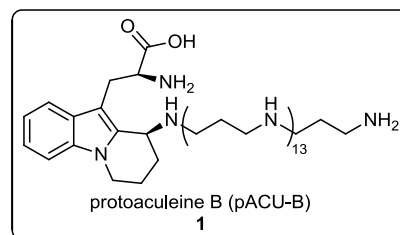


プロトアーキュレイン B の合成研究

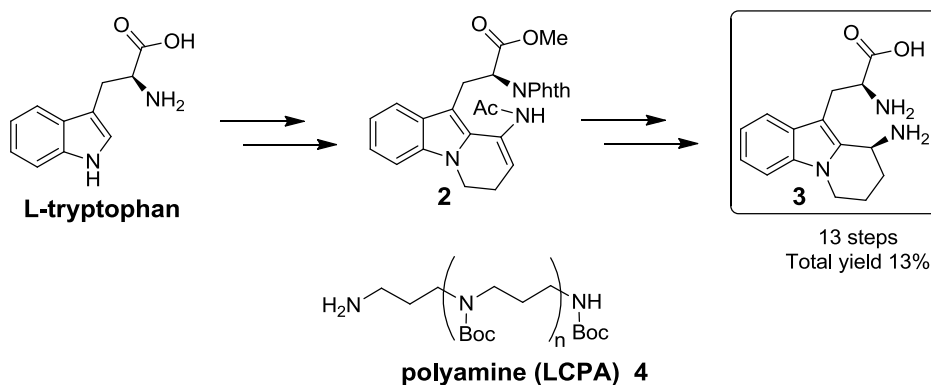
(横浜市大院) ○菅原啓、及川雅人

沖縄県に生息する海綿 *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¹⁾。その後、この海綿から **aculeine B** の *N*末端アミノ酸として **protoaculeine B** (**pACU-B, 1**) が単離された²⁾。**Protoaculeine B** は、*L*-トリプトファン由来と考えられるインドール骨格に対してピペリジンが縮合して構成される三環性骨格を有する新規化合物であり、神経細胞に対する細胞毒性が示唆されている。そこで 1) 類縁体合成、および 2) 生物活性評価を行うことを目的として、我々は合成研究を開始した。



対する細胞毒性が示唆されている。そこで 1) 類縁体合成、および 2) 生物活性評価を行うことを目的として、我々は合成研究を開始した。

pACU-B (1) は三環性アミノ酸 **3** と長鎖ポリアミン (**LCPA**) **4** とに分けてそれぞれを合成し、それらの適切な保護誘導体の縮合によって合成できると考えた (**Scheme 1**)。前者 **3** は、*L*-トリプトファン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、1) 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 2) 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の 2点であった。そして、*L*-トリプトファンを出発原料として 13 段階、総収率 13%にて三環性アミノ酸 (**3**) の合成を達成した³⁾。立体化学に関しては、単結晶 X 線構造解析により確認した。

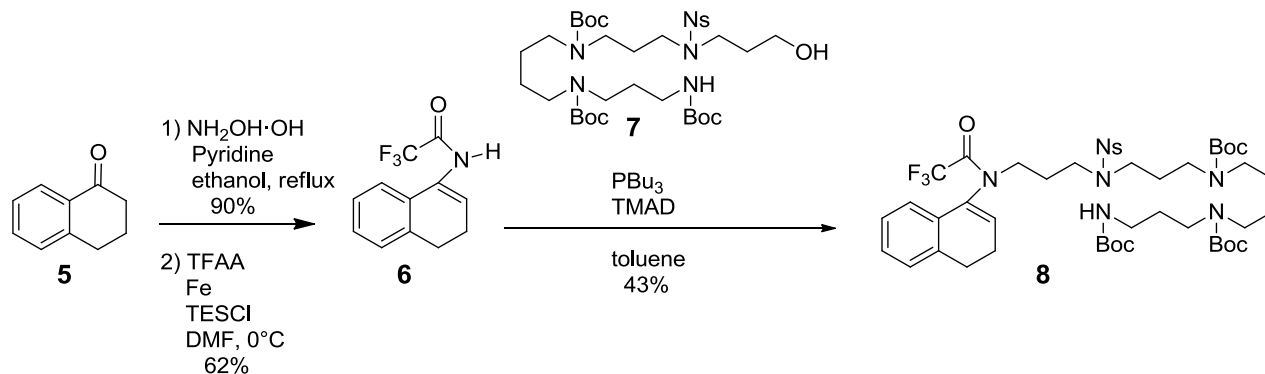


Scheme 1 三環性アミノ酸 **3** の合成

次に、ポリアミン鎖の導入を検討した。**Scheme 1** のエナミド化合物 **2** に注目し、これに対してポリアミン鎖を導入することができるのではないかと考え、 α -テトラロン **5** を出発原料として、ポリアミン鎖導入のためのモデル実験を行った。ここでは、**Scheme 1** に示したアセトアミド基ではなく、電子吸引力による反応性向上と穏和な条件で脱保護できるメリットを考慮し、トリフルオロアセ

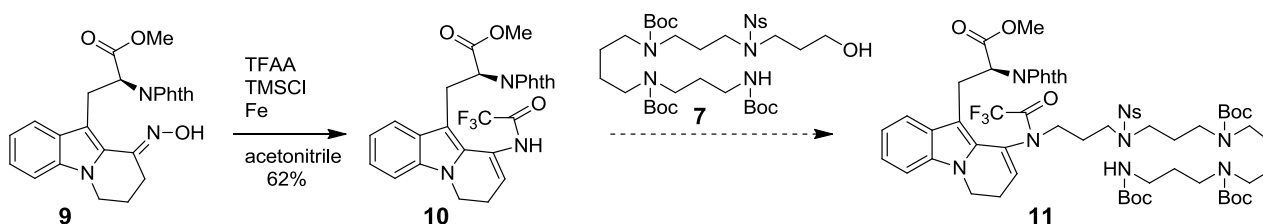
○すがはらはじめ、おいかわまさと

トアミド基への変換を検討した。反応条件検討の結果、TFAA、TESCl、鉄を DMF 中で反応させることでトリフルオロアセトアミド基により保護されたエナミド **6** へと 62% 収率で導くことができた (Scheme 2)⁴⁾。さらに、エナミド **6** とポリアミン鎖のアルコール **7** を用いて光延反応させることにより、ポリアミン鎖を導入することに成功した。



Scheme 2 ポリアミン鎖の導入

モデル実験において、ポリアミン鎖の導入に成功したことから、三環性オキシム **9** からトリフルオロアセトアミド基で保護されたエナミド **10** への変換を試みた (Scheme 3)。モデル実験の基質においては、DMF 中で反応させることで、目的のエナミド **6** が得られていた。オキシム **9** に関しては、種々の条件検討の結果、アセトニトリル中で、TFAA、TMSCl、鉄を反応させることで、良好な収率 (62%) でエナミド **10** へと導くことに成功した。このエナミド **10** に対して、光延反応によるポリアミン鎖の導入を検討しているが、現在のところ求める **11** は得られていない。原因としてアミノ酸側鎖による立体障害による影響を考えている。



Scheme 3 三環性化合物に対するポリアミン鎖の導入

現在は、インドールを出発原料として、先にポリアミン鎖を導入し、最後にアミノ酸側鎖の導入を行うことで目的化合物 **1** に誘導することを考え、検討を進めている。

References

- 1) Sakai, R. *et al.*, *ChemBioChem*, **2011**, *12*, 2191.
- 2) Sakai, R. *et al.*, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3090-3093.
- 3) Ohtsuka, K. *et al.*, 日本化学会第 94 春季年会, **2014**, 3H6-37.
- 4) Zhu, C. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8100-8101.