

Neaumycin B の合成研究：南半球部分の立体選択的合成

(中大理工) ○竹下宏也・須貝智也・不破春彦

Synthetic Studies on Neaumycin B: Stereoselective Synthesis of the Southern Hemisphere
(Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University)

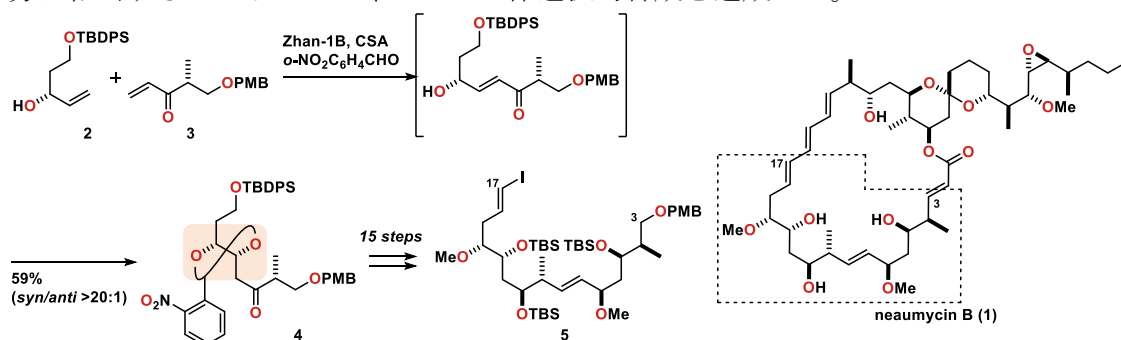
○Hiroya Takeshita, Tomoya Sugai, Haruhiko Fuwa

Neaumycin B (**1**) is a complex polycyclic macrolide, isolated from marine-derived actinomycete bacterium of the genus *Micromonospora*.¹ This natural product has a characteristic structure comprised of a conjugated triene, a spiroacetal, and a 28-membered macrocycle with multiple stereogenic centers. It has attracted much attention due to its significant potency and selectivity toward U87 human glioblastoma ($LD_{50} = 6.4 \times 10^{-8} \mu M$).

Here we present a stereoselective synthesis of the southern hemisphere of neaumycin B by using our developed tandem polyol synthesis.^{2,3} The tandem olefin cross metathesis/hemiacetalization/intramolecular oxa-Michael addition of allylic alcohol **2**, vinyl ketone **3**, and *o*-nitrobenzaldehyde in the presence of the Zhan catalyst-1B and CSA provided *syn*-1,2-diol derivative **4** in 59% yield (*syn/anti* >20:1). Further 15-step manipulations completed stereoselective synthesis of the southern hemisphere of neaumycin B.

Keywords : Neaumycin B; Marine macrolide; Stereoselective synthesis; Polyol synthesis; Tandem reaction

Neaumycin B (**1**)は海洋放線菌 *Micromonospora* 属から単離、構造決定されたマクロリド系天然物である¹。本天然物はトリエン骨格、スピロアセタール骨格、28員環マクロラクトン骨格の特徴的な構造を有し、ヒト脳腫瘍細胞株 U87 に対し選択的で強力な毒性を示すことから、脳腫瘍治療薬のリード化合物として期待されている。本研究では当研究室が開発したタンデム反応を基盤としたポリオール合成法^{2,3}を用いて、neaumycin B の南半球部分の立体選択的な合成を行った。アリルアルコール **2** とビニルケトン **3**、*o*-ニトロベンズアルデヒドに対して、Zhan-1B 触媒と CSA を用いてタンデム反応を施すことにより、 γ -ヒドロキシ α,β -不飽和ケトンを経由して *syn*-1,2-diol 誘導体 **4** を収率 59%で高立体選択的に合成した。その後 15 段階の変換にて、南半球部分に相当するヨードオレフィン **5** の立体選択的合成を達成した。



1) Fenical, W.; Jensen, P. R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10775. 2) Fuwa, H. et al. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 807. 3) Fuwa, H. et al. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3730.