デヌダチンアルカロイド

Acochlearine の合成研究

(要約)

東北大学大学院薬学研究科

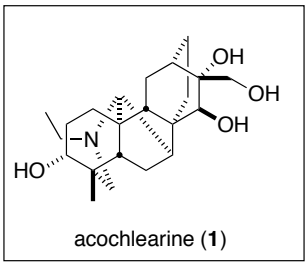
分子薬科学専攻

藤岡　孝佑

デヌダチンアルカロイド Acochlearine の合成研究

東北大学大学院薬学研究科 医薬製造化学分野　藤岡 孝佑

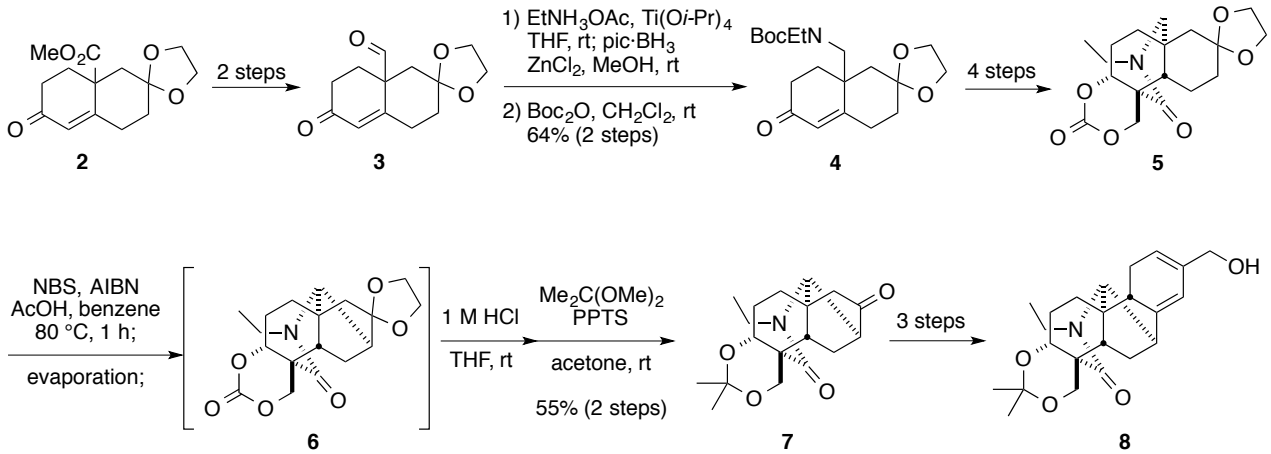
【背景・目的】Acochlearine (**1**) は、2006年にトリカブト属の植物 *Aconitum cochlear* の塊根から単離、構造決定されたジテルペンアルカロイドであるが、現在のところ生物活性は不明である [1]。また、この化合物は、アザビシクロ[3.3.1]ノナンとビシクロ[2.2.2]オクタンに加え、非常に歪んだビシクロ[2.2.1]ヘプタンが三次元的に密に縮環した複雑なカゴ型骨格を有しており、その骨格上には連続した 11 個の不斉炭素中心が存在している。以上の背景のもと、acochlearine (**1**) の合成研究に着手した。



acochlearine (**1**)

【カスケード型 Mannich 反応を用いた acochlearine の合成研究】

文献既知のエステル **2** をアルデヒド **3** へと変換後、エノン共存化においても適用可能な還元的アミノ化を検討した。その結果、オルトチタン酸テトライソプロピルとピコリンボランを用いる条件を開発し、**4** を良好な収率で得ることができた。続いて、ラクタム **5** へと変換後、NBS と AIBN を用いるブロモ化を行った結果、ブロモ化に続く、分子内 Mannich 反応が一挙に進行することが明らかになった。この環化体 **6** と副生成物の分離が困難であったため、ケタールの除去とジオールのアセトニド保護を行った結果、四環性ケトン **7** を収率良く得ることに成功した。その後、三工程の変換の後、五環性化合物 **8** の合成に成功した。



2 **3** **4** **5** **6** **7** **8**

【結論】Acochlearine (**1**) の合成研究を行った結果 [1]、NBS を用いるカスケード型ブロモ化/Mannich 反応を見出し、四環性骨格 **4** の構築に成功した。その後、三工程の変換により五環性化合物 **8** の合成を達成している。

【文献】1) Fujioka, K.; Miyamoto, N.; Toya, H.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Synlett* **2016**, published online. (doi: 10.1055/s-0035-1560384)