

【目的】複数の不斉炭素有し、合成が困難な化合物が医薬品候補化合物に取り上げられるようになり、医薬品合成における有機合成化学の役割は年々増大している。天然物が強力な生物活性を有する場合、天然物あるいはその誘導体が新規な医薬品として開発される可能性があり、生物活性天然有機化合物の全合成研究は現在でも重要な研究テーマである。このような化合物の合成に際して、天然物に頻繁に見られる基本部位の効率的、かつ立体選択的な不斉触媒反応の開発は重要である。1,3-ジメチル部位は多くの生物活性天然物に見られる部位であり、今回、有機触媒を用いた 1,3-ジメチル部位の *syn*, *anti* 体の立体選択的な不斉合成法の開発を行った。

一方、*amphidinolide* 類は北大の小林淳一のグループが単離、構造決定を行ったマクロリドの一群である。沖縄産のアンフィスコロプス (*Amphiscolops* sp.) という渦鞭毛藻が生産する化合物であり、*amphidinolide N* はマウス白血病細胞 L1210、ヒト上皮癌細胞 KB に対して *amphidinolide* 類の中で最強の細胞毒性を示す ($IC_{50}=0.00005$, $0.00006 \mu\text{g/mL}$) が、渦鞭毛藻が超微量しか生産せず、しかも現在は生産しなくなり、ほとんどこの世の中に存在しない。13 の不斉点を有する 26 員環のマクロリドであり、不安定と考えられるエポキシエキソメチレン部位を有し、化学合成は非常に困難である。今回、その全合成を目的として、C17-C29 部位の大量合成可能な立体選択的合成法の開発を行なった。

【方法・結果】

1. 1,3-ジメチル部位の合成

我々が開発した *diphenylprolinol silyl ether* という触媒 (林-Jorgensen 触媒) は、 α 、 β -不飽和アルデヒドとニトロアルカンとの不斉マイケル反応に有効である。用いる触媒の絶対立体配置を変え、連続的にこのマイケル反応を利用することにより *syn* 体、*anti* 体を自在に作り分けられることを見出した。すなわち、クロトンアルデヒドにニトロメタンを触媒 (*S*)-**1a** を連続的に用いると *anti* 体が、逆の絶対立体配置の触媒を用いると *syn* 体がいずれも高い不斉収率で得られる。またこの手法を鍵反応として、 β -(1,3)-D-glucan の生合成の阻害剤である *pneumocandin B₀* の側鎖の立体選択的合成に成功した。

2. *amphidinolide N* の C17-C29 部位の立体選択的合成

trimethylsilylacetylene と (*E*)-1-iodohexene との菌頭カップリング反応を行い、得られた化合物のアルケン部位を有機触媒を用いる Shi 不斉エポキシ化反応により対応するエポキシアルキンに高い不斉収率で導いた。その後エポキシ部位の酸による開環反応によりトランスジオールとし、ジオール部位をアセタールで保護した。その後、シリル基の脱保護を行い、アルキンとした。一方、Krische 不斉アリル化反応により得られた、高い光学純度を有するヒドロキシアルケンのアルコールをシリル基で保護した後、アルケン部位を酸化的に切断して β -シロキシアルデヒドとした。先に合成したアルキンと β -シロキシアルデヒドのカップリング反応を行い、得られたアルコールの一方を選択的に酸化して β -ヒドロキシケトンに導いた。 β -ヒドロキシケトンのアンチ選択的還元により 1,3-ジオールとしたのち、DDQ を用いる酸化的フラン環構築反応を鍵反応として、2 置換フラン部位を立体選択的に構築した。保護基の脱保護により、4 つの不斉点を有する *amphidinolide N* の C17-C29 部位を立体選択的に、また高い不斉収率で合成することに成功した。本反応は大量合成に向けた合成法である。

立体選択的 1,3-ジメチルユニットの不斉合成

