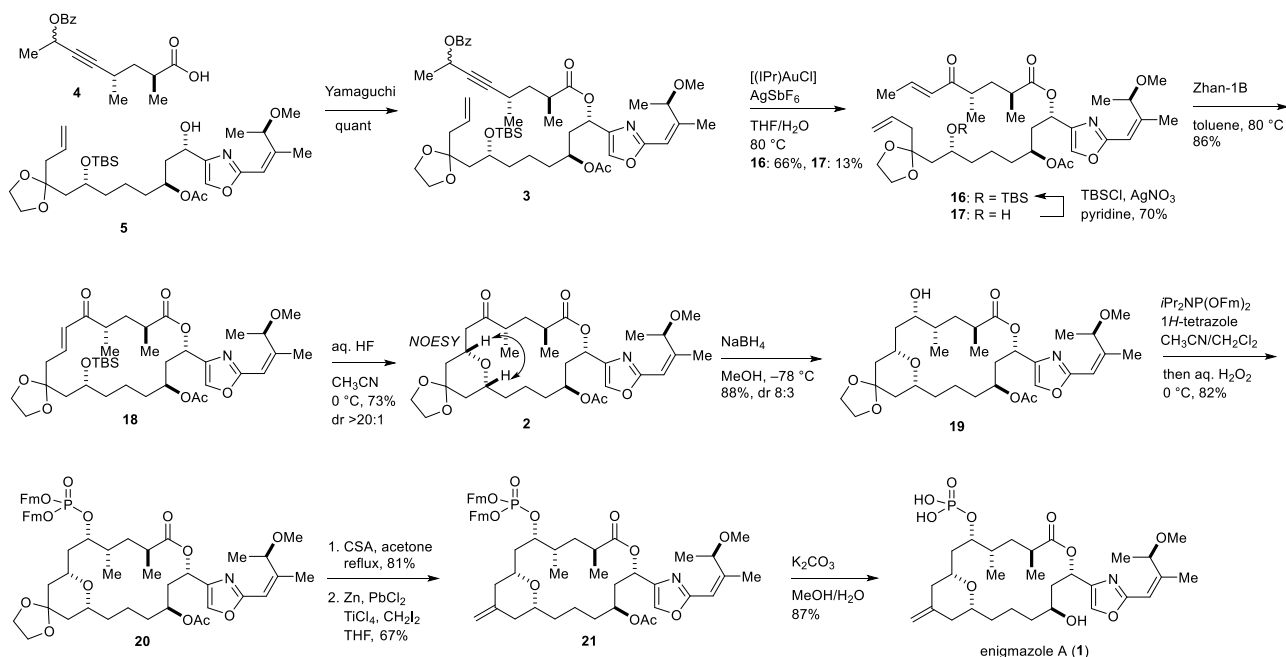


Scheme 2. カルボン酸 **4** の合成

次にアルコール **5** の合成に着手した (Scheme 3)。卒業研究で合成したアルデヒド **11** とホスホン酸エステル **12** の HWE 反応を行いエノン **13** へと誘導し、Lipshutz らの 1,4-還元⁴によりケトン **14** へと変換した。続いて DIBALH 還元によりアルコール **15** を高立体選択的に得た。その後、アセチル化および TES 基の除去をワンポットで行い、アルコール **5** の合成を完了した。



Scheme 3. アルコール **5** の合成



Scheme 4. エニグマゾール A の第二世代全合成

化合物 **4** と **5** を山口法で縮合し、エステル **3** へ誘導した (Scheme 4)。次に金錯体を用いたプロパルギルベンゾアートの転位反応により α, β -不飽和ケトン **16** へ変換した⁵。このとき系中に生じた酸により一部 TBS エーテルが開裂する副反応が起きアルコール **17** が生じたが、再度 TBS 基で保護して化合物 **16** に戻した。化合物 **16** に対して、トルエン中 80°C で Zhan-1B 触媒を作用させ、マクロラクトン **18** を高収率で与えた。化合物 **18** をアセトニトリル中フッ化水素酸で処理すると、TBS 基の除去と渡環 oxa-Michael 付加が一挙に進行し、テトラヒドロピラン **2** を高立体選択的に得た。このときテトラヒドロピラン環の相対配置は NOESY 測定により目的の *cis* 体であることを確認した。化合物 **2** のケトン水を水素化ホウ素ナトリウムで還元してアルコール **19** を得た。所望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。続いてホスホアミナイト法によりリン酸基を導入して化合物 **20** へ変換した。その後、ケタールを除去し、生じたケトンの高井法によるメチレン化によりエキソメチレン **22** を得た。最後にメタノール中炭酸カリウムで処理することで保護基を除去し、エニグマゾール A (**1**) の全合成を達成した (市販原料より最長直線工程数 20 工程)。

3. 結論

本研究では、合成終盤での閉環メタセシス、渡環 oxa-Michael 付加を鍵工程とする完全に新規な合成アプローチで、エニグマゾール A (**1**) の全合成を達成した (市販原料より最長直線工程数 20 工程)。

引用文献

- (1) K. R. Gustafson et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10278.
- (2) K. Sakurai, M. Sasaki, H. Fuwa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5143.
- (3) A. B. Smith et al, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15426.
- (4) B. H. Lipshutz et al, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 289.
- (5) S. P. Nolan et al, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 6437

対外発表

- (1) 第 76 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (口頭)
- (2) The 18th Asian Chemical Congress (ポスター)
- (3) 日本化学会第 100 春季年会 (口頭)
- (4) 第 10 回 CSJ 化学フェスタ 2019 (ポスター)
- (5) 日本化学会第 101 春季年会 (口頭、発表予定)