

(-)-Magellanine、(+)-Magellaninone及び(+)-Paniculatineの立体選択的全合成

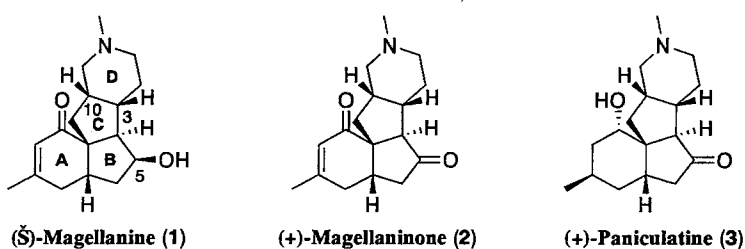
| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kosaka, Takashi メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/26881 |

| | |
|------------|--|
| 氏名 | 小坂 孝史 |
| 学位の種類 | 博士(薬学) |
| 学位記番号 | 博甲第1033号 |
| 学位授与の日付 | 平成20年3月22日 |
| 学位授与の要件 | 課程博士(学位規則第4条第1項) |
| 学位授与の題目 | (-)-Magellanine、(+)-Magellaninone 及び(+)-Paniculatine の立体選択的全合成 |
| 論文審査委員(主査) | 向 智里(自然科学研究科・教授) |
| 論文審査委員(副査) | 石橋 弘行(自然科学研究科・教授), 太田 富久(自然科学研究科・教授), 松尾 淳一(自然科学研究科・准教授), 内山 正彦(学際科学実験センター・准教授) |

(-)-Magellanine, (+)-magellaninone, and (+)-paniculatine were isolated from *Lycopodium magellanicum* and *Lycopodium Paniculatum* by Castillo, MacLean, and co-workers in the mid to late 1970s. These three alkaloids possess a highly compact common tetracyclic framework, constituted by angular tricyclic framework ABC and piperidine ring D, with 5 to 7 stereogenic centers involving a quaternary carbon atom. The total synthesis of these three alkaloids was completed from diethyl L-tartrate via the common intermediate in a stereoselective fashion. The crucial steps in this synthesis involved the two intramolecular Pauson-Khand reactions of enynes with $\text{Co}_2(\text{CO})_8$: the first Pauson-Khand reaction provided the bicyclo[4.3.0]nonenone framework, the corresponding A- and B-rings of these three alkaloids, in a highly stereoselective manner, whereas the second Pauson-Khand reaction enabled us to stereoselectively construct the additional bicyclo[3.3.0]skeleton, which could be successfully converted into the C- and D-rings of the target natural products. Our new methodology for the stereoselective construction of tetracycles based on the two intramolecular Pauson-Khand reactions would open up the new prospect for synthesis of other polycyclic natural products or drugs.

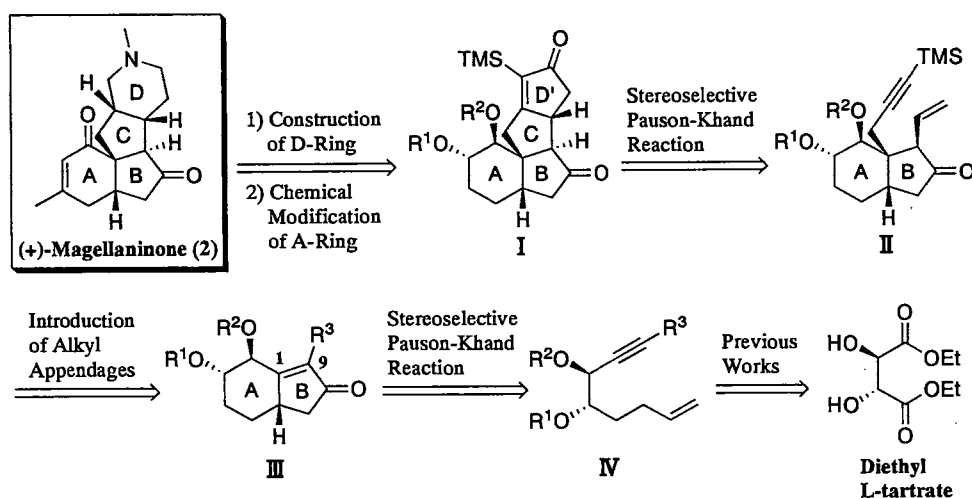
1. 序論

(-)-Magellanine (1)¹, (+)-magellaninone (2)² 及び(+)-paniculatine (3)³ は1970年代中頃、Castillo、MacLeanらにより *Lycopodium magellanicum* 及び *Lycopodium paniculatum* から単離、構造決定されたアルカロイドである。これらのアルカロイドは、三個の炭素環(A、B、C環)と一つのピペリジン環(D環)から成る四環性骨格を共通構造に持ち、コンパクトな分子構造ながら四級炭素を一つ含む、五〜七個の不斉中心を有している。



2. 逆合成経路

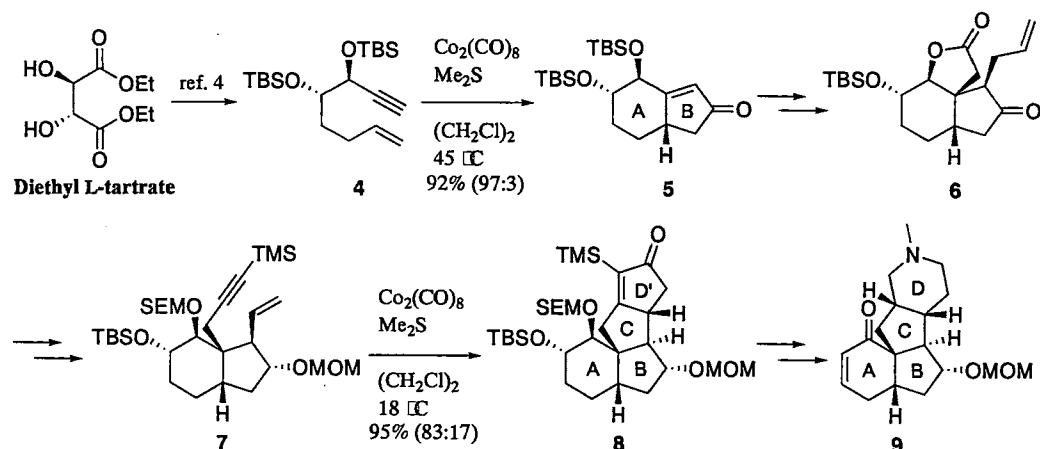
Pauson-Khand 反応はアルキン、アルケン、一酸化炭素の形式的な [2+2+1] 型環化反応で、シクロペンテノン骨格を一挙に構築可能な反応として注目されている。著者は、立体選択的な分子内 Pauson-Khand 反応を二回行うことにより、四環性骨格の効率的な構築が可能と考え、これを基本方針とする上記アルカロイドの合成計画を立案した。即ち、四環性炭素環骨格 **I** を重要中間体として想定し、ピペリジン環 **D** はシクロペンテノン骨格 **D** から、また、炭素環骨格 **A** のカルボニル基及びオレフィンは、二つの水酸基を足がかりとする化学修飾により構築が可能と考えた。C、D 環構造は、エンイン体 **II** を Pauson-Khand 反応の条件に付すことにより、立体選択的に構築できると考えた。またエンイン体 **II** は、二環性骨格 **III** の C₁ 位及び C₉ 位にプロパルギル基及びビニル基をそれぞれ立体選択的に導入し、誘導することにした。なお著者が所属する研究室では既に、分子内に二つの不斉点を有する L-酒石酸ジエチルを出発物質として、エンイン体 **IV** へと誘導後、分子内 Pauson-Khand 反応を行い、二環性骨格 **III** を立体選択的に構築する経路が確立されている⁴。



3. 二回の分子内 Pauson-Khand 反応

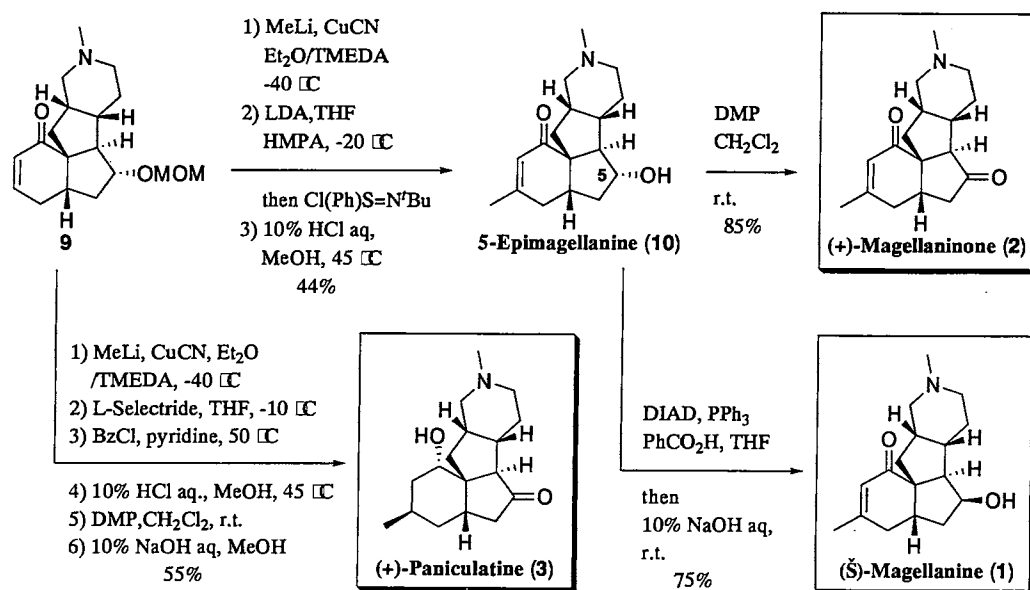
L-酒石酸ジエチルを出発物質とし、先に確立されている経路⁴に従って、エンイン体 **4** へ誘導した後、**4** を基質とする一回目の分子内 Pauson-Khand 反応を行い、ビシクロ [4.3.0] ノネノン骨格を高立体選択的に構築した。先にも述べた様に、著者が所属する研究室では既に、**4** を対応するコバルト錯体へ誘導後、アセトニトリル中 70~75℃ に加熱することにより、収率 85%、ジアステレオ選択性 88:12 で二環性骨格 **5** が生成するという知見が得られているが、更なる収率と立体選択性の向上を目的として、反応条件の再検討を行った。その結果、1,2-ジクロロエタン中ジメチルスルフィド存在下、ジコバルトオクタカルボニルと 45℃ で加熱したところ、収率 92%、ジアステレオ選択性 89:3 で **5** を得ることに成功した。その後、タンデム型 Ueno-Stork ラジカル環化反応などにより、ラクトン体 **6** を経て、立体選択的にビシクロ [4.3.0] 骨格を有するエンイン体 **7** へ誘導した。

得られた **7** を基質として、再び Sugihara らの条件 (1,2-ジクロロエタン中ジメチルスルフィド存在下、ジコバルトオクタカルボニルと 18℃で攪拌) を用いて、二回目の分子内 Pauson-Khand 反応を行い、収率 95%、ジアステレオ選択性 83:17 で、四環性炭素環骨格 **8** を立体選択的に構築した。続いてシクロペンテノン構造 D をピペリジン環 D へ変換し、更に A 環部の化学修飾を行い、 α, β -不飽和ケトン体 **9** を得た。



4. 標的アルカロイドの全合成

得られた **9** を共通中間体として、標的アルカロイド (**1**、**2**、**3**) への誘導を行った。即ち、**9** からメチル基の Michael 付加を含む 3 工程で、5-epimagellanine (**10**) へ誘導後、Mitsunobu 反転により (-)-magellanine (**1**) を、また Dess-Martin 酸化により (+)-magellaninone (**2**) を合成した。また、**9** へのメチル基の Michael 付加後に、L-Selectride 還元を含む 5 工程を経て、(+)-paniculatine (**3**) の合成に成功した。



以上、著者は、二回の分子内 Pauson-Khand 反応を基盤とする、三種の四環性アルカロイドの高立体選択的な全合成を達成した⁶。

References

1. Castillo, M.; Loyola, L. A.; Morales, G.; Singh, I.; Calvo, C.; Holland, H. L.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 2893-2899.
2. Loyola, L. A.; Morales, G.; Castillo, M. *Phytochemistry* **1975**, *53*, 1721-1723.
3. (a) Castillo, M.; Morales, G.; Loyola, L. A.; Singh, I.; Calvo, C.; Holland, H. L.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 2513-2514; (b) Castillo, M.; Morales, G.; Loyola, L. A.; Singh, I.; Calvo, C.; Holland, H. L.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 2900-2908.
4. Mukai, C.; Kim, J. S.; Sonobe, H.; Hanaoka, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6822-6832.
5. Sugihara, T.; Yamada, M.; Yamaguchi, M.; Nishizawa, M. *Synlett* **1999**, 771-773.
6. Kozaka, T.; Miyakoshi, N.; Mukai, C. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10147-10154.

学位論文審査結果の要旨

申請者は *Lycopodium magellanicum* 及び *Lycopodium paniculatum* から単離された三種のアルカロイド、(-)-magellanine, (+)-magellaninone 及び(+)-paniculatine の全合成研究を行い、以下の成果を得た。

(1) 市販品として安価に入手可能な L-酒石酸ジエチルを出発原料として、数工程を経て分子内に二つの不斉炭素を有する鎖状エンイン体に導いた後、その分子内 Pauson-Khand 反応を詳細に検討して、高立体選択的に目的の立体化学を有するビシクロ[4.3.0]ノネノン体を得ることに成功した。(2) 合成したビシクロ[4.3.0]ノネノン体から、Ueno-Stork 反応を用いた高立体選択的四級炭素構築などの反応を経て、エンイン構造を有するビシクロ[4.3.0]誘導体に導いた。(3) 次に、二回目の分子内 Pauson-Khand 反応を行ない、複数の不斉点を持つ四環性炭素骨格を立体選択的に構築した。(4) 四環性炭素骨格のシクロペンテノン部をピペリジン環へと変換後、引き続き化学修飾により三種の標的アルカロイド、(-)-magellanine, (+)-magellaninone 及び(+)-paniculatine へ誘導した。以上、申請者は二度の Pauson-Khand 反応を鍵反応として、標題アルカロイドの新規立体選択的全合成を完成させた。申請者の合成法は、従来の合成法とは全く異なる合成戦略に基づくもので、その有機合成化学的価値は高い。よって、本論文は博士(薬学)に値するものと判定した。