

**(-)-Haouamine B pentaacetate の全合成と
Haouamine B の構造訂正
および
新規ビアリアル合成法を基盤とした
シクロファン骨格構築法の開発
(要約)**

東北大学大学院薬学研究科

分子薬科学専攻

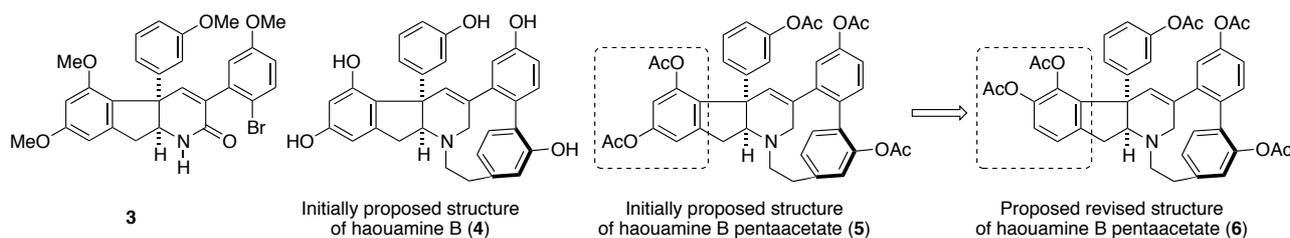
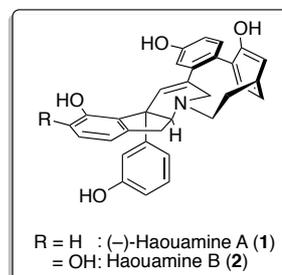
百井 雄一

(-)-Haouamine B pentaacetate の全合成と Haouamine B の構造訂正および新規ビアリール合成法を基盤としたシクロファン骨格構築法の開発

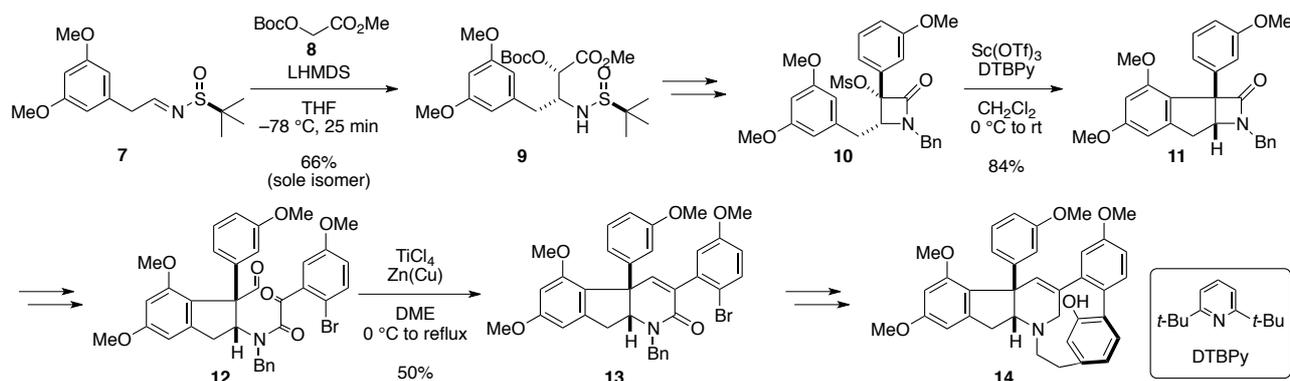
分子薬科学専攻 医薬製造化学分野 百井 雄一

1. (-)-Haouamine B pentaacetate の全合成と Haouamine B の構造訂正

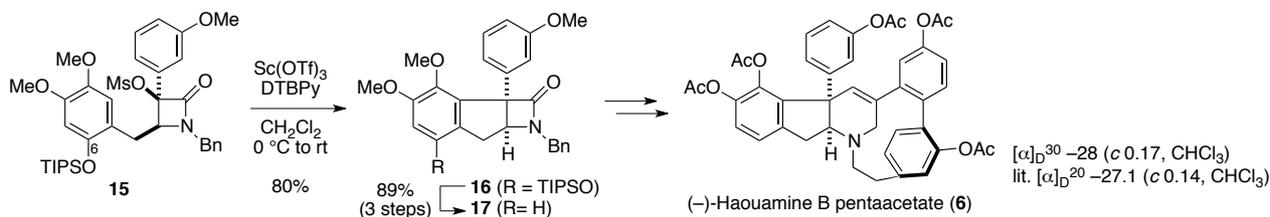
【背景】 Haouamine A (1)および B (2)は Zubía らによりホヤから単離、構造決定されたアルカロイドである。2012年、Trauner らは Zubía らが当初提唱した haouamine B pentaacetate (5)の構造が誤りであることを報告し、真の haouamine B pentaacetate は 6 である可能を示唆した。しかし、6 の合成は達成されておらず、その構造は未決定であった。当研究室の奥山は、Zubía らが当初提唱した haouamine B (4)の母核となるインデノジヒドロピリドン 3 の合成に成功していた。¹ 著者は、奥山の合成経路を参考に、Zubía らが当初提唱した haouamine B (4)の全合成研究に着手した。Haouamine 類の基本骨格の構築法を確立し、続いて、それを基に Trauner らが新たに提唱した haouamine B (2)の全合成による構造決定を目的に、研究に取り組んだ。その結果、(-)-haouamine B pentaacetate (6)の全合成を達成し、絶対立体配置を含む全構造を決定できた。²



【Zubía らが当初提唱した haouamine B (4)の形式全合成】 まず、光学活性スルフィニルイミン 7 を用いた Mannich 反応を行い、β-アミノエステル 9 を得た。その後、メシラート 10 を再現性良くグラムスケールで供給できる合成経路を確立し、β-ラクタムのカルボニルα位での分子内 Friedel-Crafts 反応を検討した。検討の結果、ジクロロメタン溶媒中 Sc(OTf)₃と 2,6-di-tert-ブチルピリジン(DTBPY)を組み合わせた穏和な反応条件を開発し、良好な収率で鍵中間体 11 を合成した。分子内 McMurry カップリングにより、インデノジヒドロピリドン 13 へと導き、最後に、Baran らの合成法に従い、Trauner らの合成中間体であるアザパラシクロファン 14 の合成を達成した。

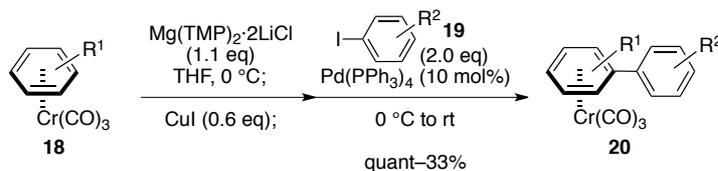


【(-)-Haouamine B pentaacetate (6)の全合成】 6の全合成を行うためにC6位にかさ高い酸素官能基を導入し、環化の位置選択性を制御することとした。TIPS オキシ基を持つメシラート **15** を合成し、最適条件に付したところ、望みの **16** を良好な収率で合成できた。酸素官能基を還元的に除去した後、同様の合成経路に従い、(-)-haouamine B pentaacetate (**6**)の全合成を達成した。合成品の比旋光度の符号は、Zubia らが天然体より誘導したものと同一であったことから、絶対立体配置を決定した。

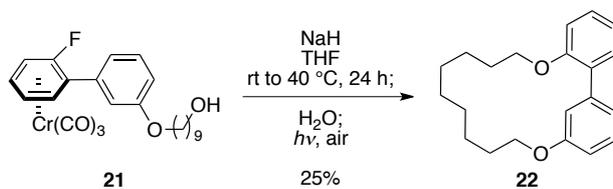


2. 新規ビアリール合成法を基盤としたシクロファン骨格構築法の開発

【(Arene)Cr(CO)₃の脱プロトンを経る直接的ビアリール合成法の開発】 Haouamine 類に含まれるアザパラシクロファン骨格の新規構築法の開発を目的に、(arene)Cr(CO)₃の脱プロトンを経る直接的ビアリール合成法の開発に着手した。検討の結果、(arene)Cr(CO)₃の脱プロトンおよびカップリングには $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ とヨウ化銅(I)を用いる条件が最適であることを見いだした。³ すなわち、(arene)Cr(CO)₃ **18** に対し、 $\text{Mg}(\text{TMP})_2 \cdot 2\text{LiCl}$ とヨウ化銅(I)を加えて脱プロトンした後、ヨウ化アリール **19** と 10 mol% の $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ を作用させると、ビフェニルクロム錯体 **20** が良好な収率で得られた



【新規ビアリール合成法を基盤としたシクロファン骨格構築法の開発】 上記で開発したカップリングにより容易に調製可能な第一級アルコール **21** をモデル基質とし、分子内 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応を検討し、[13]-メタシクロファン **22** を低収率ながら合成できた。



【結論】 今回、(-)-haouamine B pentaacetate (**6**)の全合成を達成し、絶対立体配置を含む全構造を決定した。また、(arene)Cr(CO)₃の脱プロトンを経る直接的ビアリール合成法を開発し、カップリング成績体を用いてメタシクロファン合成に成功した。しかし、(arene)Cr(CO)₃を用いた単純な分子内 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応では、haouamine 類に含まれる[7]-パラシクロファンの構築には成功しておらず、異なる合成戦略の開発が望まれる。

【文献】

(1) Okuyama, K.; Momoi, Y.; Sugimoto, K.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Synlett*, **2011**, 73. (2) Momoi, Y.; Okuyama, K.; Toya, H.; Sugimoto, K.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 13215. (3) Momoi, Y.; Okano, K.; Tokuyama, H. *Synlett* **2014**, 25, 2503.