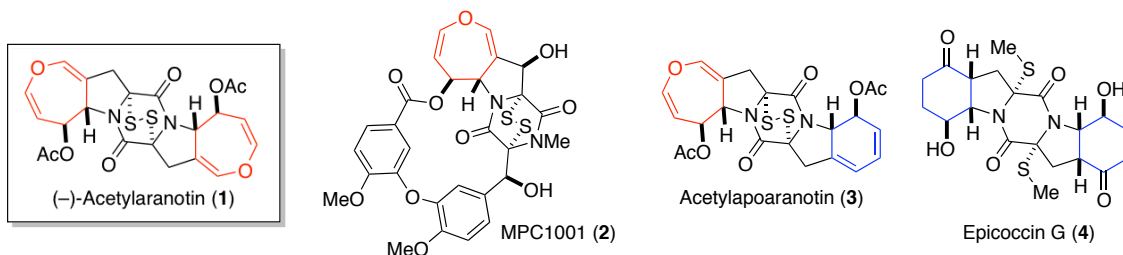


## (-)-Acetylaranotin の全合成

東北大院薬 ○黒木太一、藤原栄人、岡谷駿、岡野健太郎、徳山英利

### 【背景】

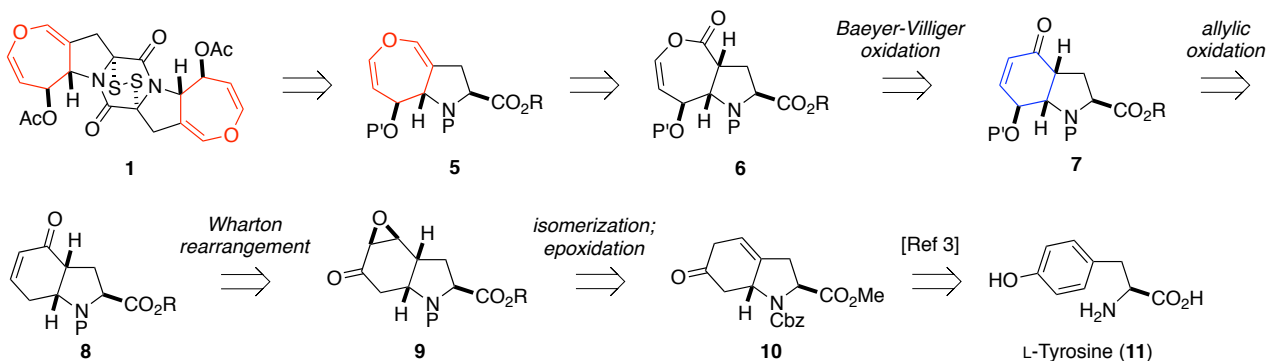
(-)-Acetylaranotin (**1**)は、Neuss らによって真菌 *Arachniotus aureus* の代謝物より単離、構造決定されたジチオジケトピペラジンであり、ウイルス RNA ポリメラーゼ阻害作用やヒト結腸がん細胞に対する細胞毒性を示す。<sup>1</sup> 特徴的な $\gamma$ -アセトキシエノールエーテル構造を含むジヒドロオキセピンを有することから、広く注目されているにもかかわらず、全合成報告は Reisman らによる一例にとどまっている。<sup>2</sup> 今回、ジヒドロオキセピン骨格を有する MPC1001 (**2**)に加えて、Reisman の合成法では構築困難な、6員環炭素骨格を有する acetylapoaranotin (**3**)や epicoccin G (**4**)にも応用可能な **1** の合成経路の確立を目的として本研究に着手した。



### 【逆合成解析】

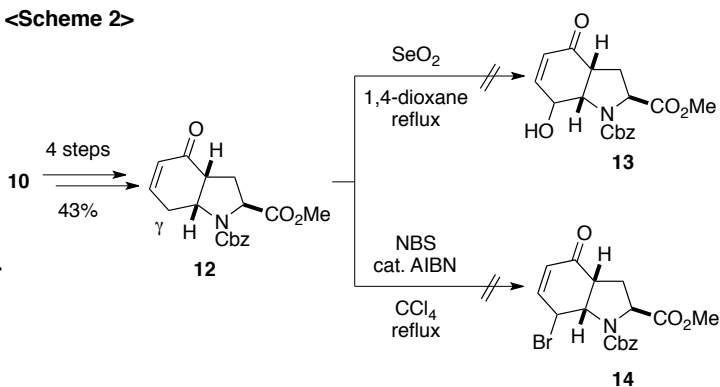
$C_2$ 対称中心を有する **1** は、ジヒドロオキセピン **5** の二量化を経て得られると考えた (Scheme 1)。6員環構造を有する誘導体の合成も視野にいれ、7員環ジヒドロオキセピン骨格は、エノン **7** の Baeyer-Villiger 酸化を経る環拡大反応により構築することとした。**7** は、エポキシケトン **9** の Wharton 転位とエノン **8** のアリル位酸化を含む変換により誘導できると期待した。**9** は文献既知の $\beta,\gamma$ -不飽和ケトン **10**<sup>3</sup> から誘導可能であると考えた。

#### <Scheme 1>



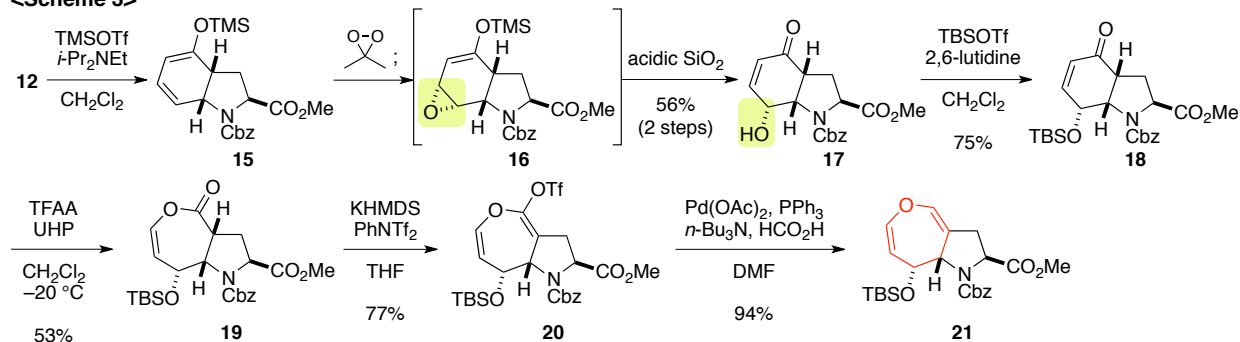
### 【結果】

文献既知の手法に従い合成した **10** を、<Scheme 2> Wharton 転位を含む 4 工程の変換により、エノン **12** へ導いた (Scheme 2)。続いて、アリル位酸化によるエノン $\gamma$ 位へのヒドロキシ基の導入を検討した。まず、二酸化セレンを用いてヒドロキシ基の直接的な導入を試みたが、対応する $\gamma$ -ヒドロキシエノン **13** は得られなかった。また、Danishefsky らの条件<sup>4</sup>を参考に、NBS を用いたエノン $\gamma$ 位へのブロモ基の導入を試みたが、目的とするブロモ化体 **14** は得られなかった。



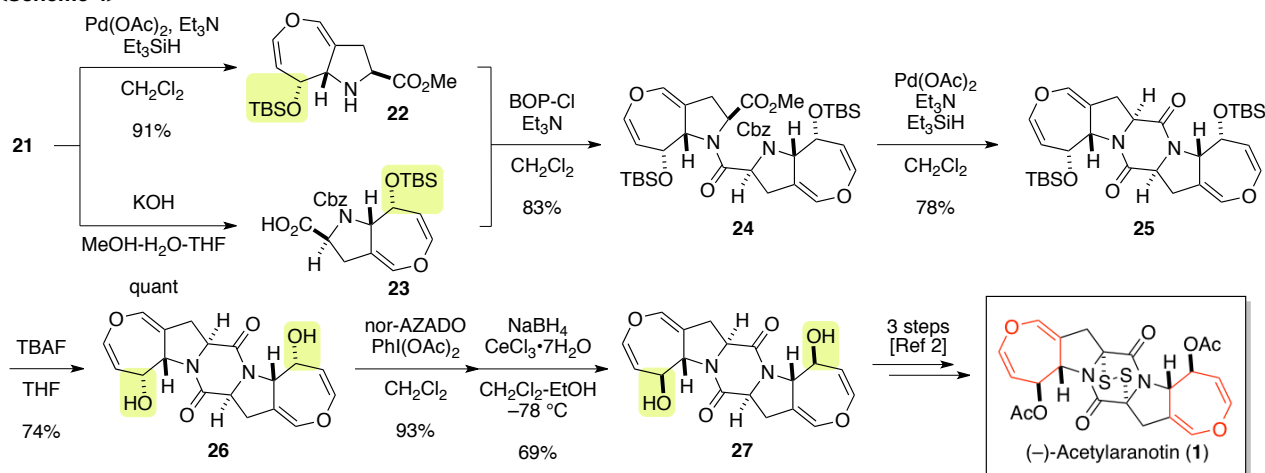
エノン $\gamma$ 位の直接的な官能基化が困難であったため、桑嶋らの報告<sup>5</sup>を参考に、ビニロガス Rubottom 酸化を検討した (Scheme 3)。その結果、ヒドロキシ基をエノン $\gamma$ 位へ位置選択的に導入することに成功したが、予想に反して、天然物とは逆の立体化学を有するアルコール **17** が得られた。ヒドロキシ基の反転は合成終盤に行うこととし、まずはジヒドロオキセピン環の構築を検討した。アルコールを TBS エーテル **18** として保護した後、トリフルオロ過酢酸を作用させたところ、 $sp^2$ 炭素が選択的に転位したエノールラクトン **19** を得た。その後、エノールトリフラートを介するカルボニル基の還元的除去によりジヒドロオキセピン **21** を合成した。

<Scheme 3>



ジヒドロオキセピン **21** からそれぞれ得られたアミン **22** とカルボン酸 **23** を、BOP-Clにより縮合させアミド **24** を得た (Scheme 4)。なお、興味深いことに、天然物と同一の立体化学を有する、**22** と **23** の TBS オキシ基に関するエピマーを縮合させたが、目的物は低収率にとどまった。その後、Cbz 基の加水素分解と生じたアミンとエステルとの分子内縮合反応により、ジケトピペラジン **25** を構築した。次に、TBS 基を除去したのち、nor-AZADO を用いるジオール **26** の酸化、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ での Luche 還元を行うことで、ヒドロキシ基の立体化学を段階的に反転させ、Reisman らの合成中間体 **27** を単一の異性体として得た。最後に、Reisman らの手法<sup>2</sup>に従い、ジオールのアセチル化とジスルフィド結合の導入を行って、**1** の全合成を達成した。<sup>6</sup> 本発表では、全合成の詳細に加え、TBS オキシ基の立体化学が縮合反応に与える影響についても考察する。

<Scheme 4>



## 【参考文献】

- (1) (a) Neuss, N.; Boeck, L. D.; Brannon, D. R.; Cline, J. C.; DeLong, D. C.; Gorman, M.; Huckstep, L. L.; Lively, D. H.; Mabe, J.; Marsh, M. M.; Molloy, B. B.; Nagarajan, R.; Nelson, J. D.; Stark, W. M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1968**, 213. (b) Murdock, K. C. *J. Med. Chem.* **1974**, 17, 827. (c) Choi, E. J.; Park, J.-S.; Kim, Y.-J.; Jung, J.-H.; Lee, J. K.; Kwon, H. C.; Yang, H. O. *J. Appl. Microbiol.* **2011**, 110, 304.
- (2) Codelli, J. A.; Puchlopek, A. L. A.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1930.
- (3) Wipf, P.; Methot, J.-L. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4213.
- (4) Allen, J. G.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 351.
- (5) Seto, M.; Sakurai, K.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *Synlett* **1994**, 993.
- (6) Fujiwara, H.; Kurogi, T.; Okaya, S.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 13062.