# 東北大院薬 高須清誠

### <u>1. はじめに</u>

Halichlorine (1)<sup>1</sup> 及び pinnaic acid (2)<sup>2</sup> は 1996 年に上村らにより 単離された海洋天然アルカロイドであり、前者は細胞接着因子 VCAM-1 の選択的な発現阻害作用が認められており、後者は抗炎症 作用を示すことが知られている。両化合物とも独特なアザスピロ骨 格と連続する3中心を含む5つの不斉炭素を有する極めて特徴的な 分子構造を持っており、合成化学的にもチャレンジングな化合物と して多くの研究グループが合成研究を行っている。我々はこれまで



に *sp*<sup>2</sup> ラジカルの特徴を活用した連続的ラジカル反応の有用性を多環構築反応で実証してきたが、スピロ環 形成においても簡便かつ強力な合成法となりうると考え、scheme 1 に示すようなラジカル連続反応による アザスピロ環の構築を企画した。即ち、窒素原子に置換した 2-ハロベンジル基から生じるアリールラジカ ル(*sp*<sup>2</sup> ラジカル)は 1,5-水素転位反応(radical translocation)を起こし、より安定な -アミニルラジカル(第 三級 *sp*<sup>3</sup> ラジカル)に変換され、さらに連続的にアルケニル側鎖にラジカル環化付加をすることで目的のス ピロ環が構築されうる。このプロセスによりスピロ中心となる 4 級炭素とその隣の 3 級炭素の連続した不 斉中心が形成されることになる。本発表では、連続ラジカル転位-環化反応によるヘテロスピロ環構築法の 開発と、それを鍵とする halichlorine 類の立体選択的合成研究について発表する。

Scheme 1. Our strategy for azaspirocycles by cascade radical reaction.



2. 連続的ラジカル転位-環化反応によるスピロ環の構築

Halichlorine (1)、pinnaic acid (2) の全合成を考慮してラジカル連続反応の基質3をデザインし、scheme 2 に示すルートで合成した。市販のglutarimide (4) を原料に3行程で6位にアルケニル置換基をもつ2-ピペリドン3aを合成した。次に、アクリル酸エステル(もしくはアクロレイン)と触媒量の第二世代のGrubbs 触媒を用いてクロスメタセシス反応を行い、3a から不飽和カルボニル化合物3b-e を合成した。

Scheme  $2^a$ . Preparation of 6-alkenyl-2-piperidones 3.



<sup>*a*</sup> Reagents and conditions: (a) 2-bromobe nzyl bromide, KOH, DMF, rt. (b) i) NaBH<sub>4</sub>, 2N HCl, EtOH, rt; ii) PhSO<sub>2</sub>H, CaCl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt. (c) CH<sub>2</sub>=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>MgBr, ZnCl<sub>2</sub>•Et<sub>2</sub>O, Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt. (d) R'CH=CH<sub>2</sub> (2 equiv.), 2nd generation Grubbs' cat. (5 mol%), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt (reflux for **6e**).

基質 3 をベンゼン還流中 Bu<sub>3</sub>SnH、AIBN に付し、鍵となる連続的ラジカル転位−環化反応の検討を行った(Table 1)。その結果、不活性オレフィン側鎖をもつ 3a から、目的のスピロ化合物 8a と *epi*-8a のジアステレオマー混合物が中程度の収率で得られた。この際、非環化成績体の副生も観察された。一方、不飽和エステル 3b-d の反応では、予期した通りラジカル環化反応が速やかに進行し好収率でスピロ成績体 8b-d

が得られた。本反応において 8 のジアステレオ選択性はエステル置換基によって制御されることができ、 tert-ブチルエステル 3d を用いることにより標的の天然物と同じ相対配置をもつ 8d を 71%で得ることがで きた。本反応は数グラムのスケールで行うことも可能であった。



Table 1. Cascade radical reaction of 3 leading to azaspirocycle 8.

#### <u>3. 側鎖の立体選択的導入</u>

Halichlorine 類の合成のためには、C(5)位ならびに C(14)位側基の立体選択的導入が課題となる。C(5)側鎖 の導入、即ち 12 の合成は、チオアミド 10 に対する Eschenmoser 反応により 11 に変換した後、立体選択的 な接触水素還元をすることにより達成した。C(14)位メチル基の導入は縮環化合物の concave/convex 選択性 を利用することとした。アミン 12 から誘導される 3 環性ラクタム化合物 14 に対してメチル化を行ったと ころ、予想通り convex 側から求電子剤が反応した 15 が単一の立体異性体として得られた。なお、15 の相 対配置は NOESY により決定した。ラクタム 15 は Li(NH<sub>2</sub>)BH<sub>3</sub> により開環しアミン 16 に変換できた<sup>3</sup>。

Scheme 3. Stereoselective installation of C(5) and C(14) side chains.<sup>a</sup>



<sup>*a*</sup> Reagents and conditions: (a) *cat.* Pd(OH)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, *cat.* HCl (conc), <sup>*t*</sup>BuOH, reflux. (b) Lawesson's reagent, toluene, reflux. (c) i) ethyl 2-bromoa cetylac etate, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nt; ii) NaOEt, EtOH, 40 °C. (d) PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, EtOH, nt. (e) i) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; ii) EDCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, nt. (f) i) LiEt<sub>3</sub>BH, THF, 0 °C; ii) TESCl, NEt<sub>3</sub>, *cat.* DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt. (g) LDA, THF, -78 °C; then MeI, -78 °C. (h) Li(NH<sub>2</sub>)BH<sub>3</sub>, THF, 40 °C

## <u>4. おわりに</u>

今回我々は、連続した不斉中心をもつアザスピロ環を構築できる新たなラジカル連続反応を開発し、その立体制御に成功した。本法では、カルボニル基等で活性化されていない C-H 結合をラジカル転位により 選択的に切断すること、及びそこで生じた炭素ラジカルを基点にスピロ中心を含む連続不斉中心をわずか 一行程で選択的に構築することが可能であり、スピロ環の新たな合成戦略としての活用が期待できる。さ らに本ラジカル連続反応を、halichlorine 類の基本骨格の高立体選択的合成に応用した。現在、天然物合成 にむけてさらなる変換を検討中である。

## <u>5. 参考文献</u>

- 1. Kuramoato, M.; Tong, C.; Yamada, K.; Chiba, T.; Hayashi, Y.; Uemura, D. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 3867–3870.
- 2. Chou, T.; Kuramoto, M.; Otani, Y.; Shikano, M.; Yazawa, K.; Uemura, D. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 3871-3874.
- 3. Takasu, K.; Ohsato, M.; Ihara, M. Org. Lett. 2003, 5, 3017-3020.