

タンデム反応を基盤としたマクロラクトン構築法の開発 Macrolactone Synthesis by Tandem Catalysis

応用化学専攻 小田 真実
ODA Mami

1. 緒言

海洋生物が生産するマクロリド化合物は抗腫瘍活性など人類に有用な生物活性を示すことから、医薬品のシーズとして注目されている。Neopeltolide や enigmazole A、exiguolide に見られるように、大環状骨格内にテトラヒドロピラン (THP) 環を含有する海洋マクロリド天然物が多く存在することが知られている。しかし生産生物から単離できる試料量が少なく、化学合成の難易度も高いため効率的な合成法の開発が望まれている。本研究では Au および Ru 錯体を用いた触媒的タンデム反応を基盤とし、THP 環を含むマクロリド化合物を効率的に合成する方法の開発を行った。

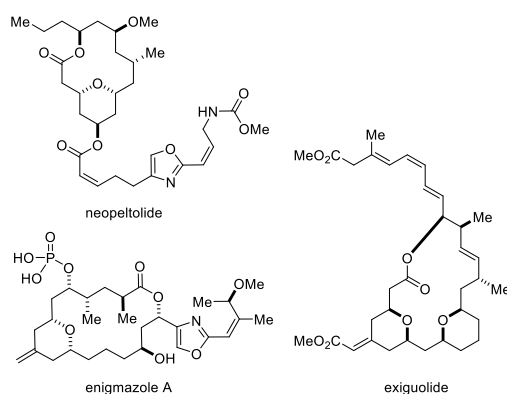


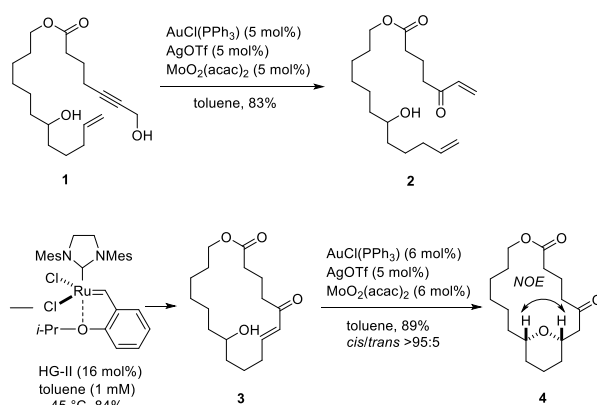
Figure 1. 海洋産マクロリド天然物

2. 結果及び考察

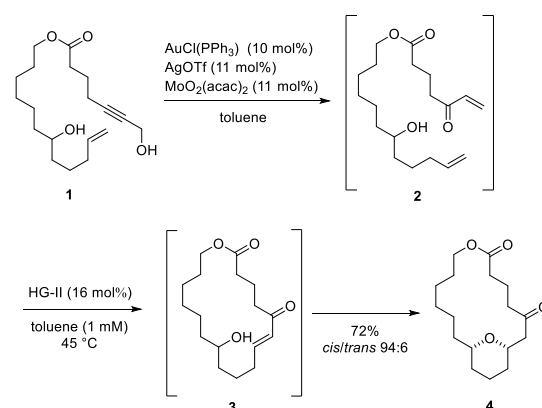
予備検討として、enigmazole A のモデル骨格である 18 員環マクロリド化合物 **4** の合成を検討するため、プロパルギルアルコール **1** から一工程ずつ反応を行った (Scheme 1)。まず、Meyer–Schuster 転位¹によりビニルケトン **2** に変換し、これを高希釈条件下で第二世代 Hoveyda–Grubbs 錯体 (HG-II) で処理して閉環メタセシス (RCM) 反応を行うと、系中で閉環体 **3** の渡環 oxa-Michael 付加が円滑に進行し、中間体を単離することなく 18 員環マクロリド化合物 **4** を高立体選択的に得た。以上の結果をもとに、プロパルギルアルコール **1** から 18 員

環マクロリド化合物 **4** までの連続的な反応を検討したところ、収率 72%、cis/trans 選択性 94:6 で化合物 **4** を一挙に得ることができた (Scheme 2)。また、NOE 実験により主生成物は 2,6-cis-THP 環であることを確認した。

Scheme 1. 18 員環マクロリド骨格 **4** の構築



Scheme 2. 18 員環マクロリド骨格 **4** の構築

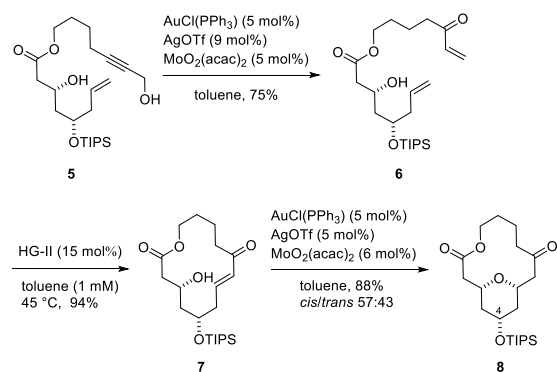


本反応では、Meyer–Schuster 転位で生じた一価のカチオン性金錯体 Au⁺が、RCM 反応後に渡環 oxa-Michael 付加を触媒することで THP 環が閉環していると考えられる。この際、椅子型の立体配座を経由して主生成物の 2,6-cis-THP 環を与えていると推定される。

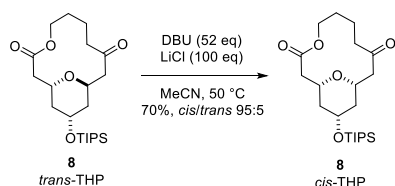
次に海洋産マクロリド天然物 neopeltolide の

全合成を視野に入れ、モデルとなる 14 員環マクロリド化合物 **8** の合成を検討した (Scheme 3)。後の官能基変換を可能にするため、THP 環の 4 位にシリルオキシ基を導入した。

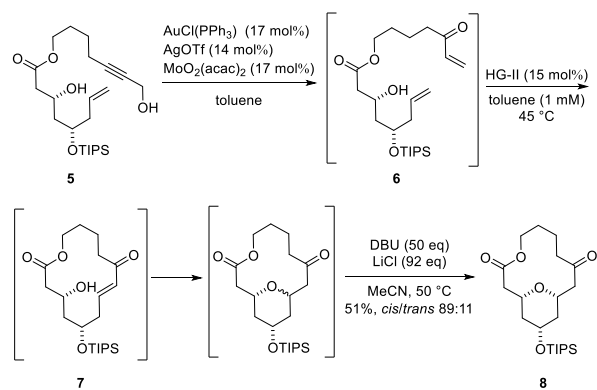
Scheme 3. 14 員環マクロリド骨格 **8** の構築



Scheme 4. 異性化反応の検討



Scheme 5. 14 員環マクロリド骨格 **8** の構築

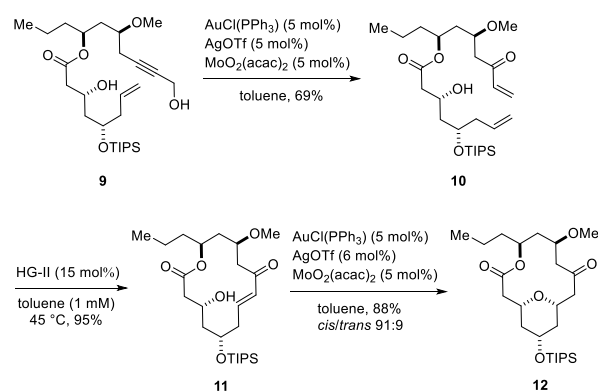


その結果、プロパルギルアルコール **5** の Meyer-Schuster 転位とビニルケトン **6** の RCM は問題なく良好な収率で進行したが、 α,β -不飽和ケトン **7** の渡環 oxa-Michael 付加の *cis/trans* 選択性が低いことがわかった。そこで 2,6-*trans*-THP 誘導体から 2,6-*cis*-THP 誘導体への異性化反応の検討を試みたところ、アセトニトリル溶媒中 DBU と LiCl を加えて加熱することで *cis* 体への異性化が良好に進行することを見出した (Scheme 4)²。以上の結果をもとに、異性化反応を組み合わせて、プロパルギルアルコール **5**

から 14 員環マクロリド化合物 **8** までの連続的な反応を検討したところ、化合物 **8** を収率 51%、*cis/trans* 選択性 89:11 で一挙に得ることができた。

最後に本合成法を用いて neopeltolide の合成中間体 **12** の構築を行った。プロパルギルアルコール **9** の Meyer-Schuster 転位でビニルケトン **10** を中程度の収率で得た。続く **10** の RCM は α,β -不飽和ケトン **11** を高収率で与えた。モデル化合物 **7** とは異なり、**11** の渡環 oxa-Michael 付加は高い *cis/trans* 選択性 91:9 で進行することがわかった。化合物 **12** の相対配置は NOESY2D 実験により確認した。今後は **9** から **12** を一挙に構築する触媒的タンデム反応の検討を行う予定である。

Scheme 6. 14 員環マクロリド骨格 **12** の構築



3. 結論

官能基許容性の高い Au 錯体と Ru 錯体を組み合わせることで、Meyer-Schuster 転位、閉環メタセシスおよび渡環 oxa-Michael 付加を連続的に行い、種々のマクロリド化合物を効率的に構築した。本反応を neopeltolide マクロラクトン骨格にも応用し、その汎用性を示した。

引用文献

- (1) S. Akai et al., *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1867–1870.
- (2) Y. Kishi et al., *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8808–8830.

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 9 回 CSJ 化学フェスタ 2019 (ポスター) ; 3) The 18th Asian Chemical Congress (ポスター) ; 4) 日本化学会第 100 春季年会 (口頭) .