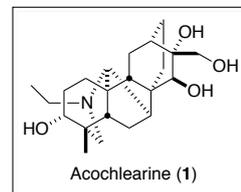




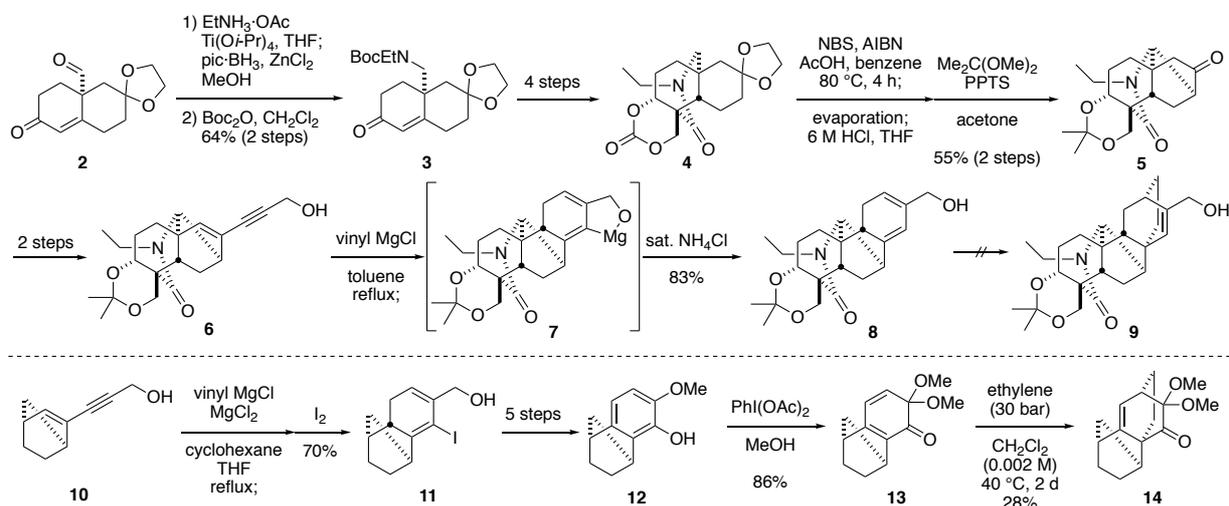
Acochlearine の合成研究 Synthetic Studies on Acochlearine

宮本尚也、藤岡孝佑、岡野健太郎、坂田樹理、徳山英利（東北大院薬）

Acochlearine (**1**)は、2006年に Meriçli らによって、トリカブト属の植物 *Aconitum cochlear* の塊根から単離・構造決定されたジテルペンアルカロイドである¹。**1**の構造上の特徴として、アザビシクロ[3.3.1]ノナン環や、ビシクロ[2.2.2]オクタン環など、 sp^3 炭素を豊富に含む多環式の縮環構造が挙げられる。2014年に、福山らによって類縁体の全合成が達成されているが²、**1**の全合成は未だ報告されていない。我々は、独自に開発したカスケード型 Mannich 反応³と、分子間 Diels–Alder 反応を駆使し、**1**の全合成に向けた検討を行っている。今回、右部ビシクロ[2.2.2]オクタン環を除く全炭素骨格の構築を完了した。また、右部ビシクロ[2.2.2]オクタン環の構築についても、モデル基質を用いた検討により、合成法を確立したため、以下概要を述べる。



まず、二環性アルデヒド **2** をエノン共存下、化学選択的な還元的アミノ化により、アミン **3** へと変換した。続いて、四工程で導いたラクタム **4** から、四環性ケトン **5** の合成を検討した結果、NBS と AIBN を用いた Wohl–Ziegler 条件により、アミド α 位のブロモ化と Mannich 反応が連続して進行することを見出した。さらに、エンイン化合物 **6** に対し、ビニルグリニャール反応剤を付加させた後、加熱条件下、電子環状反応により、ジエン **8** を得た。続いて、Diels–Alder 反応によるビシクロ[2.2.2]オクタン環の構築を試みたが、分子内反応や高压条件においても、目的物は得られなかった。そこで、モデル基質 **13** を用いた検討を行った。すなわち、**10** に対し、ビニルグリニャール反応剤を付加させて得られるマグネシオ中間体を、ヨウ素化しジエン **11** に導き、続いて、Baeyer–Villiger 酸化を含む五工程でフェノール **12** に変換した。**12** を、酸化的に脱芳香環化してオルトキノンモノアセタール **13** に導き、高压条件下エチレンとの Diels–Alder 反応を行なった結果、低収率ながら付加体 **14** が得られた。この知見を参考に、現在、**1**に向けて合成を進めている。



<参考文献>

- 1) Meriçli, A. H. *et al. Pharmazie* **2006**, *61*, 483.
- 2) Nishiyama, Y.; Han-ya, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6598.
- 3) Fujioka, K.; Miyamoto, N.; Toya, H.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Synlett* **2016**, *27*, 621.

発表者紹介

氏名 宮本 尚也 (みやもと なおや)
 所属 東北大学大学院 薬学研究科
 分子薬科学専攻
 学年 博士課程後期 3年
 研究室 医薬製造化学分野

