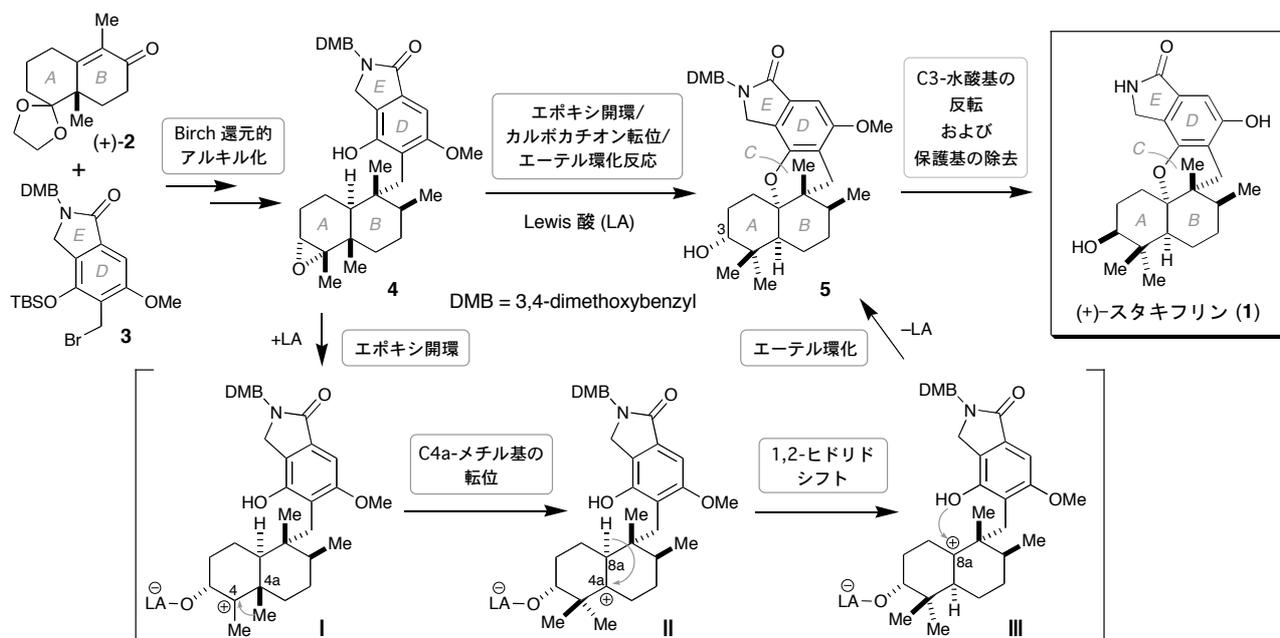


抗インフルエンザAウイルス活性を有する(+)-スタキフリンの全合成

○渡邊一弘、櫻井淳二、阿部秀樹、加藤 正（東北薬大）

2002年塩野義製薬の研究グループにより *Stachybotrys* sp. RF-7260 の培養液から単離・構造決定されたスタキフリン (**1**) は、大変特異なベンゾ[d]キサンテン骨格 (ABCD 環システム) を有する天然有機化合物である¹。スタキフリンは非常に強い抗インフルエンザ A ウイルス活性を示し [IC₅₀ = 3.0 nM, influenza virus: A/WSN/33 (H1N1)]¹、インフルエンザウイルスの増殖段階である膜融合におけるヘマグルチニン (血球凝集素) のコンホメーション変化を阻害することが知られている。これは、現在臨床で使用されているインフルエンザ治療薬 (アマンタジン[®]、リレンザ[®]、タミフル[®]) などとは異なる新しい作用機序を有しており、新規治療薬として期待されている。一方、現在までの全合成例は、塩野義グループによるラセミ体合成が一例のみ報告されている²。我々は光学活性 (+)-スタキフリン (**1**) の全合成を目指し、連続するエポキシ開環/カルボカチオン転位/エーテル環化反応を鍵工程 (**4**→**5**) とする (+)-**1** の全合成を達成したので、その詳細について本シンポジウムで発表する。

(+)-スタキフリン (**1**) の全合成ルートの概要を以下に示す。我々は、AB 環部に相当する光学活性ウィーランド-ミッシャーケトン類縁体 (+)-**2** と DE 環部となるイソインドリノン環 **3** をそれぞれ合成し、最後に C 環部を構築するコンバージェントな方法で効率的に光学活性 (+)-**1** を合成することにした。すなわち、**2** と **3** を Birch 還元アルキル化によりカップリング後、数工程を経てエポキシド **4** を合成した。次に、**4** に対して、鍵反応であるエポキシドの開環を伴うカルボカチオン転位/エーテル環化を行い、A 環部の 3 位に水酸基を有する五環性 (ABCDE 環) 化合物 **5** を高立体選択的に一挙に構築することに成功した。これは、エポキシド **4** をルイス酸 (LA) で処理することにより、エポキシ環が位置選択的に開環して 4 位に三級カルボカチオンが発生し (**4**→**I**)、次いで 4a 位の核間メチル基が 4 位に転位し (**I**→**II**)、さらに 8a 位の核間水素が 1,2-ヒドリドシフトを起こし (**II**→**III**)、生成したカルボカチオン **III** がフェノール性水酸基で補足され (**III**→**5**)、目的とする五環性化合物 **5** が一段階で得られたと考えられる。最後に、**5** の 3 位の水酸基の立体反転、続くラクタム窒素およびフェノール性水酸基の保護基の除去により、(+)-スタキフリン (**1**) の初めての全合成を達成した³。



参考文献

1. a) Kamiguchi, T.; Fujiwara, T.; Tani, H.; Kawamura, Y.; Horibe, I (Shionogi & Co., Ltd, Japan) PCT WO 9711947 A1, April 3, 1997. b) Minagawa, K.; Kouzuki, S.; Yoshimoto, J.; Kawamura, Y.; Tani, H.; Iwata, T.; Terui, Y.; Nakai, H.; Yagi, S.; Hattori, N.; Fujiwara, T.; Kamiguchi, T. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 155.
2. Taishi, T.; Takechi, S.; Mori, S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4347.
3. Watanabe, K.; Sakurai, J.; Matsuhara, K.; Abe, H.; Katoh, T., *manuscript in preparation*.