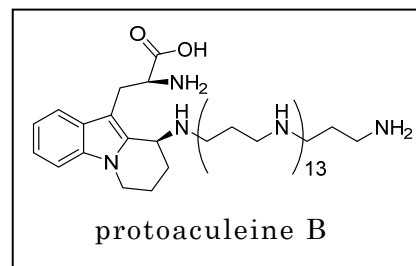


エナミドの *N*-アルキル化を鍵反応とする protoaculeine B の合成研究

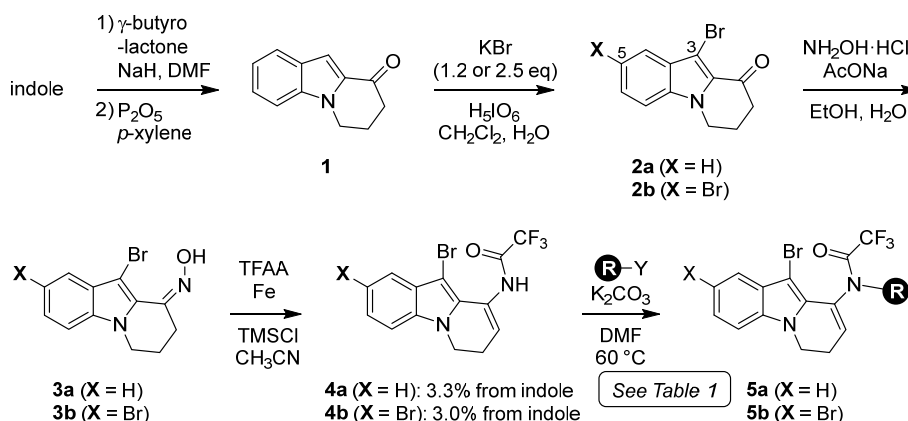
(横浜市大) ○塩崎宏樹、石川裕一、及川雅人

2011 年、沖縄県に生息する海綿 *Axynissa aculeata* から細胞毒性を有するペプチドとして、*aculeine B* が単離された¹⁾。さらに 2014 年、*aculeine B* の *N* 末端アミノ酸である、*protoaculeine B* (pACU-B) が同じ海綿から単離された²⁾。pACU-B はトリプトファン由来と考えられる indole 骨格に対し、ピペリジン環およびポリアミン鎖 (LCPA) が順次縮合した構造をとっている。



天然物の中には、JSTX や PhTX のようにアミノ酸に LCPA が縮合した神経毒が多く存在するため、pACU-B とその類縁体の神経生理活性にも興味を持たれている。本研究ではエナミドに対する *N*-アルキル化を用いた二級アミンの合成法を立案し、pACU-B の合成研究に適用させ、鍵反応である、三環性骨格に対する側鎖の導入を行うことに成功したのでこれを報告する。

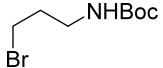
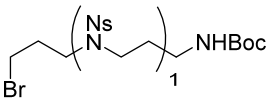
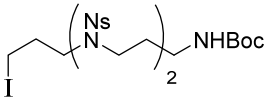
合成計画としては、電子吸引性の TFA 基やブロモ基を基質に導入し、反応点である窒素原子の酸性度を上げ、高い反応性の獲得を期待した。まずは三環性骨格の合成を試みた。indole に対し γ -butyrolactone を作用させ、ブタン酸を導入し、アシルリン酸を用いたフリーデルクラフツ型の反応により三環性ケトン **1** を得た。これを精製することなくブロモ化することとし、ここでは、臭化カリウムの当量により、3 位がブロモ化されたモノブロモケトン **2a** と、3,5 位がブロモ化されたジブロモケトン **2b** をそれぞれ選択的に得ることができた。両者に対し、塩化ヒドロキシルアンモニウムを作用させ、オキシム **3a/3b** を得た。さらに還元エナミド化で TFA エナミド **4a/4b** を得た。収率は indole からの 5 段階で 3.3% (**4a**) および 3.0% (**4b**) であった。



○しおざきひろき、いしかわゆういち、おいかわまさと

続いて、*N*-アルキル化反応を用いた側鎖の導入を試みた (Table 1)。まず、モノブロモ体 **4a** で *N*-アリル化を試みたところ、10% しか反応が進行せず原料が回収された (run 1)。基質にジブロモ体 **4b** を用いたところ *N*-アリル化は 90 分で完結した (run 2)。ジブロモ体の高反応性が明らかになったので、様々なアルキル化剤を用いて反応を試みた。まず、ペンチル化を試みたところ、45% 収率で反応が進行した (run 3)。アミノプロピル化では 150 分で原料の消失が見られ、**5b** が 62% で得られた (run 4)。そこで、鎖長の長いアミノアルキル基の導入を試みた。Run 5 ではジアミンの導入が 150 分で完結した (収率 59%)。トリアミンの導入に際しては、より反応性が高いと期待されるヨウ化物を用い、生成物 **5b** を 61% の収率で得ることに成功した。

Table 1 Attempt at *N*-alkylation of TFA enamides **4a/4b**

run	substrate	R-Y	time /min	yield (product)
1	4a	1-bromo-2-propene	240	10% (5a)
2	4b	1-bromo-2-propene	90	100% (5b)
3	4b	1-bromopentane	240	45% (5b)
4	4b		150	62% (5b)
5	4b		150	59% (5b)
6	4b		40	61% (5b)

以上のように、我々は TFA エナミドに対する *N*-アルキル化が、電子吸引性のブロモ基を複数導入することにより、円滑に進行することを見出した。現在は、**5b** を用いた接触水素化の検討、cross coupling 反応を用いたアミノ酸側鎖の導入の検討を進めているのであわせて報告する。

References

- 1) Matsunaga, S. *et al.*, *ChemBioChem*, **2011**, *12*, 2191-2200.
- 2) Matsunaga, S. *et al.*, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3090-3093.