イグジグオリドの立体異性体の全合成、立体配座解析および細胞毒性評価

（中大理工）〇森 冬萌・村上 怜花・飯尾 慶・不破 春彦

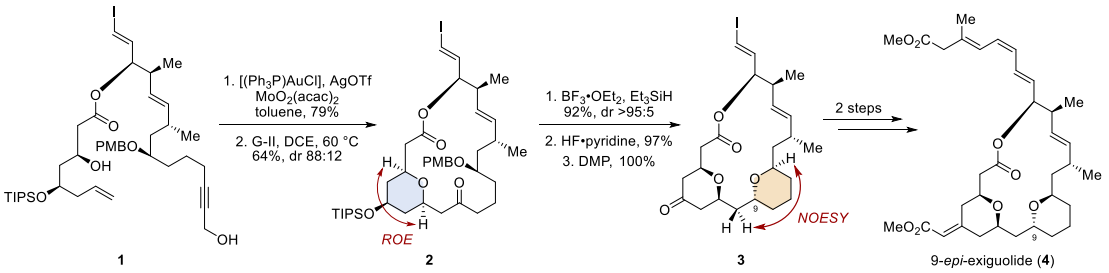
Total synthesis, conformational analysis, and cytotoxicity of exiguolide stereoisomers

(*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*)
〇Tomo Mori, Reika Murakami, Kei Iio, Haruhiko Fuwa

(−)-Exiguolide is a naturally occurring macrolide, isolated from the marine sponge *Geodia exigua* Thile collected off the coast of Amami Oshima. Our group identified its potent antiproliferative activity against human non-small cell lung cancer cells, and investigated the structure–activity relationship (SAR) of the side chain and the peripheral substituent(s) of the macrocyclic skeleton via structural editing. In this study, we aimed at the synthesis of exiguolide stereoisomer(s) to investigate the three-dimensional SAR. Meyer–Schuster rearrangement of propargylic alcohol **1** followed by ring-closing metathesis and spontaneous transannular oxa-Michael addition provided ketone **2**. Transannular Kishi reduction furnished 2,6-*trans*-substituted tetrahydropyran **3**. Additional two steps completed the total synthesis of 9-*epi*-exiguolide (**4**). The conformational analysis and cytotoxicity of **3** will also be discussed.
Keywords : Macrolide; Natural Product; Structure–Activity Relationship; Conformational Analysis; Antitumor Activity

イグジグオリドは、奄美大島の沿岸に生息する海綿 *Geodia exigua* から単離されたマクロリドである [1]。我々は本天然物がヒト非小細胞肺がん細胞に対して強力な増殖阻害活性を示すことを明らかとしたほか [2]、側鎖やマクロ環辺縁の置換基の構造活性相関を解明した [3]。本研究は、9-*epi*-exiguolide (**4**) をはじめとする立体異性体を合成し、マクロ環の立体構造活性相関研究を行うことを目的とする。

プロパルギルアルコール **1** に対し Meyer–Schuster 転位を施したのち、第二世代 Grubbs 触媒存在下で閉環メタセシスと渡環 oxa-Michael 付加を一挙に行い [4]、ケトン **2** を得た。渡環岸還元 [5]により 2,6-*trans* テトラヒドロピランを高立体選択的に構築し、ケトン **3** へ誘導した。最後に、側鎖導入を含む 2 工程で 9-*epi*-exiguolide (**4**)を合成した。合成品の立体配座解析と生物活性評価についても報告する。



1) Ohta, S. *et al. Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1957. 2) Fuwa, H. *et al. Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2678.
3) Fuwa, H. *et al. Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3442. 4) Fuwa, H. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202549. 5) Kishi, Y. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4976.

© The Chemical Society of Japan