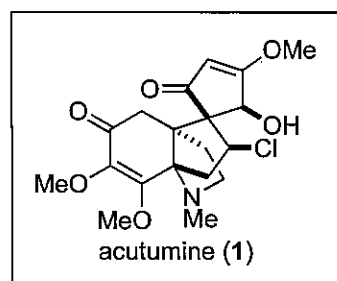


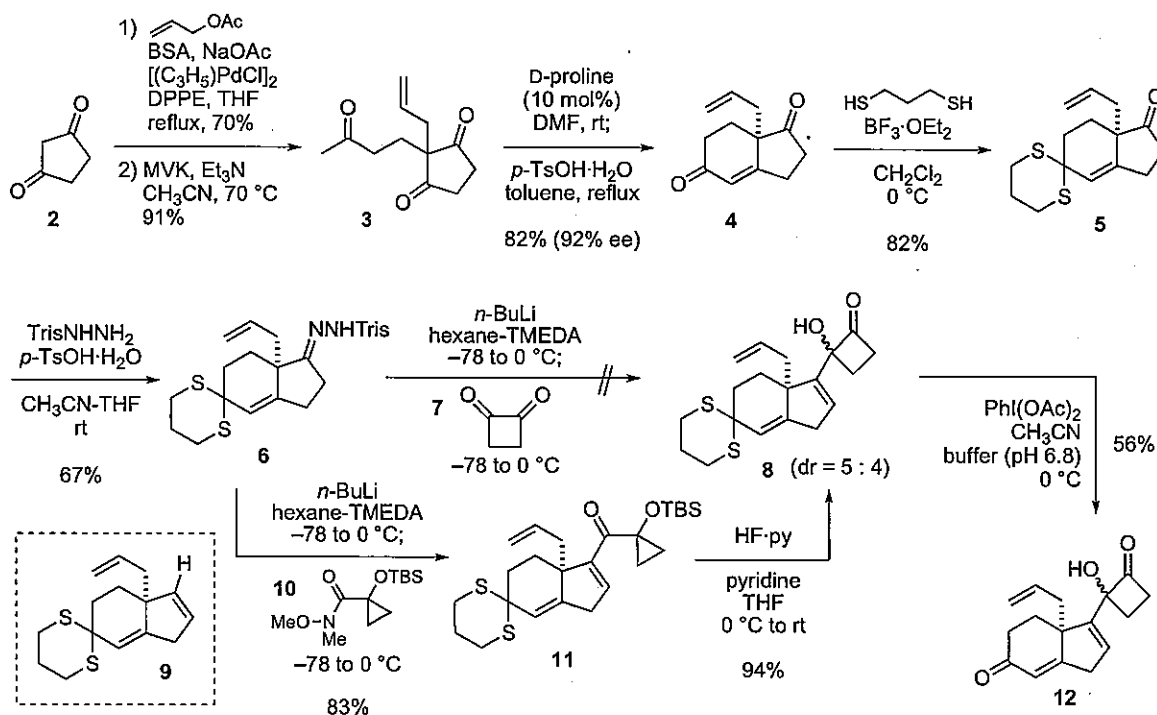
Acutumine (1) はオオツツラフジの根茎より単離されたアルカロイドである。1967年にX線結晶構造解析により構造が明らかとされ、[4.3.3]プロペランを主骨格として、連続する五つの不斉中心の内、連続する三つが四置換炭素である事に加え、スピロ骨格、ネオペンチル位第二級クロリドを有しているなど、小分子ながら酸化段階の高い多官能基化された化合物である事が判明した。しかしながら、構造決定から40年以上が経過した現在において、全合成の報告はCastleらの1例のみに留まっており、改善の余地を残している。



そこで山川は効率的かつ立体選択的な acutumine の合成法を確立すべく研究を行った。

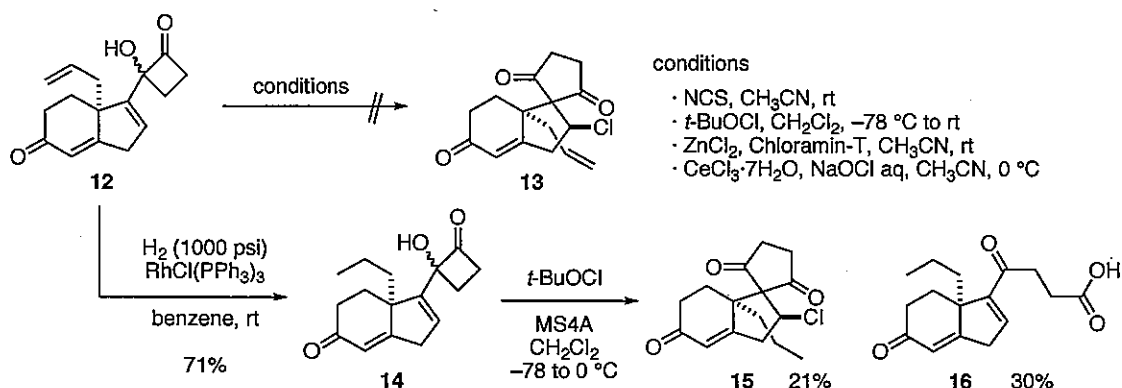
まず、山川は鍵中間体となる 12 の合成を行った (Scheme 1)。出発原料として市販の1,3-シクロペンタンジオン (2) を用い、アリル化とメチルビニルケトンへのマイケル付加を行って 3 とした後にプロリン触媒を用いた不斉ロビンソン環化反応を行う事で光学活性な Hajos-Parrish 型ケトン 4 を得た。続いて  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンにチオケタールとして保護して 5 とした後に、ネオペンチル位ケトンにトリシルヒドラゾンへと変換して 6 とした。ここで Shapiro 反応によりビニルリチウム種を調製し、1,2-シクロブタンジオン (7) への求核付加を試みたが、得られるのは 9 のみであった。一方、ベンズアルデヒドへの求核付加は定量的に進行した事から、先の反応が進行しなかった原因は、立体障害の大きいビニルリチウム種が 7 のカルボニル基に付加する前に、カルボニル基  $\alpha$  位の活性プロトンを引き抜いてしまう事であると考えられた。そこで山川は 8 を得るための新たな戦略として三員環からの環拡大により四員環を得る計画を立てた。6 より調製したビニルリチウム種を  $\alpha$  位に活性プロトンを持たない Weinreb アミド 10 への付加を行って、エノン 11 とした後に TBS 基の除去を行った所、即座にセミピナコール転位が進行し、環拡大した望みの 8 を得る事に成功した。さらにチオケタールの除去を行って 12 とした。

Scheme 1



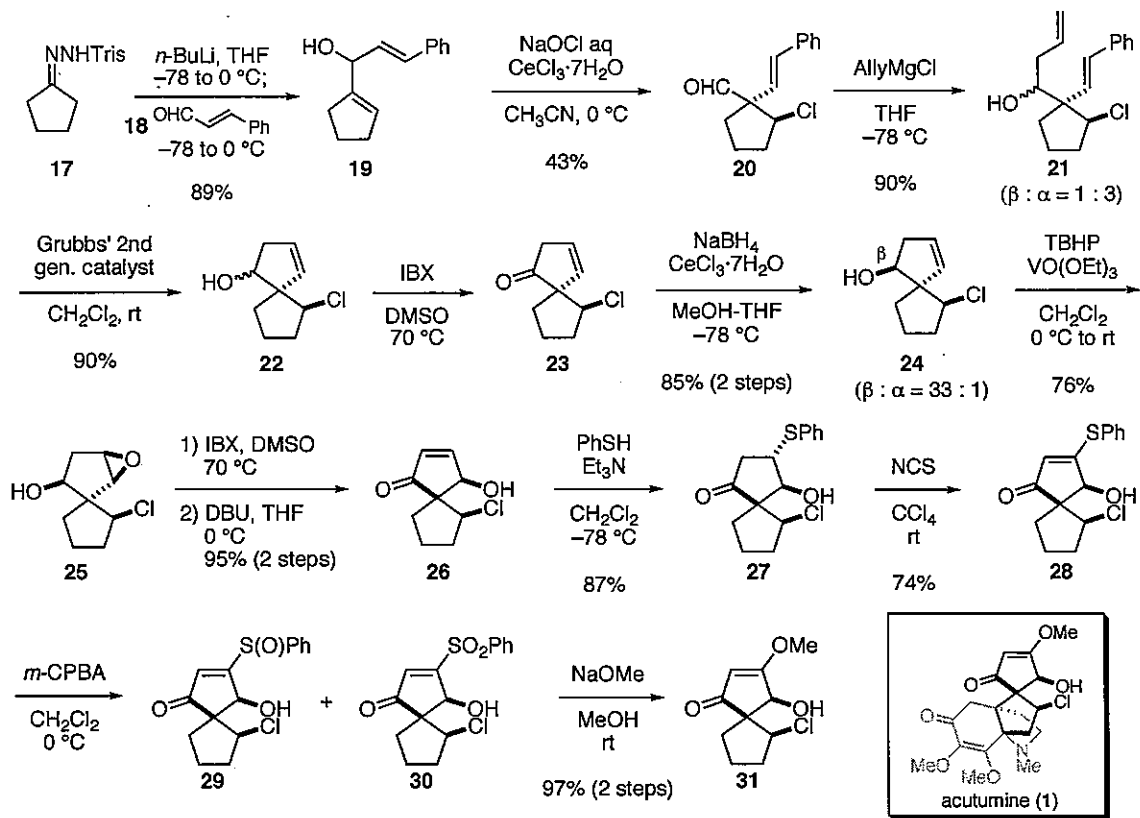
得られた **12** に対して、スピロ炭素とネオペンチル位第二級クロリドの構築を行うべく、セミピナコール転位の検討を行った (Scheme 2)。しかし、種々の検討を試みたが目的の転位体 **13** は得られなかった。反応を精査した所、末端二重結合の損壊が観測されたため Wilkinson 触媒を用いた水素添加反応により **14** へと導き、再び転位反応を行った。その結果、望みの転位体 **15** を得る事には成功したものの、副生成物としてカルボン酸 **16** が得られた。副反応を抑制すべく脱水条件の検討を行ったが、**16** の副生を抑制する事が困難であったため、四員環からの環拡大を用いてスピロ五員環を構築する経路での合成を断念する事とした。

Scheme 2



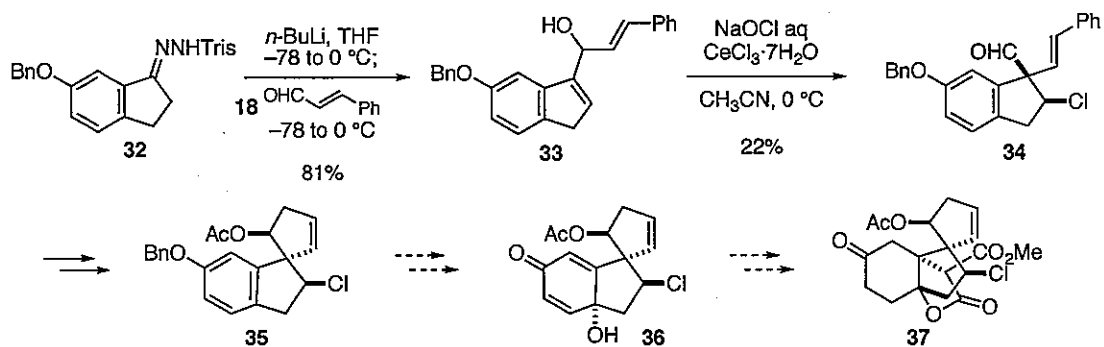
鍵となるセミピナコール転位を用いたネオペンチル位第二級クロリドの導入およびスピロ炭素の構築に関して、どのような基質に適用可能であるかを調査した所、二重結合を有する基質に関して良好な結果を得たため、山川はそちらの基質を用いてスピロ骨格の構築を目指した (Scheme 3)。市販のシクロペンタノンとトリシルヒドラゾン **17** へと変換した後に Shapiro 反応を行って、*trans*-シナナムアルデヒド (**18**) へ付加させる事でアリルアルコール **19** を得た。続いてセミピナコール転位の条件に付した所、スピロ炭素とネオペンチル位第二級クロリドを有する **20** を中程度の収率で得る事に成功した。Acutumine (**1**) のスピロ部分骨格の構築を目指し、アルデヒド **20** からの変換を行った。 **20** に対してアリル基の導入を行った後に、第二世代 Grubbs 触媒を用いた閉環メタセシス反応を行う事でスピロ骨格を有する **22** へと導いた。Acutumine (**1**) のスピロ骨格上に存在する水酸基の立体化学構築の足掛かりとすべく、**22** の水酸基の立体化学制御を行った。その結果、**22** のジアステレオマー混合物を酸化してケトンとした後に、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元する事で  $\beta$  体のアルコールを主生成物として得る事に成功した。続いて、バナジウム触媒を用いたジアステレオ選択的な二重結合のエポキシ化を行って **25** とした後に、アルコールの酸化とエポキシドの開環反応を経て **26** へと導いた。そしてチオフェノールのマイケル付加を行って **27** とした後に、NCS を用いて酸化する事で **28** とし、*m*-CPBA によるスルフィドの酸化とナトリウムメトキシドを用いた付加脱離反応により、acutumine (**1**) と同一の官能基及び立体化学を有する **31** を合成する事に成功した。

Scheme 3



山川は確立した方法を用いて、芳香環を有する基質より acutumine (1) の全合成にとりかかった。6-ヒドロキシ-1-インダノンより導けるトリシルヒドラゾン 32 より Shapiro 反応、セミピナコール転位を経て、スピロ炭素、ネオペンチル位第二級クロリドを有する 34 を得た。閉環メタセシス反応と官能基変換により 35 へと導くことに成功したため、続く芳香環の酸化と第四級炭素の構築を行って 37 へと導く事ができれば acutumine (1) の全合成も達成可能なものと思われる。

Scheme 4



以上、山川は acutumine (1) の合成において最も困難が予想されるスピロ骨格および隣接するネオペンチル位第二級クロリドの構築を、三員環を有する化合物から四員環、五員環へと順次環拡大させるという方法により達成した。またモデル基質を用いて acutumine (1) と同一の官能基と立体化学を有するスピロ骨格の構築に成功した。この成果は薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。