

令和3年11月15日	発表者 水谷 秀輝
【Journal】 <i>Angew. Chem. Int. Ed. Engl.</i> 2021 , <i>133</i> , 450-458.	
【Title】 The formosalides: Structure determination by total synthesis.	
【Affiliation & Authors】 Max-Planck-Institut für Kohlenforschung Saskia Schulthoff, James Y. Hamilton, Marc Heinrich, Yonghoon Kwon, Conny Wirtz, Alois Fürstner.	
【Abstract】 <p>先行研究により、渦鞭毛藻類 <i>Prorocentrum lima</i> から、がん細胞毒性を持つ2つのマクロライド formosalide A, B が発見された。Formosalide A, B は 17 員環のラク톤を有する化合物であり、ラク톤に内接したテトラヒドロフラン (THF) /テトラヒドロピラン (THP) 環やオール <i>cis</i> のジエン/ジエン構造など特異な構造を持つ。NMR 解析により、formosalide A, B のラク톤部位、THF 部位および THP 部位の相対配置が決定されたが、その絶対配置については未解明であるため、筆者らは全合成による formosalide A, B の構造決定を検討した。逆合成解析により、熱力学的に不安定なジエン/ジエン構造、ラク톤、THF、THP 環の接続部での結合切断が検討された。ラク톤部位はβ-ヒドロキシケトンとアルデヒドによる Evans-Tishchenko 反応の後に閉環アルキンメタセシスで構築し、THP 部位をヒドロアルコキシ化/ケタール化で形成した後、ジエン/ジエン部位を Stille-Migita カップリングすることで、formosalide A, B の合成品 1, 2 とするルートを検討した。対応するβ-ヒドロキシケトン体 11 およびそのエナンチオマー13 は、種々の不斉触媒反応によりアルデヒド3 から 9 工程で立体選択的に得た。続いて向山酸化的環化を鍵反応とし、エポキシド 15 から 3 工程でアルデヒド体 18 を立体選択的に得た。得られた 11 および 13 と 18 の Evans-Tishchenko 反応では、所望のエステル体 (19, 23) とともに一部位置異性体 (20, 24) が生成した。この反応について詳しい機構は不明なものの、構造中のβ-ヒドロキシケトンによる隣接基関与の可能性が示唆された。19, 23 を Mo 触媒によるアルキンメタセシス反応により閉環し 30 を得た後、Pt 触媒によるヒドロアルコキシ化と、続くトランスアンギュラー付加により THP 環を構築し、32, 35 を得た。ここで、得られた 32, 35 と formosalide B の NMR を比較したところ、32 と formosalide B のシフト値がよく一致し、32 の立体が formosalide B の立体と同一である可能性が示唆された。32 は合成上不安定なステップを踏む必要があるため、安定な 30 から 32 のヨウ化アルケニル体 40 を合成し、THP 環構築後、アルケニルスタナン 46 との Stille-Migita カップリングおよび脱保護により、化合物 1, 2 を得た。得られた化合物 1, 2 と formosalide A, B の NMR および比旋光度を比較することで、formosalide A, B の全構造を明らかにした。</p> <p>このように本研究では、渦鞭毛藻類 <i>Prorocentrum lima</i> から得られた formosalide A, B の立体配置を決定した。formosalide A, B はがん細胞に対する細胞毒性を有するため、今後その構造活性相関や作用機序の解明により、新たながん治療薬のリード化合物となることが期待される。</p>	