

## Biomimetic な手法による Palau'amine の合成研究

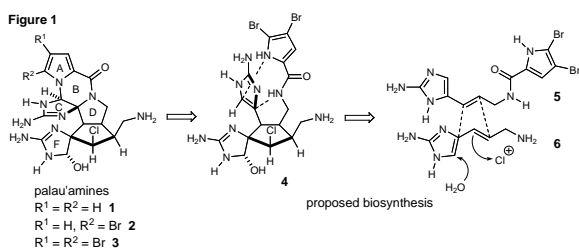
東京大学 臼田裕之

派遣期間 2005年4月1日～2006年3月15日

研究機関 Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, 12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138, USA

研究指導者 Matthew D. Shair

近年、Pyrrole-imidazoleを有する海洋アルカロイドがその多様な生物活性故に多くの注目を浴びている。構造的に多彩なアルカロイドが数多く知られているが、それらはpyrrolecarboxamide基と2-aminoimidazoleを有する親化合物、oroidin (Figure.1, 5)から、酸化、異性化、2量化等の生体内変換によって生成したものであると考えられている<sup>1</sup>。その中の一つであるPalau'amine (1)は1993年にScheuerらによって海綿*Stylotella agminata*から単離、構造決定されたpyrrole-imidazole alkaloidであり、初期的な生物活性試験によって強力な免疫抑制活性があることが示され、多くの注目を浴びている<sup>2</sup>。



構造的にはPalau'amineは高度に窒素官能基化されたアルカロイドであり、6つの環構造、2つのグアニジン基、1つの塩素官能基化された不斉炭素を含む8つの不斉炭素、という特徴的で複雑な構造を有している。

Palau'amineの生合成経路についてはoroidin類の2量化という点では異論がないものの、その他の点については意見が割れている。我々はその中でPotierらによって提唱されたものが最も理にかなっていると考えている(Figure 1)。彼らは高度に官能基化された5員環は[3+2]環化反応で、B環構築はBuchi oxidationで生合成されたと提唱している<sup>3</sup>。

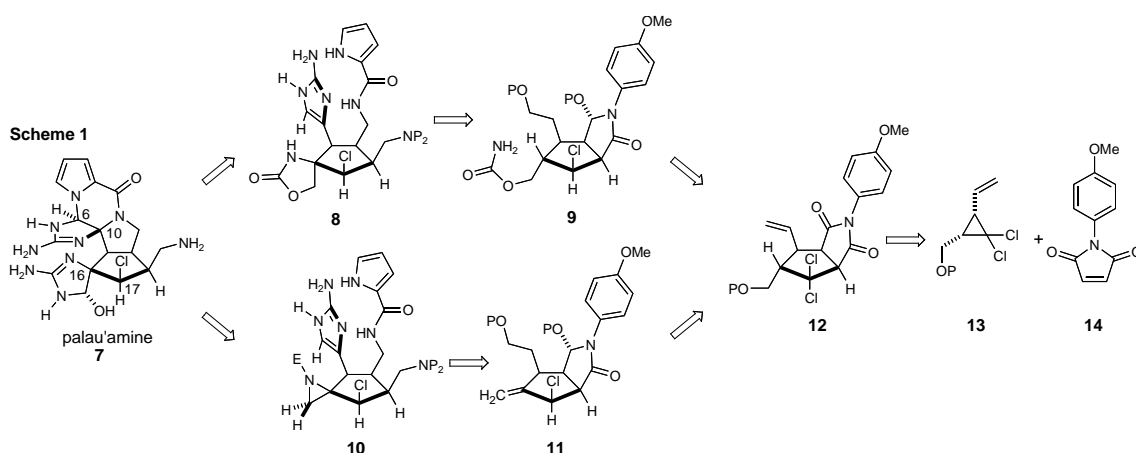
当研究室ではbiomimeticな手法による複雑な天然物合成をこれまで手がけて来ており、生体内で天然物が合成される経路を化学合成で模倣する戦略の妥当性を十分認識している<sup>4</sup>。そこでB環をBuchiの酸化的環化反応によって全合成の最終段階で、中心5員環を[3+2]環形成反応によって初期段階で構築するという観点から以下に述べるような逆合成経路を考えた(Scheme 1)。

<sup>1</sup> Al-Mourabit, A.; Potier, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 237

<sup>2</sup> Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3376.

<sup>3</sup> Foley, L. H.; Buchi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 1776.

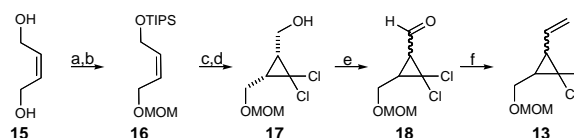
<sup>4</sup> a) Chen, C.; Layton, M. E.; Sheehan, S. M.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7424-7425. b) Layton, M. E.; Morales, C. M.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 773-775.



Buchiの酸化的環構築反応前駆体として、**8**または**10**が考えられる。これらの合成におけるポイントは5つの不斉中心を有し、 $\beta$ 面に5つの置換基を有するシクロペンタン環(E環)をいかにして合成するかである。このうち、最も困難と予想される窒素官能基の導入は**9**→**8**におけるロジウムなどを用いるC-H amination<sup>5</sup>、または**11**→**10**における立体反転を伴うアジリジン環構築<sup>6</sup>で導入可能であると考えた。**9**または**11**は**12**からClのラジカルによる選択的還元、hydroborationとそれに伴うimideの選択的還元等で構築できると考えた。**12**を構築する[3+2]環形成反応としては、生体内反応とは切り口が異なるが、vinylcyclopropane**13**とmaleimide**14**<sup>7</sup>のdiphenyldisulfide触媒下での光ラジカル反応<sup>8</sup>が適当であると考えた。

以上の逆合成戦略に基づいて合成を開始した。市販のcis-1,4-butendiolの2つのジオール部位を

**Scheme 2**



(a) MOMCl (1.0 equiv), NaH (1.1 equiv), THF; (b) TIPSCl (1.0 equiv), imidazole (1.3 equiv), DMF; (c)  $\text{CHCl}_3$ , 50% NaOH,  $\text{BnEt}_3\text{NCl}$  (0.01 equiv); (d) TBAF (1.0 equiv), THF, 60% (4 steps); (e) TPAP (0.025 equiv), NMO (1.2 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 56%. (f)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$  (1.5 equiv), THF, 62%;

選択的に保護した後、シクロプロパン化<sup>9</sup>、選択的脱保護、酸化、Wittig反応によってビニルシクロプロパン**13**を効率よく得た (Scheme 2)。

次に鍵反応であるシクロペンタン環形成反応を行なったところ、ベンゼンを溶媒として照射下、還流条件で低収率ながら望みの立体配座を有する環化体**17**を得ることができた。一方、主生成物はジアステレオマーである**15**で40%程度得られた。この反応は4つのジアステレオマーが生成する可能性があるが、5員環が形成される際にchair型の遷移状態がboat型の遷移状態より有利になるため、**16,18**は殆ど得られな

<sup>5</sup> a) Espino, C. G.; Du Bois, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598. b) Lebel, H.; Huard, K.; Lectard, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198. and references cited therein.

<sup>6</sup> Selected examples: a) Hu, X. E.; Kim, N. K.; Ledoussal, B.; Colson, A.-O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4289. b) Ahmadian, M.; Khare, N. K.; Riordan, J. M.; Klön, A. E.; Borhani, D. W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9899.

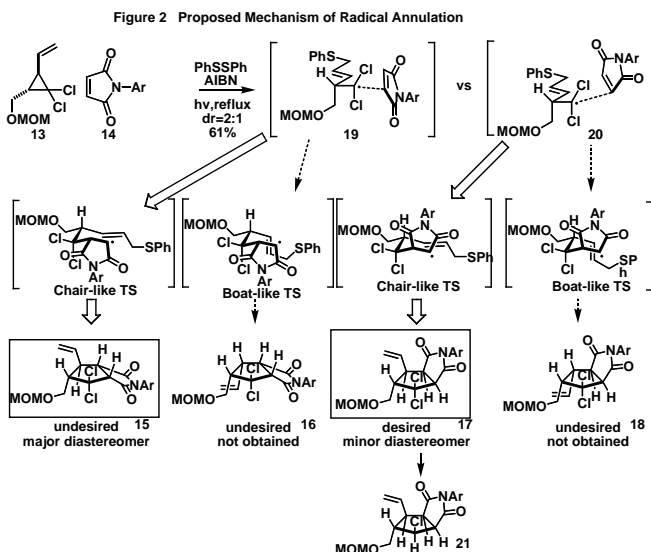
<sup>7</sup> Kishikawa, K.; Naruse, M.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 462.

<sup>8</sup> Feldman, K. S.; Berven, H. M.; Weinreb, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11364.

<sup>9</sup> Mohamadi, F.; Still, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 893.

かった (Figure. 2). 一方で chair 型の遷移状態から生じる 2 つの生成物の生成比は **19** と **20** の遷移状態の結果であるので、良好なジアステレオ比を得ることができなかった. ジアステレオ比改善のために溶媒効果, ルイス酸の効果

改善のために溶媒効果, ルイス酸の効果, ビニルシクロプロパンの保護基の効果を調べたが, 改善は見られなかった. よりいっそうの検討によるジアステレオ比の改善は今後の課題であると考えている. **17** を tris(trimethylsilyl)silane を用いてラジカル的に還元し,  $\alpha$ 面の塩素のみを還元された **21** を得た. 続いて Scheme 1 における **9**→**8** のルート, すなわち C-H amination の可能性を調査するため, その基質である **22** (Scheme 3)に数工程で変換させた.



基質として **22** を用いてロジウム触媒下で反応を行なったが, 目的の化合物 **23** は得られず, 原料回収とともに 6 員環成績体 **24** が得られた. この 6 員環形成の原因は隣のオレフィンによって水素原子が活性化されているためと考え, オレフィンを hydroboration によって除いた基質 **25** を合成し, ロジウム触媒下で反応を行なったが, この場合も原料回収とともに **27** が得られ, 望みの化合物 **29** は全く得られなかった. 5 員環形成で脱離する位置にある水素が隣の塩素官能基の電子吸引効果によって不活化されているからであろうと考えられる. アシルアジド **28** を合成し, 熱的, または光触媒下でのアジド decomposition に伴う C-N 結合反応も試したが, 同様に 6 員環のみが得られた.

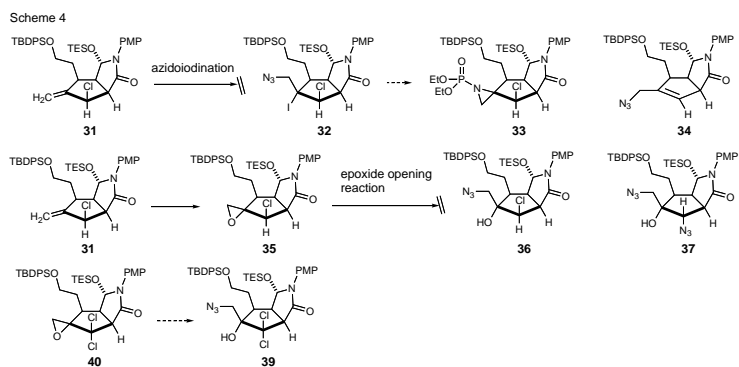
Scheme 3

そこでこのルートの探究を中断し, Scheme 1 における **11**→**10** の検討に移行した.

立体反転を伴うアジリジン環構築を行なうためには, 末端オレフィンに  $\text{IN}_3$  と反応させて azido iodide に変換した後, phosphite によるアジドの還元を伴う, 求核置換環化反応が適当であると考え

た. そこで, **31** を合成して azidoiodination を試みたところ, 目的の **32** は得られず, **34** のような  $\text{S}_{\text{N}}2'$ 体が得られるのみであった (Scheme 4). **31** をエポキシ化した後アジドによる開環反応を行

なってみたが、**37** が副生成物として得られ、目的物は得られなかった。現在は **38** からのアジドによる開環反応を考えている。



以上まとめると、私は高度

に官能基化された pyrrole-imidazole alkaloid, palau'amine の biomimetic な手法による全合成研究を行なった。その中心骨格の合成方法を精査し、効率的な 5 員環構築方法を開発して palau'amine の全合成に向けての足がかりを作った。