

15-*epi*-エニグマゾール A および誘導体の合成研究

(中大理工) ○大山 恭也・不破 春彦

Synthetic Studies on 15-*epi*-Enigmazole A and Its Derivatives (*Department of Applied Chemistry, Faculty of Science and Engineering, Chuo University*) ○Kyoya Ohyama, Haruhiko Fuwa

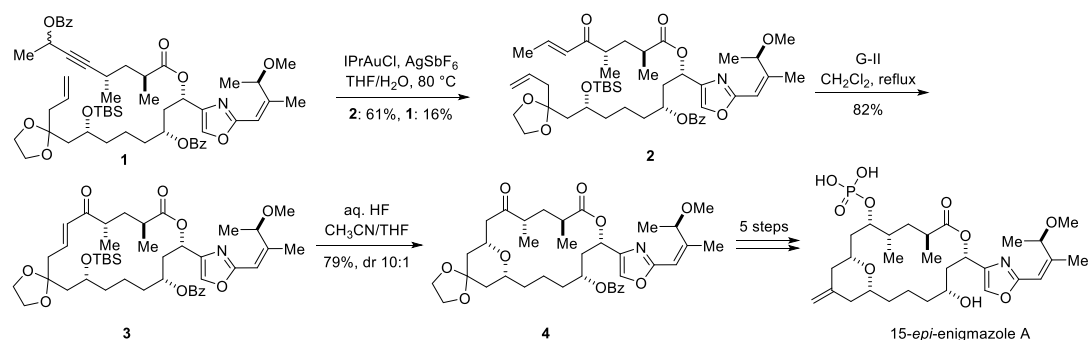
Enigmazole A is a structurally complex marine macrolide that was isolated from a Papua New Guinean marine sponge *Cinachyrella enigmatica*.¹ This natural product shows significant cytotoxic activity against the NCI-60 panel of human cancer cell lines, with an average GI₅₀ value of 1.7 μ M. However, detailed investigations into the structure–activity relationship of this natural product have not been disclosed. In this presentation, we report on our synthetic studies on 15-*epi*-enigmazole A and its derivatives.

Benzoate **1** was converted to α,β -unsaturated ketone **2** under the influence of Nolan's IPrAuCl/AgSbF₆ catalyst system. RCM of **2** was efficiently achieved by the action of **G-II** to furnish macrocycle **3**. Treatment of **3** with aqueous HF/CH₃CN triggered desilylation and spontaneous transannular oxa-Michael addition to furnish tetrahydropyran **4**.

Keywords : Macrolide; Marine natural products; Total synthesis ; Tetrahydropyran; Structure-activity relationship

Enigmazole A はパプアニューギニア諸島沿岸に生息する海綿 *Cinachyrella enigmatica* から単離されたマクロリド天然物である。本天然物は NCI のヒトがん細胞パネルにおいて強力な増殖阻害活性を示した。しかし詳細な構造活性相関は明らかにされていない。本研究では 15-*epi*-enigmazole A とその誘導体に着目した合成研究を行ったので、その詳細を報告する。

金錯体を用いてベンゾアート **1** を α,β -不飽和ケトン **2** へ誘導後、閉環メタセシスにてマクロ環 **3** を高収率で得た。化合物 **3** を CH₃CN/THF 中フッ化水素酸で処理することでシリル基の除去と渡環 oxa-Michael 付加を一挙に行い、テトラヒドロピラン **4** を立体選択的に構築した。現在、続く 5 段階の官能基変換による 15-*epi*-enigmazole A への誘導を検討中である。



1) N. Oku, K. Takada, R. W. Fuller, J. A. Wilson, M. L. Peach, L. K. Pannell, J. B. McMahon, K. R. Gustafson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10278.