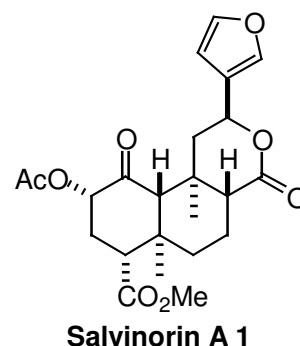


# クレロダン型ジテルペノイド Salvinorin A の新規全合成

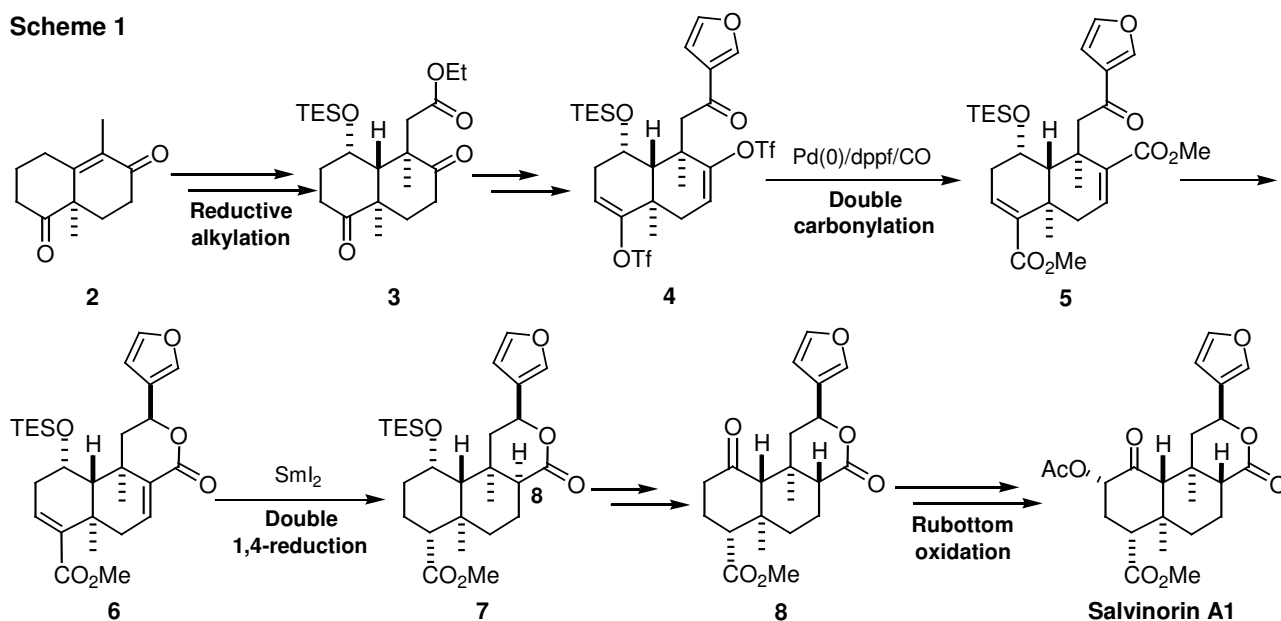
萩原久大<sup>1</sup>・○野島隆史<sup>1</sup>・須賀祐輝<sup>1</sup>・星 隆<sup>2</sup>・鈴木敏夫<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>新潟大院自然・<sup>2</sup>新潟大工)

クレロダン型ジテルペノイド Salvinorin A **1** は、7つの不斉中心と5つの酸素官能基を持つ高度に酸化された化合物である。現在までにA~Iまでの9種類の類縁体が知られている。この化合物は、LSD やメスカリンなどと異なりκ-オピオイド受容体とのみ選択的に結合し、既知化合物の中で最強の幻覚作用を示す。その作用には習慣性が無く、アルツハイマー病、二極障害（躁鬱病）などの治療薬、あるいはモルヒネ代替品のためのリード化合物として期待が寄せられている。全合成は、Evans および我々のグループにより既に達成されているが、段階的な長い合成経路に問題があった。本研究では、4位エステル、8位ラクトンの同時挿入による、より効率的な Salvinorin A **1** の新規全合成を目指した。



**Scheme 1**



出発原料に光学活性 Wieland-Miescher ケトン **2** を用いて、ケターール保護、ヒドロキシル化、還元的アルキル化による酢酸ユニットの導入を経て、エステル **3** へと変換した (Scheme 1)。続いてビスエノールトリフレート化し、Weinreb アミドを経てフリルケトン **4** へと導いた。Pd 触媒を用いた一酸化炭素同時挿入反応は、dppf 存在下 Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> により進行しジエステル **5** を得た。K-selectride 還元は立体選択的に進み、12 位に関し望む立体化学を持つ単一の不飽和ラクトン **6** を与えた。不飽和カルボニル基の同時 1,4-還元は SmI<sub>2</sub> により達成され、Sm エノラートのアキシャルプロトン化の結果、8 $\alpha$  体 **7** を与えた。その後、脱保護、8 位異性化、1 位酸化により 2-deacetoxy salvinorin A **8** へと導いた。最後に、Rubottom 酸化、光延反転を経て、計 15 ステップで Salvinorin A **1** の新規全合成を達成した。