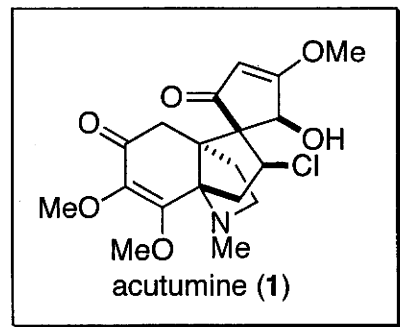


論文の内容の要旨

論文題目 Acutumine の合成研究

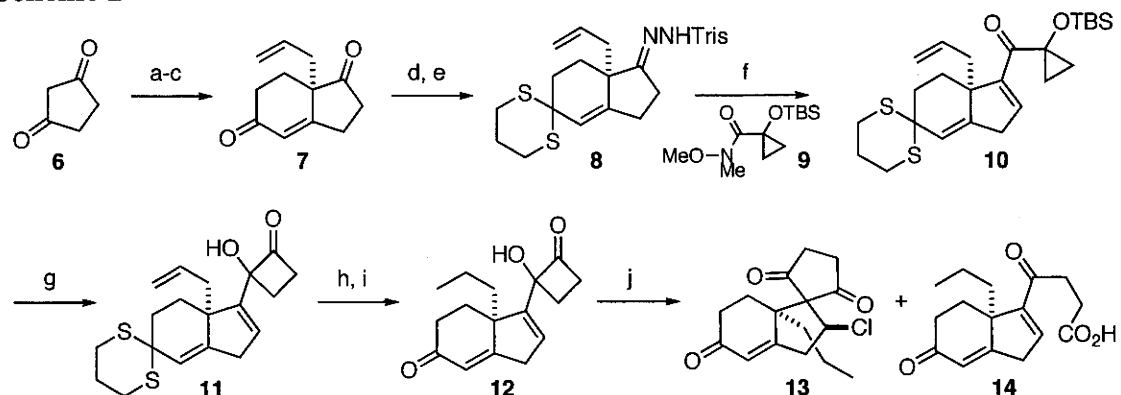
氏 名 山川 貴之

【背景・目的】 Acutumine (1) は 1929 年に後藤らによってオオツヅラフジ (*Sinomenium acutum* REHD. et WILS.) の根茎より単離されたアルカロイドである。その後 1967 年に富田らによって、コウモリカヅラ (*Menispermum dauricum* DC.) の根茎からも単離され、X 線結晶構造解析により初めてその構造が明らかとなった¹。構造上の特徴としては、[4.3.3]プロペランを



主骨格として、連続する五つの不斉中心の内、連続する三つが四級炭素である事に加え、スピロ骨格、ネオペンチル位第二級クロリドを有しているなど、小分子ながら酸化段階の高い多官能基化された化合物であると言える。また 1 の生理活性として、T 細胞増殖抑制作用と抗健忘作用が知られており、白血病の治療薬や、今後の高齢化社会への移行に伴って増加すると予想される記憶障害に対する治療薬として期待されている化合物である。このような興味深い生物活性と特異な分子構造により多くの合成化学者の興味を惹き付けており、これまでに類縁体を含めた多数の合成研究が報告されている²。筆者もまた効率的かつ立体選択的な 1 の合成法を確立すべく研究を行った。

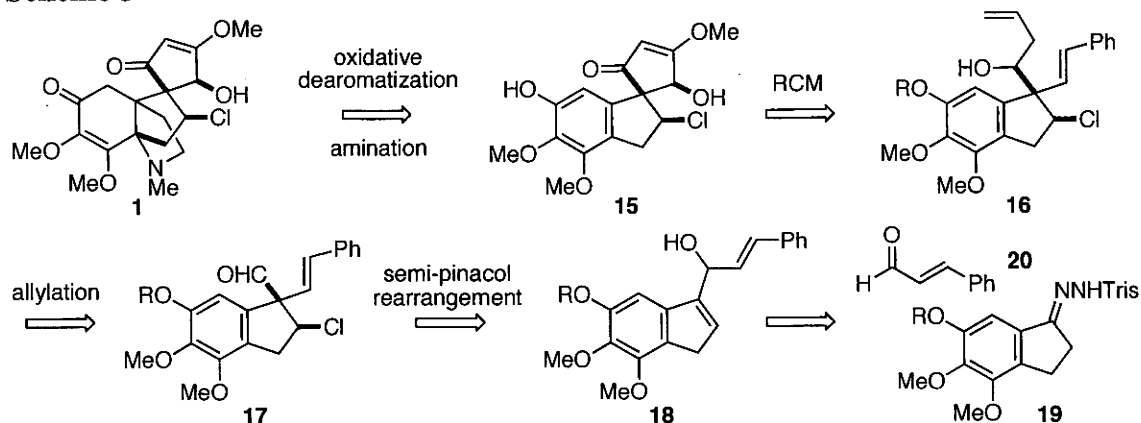
Scheme 2

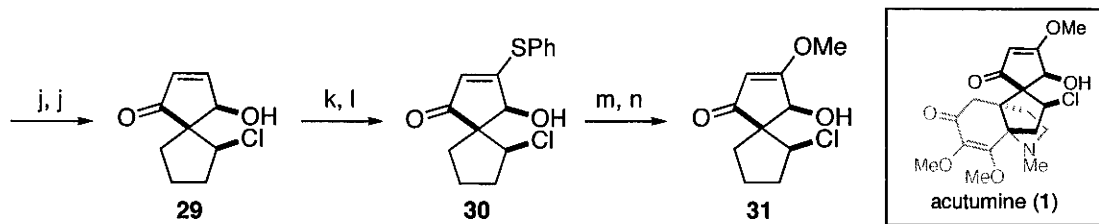


Reagents and conditions: (a) allylacetate, BSA, NaOAc, $[(C_3H_5)PdCl]_2$, DPPE, THF, reflux, 70%; (b) MVK, Et_3N , CH_3CN , 70 °C, 91%; (c) D-proline, DMF, rt; *p*-TsOH·H₂O, toluene, reflux, 82% (92% ee); (d) 1,3-propane-dithiol, $BF_3 \cdot OEt_2$, CH_2Cl_2 , 0 °C, 82%; (e) TrisNHNH₂, *p*-TsOH·H₂O, CH_3CN -THF, rt, 67%; (f) *n*-BuLi, hexane-TMEDA (6:1), -78 to 0 °C; **9**, -78 to 0 °C, 83%; (g) HF-py, pyridine, THF, 0 °C to rt, 94%; (h) $PhI(OAc)_2$, CH_3CN -buffer (pH 6.8), 0 °C, 56%; (i) H₂ (1000 psi), $RhCl(PPh_3)_3$, benzene, rt, 71%; (j) *t*-BuOCl, MS4A, CH_2Cl_2 , -78 to 0 °C, **13** (21%), **14** (30%)

【逆合成解析 2】 新たな逆合成解析を **Scheme 3** に示す。プロペラン骨格の構築は合成終盤でフェノール **15** の酸化処理により導けると考えられるオルトキノン型中間体に対して、窒素原子または炭素原子の求核付加及び環化反応を用いて行う事を計画した。また **15** の上部シクロペンテン環は閉環メタセシス反応を用いて、**16** のようなジエンから構築するとした場合、アルデヒド **17** が前駆体として想定される。鍵となるネオペンチル位第二級クロリドと隣接する四級炭素の導入は、**18** のようなアリルアルコールよりセミピナコール転位を用いて、一挙に構築することを計画した。さらに **18** はトリシルヒドラゾン **19** からシャピロ反応により導けるビニルリチウム種の *trans*-シンナムアルデヒド (**20**) への付加反応により合成可能であると考えた。

Scheme 3

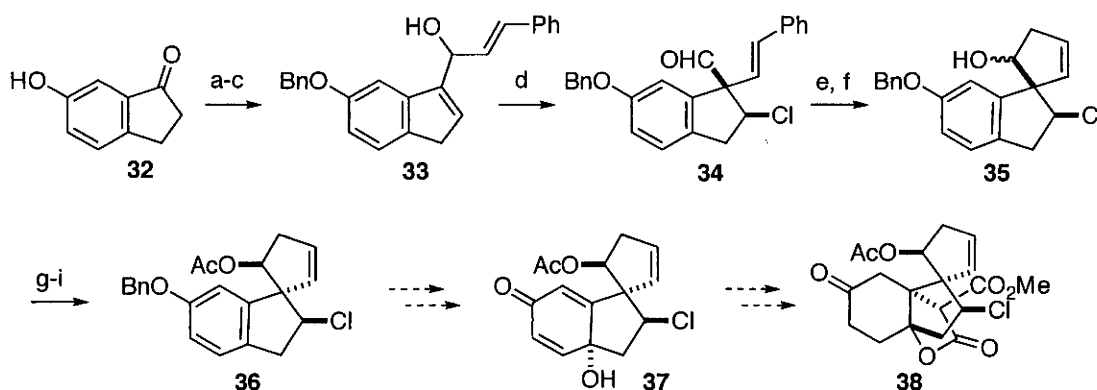




Reagents and conditions: (a) TrisNHNH₂, THF, rt, 76%; (b) *n*-BuLi, THF, -78 to 0 °C; **20**, -78 to 0 °C, 89%; (c) NaOCl aq, CeCl₃·7H₂O, CH₃CN, 0 °C, **23** (43%), **24** (26%); (d) allylMgCl, THF, -78 °C, 90% (β : α = 1 : 3); (e) Grubbs' 2nd gen. catalyst, CH₂Cl₂, rt, 90%; (f) IBX, DMSO, 70 °C; (g) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH-THF, -78 °C, 85% (2 steps, β : α = 33 : 1); (h) VO(OEt)₃, TBHP, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 76%; (i) IBX, DMSO, 70 °C; (j) DBU, THF, 0 °C, 95% (2 steps); (k) PhSH, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 87%; (l) NCS, CCl₄, rt, 74%; (m) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 0 °C; (n) NaOMe, MeOH, rt, 97% (2 steps)

確立した方法を用いて芳香環を含む基質より acutumine (**1**) の全合成を目指した (Scheme 5)。市販の 6-hydroxy-1-indanone (**32**) より導いた **33** に対して、セミピナコール転位を行った所、低収率ではあるが望みの **34** を得る事に成功した。続いてアルデヒドのアリル化と閉環メタセシス反応を行い **35** とした後に、アルコールの酸化とジアステレオ選択的なケトンの還元、生じた水酸基の保護を経て **36** とした。フェノールの脱芳香環化と四級炭素の構築を行って **38** へと導く事ができれば acutumine (**1**) の全合成を達成できるものと考えられる。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) BnBr, K₂CO₃, DMF, rt, 97%; (b) TrisNHNH₂, *p*-TsOH·H₂O, THF, rt, 94%; (c) *n*-BuLi, THF, -78 to 0 °C; **20**, -78 to 0 °C, 81%; (d) NaOCl aq, CeCl₃·7H₂O, CH₃CN, 0 °C, 22%; (e) allylMgBr, Et₂O, -78 °C, quant (dr = 3 : 4); (f) Grubbs' 2nd gen. catalyst, CH₂Cl₂, rt, 91%; (g) IBX, DMSO, 70 °C; (h) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH-THF, -78 °C, 88% (2 steps); (i) Ac₂O, pyridine, CH₂Cl₂, rt, quant

【参考文献】

- 1) K. Goto *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **4**, 220 (1929); M. Tomita *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 2421 (1967); M. Tomita *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **8**, 2425 (1967); 2) S. L. Castle *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 6674 (2009); S. L. Castle *et al.*, *J. Org. Chem.*, **74**, 9082 (2009); E. J. Sorensen *et al.*, *Tetrahedron*, **63**, 6446 (2007); 3) J. L. Wood *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2087 (2008)