

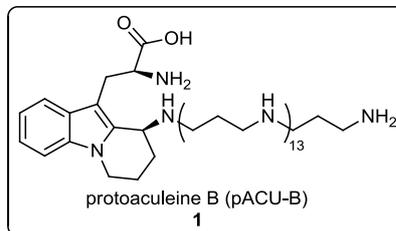
プロトアーキュレイン B の合成研究

(横浜市大院生命ナノ)

○菅原啓, 大塚一憲, 石川裕一, 及川雅人

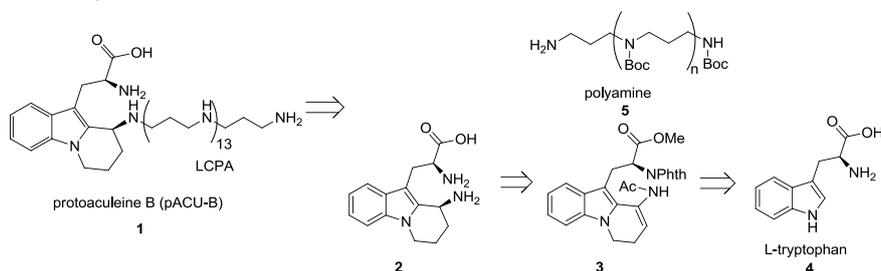
1. 序論

沖縄県八重山郡西表島に棲息する海綿 *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⁾。pACU-B (**1**) 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、更にそのピペリジン環にポリアミンが縮合した構造を特徴としている。生理活性として、神経細胞に対する細胞毒性を有しているが、その作用機序は報告されていない。そこで 1) pACU-B およびその類縁体合成、および 2) 生物活性評価を行うことを目的として、我々は pACU-B (**1**) の合成研究を開始した。



2. 逆合成解析

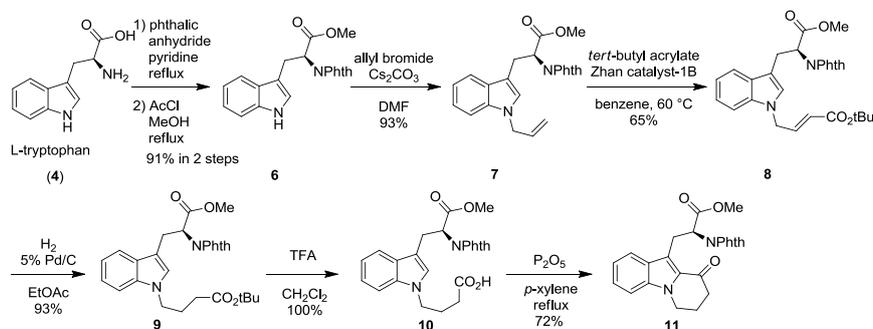
pACU-B (**1**) は三環性アミノ酸 **2** と長鎖ポリアミン (LCPA) **5** とに分けてそれぞれを合成し、それらの適切な保護体の縮合によって合成できると考えた (Scheme 1)。前者 **2** は、L-トリプトファン **4** を出発原料として合成する計画を立案した。この合成の鍵となるのは、1) インドールに縮環したピペリジン環をいかに構築するか、2) ピペリジン環上のアミノ基の立体化学をいかに制御するか、そして 3) ポリアミンをどのように導入するか、の 3 点であると考えた。



Scheme 1. Retrosynthesis of protoaculeine B

3. 三環性骨格の構築

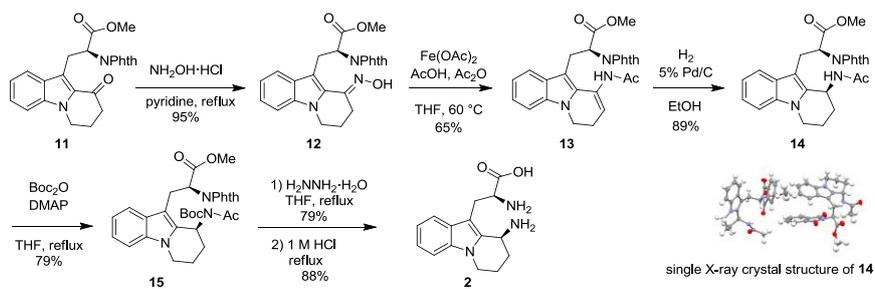
L-トリプトファン (4) の側鎖アミノ基をフタルイミドで保護したのち、メチルエステル化してアミノ酸保護体 6 を合成した (Scheme 2)。臭化アリルを用いてインドール窒素が *N*-アリル化された化合物 7 を合成し、続いてクロスメタセシス反応により α,β -不飽和エステル 8 を得た。不飽和エステル 8 の接触水素化により得た化合物 9 に対し *tert*-ブチルエステルの酸加水分解を行いカルボン酸 10 へと導いた。ここでピペリジン環を形成させるために Friedel-Crafts アシル化の反応条件を検討したところ、*p*-キシレン中で五酸化ニリンを作用させる条件が最も良好な収率 (72%) で進行することを見出し、三環性化合物 11 を得た。



Scheme 2. Construction of heterotricyclic structure

4. 三環性化合物に対するアミノ基の導入

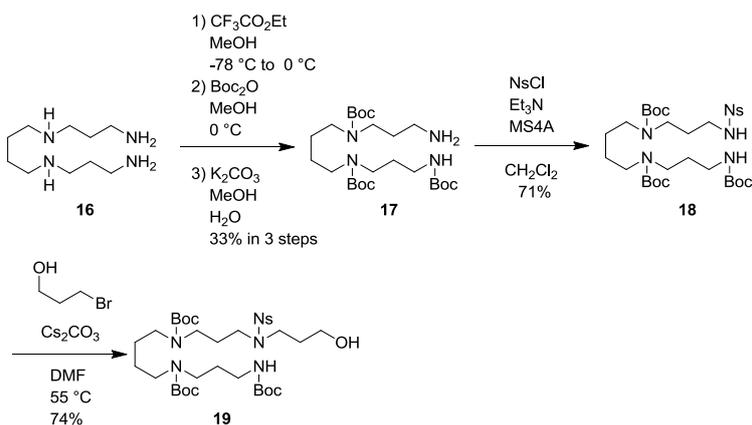
三環性ケトン 11 に対する窒素官能基導入を検討した (Scheme 3)。還元アミノ化は成功しなかったが、オキシム 12 を経由する方法が有効であることを見出した。すなわち、ヒドロキシアミンを作用させてオキシム 12 へと変換し、酢酸鉄(II) と無水酢酸を酢酸中³⁾ で反応させることでエナミド 13 へと 65% の収率で導くことができた。更に、エナミド 13 に対し接触水素化を行うことで、天然物と同一の立体化学を有する β -アミド 14 を 89% で得ることに成功した。このとき、 α -配置のジアステレオマーも 11% の収率で得られた。アミド 14 の立体化学は単結晶 X 線構造解析より確認したが、天然型が優先的に得られた理由はよくわかっていない。これを *N*-Boc イミド 15 としたのちヒドラジンをを用いて *N*-フタロイル基と *N*-Ac 基を同時に除去し、最後に塩酸 (1 M) を用いてメチルエステルと *N*-Boc 基の脱保護を同時に行い三環性アミノ酸 2 の合成を 13 段階、総収率 13% で達成することができた⁴⁾。



Scheme 3. Introduction of amino group to heterocyclic structure

5. ポリアミンモデル化合物の合成

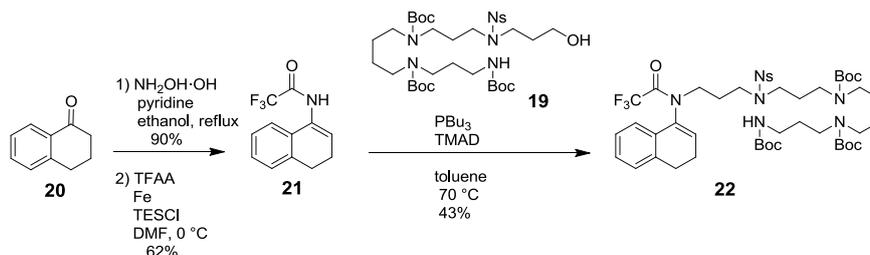
ポリアミンの導入にあたり、Zhang 等⁵⁾により報告されている **19** をモデル化合物として用いることとし、まずこれを合成した。すなわち *N*-Boc 化したポリアミン **5** のモデル化合物としてスペルミン (**16**) を出発原料として用い合成検討を行った (Scheme 4)。まず、トリフルオロ酢酸エチルを用いて、低温下、反応当量の制御を行うことで、末端アミノ基の一方だけを選択的に保護した⁵⁾。*N*-Boc 化したのち、炭酸カリウムをメタノール中で作用させ、*N*-TFA 基を除去し、*N*-Boc 化されたポリアミン **17** へと導いた。さらに、末端アミノ基を Ns 化して **18** とし、次いで、3-ブロモプロパノールを用いて増炭し、ポリアミンモデル **19** を得た。



Scheme 4. Synthesis of polyamine

6. ポリアミンの導入(モデル実験)

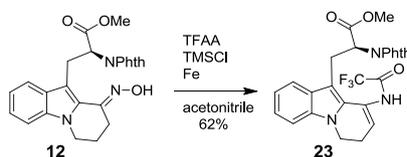
次にポリアミンの導入を検討した。Scheme 1 のエナミド化合物 **3** に着目し、これに対してポリアミン鎖を導入することができるのではないかと考え、 α -テトラロン (**20**) を用い、ポリアミン導入のためのモデル実験を行った (Scheme 5)。N-アルキル化を検討する上で、アシル基による反応性の違いを期待し、ここでは Scheme 1 に示したアセトアミド基だけではなく、電子吸引性による反応性向上と穏和な条件で脱保護できるメリットを考慮し、トリフルオロアセトアミド基への変換も検討した。さまざまな検討の結果、TFAA、TESCl、鉄⁹⁾を DMF 中で反応させることでトリフルオロアセトアミド基により保護されたエナミド **21** は収率 62%で導くことができた。さらに、エナミド **21** とポリアミン鎖のアルコール **19** の縮合を角田試薬 TMAD を用いた光延反応により行い、N-アルキル化物 **22** を得ることに成功した。



Scheme 5. Introduction of polyamine in model experiment

7. ポリアミン導入のための三環性基質の合成

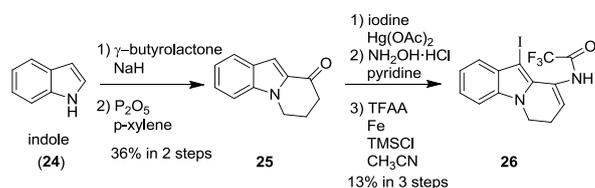
モデル実験においてポリアミンの導入に成功したことから、三環性オキシム **12** からトリフルオロアセトアミド基で保護されたエナミド **23** への変換を試みた (Scheme 6)。種々の条件検討の結果、モデル実験とは異なり、オキシム **12** に関しては、アセトニトリル中で TFAA、TMSCl、鉄を反応させることで、良好な収率 (62%) でエナミド **23** が得られることが判明した。



Scheme 6. Synthesis of heterocyclic enamide **23**

また、アミノ酸側鎖を有さないエナミドの合成も行った (Scheme 7)。インドール (24) を出発原料とし、2 段階で三環性化合物 25 を構築し、続いて反応性が高いとされるインドール 3 位のヨウ素化を行ったのち、オキシムを経由してエナミド 26 へと導いた。

現在は、エナミド 23 および 26 に対し、*N*-アルキル化を検討している。



Scheme 7. Synthesis of heterotricyclic enamide 26

謝辞

単結晶 X 線構造解析をしていただいた高見澤聡教授 (横浜市立大学)、質量分析測定に加え、ご助言をいただいた酒井隆一教授 (北海道大学)、角田試薬を提供していただいた増田化学工業株式会社に感謝致します。

References

- 1) Sakai, R. *et al.*, *ChemBioChem*, **2011**, *12*, 2191-2200.
- 2) Matsunaga, S. *et al.*, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3090-3093.
- 3) Tang, W. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 9528-9530.
- 4) Ohtsuka, K. *et al.*, 日本化学会第 94 春季年会, **2014**, 3H6-37.
- 5) Zhang, L. *et al.*, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 1514-1517.
- 6) Zhu, C. *et al.*, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8100-8101.

Synthetic studies of protoaculeine B

Hajime Sugahara, Kazunori Otsuka, Yuichi Ishikawa, Masato Oikawa

(Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University)

Protoaculeine B (pACU-B, **1**) is the *N*-terminal fragment amino acid of aculeine B, a cytotoxic peptide isolated from marine sponge *Axinyssa aculeata* collected at Iriomote, Okinawa, Japan. pACU-B (**1**) is composed of a novel heterotricyclic amino acid (HTAA, **2**) which would be derived from L-tryptophan (**4**), and a long chain polyamine (LCPA). pACU-B (**1**) has been suggested to be cytotoxic to nerve cells, but the mechanism of the action is unknown because of the limited availability from natural resources. We, therefore, have started our synthetic studies of pACU-B (**1**) to synthesize also the analogs and to implement evaluation of the biological activity.

Retrosynthetically, we thought that pACU-B (**1**) would be synthesized by coupling of the HTAA and the LCPA moieties. As for the synthesis of the former moiety, L-tryptophan (**4**) was chosen as the starting material. The key for the successful synthesis was, 1) construction of the piperidine ring fused to indole, 2) stereochemical control of the amino group on the piperidine ring, and 3) introduction of the suitably protected LCPA **5** to the piperidine ring.

The synthesis of the HTAA moiety was first achieved in total 13% yield over 13 steps starting from L-tryptophan (**4**) employing reductive amidation of oxime followed by diastereoselective hydrogenation of enamide.

Introduction of polyamine to the HTAA **2** was next attempted. We focused on the enamide structure, which may be a reactive functionality. In fact, enamide was proven to be efficient in aza-Michael reaction as well as aza-Mitsunobu reaction from our model study using α -tetralone. Based on these model studies, we have designed and synthesized two enamides fused to heterotricycles. Details of these synthetic studies will be also presented.