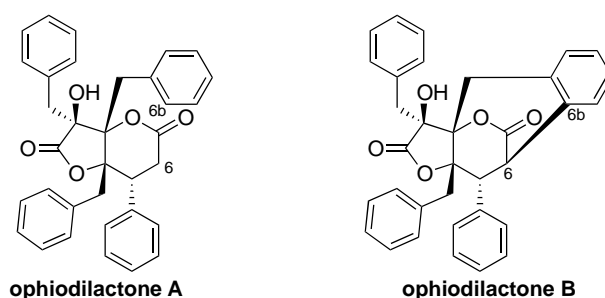


オフィオジラクトン天然物の全合成

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 氏名 松原 孝昌

[目的]

オフィオジラクトン A 及び B は、2009 年に熱帯、亜熱帯の海洋に広く生息しているクモヒトデ綱の棘皮動物 *Ophiocoma scolopendria* (和名：ウデフリクモヒトデ) から単離、構造決定された化合物である。生物活性としては、マウスの P388 白血病細胞に対し、オフィオジラクトン A は 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 、オフィオジラクトン B は 2.2 $\mu\text{g/mL}$ の細胞毒性を有することが報告されている。



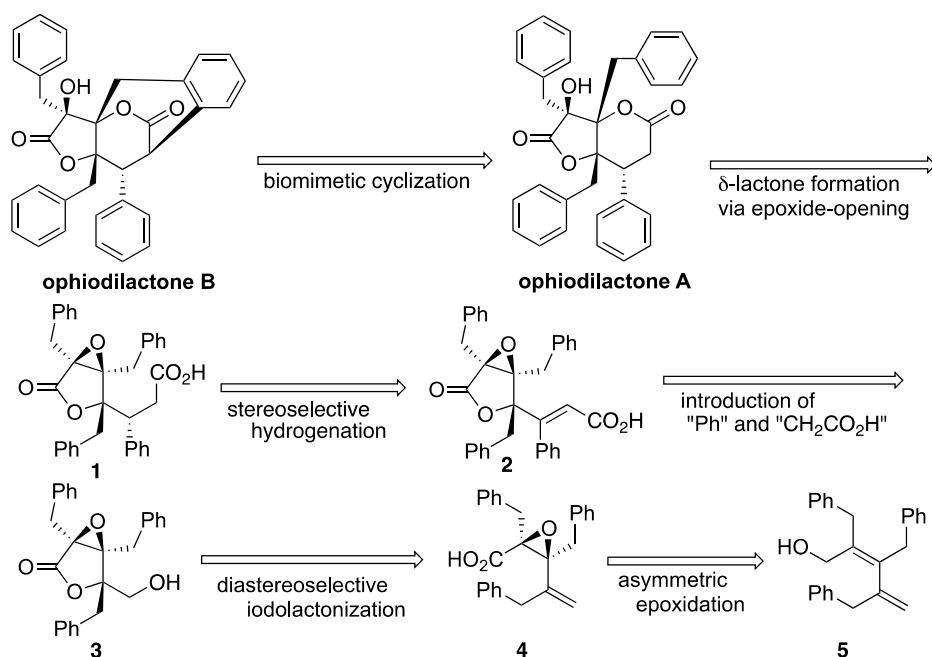
本天然物の大きな特徴はその構造にある。即ち、オフィオジラクトン A 及び B は共に、 γ -及び δ -ラクトンが縮環し、その環上に 4 連続不斉中心と複数のベンゼン環が存在する空間的にコンパクトな構造を有している。特に、ベンジル基を含む 4 置換炭素で縮環した γ,δ -ジラクトン構造は、天然物において稀有である。更に、オフィオジラクトン B は C6 位と C6b 位が結合することで環を形成し、前例のない興味深い構造を有している。本天然物の相対構造は各種 NMR スペクトルデータに基づき決定されたが、絶対構造に関しては、オフィオジラクトン A の CD スペクトルに基づき推定されているのみであった。従って、本天然物は構造の点からも、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、全合成はおろか合成研究の報告も無かった。

そこで今回、オフィオジラクトン天然物を合成ターゲットと定め、本天然物の効率的構築法の開発と、その絶対構造の決定を目的に合成に着手した。

[結果・考察]

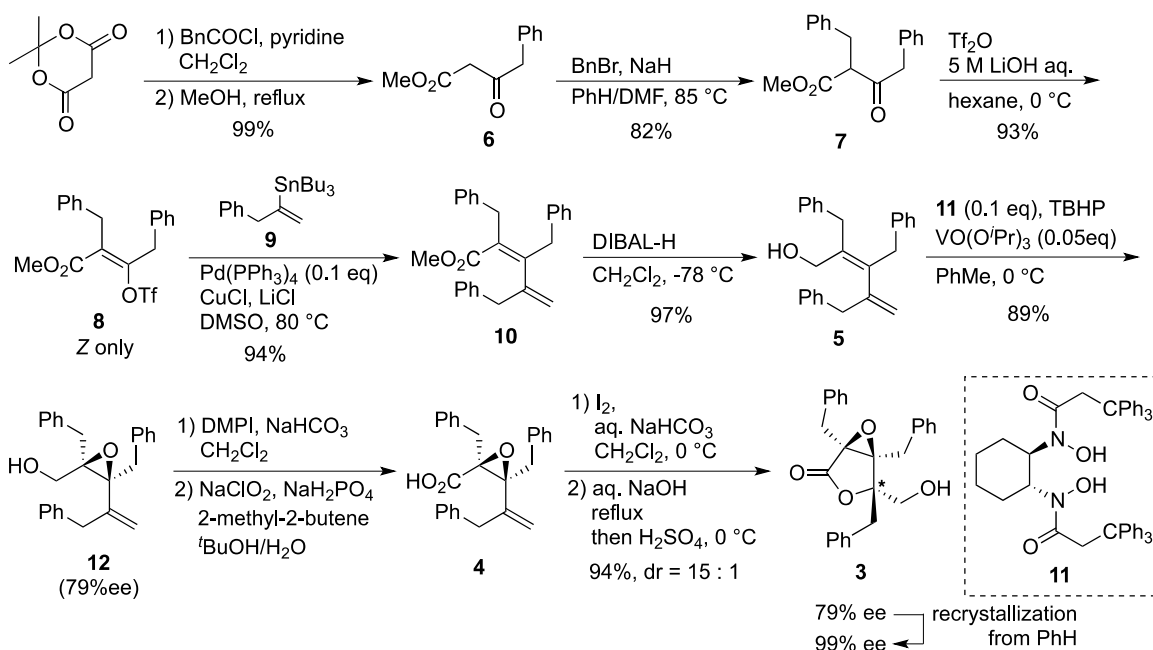
1) 合成戦略

オフィオジラクトン B は、オフィオジラクトン A から C6 位と C6b 位間でのラジカル環化によって生合成されると提唱されている。そこで、この仮説を参考に、オフィオジラクトン B をオフィオジラクトン A から直接的カップリング反応を用いて合成することとした(Scheme 1)。オフィオジラクトン A の合成については、エポキシカルボン酸 **1** から δ -ラクトンの構築を伴うエポキシドの開裂を考え、**1** の合成については **2** の立体選択的水素化を考えた。**2** について更にフェニル基と酢酸単位の導入、ジアステレオ選択的なヨードラクトン化反応、不斉エポキシ化反応に基づき逆合成解析を進めると、**3** と **4** を経てアリルアルコール **5** から構築できると考えられる。



2) γ -ラクトン **3** の合成

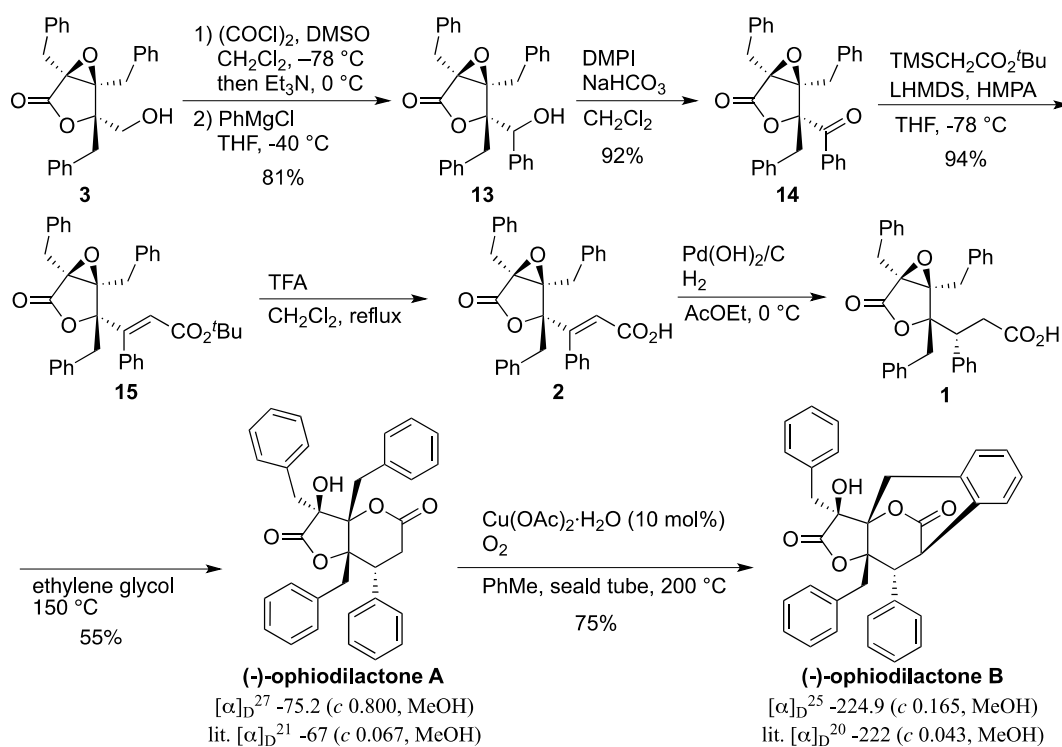
メルドラム酸から出発し、 β -ケトエステル **6** を経て α -ベンジル β -ケトエステル **7** を得た(Scheme 2)。この **7** にトリフルオロメタンスルホン酸無水物と水酸化リチウムを作用させ、*Z* 体のエノールトリフラー **8** を高収率かつ完全な選択性で合成した。その後、スタナン体 **9** と Stille カップリングを行った後、**10** のメチルエステルを還元し **5** に導いた。**5** の不斉エポキシ化反応を検討した結果、山本らのビスヒドロキサム酸 **11** を用いる条件にて、**12** が収率 89%、79% ee で得られることを見出した。**12** をカルボン酸 **4** に酸化し、ジアステレオ選択的ヨードラクトン化反応を行うと、望む立体を有する γ -ラクトン **3** が収率 94%、ジアステレオマー比 15:1 で得られた。この段階で、 γ -ラクトン **3** は再結晶によりほぼ光学的に純粋となった。



3) オフィオジラクトン A と B の全合成

3 を酸化しアルデヒドとした後、Grignard 反応によりフェニル基を導入し **13** を得た(Scheme 3)。続いて、**13** をケトン **14** に酸化後、Peterson オレフィン化反応により不飽和エステル **15** を *E* 選択的に合成した。その後、*tert*-ブチルエステルの脱保護により不飽和カルボン酸 **2** に導き、**2** のオレフィン部分を 0 °C で接触還元して、望む立体を有するエポキシカルボン酸 **1** を高立体選択的に得た。最後に **1** をエチレングリコール中で加熱し、オフィオジラクトン A の初の全合成に成功した。

更に、オフィオジラクトン A を封管中、酸素雰囲気下、触媒量の酢酸銅(II)と共に加熱すると、完全な位置選択性で環化反応が進行し、オフィオジラクトン B が 75%の収率で得られた。これにより、オフィオジラクトン B の初の全合成にも成功した。合成した両化合物は、各種スペクトルデータが天然物の報告値と一致した。また、得られた両化合物は天然物と同じく負の旋光性を示したことから、天然物の絶対構造を明確にできた。



Scheme 3

[基礎となった学術論文]

1. Matsubara, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Heterocycles*, 86, 155-158 (2012)
2. Matsubara, T.; Takahashi, K.; Ishihara, J.; Hatakeyama, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 53, 757-760 (2014)