

タンデム反応を基盤としたイグジグオリドの全合成 Total synthesis exiguolide: Tandem catalysis approach

応用化学専攻 飯尾 慶
IIO Kei

1. 緒言

イグジグオリド (**1**, Figure 1) は奄美大島沿岸で採取した希少な海綿 *Geodia exigua* から、太田らにより単離・構造決定されたマクロリドである¹。本天然物はヒト非小細胞肺癌細胞に対し強い増殖阻害活性を示し、新たな抗がん剤のリードとして期待される。しかし、過去の全合成は市販原料から 22 段階以上を要し、さらなる合成効率の向上が必要である²。

本研究では当研究室で見出された、Meyer-Schuster 転位³、閉環メタセシス (RCM) および渡環 oxa-Michael 付加からなる触媒的タンデム反応の応用により、**1** のマクロ環と C3-C7 テトラヒドロピラン環を一挙構築する、効率的な全合成法の開発を目的とした。

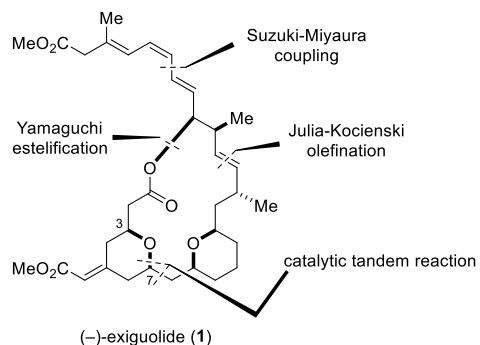


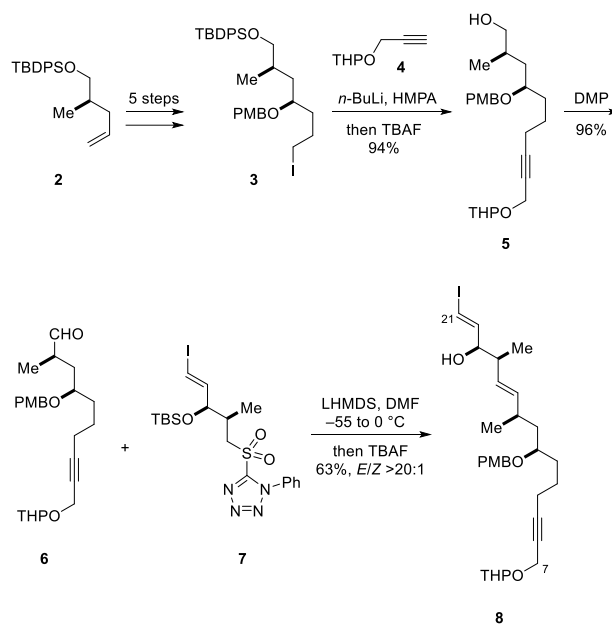
Figure 1. (-)-イグジグオリドの構造式と合成計画

2. 結果及び考察

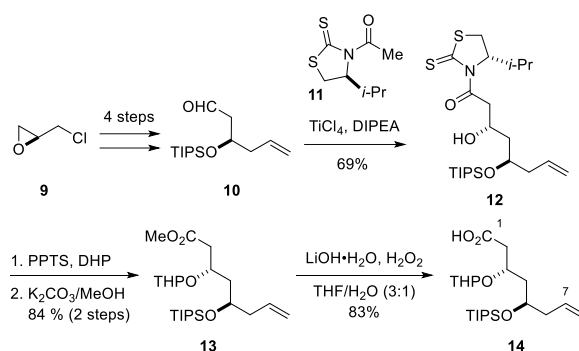
本研究ではまず、**1** の C7-C21 フラグメント **8** の合成に取り組んだ (Scheme 1)。市販のオレフィン **2** から Brown 不斉アリル化を含む 5 段階でヨウ素体 **3** を得た。化合物 **3** とアルキン **4** のカップリングとシリル基の除去をワンポットで行いアルコール **5** へ誘導した。化合物 **5** を酸化してアルデヒド **6** を得た後、別途合成したスルホン **7** との Julia-Kocienski 反応とシリル基の除去を検討した。その結果、DMF 中 LHMDS を塩基として用いると **8** が高立体選択的に得られることを見出した。

次に、C1-C7 フラグメント **14** を合成した (Scheme 2)。市販の (*S*)-エピクロロヒドリン **9** から 4 段階でアルデヒド **10** を得た後、チアゾリ

ジンチオン **11** との長尾アルドール反応を行うことでアルコール **12** へ立体選択的に誘導した。化合物 **12** の THP エーテル化と不斉補助基のメタノリシスで得たエステル **13** を加水分解し、**14** の合成を完了した。

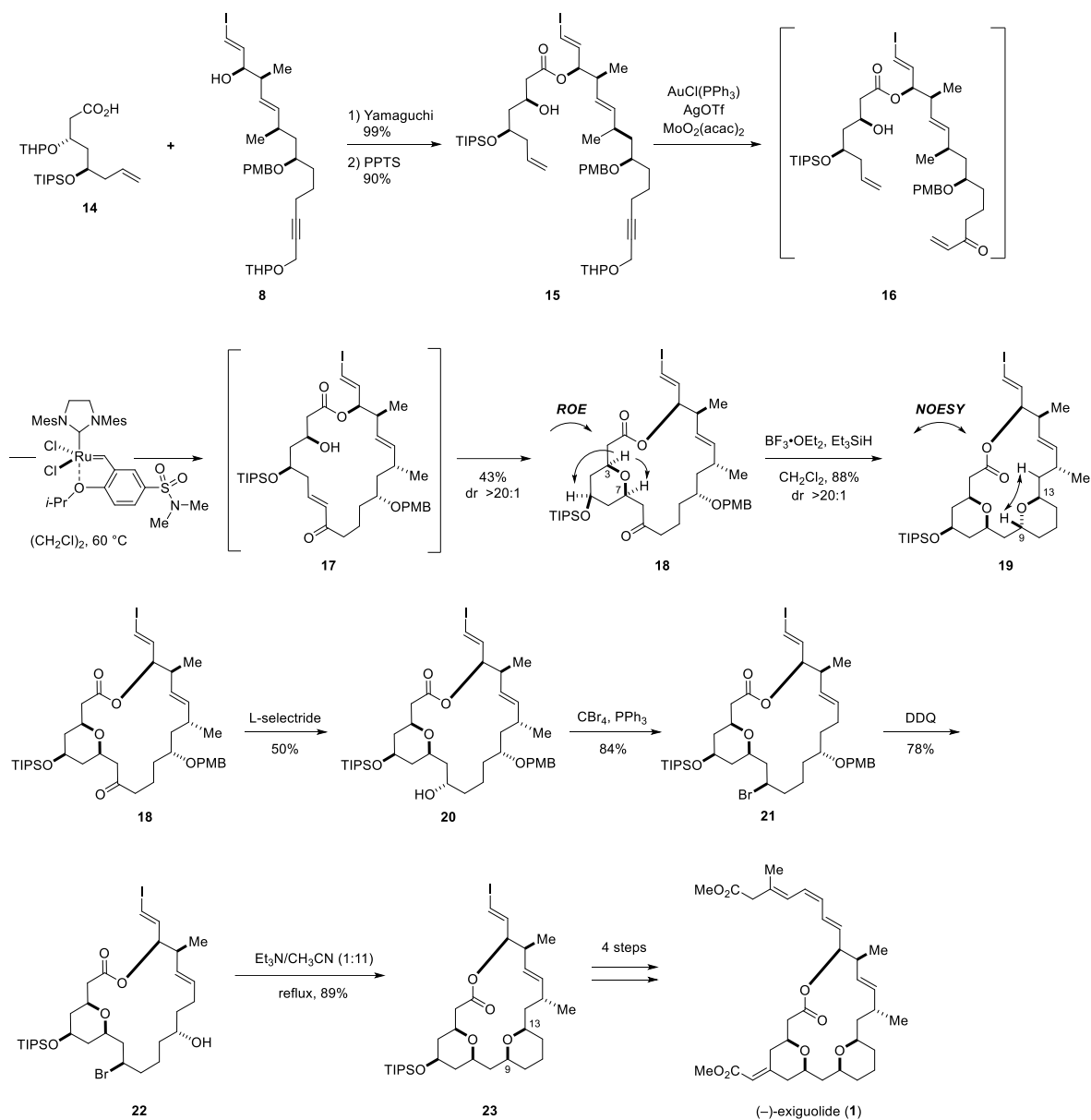


Scheme 1. C7-C21 フラグメント **8** の合成



Scheme 2. C1-C7 フラグメント **14** の合成

化合物 **8** と **14** を山口法で縮合した後、THP 基を除去してジオール **15** を得た (Scheme 3)。化合物 **15** のタンデム反応を種々の条件下検討した結果、1,2-ジクロロエタン中 60 °C で Zhan-1B 錯体を用いることで、マクロ環と C3-C7 テトラヒド



Scheme 3. 合成中間体 **23**² への合成

ロピラン環を一挙に構築し、ケトン **18** を収率 43% で単一の立体異性体として得ることに成功した。その後、C9–C13 テトラヒドロピラン環を構築すべく **18** に還元的エーテル化を試みたが、9-*epi* 体 **19** が単一の異性体として得られた。そこで、**18** を還元してアルコール **20** に変換後、臭素化と DDQ 酸化によりアルコール **22** を得た。化合物 **22** を Et₃N 存在下アセトニトリル中加熱還流すると渡環エーテル化が立体特異的に進行し、化合物 **23**² を得た。化合物 **23** は当研究室の過去の全合成における中間体² であることから、ここに **1** の全合成が完成した（最長直線工程数 19）。

引用文献

(1) Ohta, S.; Uy, M.; Yanai, M.; Ohta, E.; Hirata, T.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1957–1960;

(2) Fuwa, H.; Suzuki, T.; Kubo, H.; Yamori, T.; Sasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2678–2688; (3) Egi, M.; Yamaguchi, Y.; Fujiwara, N.; Akai, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867–1870.

対外発表

(1) 第 75 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム（口頭）；(2) 第 8 回 CSJ 化学フェスタ（ポスター）；(3) Iio, K.; Sachimori, S.; Watanabe, T.; Fuwa, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7851–7855; (4) 日本化学会第 99 春季年会（口頭）；(5) 第 9 回 CSJ 化学フェスタ（ポスター）；(6) The 18th Asian Chemical Congress（ポスター）；(7) 日本化学会第 100 春季年会