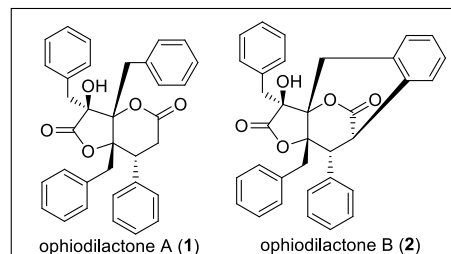


オフィオジラクトン天然物の合成研究

長崎大院・医歯薬 ○松原孝昌・高橋圭介・石原 淳・畑山 範

オフィオジラクトン A (**1**)と B (**2**)は、2009 年に松永らにより、フサクモヒトデ科ウデフリクモヒトデから単離された天然有機化合物であり、マウスの白血病細胞 P388 に対し中程度の細胞毒性を有する(IC₅₀; **1**: 5.0 µg/mL, **2**: 2.2 µg/mL)¹。これらの化合物はその生物活性に加え、連続不斉中心を有する縮環した γ -ラクトン及び δ -ラクトン、更に複数のベンゼン環が複雑に絡み合った特異な構造を有し、特に、ベンジル基を含む 4 置換炭素で縮環した γ,δ -ジラクトン構造は天然物において稀有である。

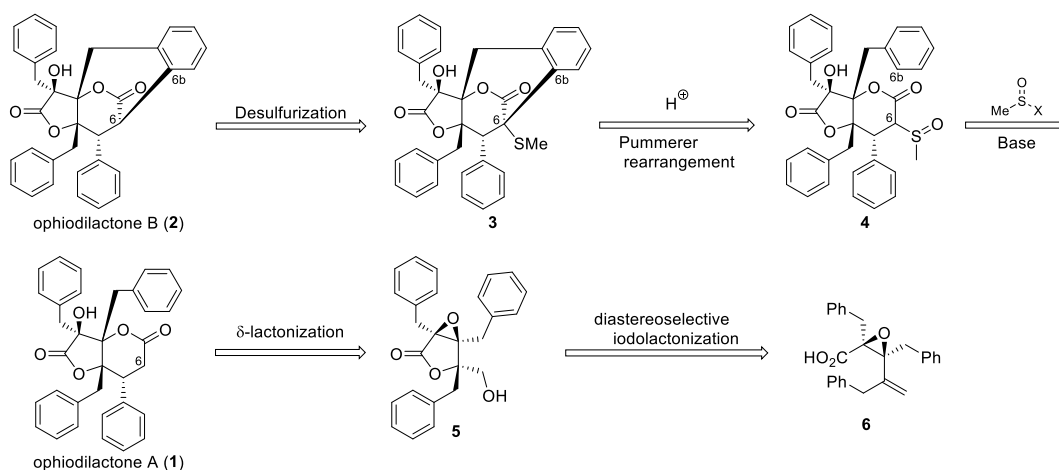


従って、本天然物は合成化学の点から、また生物活性の点からも、非常に魅力的な合成ターゲットであるが、合成研究の報告に関しては、我々の報告²を除いて全く無く、全合成はまだ達成されていない。また、**1**の絶対構造は CD スペクトルに基づいて提唱されているが、**2**に関しては明らかになっていない。そこで、我々は絶対構造の決定を目的に、オフィオジラクトン A (**1**)とオフィオジラクトン B (**2**)の不斉全合成を達成すべく研究を行っているので、その経緯について報告する。

【逆合成解析】

逆合成解析にあたり、オフィオジラクトン A (**1**)からオフィオジラクトン B (**2**)を合成する計画を立案した (Scheme 1)。即ち、まずオフィオジラクトン A (**1**)を合成し、その後 C-6 位にメチルスルフィニル基を導入し **4**を得、酸性条件下 Pummerer 転位を経て C6 位と C6b 位との芳香族架橋反応を行い、オフィオジラクトン B (**2**)に導くというものである。

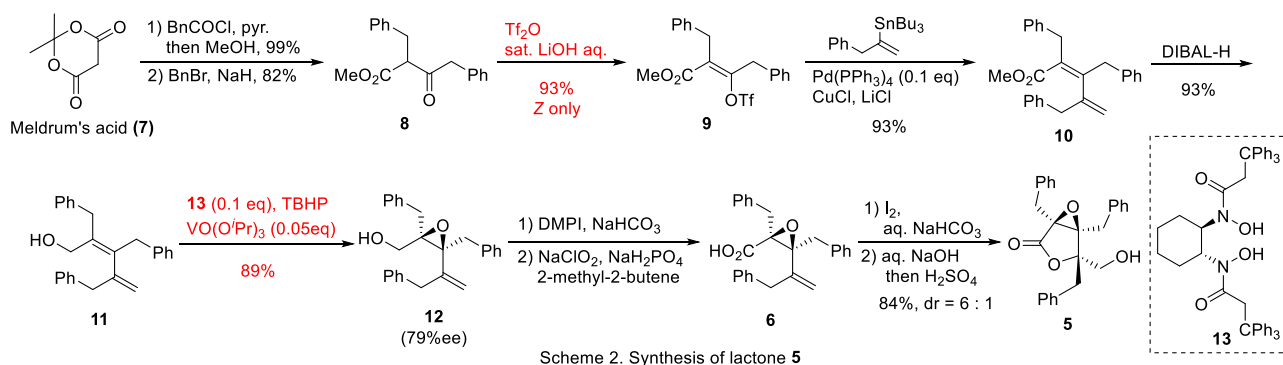
オフィオジラクトン A (**1**)の合成に関しては、 γ -ラクトン **5**から δ -ラクトンの構築とフェニル基の導入を経て合成することとした。**5**は、カルボン酸 **6**のジアステレオ選択的ヨードラクトン化によって構築可能である。



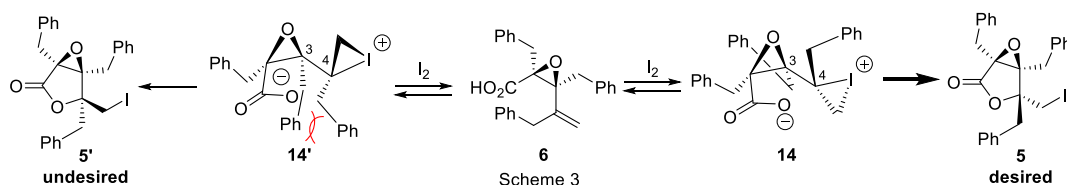
Scheme 1. Synthetic analysis

【合成】

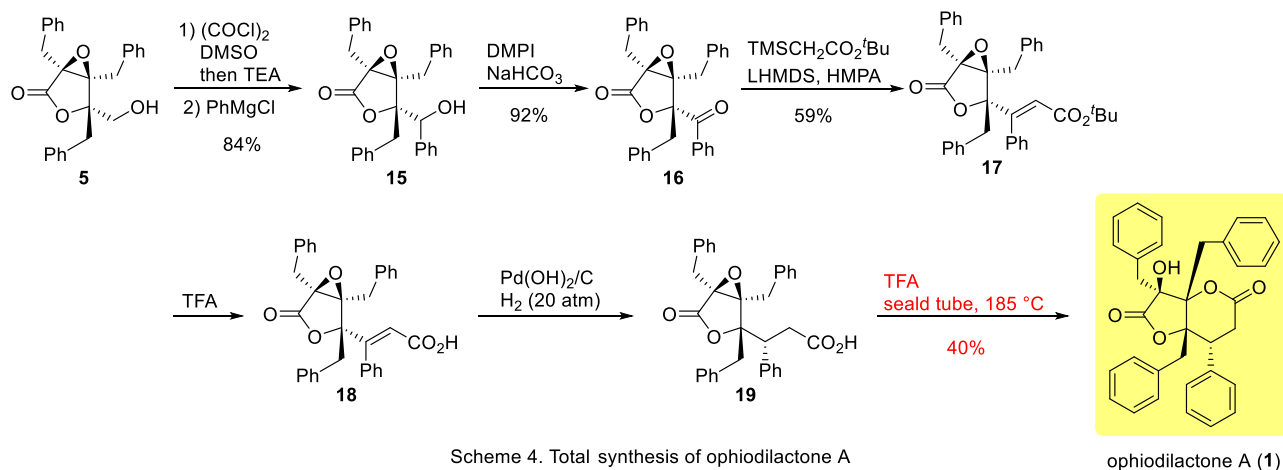
メルドラム酸 **7**から出発し、 α -ベンジルジケトン **8**を経て、Z 体のエノールトリフラート **9**を選択的に得た³(Scheme 2)。その後、別途調製したスタナン体との Stille カップリング及びメチルエステルの還元を行い **11**とした。**11**の不斉エポキシ化反応を検討したところ、山本らの条件⁴で 79% ee であるものの光学活性体 **12**を良好な収率で得ることができた。この **12**をカルボン酸 **6**へと導き、ジアステレオ選択的ヨードラクトン化反応を行うと、望む立体化学を有する γ -ラクトン **5**が収率 84%、ジアステレオマー比 6 : 1 で得られた。



ヨードラクトン化におけるジアステレオ選択性の発現は次のように考えられる (Scheme 3)。即ち、両ジアステレオマーの中間体 **14** と **14'** において、望まない副生成物 **5'** を与える中間体 **14'** は、C3、C4 位のベンジル基の間で立体反発を有している。一方、望む生成物 **5** を与える中間体 **14** は、そのような立体反発は小さいため、より熱力学的に安定と考えられる。従って、平衡が **14** に傾き **5** がより多く得られ、ジアステレオ選択性が発現したと考えられる。



5 の水酸基を酸化後、フェニル基を Grignard 反応により導入、再度酸化することでケトン **16** を合成した (Scheme 4)。その後、Peterson オレフィン化反応、*tert*-ブチルエステルの脱保護、オレフィンの還元を行い、立体選択的に **19** に導いた。最後に **19** を封管中 185 °C で加熱することによって、**オフイオジラクトン A (1)** の初の全合成に成功した。現在は、不斉エポキシ化反応の最適化及び、オフイオジラクトン B (**2**) の合成を検討中である。



参考文献

1. R. Ueoka, T. Fujita, S. Matsunaga, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 4396
2. T. Matsubara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Heterocycles*, **2012**, 86, 155.
3. D. E. Frantz, D. Babinski, O. Soltani, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 2901.
4. W. Zhang, A. Basak, Y. Kosugi, Y. Hoshino, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 4389.