

令和3年5月31日	発表者 古内 志拓
【Journal】 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2019 , <i>141</i> , 9712-9718	
【Title】 Enantioselective total synthesis of (–)-arcutinine	
【Affiliation & Authors】 Key Laboratory of Drug-Targeting and Drug Delivery System of the Education Ministry, Sichuan Engineering Laboratory for Plant-Sourced Drug and Sichuan Research Center for Drug Precision Industrial Technology, West China School of Pharmacy, Sichuan University. Youg Qin*, Wei Nie, Jing Gong, Zhihao Chen, Jiazhen Liu, Di Tian, Hao Song, Xiao-Yu Liu.	
【Abstract】 Arcutinine はトリカブト属である <i>aconitum arcuatum</i> より単離された C ₂₀ ジテルペンアルカロイドであり、8 か所の不斉中心および 6 個の縮環を特徴とする複雑な構造を持つ。筆者らは、このユニークな構造を持つ arcutinine の全合成研究を行った。 Arcutinine の合成経路として、類似構造を持つ鍵中間体 9 からの合成が検討された。しかし、立体障害により C4 位のメチル化が進行せず、また C19 位および 20 位でのピロリジン環形成も進行しなかったことから、別の化合物を出発原料とした新規合成法を検討した。Arcutinine の逆合成解析により、Pd 触媒を介した分子内 aza-wacker 環化反応およびケチルオレフィン環化反応、芳香環の酸化的脱芳香族化および分子内 Deals-Alder 反応を鍵反応とした合成が行われた。 初めに、1,3-シクロヘキサジオンを出発原料として Knoevenagel 縮合より化合物 19 を合成した後、1,4-付加反応により C4 位にシアノ基を導入した化合物 20 をラセミ体として得た。さらに、化合物 20 の Claisen 転位反応により化合物 13 を合成し、シアノ基の還元アミノ化により合成したアミンおよびアリル基の aza-wacker 環化反応により、化合物 24 をジアステレオ混合物(24a/b)として得た。しかし、続く分子内 Deals-Alder 反応では、目的としないβ-H ₂₀ 体 25 が主生成物として得られることが明らかとなったため、化合物 24a の立体選択的な合成を検討した。そこで筆者らは、C10 位のカルボニル酸素にエノールシリルエーテルを導入した化合物 26 を合成した後、aza-wacker 環化反応により立体障害を避けるようにアリル基がベンゼン環の下に潜り込んだ化合物 28a を優先的に合成した。その結果、分子内 Deals-Alder 反応においてα-H ₂₀ 体 10 を主生成物として合成することに成功した。最後に、SmI ₂ によるケチルオレフィン化で arcutinine の骨格を合成し、エキソメチレン化および高温下での PhIO によるイミン合成により、arcutinine の全合成を達成した。また、筆者らは化合物 20 のエナンチオ選択的な合成を検討した。立体選択的なシアノ基の導入は困難であったことから、C4 位に-CH ₂ OPiv 基を導入した化合物 41 を出発原料とした。Copper 試薬および AlMe ₃ によるエナンチオ選択的なメチル化、続くオキシムの酸化によるシアノ化を経て化合物 20 の立体選択的な合成に成功した。今回発表された arcutinine の全合成は、関連するアルカロイドの全合成および生物学的特性の解明に貢献することが期待される。	