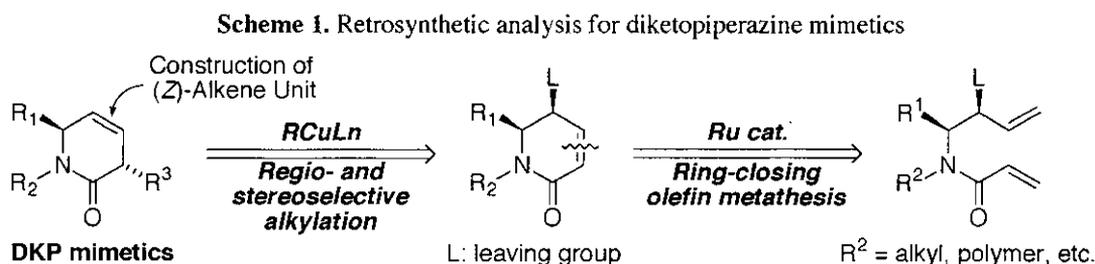
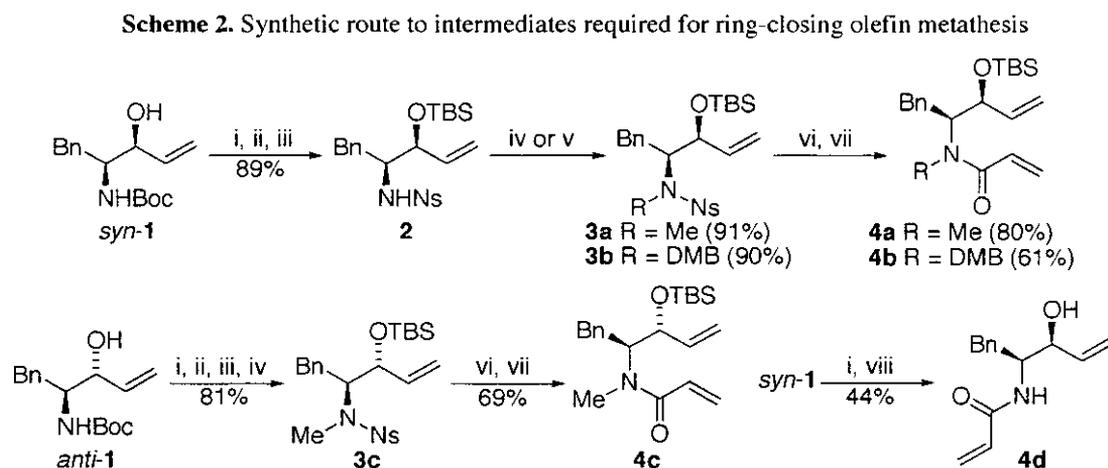


我々はすでに、 $\gamma$ 位に脱離基を有する種々の $\alpha,\beta$ -不飽和エステルを基質とする有機銅試薬による位置及び立体選択的アルキル化反応を利用した EADI の合成法を確立している<sup>5</sup>。本年度は、この反応の本合成への応用について検討した。すなわち、あらかじめ六員環を形成した、 $\gamma$ 位に脱離基を有する $\alpha,\beta$ -不飽和ラクタムを基質とする同様の有機銅試薬による反応を行えば、(Z)型アルケンの構築と同時に、立体選択的に側鎖アルキル基が導入できるものと考えた。鍵合成基質となる不飽和ラクタムは、Guibé らと同様に、アクリルアミド誘導体のルテニウム触媒を用いた RCM 反応を利用することにより得られると考えた。また、RCM 反応を速やかに



進行させるために、アミド結合のシス型への配向を高める目的で、*N*-アルキル型のアクリルアミドを原料として合成することとした。この *N*-アルキル基は、将来的に固相担体に結合する際のリンカーとして利用可能であり、これらによるライブラリー構築に適する分岐型の合成法の確立を目指した。

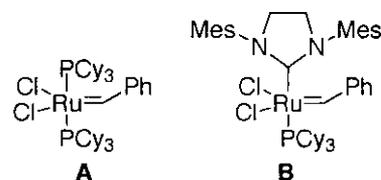
## (2) 環化前駆体アクリルアミドの合成 (Scheme 2)



Reagents: i) 4 M HCl-dioxane; ii) Ns-Cl, 2,4,6-collidine, CHCl<sub>3</sub>; iii) TBS-OTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; iv) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeI, DMF; v) DMB-OH, Ph<sub>3</sub>P, DEAD, THF; vi) LiOH, HSCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, DMF; vii) CH<sub>2</sub>=CHCOCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; viii) CH<sub>2</sub>=CHCO<sub>2</sub>H, HOBT, EDCI, (*i*-Pr)<sub>2</sub>NEt, DMF.

Abbreviations: Ns = 2-nitrobenzenesulfonyl; TBS = *t*-butyldimethylsilyl; DMB = 2,4-dimethoxybenzyl.

出発原料として L-フェニルアラニンから誘導可能な、既知のアリルアルコール *syn-1* を選択した。*syn-1* を脱 Boc 化、続けてノシル化、TBS 化を行うことでスルホンアミド **2** を得た。**2** に対し、炭酸カリウム存在下ヨウ化メチルを作用させることで **3a** を、Mitsunobu 条件下 2,4-ジメトキシベンジル (DMB) アルコールを作用させることで **3b** をそれぞれ高収率で得た<sup>6</sup>。得られた *N*-アルキルスルホンアミド **3a,b** のノシル基切断後、塩化アクリロイルでアシル化を行うことにより、環化前駆体である *N*-アルキルアクリルアミド **4a,b**



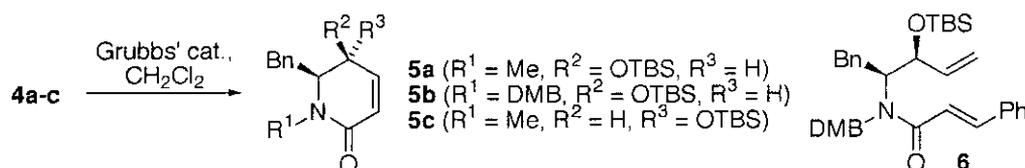
**Figure 3. Structures of Grubbs' catalysts A and B**

を得た。また、**4a** と水酸基について反対の立体配置を有する誘導体 **4c** は、*anti-1* を出発原料とし、同様の反応を行うことで合成した。*N*-アルキル基を有さない誘導体 **4d** も、*syn-1* の Boc 基を切断後、アクリル酸を縮合させることにより合成した。

### (3) RCM 反応における反応条件の最適化

続いて、ルテニウム触媒として、Figure 3 に示す Grubbs 触媒 **A**<sup>7</sup>、あるいは、その改良型で、Grubbs 第二世代触媒と呼ばれる **B**<sup>8</sup> を用いた RCM 反応について検討した。まず初めに、**4a-c** を基質として、触媒 **A** を用いて反応を行ったところ、目的の閉環成績体 **5a-c** は低収率でしか得られなかった (Table 1, entries 1-4)。一方、触媒 **B** を用いて反応を行ったところ、収率は改善したものの、反応条件として長時間、あるいは還流を要するといった問題が見られた (entries 5-7)。著者は、この基質 **4a-c** の反応性の低さは、*O*-TBS 基の嵩高さに起因するものではないかと考えた。entry 7 の反応を行った際、試薬由来のベンジリデン誘導体 **6** が単離されたこと

**Table 1.** Ruthenium-catalyzed ring-closing olefin metathesis of *O*-TBS protected acrylamides **4a-c**



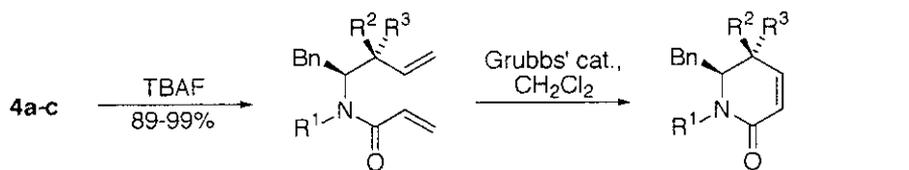
entry	substrate	catalyst	condition	yield (%) <sup>a,b</sup>
1	<b>4a</b>	<b>A</b> (0.6 eq.)	r.t., 48 hr	<b>5a</b> (trace)
2	<b>4a</b>	<b>A</b> (0.6 eq.)	reflux, 36 hr	<b>5a</b> (37)
3	<b>4b</b>	<b>A</b> (0.1 eq.)	reflux, 36 hr	<b>5b</b> (9.6)
4	<b>4c</b>	<b>A</b> (0.6 eq.)	reflux, 36 hr	<b>5c</b> (30)
5	<b>4a</b>	<b>B</b> (0.6 eq.)	r.t., 36 hr	<b>5a</b> (57)
6	<b>4a</b>	<b>B</b> (0.6 eq.)	reflux, 48 hr	<b>5a</b> (61)
7	<b>4b</b>	<b>B</b> (0.6 eq.)	reflux, 36 hr	<b>5b</b> (29)

<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>Starting materials were recovered except for entry 6.

からも、TBS 基が閉環の進行を妨げている可能性が示唆された。

そこで、**4a-c** を、TBAF で処理することにより脱 TBS 体 **7a-c** とし、これらを基質として同様の RCM 反応を行うこととした (Table 2)。触媒 **A** を用いた場合には、*O*-TBS 体 **4a-c** と

**Table 2.** Ruthenium-catalyzed ring-closing olefin metathesis of acrylamides containing allyl alcohol moiety **7a-c** and **4d**



entry	substrate	catalyst	condition	yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>7a</b>	<b>A</b> (0.15 eq.)	r.t., 12 hr	<b>8a</b> (trace) <sup>b</sup>
2	<b>7b</b>	<b>A</b> (0.15 eq.)	reflux, 12 hr	<b>8b</b> (31) <sup>b</sup>
3	<b>7a</b>	<b>B</b> (0.15 eq.)	r.t., 12 hr	<b>8a</b> (74)
4	<b>7a</b>	<b>B</b> (0.05 eq.)	r.t., 6 hr	<b>8a</b> (84)
5	<b>7b</b>	<b>B</b> (0.15 eq.)	r.t., 12 hr	<b>8b</b> (74)
6	<b>7c</b>	<b>B</b> (0.15 eq.)	r.t., 12 hr	<b>8c</b> (84)
7	<b>4d</b>	<b>B</b> (0.15 eq.)	r.t., 12 hr	<b>8d</b> (53)

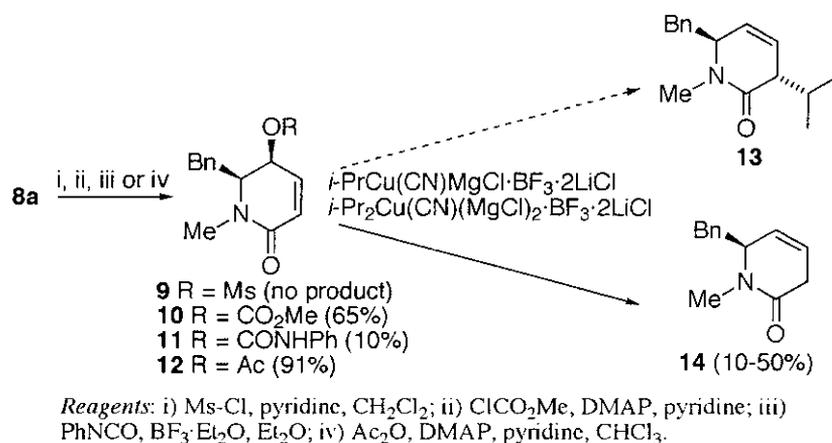
<sup>a</sup>Isolated yield. <sup>b</sup>Starting materials were recovered.

同様に良好な結果を得ることはできなかった (entries 1 and 2)。一方、触媒 **B** を用いると、室温で速やかに反応が進行し、閉環成績体 **8a-c** を良好な収率で得ることができた (entries 3-6)。また、*N*-アルキル基を有さない基質 **4d** に関しても触媒 **B** を用いた反応を行ったところ、中程度の収率で閉環成績体 **8d** が得られることが明らかとなり (entry 7)、活性の高い触媒を用いれば、*N*-アルキル化は、RCM 反応に必ずしも必要ではないことが明らかになった。

(4) 有機銅試薬を用いた直接的アルキル化反応による $\alpha$ 位側鎖アルキル基の立体選択的導入の試み (Scheme 3)

続いて、藤井研究室で開発された EADI 合成の一般法にしたがって、**8a** の $\gamma$ -ヒドロキシ基のメシルオキシ基への変換を試みた。しかしながら、メシルオキシ体 **9** は不安定であり、単離することができなかった。そこで、メシルオキシ基よりも

**Scheme 3.** Attempt at  $\alpha$ -alkylation of lactam **8a** utilizing direct organocopper-mediated alkylation

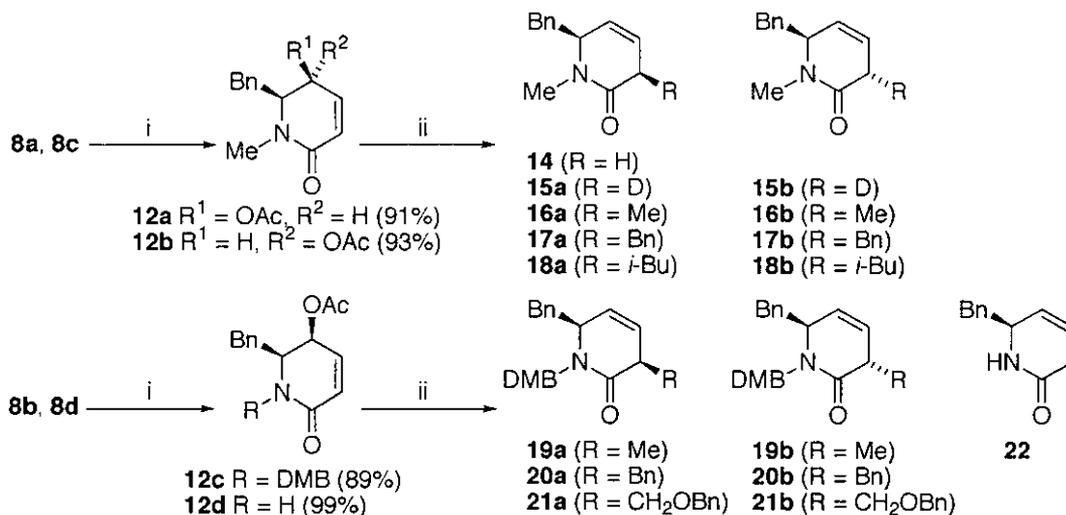


脱離能の低い脱離基を有する基質に対する、有機銅試薬によるアルキル化反応を検討する目的で、カルボナート **10**、カルバメート **11**、およびアセテート **12** を合成した。しかしながら、これらに対し有機銅試薬を作用させたところ、期待された反応は進行せず、原料が回収されるか低収率で還元成績体 **14** が得られるのみであった。そこで、別の $\alpha$ -アルキル化法について検討することとした。

(5)  $\gamma$ -アセトキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和ラクタムを基質とする有機銅試薬による還元的アルキル化反応を利用した $\alpha$ 位側鎖置換基の位置選択的導入 (Scheme 4, Table 3)

藤井研究室では、以前の研究において、 $\gamma$ -アセトキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対し、有機銅

**Scheme 4.** Synthetic scheme for diketopiperazine mimetics via  $\gamma$ -acetoxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated lactams **12a-d**



*Reagents:* i) Ac<sub>2</sub>O, DMAP, pyridine, CHCl<sub>3</sub>; ii) Me<sub>3</sub>CuLi<sub>2</sub>·LiI·3LiBr (reduction), then electrophiles (alkylation), see Table 3.

試薬による還元を行った後に、求電子剤としてアルキルハライドを作用させると、立体選択性に問題があるものの、位置選択的に $\alpha$ -アルキル化が進行することを見い出している。著者は、この反応を本合成における $\alpha$ -アルキル化に応用することを考えた。そこで **8a-d** のアセチル化により得られる  $\gamma$ -アセトキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和ラクタム **12a-d** を

**Table 3.** Organocopper-mediated 'reduction-alkylation' of  $\gamma$ -acetoxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated lactams **12a-d**

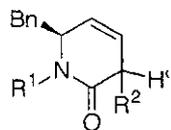
entry	substrate	electrophile (8 eq.)	alkylation condition <sup>a</sup>	yield (%) <sup>b</sup>
1	<b>12a</b>	H <sup>+</sup> (excess)	-	<b>14</b> (82)
2	<b>12a</b>	D <sub>2</sub> O (excess)	-	<b>15a</b> (69), <b>15b</b> (12) <sup>c</sup>
3	<b>12a</b>	Mel	0 °C, 3 hr	<b>16a</b> <sup>d</sup> (58), <b>16b</b> (10)
4	<b>12a</b>	BnBr	-78 °C, 2.5 hr	<b>17a</b> (8), <b>17b</b> <sup>d</sup> (72)
5	<b>12a</b>	<i>i</i> -BuI	0 °C, 3 hr	<b>18a</b> (10), <b>18b</b> (61)
6	<b>12b</b>	Mel	0 °C, 3 hr	<b>16a</b> (64), <b>16b</b> (17)
7	<b>12b</b>	BnBr	-78 °C, 3 hr	<b>17a</b> (11), <b>17b</b> (83)
8	<b>12c</b>	Mel	0 °C, 3 hr	<b>19a</b> (65), <b>19b</b> (10)
9	<b>12c</b>	BnBr	-78 °C, 3 hr	<b>20a</b> (24), <b>20b</b> (54)
10	<b>12c</b>	BOM-Cl <sup>e</sup>	0 °C, 3 hr	<b>21a</b> (19), <b>21b</b> (21)
11	<b>12d</b>	BnBr	-78 °C, 3 hr	<b>22</b> (39)

<sup>a</sup>Reduction was carried out with Me<sub>3</sub>CuLi<sub>2</sub>·LiI·3LiBr (2 eq.) in THF-Et<sub>2</sub>O (4:1) at -78 °C for 20 min before alkylation. <sup>b</sup>Isolated yield (except for entry 2). <sup>c</sup>Ratio was determined by <sup>1</sup>H-NMR. <sup>d</sup>Absolute configuration of the  $\alpha$ -alkylated carbon center was determined by X-ray analysis. <sup>e</sup>BOM = benzyloxymethyl.

基質とする有機銅試薬による還元的アルキル化反応<sup>9</sup>について精査することとした。まずはじめにラクタム **12a** に対し有機銅試薬 (Me<sub>3</sub>CuLi<sub>2</sub>·LiI·3LiBr) を作用させた後、反応を塩化アンモニウム水溶液でクエンチすると、還元成績体 **14** がほぼ定量的に得られることを確認した (entry 1)。次に、同じ基質に対し、有機銅試薬による還元を行った後、求電子剤としてヨウ化メチルを作用させると、位置選択的に $\alpha$ -アルキル化が進行し、シス体の **16a** が優先的に得られた (entry 3)。一方、求電子剤として臭化ベンジルを作用させると、メチル化の場合とは逆に、トランス体 **17b** が優先的に得られた (entry 4)。さらに他の求電子剤について検討を加えたところ、重水を用いた場合はシス体 **15a** が、ヨウ化イソプロチルを用いた場合はトランス体 **18b** がそれぞれ優先的に得られた (entries 2 and 5)。このことから、本反応においては、立体的に小さい置換基を導入する場合はシス体が、嵩高い置換基を導入する場合にはトランス体がそれぞれ優先的に生成することが明らかとなった。また、**12a** とは水酸基の立体が反対である基質 **12b** を用いて同様の反応を行ったところ、得られる化合物と、その生成比は、**12a** を基質として用いた場合とほぼ同様になった (entries 6 and 7)。このことから、脱離基であるアセトキシ基の立体は、ジアステレオ選択性には関与していないことが明らかとなった。嵩高い置換基は、基質が有する側鎖ベンジル基との立体障害のために、トランス位に優先的に導入されるものと考えられるが、小さい置換基が、なぜシス選択的に導入されるかについては、本研究においては明確にならなかった。続いて、*N*-DMB 体 **12c** を基質として、同様の反応を行ったところ、*N*-メチル体とほぼ同様の収率、同様のジアステレオ選択性をもって、 $\alpha$ -アルキル化が進行することが明らかとなった (entries 8 and 9)。ベンジルオキシメチル (BOM) 基を導入した際は、ジアステレオ生成比にあまり偏りが出な

**Table 4.** Chemical shifts of H <sup>$\alpha$</sup>  in obtained diketopiperazine mimetics

	$\delta_{H^{\alpha}}$ (ppm)	
	<b>a</b> ( <i>cis</i> )	<b>b</b> ( <i>trans</i> )
<b>15</b>	2.65	2.11
<b>16</b>	2.78	2.14
<b>17</b>	3.09	2.41
<b>18</b>	2.76	2.07
<b>19</b>	2.85	2.25
<b>20</b>	3.12	2.43
<b>21</b>	3.15	2.34



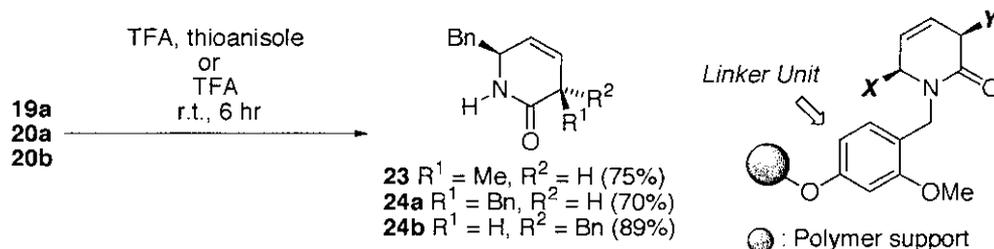
った (entry 10)。最後に、*N*-アルキル基を有しない基質 **12d** に対して同様の反応を行ったところ、目的の $\alpha$ -アルキル化体は得られず、還元成績体 **22** のみが低収率で得られた (entry 11)。このことにより、本反応においては、アミド窒素の保護が必要であることが明らかになった。

構造推定は、X 線結晶解析により立体配置を確認した **16a**、**17b** を基本にして、<sup>1</sup>H NMR の化学シフトを比較することで行った。特徴的な化学シフトを示したのは $\alpha$ -プロトンであり、**16a,b** および **17a,b** について化学シフトの比較を行った際、シス体の $\alpha$ -プロトンはトランス体のそれに比べて、明らかに低磁場に検出される傾向が見られた。この $\alpha$ -プロトンの化学シフトの違いを主な根拠にして、その他の化合物の構造を推定した (Table 4)。なお、シス体と推定した化合物は、全てにおいて、トランス体と推定した化合物よりも高い極性を示すことも、構造推定の根拠の一つとした。

#### (6) 酸処理による *N*-DMB 基の除去

得られた *N*-DMB 体に関して、DMB 基の除去について検討した。**19a** に対してトリフルオロ酢酸 - チオアニソール処理<sup>10</sup>、あるいは、**20a,b** に対しトリフルオロ酢酸処理を行うと、良好な収率で脱 DMB 体 **23** および **24a,b** が得られた (Scheme 5)。このことにより、創薬テンプレートとしての DKP ミメティクスライブラリーの迅速な構築を行うために、本反応を固相樹脂上で行うことを計画する際、DMB 基がリンカーユニットとして適用可能であることが明らかになった。

Scheme 5. Deprotection of *N*-2,4-dimethoxybenzyl group



かになった。

#### (7) (*Z*)-アルケン型ジペプチドイソスター合成への応用

ペプチド結合のシス、トランス異性化は、生理活性ペプチドの機能発現に重要な役割を果たしていることが知られている<sup>11</sup>。こうしたペプチドの機能の解明を試みる際に、(*Z*)-アルケン型のイソスターは、シス型アミド固定化のツールとして有用である (Figure 4)。著者は、得られた DKP ミメティクスのアミド結合を切断することによる、(*Z*)-アルケン型イソスターへの誘導を試みた。まず、強酸水溶液中高温で加熱することでアミド結合の切断を試みたが、良好な結果は得られなかった。そこで、より穏やかな酸性条件で加水分解が可能である、ラクチムエーテルを経由する方法を検討することとした<sup>12</sup>。DKP ミメティクス **24a** を、Me<sub>3</sub>O·BF<sub>4</sub> で処理することでラクチムエーテル **25** とし、続けて酸加水分解を行った後、Boc 保護を行うことで目的の(*Z*)型イソスター**26** を中程度の収率で得ることができた (Scheme 6)。

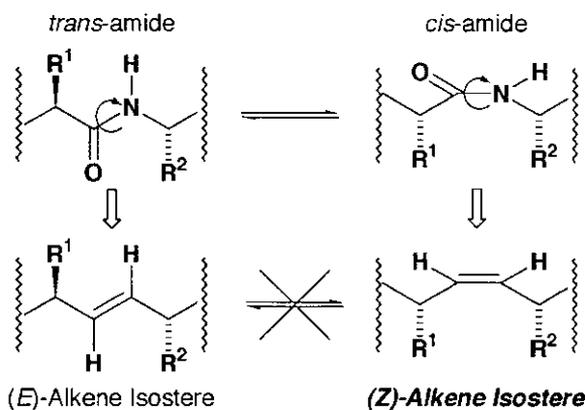
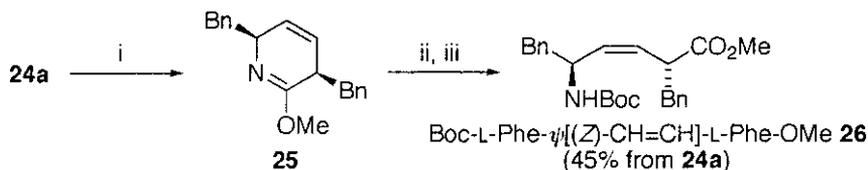


Figure 4. *Cis* / *trans* equilibrium of peptide bond and the corresponding alkene isosteres

**Scheme 6.** Synthesis of (*Z*)-alkene dipeptide isostere from diketopiperazine mimetic **24a**



Reagents: i)  $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; ii) 0.5 M HCl aq. - THF (4:1); iii)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$ , DMF.

【結論】本研究では、ルテニウム触媒による閉環オレフィンメタセシス反応と、有機銅試薬 - 求電子剤による還元的アルキル化反応を共役させた、(*Z*)-アルケン型ジペプチドイソスターを構成単位とするジケトピペラジンミメティクスの、実用性の高い合成経路を開拓した。その中で、鍵反応となる還元的アルキル化反応のジアステレオ選択性が、導入される置換基の高さに依存することを見出した。また、本手法が、迅速なライブラリー構築を指向した固相樹脂上での反応へと展開可能であり、かつ、*cis*-ペプチド結合等価体としての(*Z*)-アルケン型ジペプチドイソスターの合成に利用可能であることを明らかにした。本成果は、アルケン含有ペプチドミメティクスの合成に関して新たな知見を与えるものであると判断される。

#### 【実験の部】

**ルテニウム触媒を用いたアクリルアミド誘導体の閉環オレフィンメタセシス反応の一般法：**

*N*-メチルアクリルアミド **7a** から、 $\alpha,\beta$ -不飽和ラクタム **8a** の合成

アルゴン雰囲気下、*N*-メチルアクリルアミド **7a** (750 mg, 3.05 mmol) の無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶液 (20 mL) 中に、ルテニウム触媒 **B** (129 mg, 0.152 mmol) を室温に加え、同温にて6時間攪拌した。TLC で原料の消失を確認後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 3) で精製し、さらにエーテル - ヘキサン (1 : 3) より再結晶を行うことで、*N*-メチル- $\alpha,\beta$ -不飽和ラクタム **8a** を無色結晶として得た (558 mg, 84%)。 **8a** (colorless crystals): mp 96-97 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{28}$  - 137.1 (*c* 1.06,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.56 (s, 3H), 2.97 (dd, *J* = 13.5, 9.2 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 3.60-3.85 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.85 (d, *J* = 9.8, 1H), 6.42 (d, *J* = 9.8, 1H), 7.14-7.35 (m, 5H); Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ; C, 71.87; H, 6.96; N, 6.45. Found: C, 71.69; H, 7.01; N, 6.37.

**有機銅試薬による還元的アルキル化反応の一般法：**

アセテート **12a** からミメティクス **16a** および **16b** の合成

アルゴン雰囲気下、CuI (77.3 mg, 0.406 mmol) の無水 THF 懸濁液 (1.5 mL) 中に、MeLi-LiBr 錯体の 1.33 M エーテル溶液 (0.91 mL, 1.21 mmol) を -78 °C で加えた。反応溶液の温度を 0 °C に昇温し、10 分間攪拌した。アセテート **12a** (52.8 mg, 0.203 mmol) の無水 THF 溶液 (1.5 mL) を -78 °C で滴下し、同温にて 20 分間攪拌した。MeI (0.10 mL, 1.62 mmol) を -78 °C で滴下した後、0 °C で 3 時間攪拌した。1 : 1 の飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  - 28%  $\text{NH}_4\text{OH}$  水溶液 (2.0 mL) を 0 °C で加えた後、室温で攪拌し、青色を呈したところでエーテル抽出した。有機相を水洗後、無水  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、溶出順に、トランス- $\alpha$ -メチル化体 **16b** (4.4 mg, 10%)、シス- $\alpha$ -メチル化体 **16a** (25.3 mg, 58%) を得た。**16a** は、エーテル - ヘキサン (1 : 3) より再結晶を行い、無色結晶を得た。得られた結晶に対し、X 線結晶解析を行うことで、**16a** の立体配置を確認した。**16a** (colorless crystals): mp 134-135 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$  + 198.8 (*c* 0.51,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H NMR}$

(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 2.75-2.82 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 4.00-4.13 (m, 1H), 5.57 (ddd, *J* = 10.1, 3.8, 0.6 Hz, 1H), 5.64 (ddd, *J* = 10.1, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.19-7.30 (m, 3H); Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO; C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51. Found: C, 77.80; H, 7.96; N, 6.35. **16b** (colorless oil): [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> + 231.8 (*c* 0.21, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 2.88 (dd, *J* = 13.4, 3.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 4.08-4.14 (m, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 5.62 (ddd, *J* = 9.9, 4.3, 2.9 Hz, 1H), 7.05-7.32 (m, 5H); LRMS (FAB) *m/z*, 216 (MH<sup>+</sup>), 149 (base peak), 124, 91, 57, 55, 43; HRMS (FAB) *m/z*, calcd for C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO (MH<sup>+</sup>) 216.1388; found: 216.1389.

#### 酸処理による2,4-ジメトキシベンジル基の除去：

##### 20b から 24b の合成

*N*-ジメトキシベンジル体 **20b** (263 mg, 0.614 mmol) に、室温でトリフルオロ酢酸 (15 mL) を加え、同温にて 6 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、脱ジメトキシベンジル体 **24b** を得た (152 mg, 89%)。 **24b** (colorless oil): [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> - 20.8 (*c* 0.34, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61 (dd, *J* = 13.4, 8.5 Hz, 1H), 2.85 (dd, *J* = 13.4, 5.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 13.2, 8.5 Hz, 1H), 3.01-3.11 (m, 1H), 3.13 (dd, *J* = 13.2, 4.1 Hz, 1H), 3.84-3.98 (m, 1H), 5.57-5.70 (m, 2H), 5.98 (br, 1H), 7.08-7.34 (m, 10H); LRMS (FAB) *m/z*, 278 (MH<sup>+</sup>), 276, 186 (base peak), 98, 91; HRMS (FAB) *m/z*, calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO (MH<sup>+</sup>) 278.1545; found: 278.1541.

#### 【参考文献】

- (1) (a) Niida, A.; Oishi, S.; Kamano, T.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *Peptide Science 2001*; Aoyagi, H., Ed.; The Japanese Peptide Society: Nagasaki, 2002, 237. (b) Oishi, S.; Kamano, T.; Niida, A.; Odagaki, Y.; Hamanaka, N.; Yamamoto, M.; Ajito, K.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6162.
- (2) (a) Prasad, C. *Peptides* **1995**, *16*, 151. (b) Kanoh, K.; Kohno, S.; Katada, J.; Takahashi, J.; Uno, I.; Hayashi, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1451. (c) Donkor, I. O.; Lee Sanders, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 2647.
- (3) Weng, J. H.; Bado, A.; Garbay, C.; Roques, B. P. *Reg. Pept.* **1996**, *65*, 3.
- (4) S.-Dorizon, H.; Guibé, F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6711.
- (5) Oishi, S.; Niida, A.; Kamano, T.; Odagaki, Y.; Tamamura, H.; Otaka, A.; Hamanaka, N.; Fujii, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1055, and references cited therein.
- (6) Fukuyama, T.; Jow, C.-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373.
- (7) Grubbs, R. H.; Chang, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4413.
- (8) (a) Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953. (b) Arisawa, M.; Theeraladanon, C.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8029.
- (9) Ibuka, T.; Aoyagi, T.; Yoneda, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 527.
- (10) Wood, J. L.; Stolz, B. M.; Goodman, S. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10656.
- (11) (a) Fisher, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1415. (b) Kim, K.; Dumas, J.-P.; Germanas, J. *P. J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3138.
- (12) Schollkopf, U.; Hartwig, W.; Pospischil, K.-H.; Kehne, H. *Synthesis* **1981**, 966.

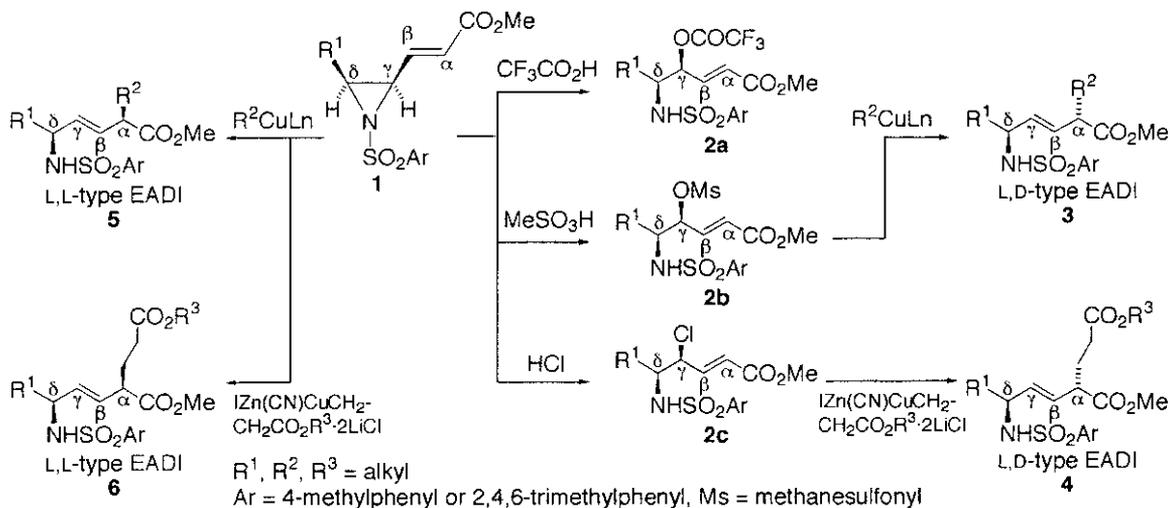
### III-II. 酸触媒によるアジリジン不飽和エステルの位置及び立体選択的開環反応とその応用

T140 誘導体の非ペプチド化研究の一環としてアジリジン不飽和エステルの特異的開環反応の解析とペプチドミメティックへの研究展開について精査した。

ペプチド中のアミド結合を (*E*)-アルケンでミミックした (*E*)-アルケンジペプチドイソスター (EADI) の利用例は数多く報告されている<sup>1)</sup>。我々はこの EADI の合成中間体として、アジリジン不飽和エステルの反応性について詳細な検討を行ってきた。

アジリジン不飽和エステルの開環反応を化学合成に応用するためには、その開環過程での位置及び立体選択性の制御が最も重要な課題となる。我々は以前、 $\beta$ -アジリジノ- $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **1** を TFA、MeSO<sub>3</sub>H、HCl 等の強酸で処理することにより、 $\gamma$ 位で位置及び立体選択的に開環反応が起こることを見い出している。さらに、これらの開環反応 (**1**→**2b** または **2c**)と有機銅試薬 (**2b**→**3** 及び **1**→**5**)<sup>2)</sup>あるいは有機銅亜鉛複合試薬 (**2c**→**4** 及び **1**→**6**)<sup>3)</sup>による *anti*-S<sub>N</sub>2'型反応を組み合わせた、EADI の完全立体制御型合成プロセスを確立している (Scheme 1)。

**Scheme 1.** Ring-opening Reactions of Aziridines Bearing an  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ester Group by Strong Acids and Application to Synthesis of EADIs.



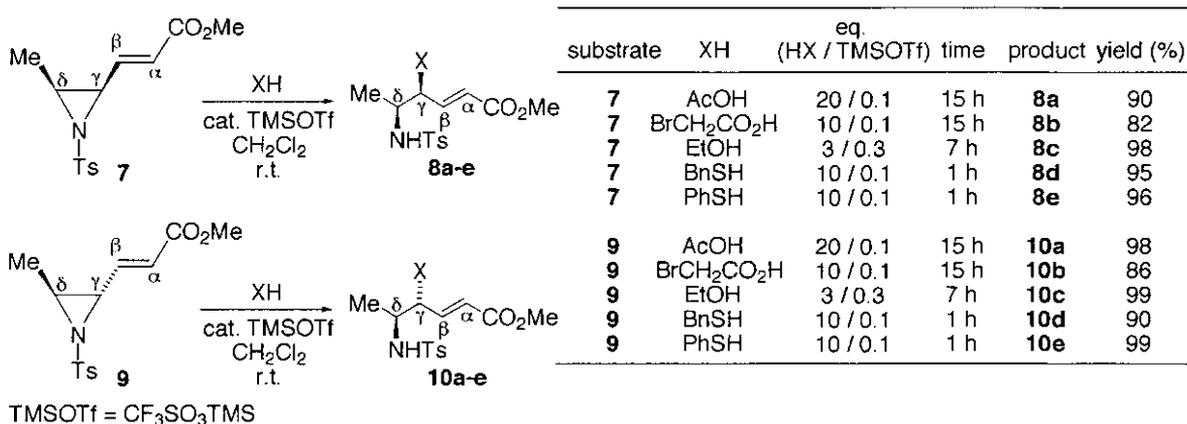
そこでまず、 $\beta$ -アジリジノ- $\alpha,\beta$ -不飽和エステルの求核剤に対する反応性を詳しく精査するため、すなわち、上述の強酸以外でも開環反応が起こるかどうかを調べるため、種々の求核剤を用いて検討した。そして、本開環反応を用いて、上述の Scheme 1 の方法では合成が不可能な Xaa-Asp 型 EADI の合成、及びより効率的な EADI 含有ペプチドミメティックの合成法の確立を目指した。

#### 【方法・結果】

#### 1. ルイス酸触媒下、弱酸、アルコール、チオール類によるアジリジン不飽和エステルの開環反応

L-Thr 及び D-*allo*-threonine を出発物質として文献既知の方法で得られたアジリジン不飽和エステル **7**, **9**<sup>4)</sup>に対し、酢酸のような弱酸やアルコール、チオール類を求核剤として選択し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒中での反応を検討した (Scheme 2)。しかし、長時間の攪拌、加熱等の操作では開環反応は全く起こらなかった。そこで我々は、今までの開環反応

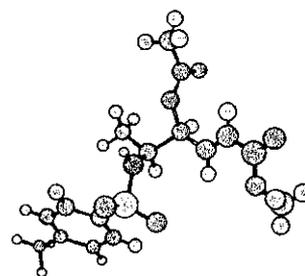
**Scheme 2.** Ring-opening Reactions of  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated Esters by Various Nucleophiles in the Presence of Cat. TMSOTf.



は強い酸性条件下で進行していることを参考に、ルイス酸添加による効果を調べることにした。化合物 **7**, **9** を基質とし、TMSOTf を触媒量添加し、種々の求核剤による開環反応を検討したところ、室温で全ての求核剤による $\gamma$ 位選択的かつ立体選択的開環反応が進行し、開環成績体 **8a-e**, **10a-e** が高収率で得られた。

なお、開環成績体 **8a-e**, **10a-e** の開環位置は <sup>1</sup>H-NMR (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY) により決定した。また **8a** の立体配置は、X線結晶構造解析に基づき決定した (Figure 1)。

TMSOTf による C-N 結合の活性化及び電子求引基の存在による $\gamma$ 炭素の電子密度の低下という要因から、 $\gamma$ 炭素への求核剤の S<sub>N</sub>2 型反応が誘発され、この位置及び立体選択的開環反応が進行すると考えられる。なお反応速度の違いはそれぞれの求核剤自身の求核性の差によるものと考えられる。

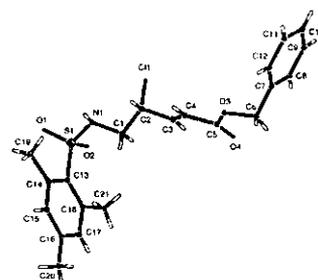


**Figure 1.** Crystal Structure of **8a**.

## 2. $\delta$ 位に置換基を有さないアジリジン不飽和エステルの開環反応

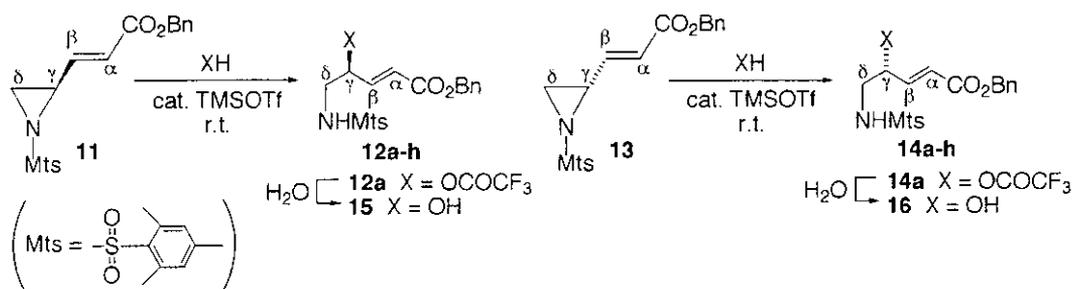
上述のように $\delta$ 位に置換基を持つアジリジン不飽和エステル体では顕著な $\gamma$ 位選択性が観察された。一方、 $\delta$ 位無置換アジリジン **11**, **13** では、 $\delta$ 位が立体的に空いているため、求核剤がこの $\delta$ 位を攻撃する可能性がある。また、これらの基質は、Gly-Xaa 型 EADI の合成のための合成中間体として重要であるため、化合物 **11**, **13** の開環反応について検討することとした (Scheme 3)。

室温下、TFA、MeSO<sub>3</sub>H、HCl を用いた場合は無触媒で、酢酸やアルコール、チオール類を用いた場合はルイス酸を触媒量添加することで、先と同様にそれぞれ高収率で $\gamma$ 位開環成績体 **12a-h**, **14a-h** を得、 $\delta$ 位開環成績体の生成は全く見られなかった。この中で $\gamma$ -トリフルオロアセトキシ体 **12a**, **14a** については酸性条件下での加水分解によりアリルアルコール体 **15**, **16** へ導かれた。開環成績体 **12b**, **12c**, **14c** については Scheme 1 で示すような手法を用いることで Gly-Xaa 型 EADI に変換可能である。なお開環成績体の開環位置は <sup>1</sup>H-NMR、立体配置は **14c** の X線結晶構造解析 (Figure 2) 及び **15**, **16** の改良 Mosher 法<sup>5)</sup> により決定した。



**Figure 2.** Crystal Structure of **14c**.

**Scheme 3.** Ring-opening Reactions of  $\beta$ -Aziridiny- $\alpha,\beta$ -unsaturated Esters Having No Side-chain Groups at the  $\delta$ -Position by Various Nucleophiles.



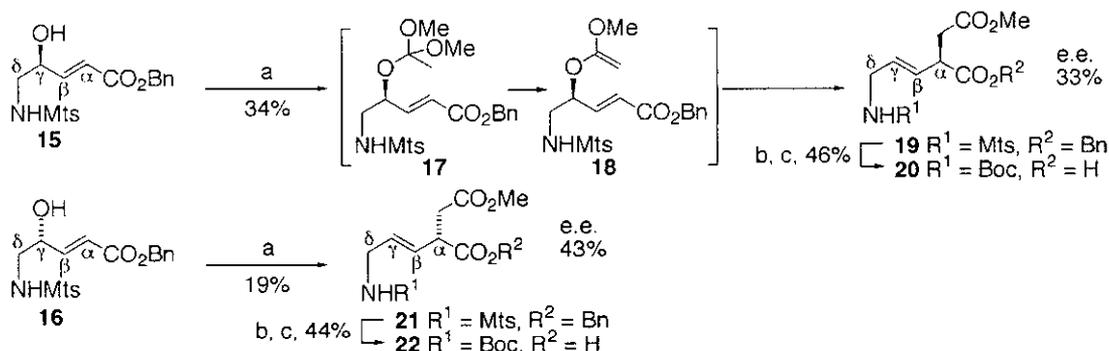
substrate	XH	solvent	eq. (HX / TMSOTf)	time	product	yield (%)
11	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	-	> 20 / -	15 h	12a	72 <sup>*1</sup>
11	MeSO <sub>3</sub> H	CHCl <sub>3</sub>	10 / -	10 min	12b	99
11	HCl	1,4-dioxane	10 / -	10 min	12c	87
11	AcOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 / 0.1	15 h	12d	84
11	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CHCl <sub>3</sub>	10 / 0.1	15 h	12e	62
11	EtOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 / 0.3	7 h	12f	89
11	BnSH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 / 0.1	1 h	12g	73
11	PhSH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 / 0.1	1 h	12h	87
13	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	-	> 20 / -	15 h	14a	63 <sup>*1</sup>
13	HCl	1,4-dioxane	10 / -	10 min	14c	96
13	AcOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20 / 0.1	15 h	14d	69
13	BrCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 / 0.1	15 h	14e	69
13	EtOH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	3 / 0.3	7 h	14f	77
13	BnSH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 / 0.1	1 h	14g	69
13	PhSH	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10 / 0.1	1 h	14h	81

<sup>\*1</sup> Isolated yield of 15 or 16.

### 3. Gly-L-Asp 型, Gly-D-Asp 型 EADI の合成

次に、前述の開環反応により得られたキラルなアリルアルコール体 **15**, **16** を基質として $\alpha$ 位に C<sub>2</sub> ユニットの側鎖官能基を有する EADI すなわち Gly-L-Asp 型, Gly-D-Asp 型 EADI の合成を試みた (Scheme 4)。合成戦略として、 $\gamma$ -ヒドロキシ基を MeC(OMe)<sub>2</sub> によりオルトエステル化後、Claisen 転位反応を起こす手法<sup>9)</sup>を試み、**19** 及び **21** を得た。これを 1 M TMSBr-thioanisole/TFA 処理<sup>7)</sup>で Mts 基を除去した後、続いて Boc 化により Boc-Gly- $\psi$ [(E)-CH=CH]-L-Asp(OMe)-OH **20** 及び Boc-Gly- $\psi$ [(E)-CH=CH]-D-Asp(OMe)-OH **22** を得た。

**Scheme 4.** Synthesis of Gly-Asp Type EADIs from  $\delta$ -Amino- $\gamma$ -hydroxy- $\alpha,\beta$ -unsaturated Esters.



Reagents: a) MS4A, MeC(OMe)<sub>2</sub>, cat. PhCO<sub>2</sub>H, *o*-xylene (reflux);  
b) 1 M TMSBr-thioanisole/TFA; c) (Boc)<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, THF.

しかし、**19**, **21** をそれぞれキラルカラムで分析したところ、e.e.はそれぞれ 33%, 43%と低い値であった。これは酸性条件での長時間の加熱還流による化合物 **15** 及び推定中間体 **17**, **18**

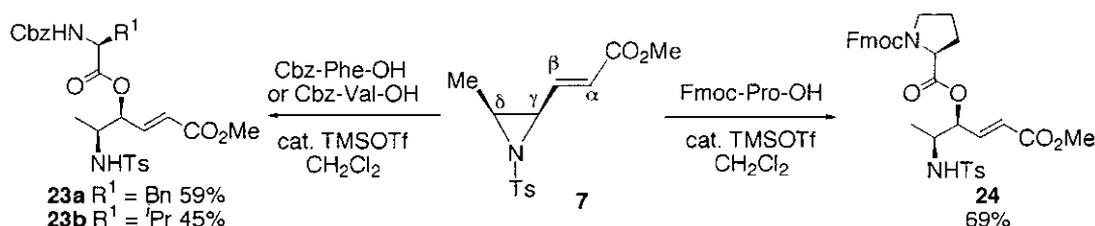
(化合物 **16** 及び中間体) のラセミ化に起因すると思われる (実際 **15** について、安息香酸触媒下、*o*-xylene 中 10 時間の加熱還流により 4% のラセミ化が検出された)。これらの反応の収率及び立体選択性については、ここで示す以上の改善は得られなかった。

#### 4. *N*-保護アミノ酸を求核剤としたアジリジン不飽和エステルの開環反応とその応用

次に、*N*-保護アミノ酸によるアジリジン不飽和エステルの開環反応を検討した。アジリジンの開環過程においてアミノ酸を直接組み込むことにより、EADI 含有ペプチドミメティックスの効率的な合成法を創出できると考えた。

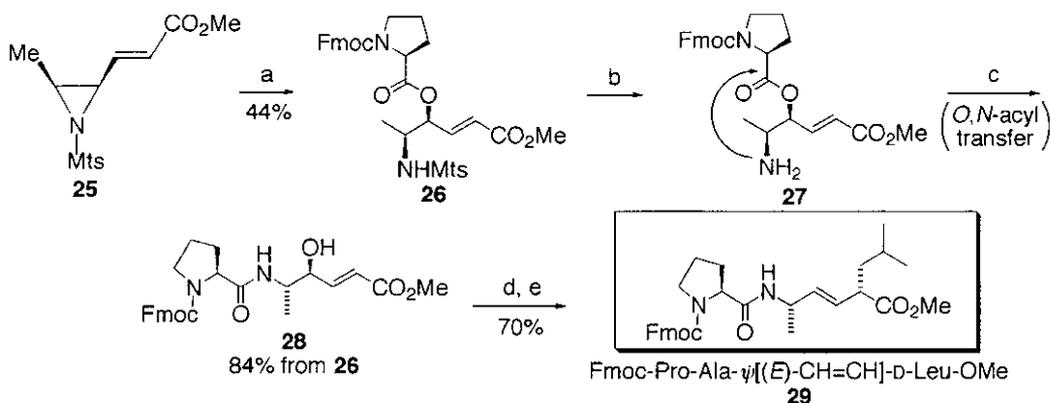
まず、*N*-Cbz 保護アミノ酸について開環反応の検討を行った。触媒量のルイス酸存在下、*N*-Cbz-phenylalanine、*N*-Cbz-valine を求核剤として作用させた場合、これまでと比べて収率は低下したものの予想通り  $\gamma$  位選択的に開環反応が進行し、**23a**、**23b** をそれぞれ得た (Scheme 5)。また、*N*-Fmoc 保護アミノ酸の場合 *N*-Fmoc-proline を用いるとルイス酸触媒下、開環反応が進行し、**24** が得られた。

**Scheme 5.** Ring-opening Reactions of  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated Esters by *N*-Protected Amino Acids.



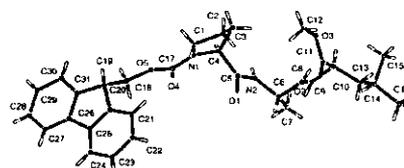
次に、本反応をペプチドミメティック合成へ応用した (Scheme 6)。アジリジン **25** に触媒量 TMSOTf 存在下、*N*-Fmoc-proline を作用させて開環生成体 **26** を得た。これを脱 Mts 後、**27** を *O,N*-acyl 転位反応<sup>8)</sup>により、**28** に導いた。メシル化、有機銅試薬によるアルキル化を通じてトリペプチドミメティック Fmoc-Pro-Ala- $\psi$ [(*E*)-CH=CH]-D-Leu-OMe **29** を立体選択的に合成することができた。化合物 **29** の立体配置については X 線結晶構造解析により確認した (Figure 3)。

**Scheme 6.** Synthesis of Fmoc-Pro-Ala- $\psi$ [(*E*)-CH=CH]-D-Leu-OMe Utilizing Aziridinyl Ring-opening and *O,N*-Acyl Transfer Reactions.



Reagents: a) Fmoc-Pro-OH, cat. TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) 1 M TMSBr-thioanisole/TFA, c) pH 7.3 phosphate buffer, CH<sub>3</sub>CN; d) Ms-Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) <sup>t</sup>BuCu(CN)MgCl·BF<sub>3</sub>, THF.

アミノ酸によるアジリジン不飽和エステルの開環反応において、TMSOTf に不安定な *N*-Boc 保護アミノ酸や CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> への溶解性が低いほとんどの *N*-Fmoc 保護アミノ酸は求核剤としての使用が制限されるが、今後この問題を改善することにより、本法は EADI 含有ペプチドミメティックスの一つの有用



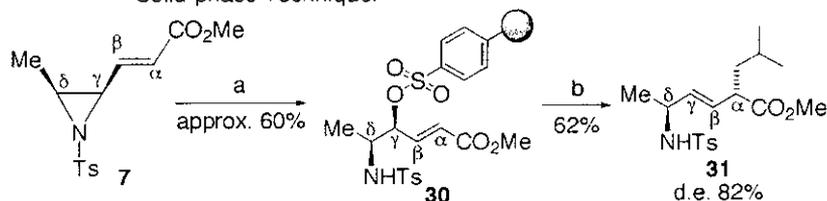
**Figure 3.** Crystal Structure of **29**.

な合成法になると考えられる。

## 5. 固相担体を用いた EADI の合成

最後に、EADI 合成における操作の簡便化、すなわち合成中間体である $\gamma$ -スルホネート体の抽出精製ステップを簡略化するため、固相担体 (スルホン酸樹脂) を用いたアジリジンの開環反応を検討した。これについては、ポリスチレン型トルエンスルホン酸樹脂 (MP-Ts-OH) を利用することとした。アジリジン **7** を MP-Ts-OH で処理することにより、樹脂結合型開環成績体 **30** を得た。この **30** に対して有機銅試薬による反応を検討したところ、Ala-D-Leu 型の EADI **31** が得られた (Scheme 7)。

Scheme 7. Synthesis of EADI from  $\beta$ -Aziridinyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated Ester Utilizing Solid-phase Technique.



本手法においてはスルホネート体 **30** を溶媒による洗浄のみで精製することが可能であり、従来行っていたスルホネート体の精製のステップが簡略化された。しかし従来の液相法では (L,D) 型 EADI が極めて高い立体選択性で得られるのに対し、固相法では有機銅試薬による $\alpha$ 位への反応の立体選択性の低下が見られた。これは固相担体に導入したことによる **30** の反応性の低さ及び有機銅試薬の塩基性により、樹脂結合型開環成績体の一部が原料であるアジリジン **7** に戻り、これらの両方が反応するためであると推定される。本手法は今後、樹脂におけるトルエンスルホン酸の loading 量や、リンカーユニットを改良することにより、有用な EADI 合成の多品目同時合成法になると考えられる。

### 【結論】

本研究では、 $\beta$ -アジリジノ- $\alpha,\beta$ -不飽和エステルに対し、ルイス酸触媒存在下、酢酸やアミノ酸、アルコール、チオール類を作用させることで、 $\gamma$ 位選択的かつ立体選択的に開環反応が起こることを見出した。そして、本開環反応と Claisen 転位反応、あるいは *O,N*-acyl 転位反応、有機銅試薬による *anti-S<sub>N</sub>2'* 型反応を組み合わせることにより、種々の (*E*)-アルケン含有ペプチドミメティックを合成した。さらに、固相担体を用いるアジリジン環の開環反応を利用して EADI の効率的合成法を開発した。これらの手法は、ペプチドリード化合物の合成研究に有用であると思われる。

### 【実験の部】

#### TMSOTf 触媒下のアジリジン不飽和エステルの開環反応の一般法

室温下、*cis*-(*E*)-エノエート体 **7** (50.0 mg, 0.169 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 溶液に、CH<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (0.194 mL, 3.38 mmol) を滴下し、続いて TMSOTf (3.1  $\mu$ L, 16.9  $\mu$ mol) を滴下し、この温度で終夜攪拌した。TLC で原料の消失を確認後、溶液を直接シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、**8a** の結晶を得た (54.2 mg, 収率 90%)。 **8a**: mp 108-110 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>28</sup> -22.1 (c 1.220, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.33 (m, 1H), 5.90 (dd, *J* = 15.8, 1.6 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 15.8, 5.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.74 (m, 2H); Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>6</sub>S: C, 54.07; H, 5.96; N, 3.94. Found: C, 53.95; H, 5.94; N, 3.76.

#### Mts-Gly-ψ(E)-CH=CH]-L-Asp(OMe)-OBn 型 EADI 18 の合成

アルゴン雰囲気下、乾燥したモレキュラーシーブ (4A, 粉末, 2.85 g)、アリルアルコール体 15 (2.3 g, 5.69 mmol) と安息香酸 (139 mg, 1.14 mmol) の *o*-xylene (75 mL) 溶液に、オルト酢酸トリメチル (7.25 mL, 56.9 mmol) を加え、加熱還流を 10 時間ずつ 3 日間行った。TLC で原料の消失を確認後放冷し、懸濁液をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、18 のエナンチオマー混合物を油状物質として得た (896 mg, 収率 34%)。18: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.29 (s, 3H), 2.37-2.43 (dd, *J* = 16.6, 5.9 Hz, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.63-2.76 (dd, *J* = 16.6, 8.5 Hz, 1H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 4.44 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 5.45-5.50 (m, 1H), 5.57-5.63 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 7.33 (m, 5H); LRMS (FAB) *m/z*, 460 (MH<sup>+</sup>), 352 (base peak), 183, 136, 119; HRMS (FAB) *m/z*, calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>) 460.1794; found 460.1802.

#### Mts-Gly-ψ(E)-CH=CH]-D-Asp(OMe)-OBn 型 EADI 21 の物理恒数及びスペクトルデータ

上記と同様の方法によりエナンチオマー混合物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.30 (s, 3H), 2.37-2.45 (dd, *J* = 16.6, 5.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 6H), 2.69-2.78 (dd, *J* = 16.6, 8.7 Hz, 1H), 3.43-3.47 (m, 1H), 3.48-3.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 4.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.44-5.52 (m, 1H), 5.59 (dd, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 7.33-7.37 (m, 5H); LRMS (FAB) *m/z*, 460 (MH<sup>+</sup>, base peak), 307, 289, 243, 154, 136; HRMS (FAB) *m/z*, calcd for C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>6</sub>S (MH<sup>+</sup>) 460.1794; found 460.1801.

#### Boc-Gly-ψ(E)-CH=CH]-L-Asp(OMe)-OH 型 EADI 19 の合成

エノエート体 18 (48.7 mg, 0.106 mmol) に、*m*-cresol (122 μL) 存在下、1 M TMSBr-thioanisole/TFA (2.5 mL) を 4 °C 下に加え、室温に昇温し終夜攪拌した。窒素ガスで TMSBr, TFA を除去後、冷 Et<sub>2</sub>O を加えて、脱保護体を析出させ、遠心沈降後、上清を除去した。この操作を 3 回繰り返した後、水 (150 μL) に溶解させ、4 °C 下、Et<sub>3</sub>N (35 μL)、(Boc)<sub>2</sub>O (28.6 mg) の THF (50 μL) 溶液を加え、室温に昇温し終夜攪拌した。溶液を AcOEt 抽出し、有機相を飽和クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、19 のエナンチオマー混合物を油状物質として得た (14 mg, 収率 46%)。19: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.27 (s, 9H), 2.54-2.58 (dd, *J* = 16.6, 5.2 Hz, 1H), 2.82-2.86 (dd, *J* = 16.7, 8.2 Hz, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.70 (br, 2H), 4.63 (br, 1H), 5.66 (m, 2H); LRMS (CI) *m/z*, 288 (MH<sup>+</sup>, base peak), 260, 242, 232, 214, 188, 171; HRMS (CI) *m/z*, calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) 288.1447; found 288.1453.

#### Boc-Gly-ψ(E)-CH=CH]-D-Asp(OMe)-OH 型 EADI 22 の物理恒数及びスペクトルデータ

上記と同様の方法によりエナンチオマー混合物として得た。

<sup>1</sup>H NMR (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (s, 9H), 2.52-2.60 (dd, *J* = 16.8, 5.9 Hz, 1H), 2.80-2.89 (dd, *J* = 16.8, 8.2 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.74 (br, 2H), 4.63 (br, 1H), 5.66 (m, 2H); LRMS (CI) *m/z*, 288 (MH<sup>+</sup>, base peak), 272, 260, 242, 232, 214, 188, 171; HRMS (CI) *m/z*, calcd for C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>6</sub> (MH<sup>+</sup>) 288.1447; found 288.1442.

#### 開環成績体 26 の物理恒数及びスペクトルデータ

mp 77-79 °C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +14.88 (c 0.739, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.92-2.17 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 3.50-3.57 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 4.27-4.56 (m, 4H), 5.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.91 (dd, *J* = 15.7, 1.5 Hz, 1H), 6.64 (dd, *J* = 15.8, 5.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 2H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.36-7.42 (m, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.73-7.78 (m, 2H); Anal. Calcd for C<sub>36</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S·H<sub>2</sub>O: C, 63.70; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 63.80; H, 6.11; N, 4.20.

### アミノアルコール体 28 の合成

エノエート体 **26** (250 mg, 0.378 mmol) に *m*-cresol (610  $\mu$ L) 存在下、1 M TMSBr-thioanisole/TFA (12.5 mL) を 4 °C 下に加え、室温に昇温し終夜撹拌した。TMSBr, TFA を減圧濃縮し、トルエンで 3 回共沸後、残渣を CH<sub>3</sub>CN (20 mL) に溶解させた。4 °C 下、CH<sub>3</sub>CN 溶液に PBS (20 mL), 飽和リン酸二ナトリウム水溶液 (3.4 mL) を加え、室温に昇温し 30 分静置した。溶液を減圧濃縮し、トルエンで 3 回共沸後、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、**28** の結晶を得た (152 mg, 収率 84%)。 **28**: mp 85-87 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -21.9 (c 1.097, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.25-1.27 (m, 3H), 1.91-1.96 (br, 3H), 2.28 (br, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.87 (br, 1H), 4.25 (br, 3H), 4.33 (br, 2H), 6.12 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.82 (br, 1H), 6.90 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.41 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); Anal. Calcd for C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>: C, 67.77; H, 6.32; N, 5.85. Found: C, 67.50; H, 6.25; N, 5.67.

### Fmoc-L-Pro-L-Ala- $\psi$ [(E)-CH=CH]-D-Leu-OMe 29 の合成

4 °C 下、アミノアルコール体 **28** (53.1 mg, 0.111 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 溶液に、MsCl (85.9  $\mu$ L), Et<sub>3</sub>N (153  $\mu$ L) を加え、この温度で 3 時間撹拌した。逆相 HPLC により原料の消失を確認後、溶液を冷飽和クエン酸水溶液へ滴下し室温に昇温して 10 分撹拌後 AcOEt 抽出した。有機相を 5%クエン酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧濃縮した。この残渣は精製することなく次の反応へ利用した。

アルゴン雰囲気下、CuCN (79.9 mg, 0.888 mmol) の THF (1 mL) 懸濁液中に、先に調製した <sup>t</sup>BuMgCl (1.3 M, 683  $\mu$ L, 0.888 mmol) の THF 溶液を -78 °C 下、滴下した。4 °C に昇温し、15 分間撹拌後、-78 °C 下、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (109.3  $\mu$ L, 0.888 mmol) を加え、この温度で 10 分間撹拌し、**28** のメシラート体の THF 溶液 (2 mL) を滴下し、この温度で 30 分間撹拌した。TLC で原料の消失を確認後、4 °C 下飽和塩化アンモニウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で 30 分間撹拌した後、Et<sub>2</sub>O 抽出した。有機相を水で洗浄後、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、**29** の結晶を得た (40.2 mg, 収率 70%)。 **29**: mp 158-159 °C;  $[\alpha]_D^{25}$  -22.8 (c 0.832, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.87-0.89 (br, 6H), 1.18 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 1.36 (br, 1H), 1.50 (br, 1H), 1.60 (br, 1H), 1.92 (br, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.07 (br, 1H), 3.43 (br, 1H), 3.54 (br, 1H), 3.64 (s, 3H), 4.22-4.45 (br, 4H), 4.52 (br, 1H), 5.45-5.54 (br, 2H), 6.57 (br, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H); Anal. Calcd for C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 71.79; H, 7.38; N, 5.40. Found: C, 71.53; H, 7.38; N, 5.33.

### 樹脂結合型開環成環体 30 の合成

室温下、*cis*-(E)-エノエート体 **7** (1.05 g, 3.56 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) 溶液に、トルエンスルホン酸樹脂 (MP-Ts-OH, Argonaut Technologies, 1.27 mmol/g, 933 mg, 1.19 mmol) を加え、この温度で終夜撹拌した。得られた樹脂を無水 THF で 7 回洗浄し、デシケーターで 10 分乾燥 (1.26 g) 後、直ちに次工程で用いた。

### 固相担体を利用した L-Ala-D-Leu 型 EADI 31 の合成

アルゴン雰囲気下、CuCN (122 mg, 1.35 mmol) の THF (3 mL) 懸濁液中に、先に調製した <sup>t</sup>BuMgCl (1.2 M, 1.13 mL, 1.35 mmol) の THF 溶液を -78 °C 下、滴下した。4 °C に昇温し、15 分間撹拌後、-78 °C 下、BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O 錯体 (167  $\mu$ L, 1.35 mmol) を加え、この温度で 10 分間撹拌した。樹脂結合型スルホネート体 **30** (122 mg) を加え、この温度で 30 分間撹拌した後、4 °C に昇温して終夜静置した。樹脂をろ去し、無水 THF で 5 回洗浄し、ろ液に 4 °C 下飽和塩化アンモニウム-28%アンモニア水 1 : 1 溶液 (10 mL) を加え、室温に昇温、撹拌し、青色を呈したところで Et<sub>2</sub>O 抽出した。有機相を水で洗浄後、無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥し減圧濃縮した。残渣を

シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、**31** のジアステレオマー混合物を油状物質として得た (22.4 mg, **7** からの収率 37%)。d.e.は液相法で別途合成した **31** 及びそのジアステレオマーを標品として用い、逆相 HPLC 上におけるピーク面積により決定した。 **31**:  $\Delta\epsilon$  +2.833 (227 nm, isoctane);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.81-0.86 (m, 6H), 1.17 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.19-1.24 (m, 1H), 1.37-1.42 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.95 (q,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.85-3.95 (m, 1H), 4.40 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.33-5.37 (m, 1H), 5.40-5.45 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H), 7.72-7.74 (m, 2H); LRMS (FAB)  $m/z$ , 354 ( $\text{MH}^+$ , base peak), 352, 338, 322, 294, 198, 183, 155, 123; HRMS (FAB)  $m/z$ , calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_4\text{S}$  ( $\text{MH}^+$ ) 354.1739; found 354.1746.

#### 【謝辞】

X 線結晶構造解析をして頂きました京都大学薬学研究科ゲノム創薬科学分野、三輪嘉尚講師に深謝致します。

#### 【参考文献】

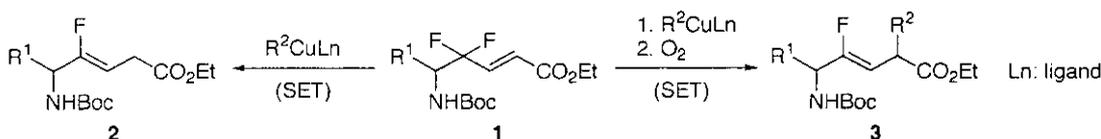
- 1) (a) Kaltenbronn, J. S.; Hudspeth, J. P.; Lunney, E. A.; Michniewicz, B. M.; Nicolaides, E. D.; Repine, J. T.; Roark, W. H.; Stier, M. A.; Tinney, F. J.; P. K.; Woo, P. K. W.; Essenburg, A. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 838-845. (b) Tourwe, D.; Couder, J.; Ceusters, M.; Meert, D. Burks, T. F.; Kramer, T. H.; Davis, P.; Knapp, R.; Yamamura, H. I.; Leysen, J. E.; van Binst, G. *Int. J. Peptide Protein Res.* **1992**, *39*, 131-136. (c) Christos, T. E.; Arvanitis, A.; Cain, G. A.; Johnson, A. L.; Pottorf, R. S.; Tam, S. W.; Schmidt, W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 1035-1040.
- 2) (a) Tamamura, H.; Yamashita, M.; Muramatsu, H.; Ohno, H.; Ibuka, T.; Otaka, A.; Fujii, N. *Chem. Commun.* **1997**, 2327-2328, (b) Tamamura, H.; Yamashita, M.; Nakajima, Y.; Sakano, K.; Otaka, A.; Ohno, H.; Ibuka, T.; Fujii, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 2983-2996.
- 3) Oishi, S.; Tamamura, H.; Yamashita, M.; Odagaki, Y.; Nobuyuki, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2445-2451.
- 4) Ibuka, T.; Mimura, N.; Ohno, H.; Nakai, K.; Akaji, M.; Habashita, H.; Tamamura, H.; Miwa, Y.; Taga, T.; Fujii, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2982-2991.
- 5) Otani, I.; Kusumi, T.; Kashman, Y.; Kakisawa, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4092-4096.
- 6) McKinney, J. A.; Eppley, D. F.; Keenan, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5985-5988.
- 7) Yajima, H.; Fujii, N.; Funakoshi, S.; Watanabe, T.; Murayama, E.; Otaka, A. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 805-819.
- 8) (a) Wakamiya, T.; Tarumi, Y.; Shiba, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2686-2689. (b) Tamamura, H.; Hori, T.; Otaka, A.; Fujii, N.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 577-580.

### III-III. $\gamma$ -Acetoxy- $\alpha,\beta$ -enoate の $\text{SmI}_2$ による一電子還元を活用したアミノ酸類縁体の合成研究

アミノ酸をキラルプールとする立体配座固定創薬テンプレートの創出に関連して以下の研究を実施した。

我々はこれまでに、 $\gamma$ 位に脱離基としてフッ素を有する $\alpha,\beta$ -enoate **1** に対して有機銅試薬を作用させると、single electron transfer (SET) の機構で反応が進行し(Z)-フルオロアルケン型ジペプチドイソスター **2, 3** が生成することを見出している<sup>1)</sup> (Scheme 1)。一方、希土類金属元素に属するサマリウムのもっとも安定な酸化状態は 3 価であるため、2 価サマリウム塩である  $\text{SmI}_2$  は強力な一電子還元剤であることが知られている。1970 年代後半に Kagan らによってこの  $\text{SmI}_2$  の簡便な調製法及び有機合成における利用法が報告されて以来<sup>2)</sup>、 $\text{SmI}_2$  は有機合成において有用な一電子還元剤として、還元反応のみならず種々の炭素-炭素結合形成反応に用いられている<sup>3)</sup>。そこで、上述のイソスターの合成で得た知見を基に、 $\gamma$ -acetoxy- $\alpha,\beta$ -enoate を基質として、 $\text{SmI}_2$  による一電子還元を活用した(E)-アルケン型ジペプチドイソスター (EADI) 及び環状アミノ酸類縁体の合成研究を行うこととした。

Scheme 1

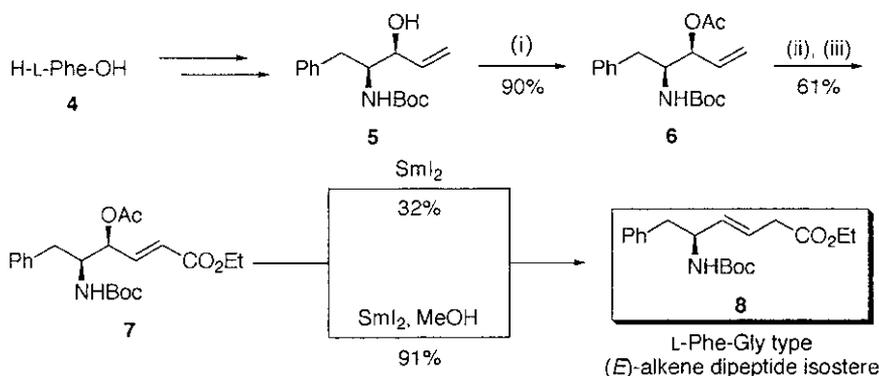


#### 【方法、結果】

##### (1) $\text{SmI}_2$ を利用した EADI の合成

まず、 $\text{SmI}_2$  を利用した EADI の合成を検討した。L-フェニルアラニンを出発原料として既知反応により得られる $\gamma$ -acetoxy- $\alpha,\beta$ -enoate **7** を基質として用いることとし、**7** に対して  $\text{SmI}_2$  を作用させたところ、還元

Scheme 2

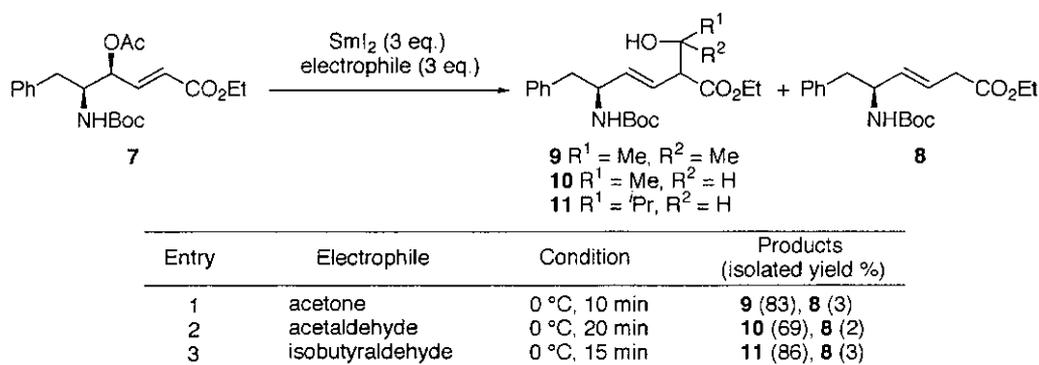


Reagents: (i)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine, DMAP,  $\text{CHCl}_3$ ; (ii)  $\text{O}_3$  gas, then  $\text{Me}_2\text{S}$ ,  $\text{AcOEt}$ ; (iii)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $\text{LiCl}$ , DIPEA,  $\text{MeCN}$ .

反応が進行し L-Phe-Gly 型 EADI **8** が生成したがその収率は低いものであった (Scheme 2)。Kagan らによる報告の中では、 $\text{SmI}_2$  による還元反応の多くは、プロトン源存在下で行っている<sup>2)</sup>。そこで、プロトン源としてメタノール存在下  $\text{SmI}_2$  による還元反応を試みたところ高収率で **8** を得ることができた。しかしながら、本反応で得られる EADI

は Xaa-Gly 型に限定されたものとなるため、さらに多様なイソスターの合成を指向した各種求電子剤による $\alpha$ 位への置換基導入反応について検討することとした。上述のプロトン源の代わりに求電子剤としてカルボニル化合物を利用することとした (Table 1)。まず、アセトン存在下  $\text{SmI}_2$  による還元反応を行ったところ反応は速やかに進行し、 $\alpha$ 位にアセトンがアルドール付加した化合物 **9** を収率良く得た (Entry 1)。また、求電子剤としてアセトアルデヒドまたはイソブチルアルデヒド存在下でも同様のアルドール

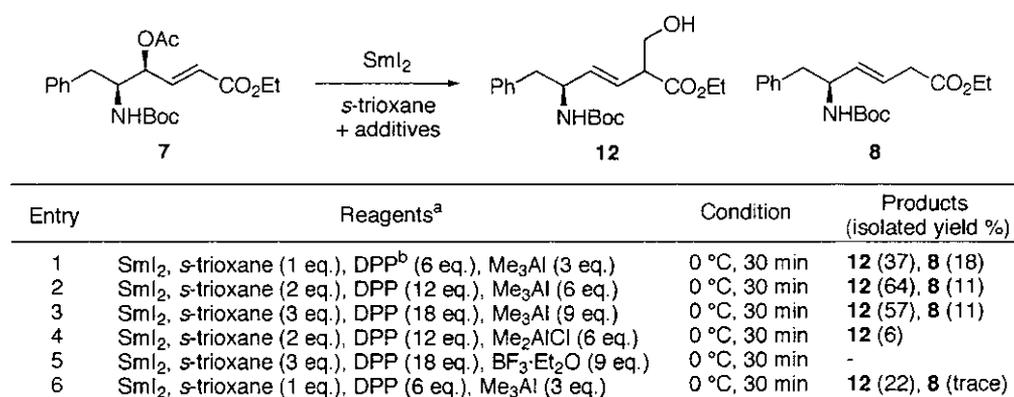
**Table 1.**  $\text{SmI}_2$ -mediated aldol reaction for the preparation of L-Phe-Xaa type EADIs



付加体 **10**, **11** を収率良く得た (Entries 2, 3)。

ヒドロキシメチル基は他の側鎖官能基への変換が可能なユニットとして重要であると考えられるため、次に $\alpha$ 位へのヒドロキシメチル基の導入反応について検討することとした。 $\alpha$ -ヒドロキシメチル化に利用できると思われるホルムアルデヒドは、ホルマリン、パラホルムアルデヒド、*s*-トリオキサンから得られることが知られているが、ホルマリンは水溶液であるため本反応には不適であると考えられる。またパラホルムアルデヒドの熱分解は操作が煩雑であり、ルイス酸触媒によりパラホルムアルデヒドからホルムアルデヒドを発生させる手法はその適用可能範囲が狭い。そこで本研究では、山本らによって報告されたトリオキサンをホルムアルデヒド源とする手法を利用することとした<sup>4)</sup> (Table 2)。すなわち、*s*-トリオキサン、2,6-ジフェニルフェノール、トリメチルアルミニウムを用いて反応系内でホルムアルデヒドを発生させ  $\text{SmI}_2$  による

**Table 2.** Examination of  $\alpha$ -hydroxymethylation utilizing *s*-trioxane as a formaldehyde equivalent



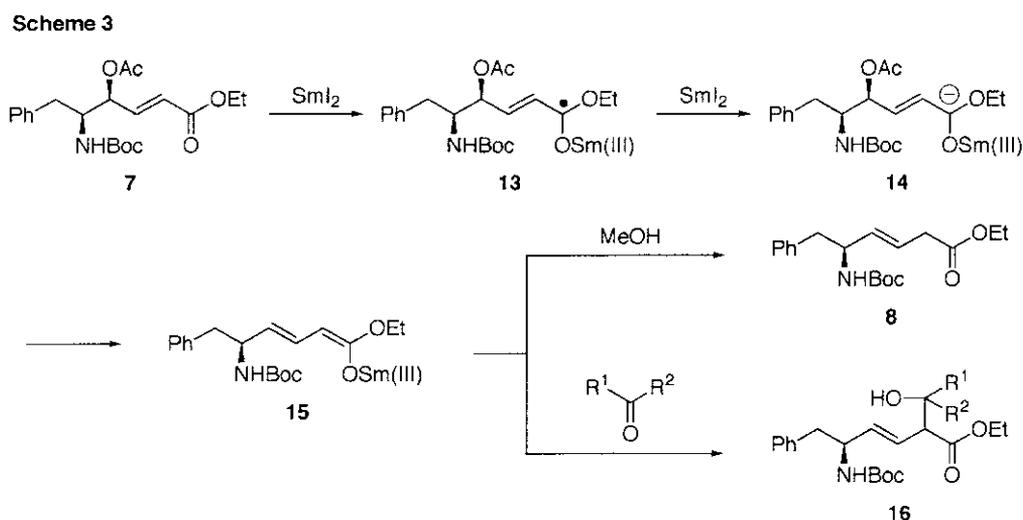
<sup>a</sup> $\text{SmI}_2$  (3 eq.) was used except for entry 1 (3.78 eq.) and entry 6 (6 eq.). <sup>b</sup>2,6-Diphenyl phenol.

アルドール付加反応を行った。まず、基質 **7** に対して  $\text{SmI}_2$  を 3 当量、*s*-トリオキサンを 1 当量、2,6-ジフェニルフェノールを 6 当量、トリメチルアルミニウムを 3 当量

( $\text{CH}_2=\text{O}\cdot\text{MAPH}$  複合体 3 当量に相当、MAPH = メチルアルミニウム ビス (2,6-ジフェニルフェノキシド)) 用いたところ  $\alpha$ -ヒドロキシメチル体 **12** を 37% の収率で得た (Entry 1)。次に、さらなる収率の向上を目指し試薬の当量数の最適化を行った。その結果  $\text{SmI}_2$  を 2 倍当量用いた場合は収率が低下したものの (Entry 6)、 $\text{CH}_2=\text{O}\cdot\text{MAPH}$  複合体を 2 倍当量用いた場合、収率は 64% と大幅に向上した (Entry 2)。しかし、それ以上  $\text{CH}_2=\text{O}\cdot\text{MAPH}$  複合体の当量数を増やしても収率の向上は見られなかった (Entry 3)。また、トリメチルアルミニウム以外のルイス酸を用いた場合でも満足のいく結果は得られなかった (Entries 4, 5)。

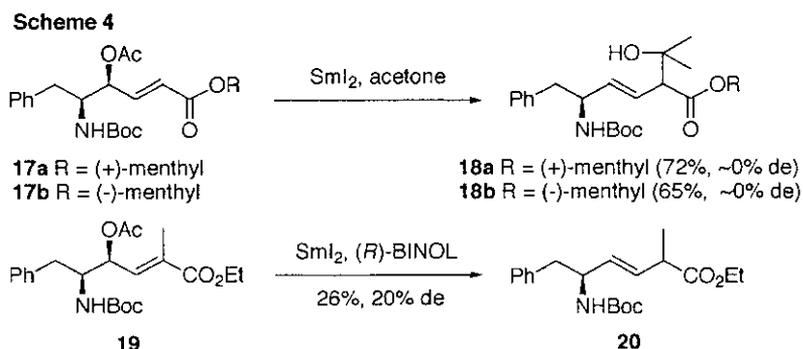
以上のように求電子剤として種々のカルボニル化合物もしくはその等価体を用いれば、対応するアルドール付加体が得られることが明らかとなった。

$\text{SmI}_2$  による還元反応の推定反応機構を Scheme 3 に示す。 $\gamma$ -acetoxy- $\alpha,\beta$ -enoate **7** は  $\text{SmI}_2$  からの一電子移動によりラジカル中間体 **13** を経てアニオン中間体 **14** となる。次に、アセトキシ基の脱離により、ジエノラート体 **15** が生成する。ここで、プロトン源が存在する系では還元成績体 **8** が生成し、カルボニル化合物のような求電子剤が存在する系では  $\alpha$ -アルキル化体 **16** が生成するものと考えられる。



この推定反応機構に基づき立体選択的な  $\alpha$  位への置換基導入反応について検討することとした (Scheme 4)。まず、反応点である  $\gamma$ -acetoxy- $\alpha,\beta$ -enoate の  $\alpha$  位周辺に不斉環境を構築することで立体選択的な付加反応が進行するのではないかと考え、メンチルエステルを不斉補助基として有する基質 **17a,b** を用いて検討を行ったが、ジアステレオ選択性はほとんど認められなかった。次に求電子剤側に不斉環境を構築することとした。 $\alpha$  位に予め置換基を有する基質に対して、キラルプロトン源存在下  $\text{SmI}_2$  による還元反応を行うことで、

ジアステレオ選択的なプロトン化が可能ではないかと考えた<sup>5)</sup>。しかし、基質 **19** に対して還元反応を行ったところ、最も良い結果で



もキラルプロトン源として(*R*)-BINOL を用いた条件で  $de = 20\%$  となるにとどまり、これ以上の検討を行うことを断念した。

## (2) 環状アミノ酸類縁体への合成展開

(-)-pramanicin<sup>6)</sup>に見られるような官能基を有する $\gamma$ -ラクタム類は医薬品や天然物の合成における重要な中間体になりうるため (Figure 1a)、合成ターゲットとして興味深い。また、このような $\gamma$ -ラクタムは官能基変換により多様な化合物への誘導が可能であるため、創薬テンプレートの観点からも有用性が高いと考えられる (Figure 1b)。一方、プロリンのような環状構造を有するアミノ酸は、ペプチドの構造の固定化などに用いることができる (Figure 1c)。そこで著者は、上述のアルドール付加反応を利用した環状アミノ酸類縁体の合成及びその応用について検討することとした。

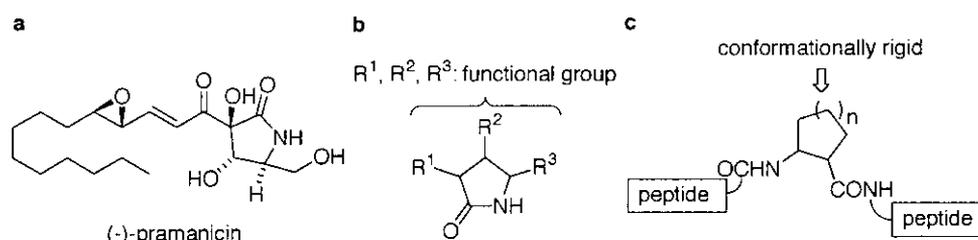
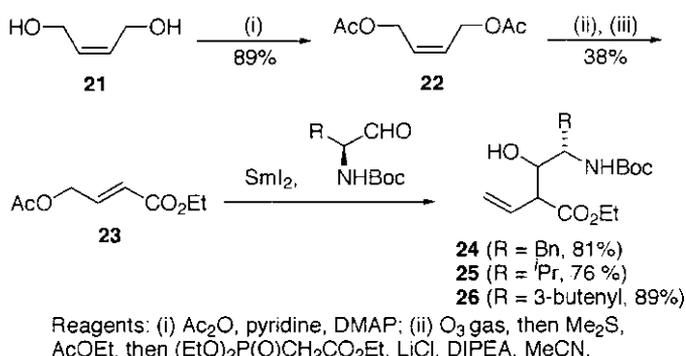


Figure 1. Functionalized  $\gamma$ -lactams and cyclic amino acids

基質には *cis*-2-ブテン-1,4-ジオール **21** から誘導される $\gamma$ -acetoxy- $\alpha,\beta$ -enoate **23** を用いることとし、求電子剤にはフェニルアラニン、パリン、ホモアシルグリシンからそれぞれ誘導される $\alpha$ -アミノアルデヒドを用いた。基質 **23** に対して、これらのアミノアルデヒド (1.5 当量) 存在下  $SmI_2$  (3 当量)

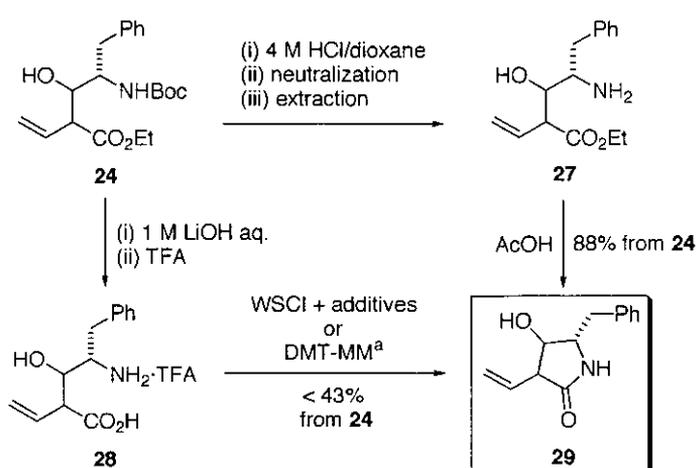
### Scheme 5



を作用させたところ、アルドール付加体 **24**, **25**, **26** が収率良く生成した (Scheme 5)。

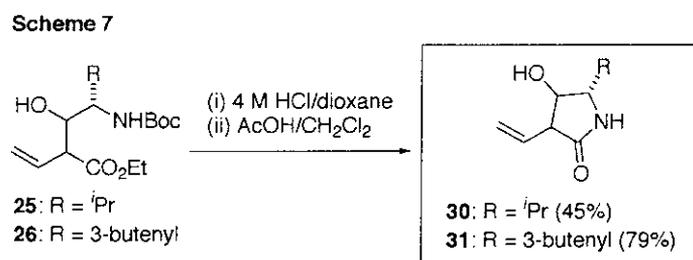
続いて、アルドール付加体 **24** から $\gamma$ -ラクタムへの変換について精査した (Scheme 6)。まず、エステルのけん化、Boc 基の除去に続く縮合剤による環化という経路について検討を行った。しかしながら、本経路による収率は最高でも 43%と満足のものではなかった。そこで、エステルを残したまま Boc 基を除

### Scheme 6



<sup>a</sup>4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methoxymorpholinium chloride.

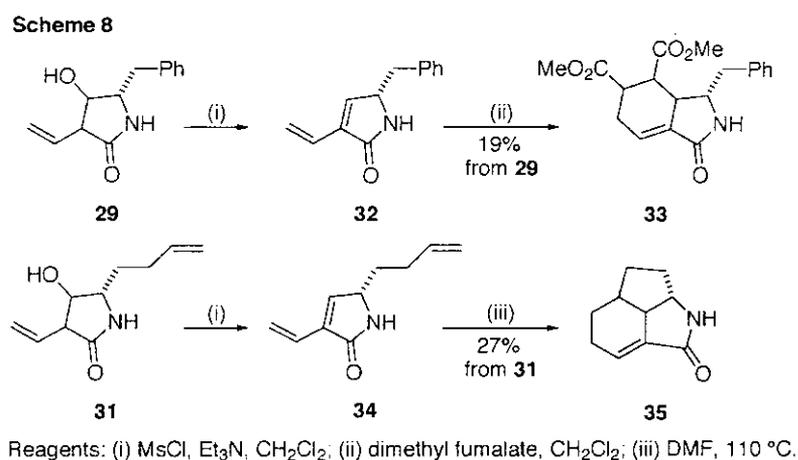
去し、環化を行うという経路について検討を行った。その結果、Boc 基を除去した後、中和、分液操作を行い、酸触媒による環化反応に付すことで目的の $\gamma$ -ラクタム **29** を 88% という収率で得ることができた。同様の手法を用いることで、**25**、**26** から $\gamma$ -ラクタム **30**、



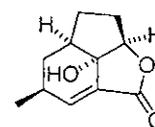
**31** をそれぞれ 45%、79%の収率で得た (Scheme 7)。パリン由来の $\gamma$ -ラクタムの収率が悪かった原因としては、アミノ基に近い位置での側鎖の分岐があるために環化反応の進行が妨げられたためではないかと考えている。

続いて縮合環骨格を有する化合物の合成に、上述の経路により合成された $\gamma$ -ラクタムを利用することとした (Scheme 8)。

まず、 $\gamma$ -ラクタム **29** に対してメタンスルホニルクロリドとトリエチルアミンを作用させジエン体 **32** を得た<sup>7)</sup>。



このジエン体 **32** をカラムクロマトグラフィーで精製したところ異性化の進行が認められたので、分液操作による精製のみでフマル酸ジメチルを求ジエン体とする Diels-Alder 反応に付すこととした。まず、110 °C で反応を行ってみたが、目的の縮合二環系化合物 **33** を得ることはできなかった。この原因を加熱下での基質の不安定性によるものと考え、室温で 11 日間攪拌を続けたところ低収率ながら縮合二環系化合物 **33** を得ることができた。反応の促進を期待してルイス酸を添加した系についても検討を行ったが、良好な結果を得ることはできなかった。また **31** を基質とした場合も同様の方法でジエン体 **34** へと導き、DMF 中 110 °C にて分子内 Diels-Alder 反応を試みたところ、低収率ながら縮合三環系化合物 **35** を得ることができた。後者が加熱下でも目的物が得られたのは、求ジエン体がジエンと同一分子内に存在するため、ジエンへの接近が容易であり、ジエン体の分解が起こる前に環化付加反応が進行したためではないかと考えている。ここで得た **35** はカビの代謝産物で、HepG2 細胞におけるインターロイキン-6 によるシグナル伝達の阻害剤である(-)-galiellalactone のラクタム型化合物に類似した骨格を有することから<sup>8)</sup>、galiellalactone ラクタム誘導体の合成に本合成経路が利用できる可能性が示唆された (Figure 2)。



**Figure 2.** Structure of (-)-galiellalactone