

## プロトアーキュレイン B の合成研究

(横浜市大院 生命ナノ) ○菅原 啓・大塚 一憲・石川 裕一・及川 雅人

### Synthetic studies on protoaculeine B

(Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University) ○Hajime Sugahara・Kazunori Ohtsuka・Yuichi Ishikawa・Masato Oikawa

E-mail: moikawa@yokohama-cu.ac.jp

Protoaculeine B (pACU-B) is the N-terminal fragment of aculeine B isolated from marine sponge *Axynissa aculeata* collected at Iriomote, Okinawa. We have started the synthetic study to establish the structure, to evaluate the biological activity, and to study the specific reactivity of the piperidine ring fused to indole. Here we report 13-step stereoselective synthesis of the tryptophan-derived heterotricyclic moiety of pACU-B.

沖縄県八重山郡西表島に生息する海綿*Axynissa aculeata*には細胞毒性を有するペプチドが含まれ、aculeine Bと命名された。最近になり、この海綿からaculeine BのN末端アミノ酸としてprotoaculeine B (pACU-B) が単離された。pACU-Bは、L-tryptophanから誘導されたと考えられる新規の三環性骨格、およびそのピペリジン環に縮合したポリアミンを構造上の特徴としていることが解明された<sup>1</sup>。我々はpACU-Bの構造解析に加えて生物活性評価の実施、さらにインドール縮環したピペリジン環の特異な反応性の解明を目的として合成研究を行っている。

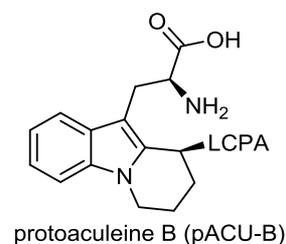
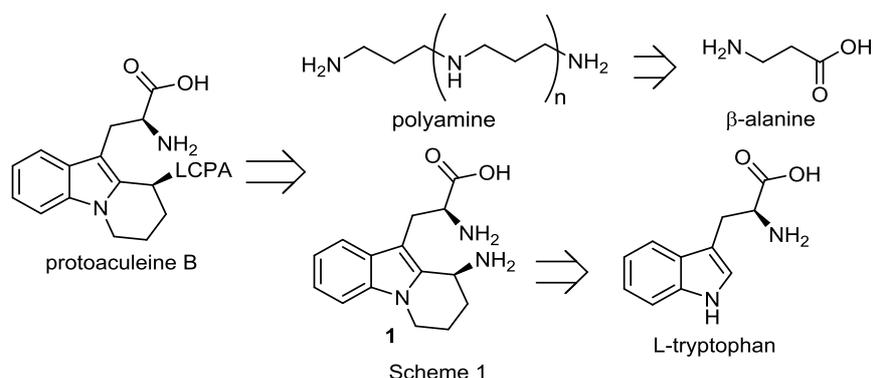


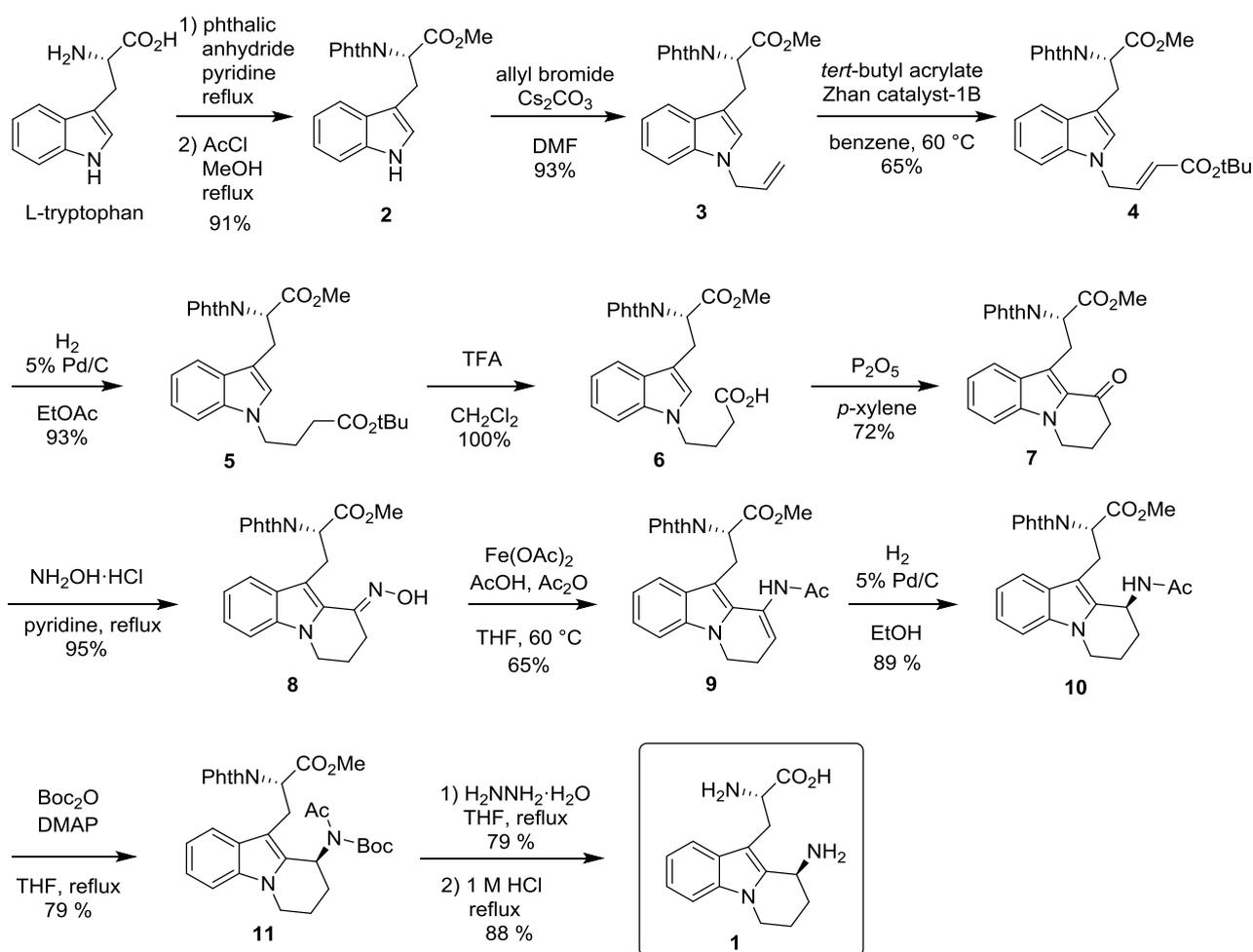
Figure 1

pACU-Bの逆合成解析をScheme 1に示す。pACU-Bは三環性化合物**1**と長鎖ポリアミン (LCPA) とに分けてそれぞれを合成し、それらの適切な保護体の縮合によって合成できると考えた。前者**1**は、L-tryptophanを出発原料として合成する計画を立案した。この合成の鍵となるのは、インドールに縮環したピペリジン環をいかに構築するか、さらにピペリジン環上のアミノ基の立体化学をいかに制御するかである。また、LCPAに関しては、 $\beta$ -アラニンの縮合からアミド結合の還元によって合成できると考えた。



まず、アミノ酸**1**の三環性骨格の構築に着手した(Scheme 2)。L-Tryptophanの側鎖アミノ基をフタルイミドで保護したのち、メチルエステル化してアミノ酸保護体**2**を合成した。臭化アリルを用いてインドールが*N*-アリル化された化合物**3**とし、続いてクロスメタセシス反応により不飽和エステル**4**を得た。さらに接触水素化により得た化合物**5**の*tert*-ブチルエステルの酸加水分解を経てカルボン酸**6**へと導いた。ここで第三環を形成させるためFriedel-Craftsアシル化の反応条件を検討したところ、*p*-キシレン中で五酸化二リンを作用させる条件が最も良好な収率で進行し、三環性化合物**7**を得ることができた。

次に、ケトン**7**に窒素官能基を導入することとした。還元アミノ化は成功しなかったが、オキシムを経由する方法が有効であることを見いだした。すなわち、ヒドロキシアミンを作用させてオキシム**8**へと変換し、酢酸鉄(II)と無水酢酸を酢酸中で反応させることでエナミド**9**へと65%の収率で導くことができた。さらに**9**に対し接触水素化を行うことでアミド**10**を89%で得ることに成功した。このときジアステレオマーも11%の収率で得られた。アミド**10**の立体化学は単結晶X線構造解析より確認した。これを*N*-Boc化したのちヒドラジンを用いて*N*-フタロイル基と*N*-Ac基を除去し、最後に塩酸(1 M)を用いてメチルエステルと*N*-Boc基の脱保護を行いアミノ酸**1**の合成を達成することができた。現在はエナミド**9**に対しポリアミン導入の検討を行っており、それについても併せて報告する。



Scheme 2

## Reference

- 1) S. Matsunaga, R. Kishi, K. Otsuka, M. J. Fujita, M. Oikawa, and R. Sakai, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3090-3093.