

(-)-エングレリン A の不斉全合成研究

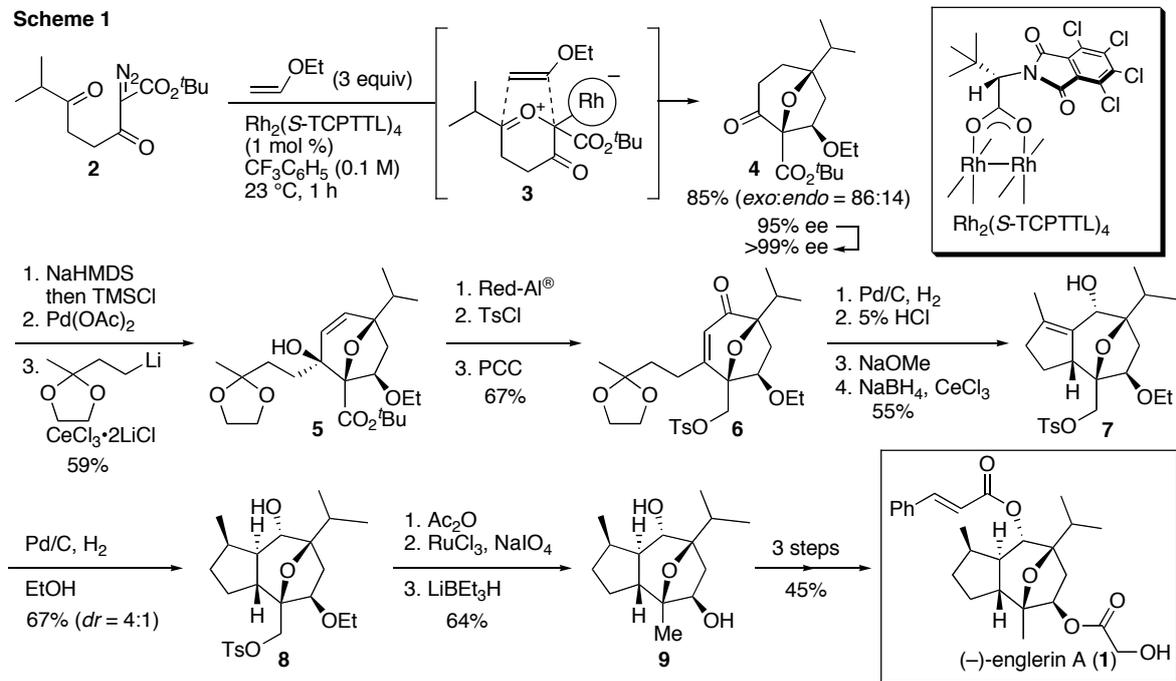
北大院薬

○羽成泰貴, 嶋田修之, 穴田仁洋, 橋本俊一

(-)-エングレリン A(**1**)は 2009 年に東アフリカ産のトウダイグサ科の植物の樹皮から単離、構造決定されたグアイアン型セスキテルペンであり、腎臓がん細胞に対し選択的かつ極めて強力な成長阻害活性(GI₅₀ = 1-87 nM)を示すことが報告されている。我々は(-)-エングレリン A に含まれるエキソ-8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン骨格がカルボニルイリドの分子間不斉 1,3-双極付加環化反応¹⁾により構築可能と考え、全合成研究に着手した。

1 mol % の Rh₂(S-TCPTTL)₄ 存在下、α-ジアゾ-β-ケトエステル **2** をカルボニルイリド前駆体、3 当量のエチルビニルエーテルを求双極子剤とする 1,3-双極付加環化反応を行うと、目的とするエキソ配置の付加環化生成物 **4** が不斉収率 95%で得られることが分かった。これは不斉 1,3-双極付加環化反応において、求双極子剤にビニルエーテルを用いた初めての例となる。生成物を再結晶により光学純品とした後、伊藤-三枝酸化、アルキル基の導入を行いアリルアルコール **5** を合成した。酸化的転位反応、立体選択的水素化、分子内アルドール反応、Luche 還元を経てアリルアルコール **7** とし、パラジウム炭素を用いた水素化を行うと望みとするジオール **8** が 4:1 の立体選択性で得られることが分かった。さらにルテニウム酸化によるエチル基のアセチル基への変換、トシラートの還元、位置選択的アシル化など 7 工程の変換を行い、**1** の全合成を達成した。現在、各工程の収率および立体選択性の改善を検討している。

Scheme 1



1) Shimada, N.; Anada, M.; Nakamura, S.; Nambu, H.; Tsutsui, H.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3603.