

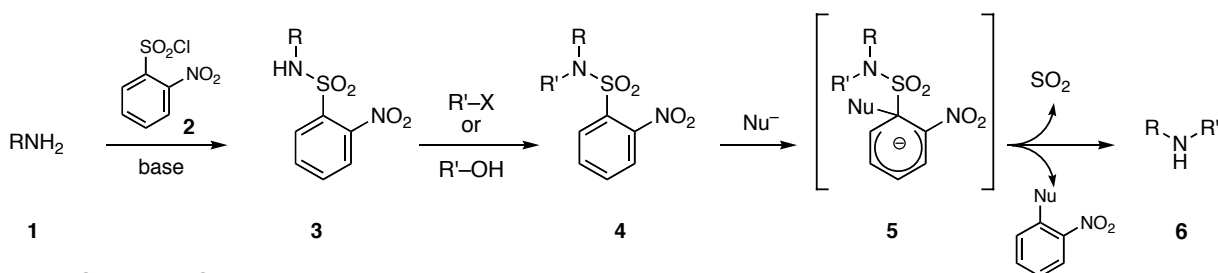
ニトロベンゼンスルホンアミドを用いた天然物合成

東京大学大学院薬学系研究科 福山 透

含窒素化合物はユニークな生理活性を持つことが多く、その効率的合成法の開発は重要な課題である。近年我々は、穏和な条件下で脱着が可能なニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基を活性化基として用いる 2 級アミン合成法を開発してその有用性を明らかにしてきた。本講演では、Ns 基を利用した天然物合成の展開について紹介したい。

(1) 1 級アミンから 2 級アミンへの変換法^{1, 2}

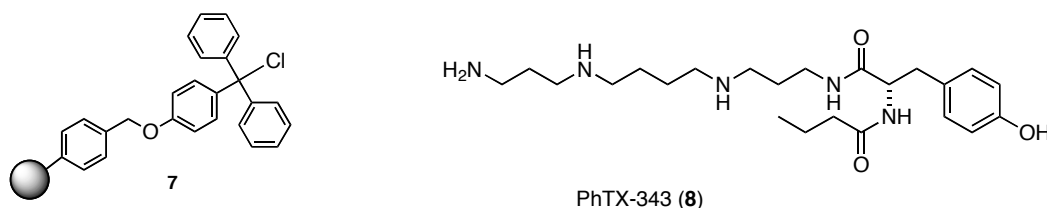
1 級アミン **1** と 2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (NsCl, **2**) から得られる *N*-モノ置換スルホンアミド **3** は、ハライド (R'-X) とのアルキル化反応や、アルコール (R'-OH) との光延反応が容易に進行し、*N*-ジ置換スルホンアミド **4** を与える。このアルキル化体 **4** に、PhSK などのソフトな求核剤 (Nu⁻) を作用させると、不安定な Meisenheimer 複合体 **5** の形成とそれに続く SO₂ の脱離により 2 級アミン **6** へと変換される。Ns 基は穏和な条件下で脱保護が可能である一方、強い酸性条件や塩基性条件にも安定であるため、汎用性の高い 1 級あるいは 2 級アミンの保護基としても使われる (Scheme 1)。



Scheme 1 Conversion of primary amines to the corresponding secondary amines.

(2) PhTX-343 (**8**) の固相合成⁴

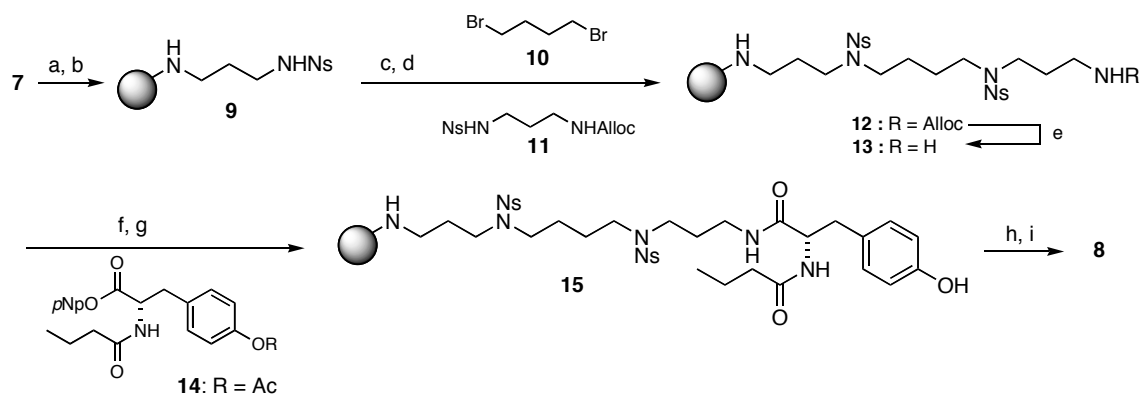
スペルミンやスペルミジンに代表されるポリアミン類は、生体内に広く存在する生理活性物質であり、これらを含む化合物も数多く知られている。そのため簡便な合成法の開発が望まれてきたが、高極性なポリアミンは単離精製に煩雑な操作を必要とする問題点があった。我々は、この Ns 基を用いた 2 級アミン合成法を天然物合成に展開し、クモ毒ポリアミンの短段階かつ高効率的な全合成を達成した³。この全合成において、市販品より充填効率の高い固相 **7** を開発し、最終段階の Ns 基脱保護をこの固相上で行うことにより、精製困難な高極性ポリアミンの簡便な合



Scheme 2 Structure of alkoxytritylchloride resin **7** and PhTX-343 (**8**).

成方法を確立した。さらに、この固相上でアルキル化が容易に進行することを見だし、コンビナトリアル合成にも応用可能なスペルミン誘導体の PhTX-343 (**8**)の合成を行った (Scheme 2)。

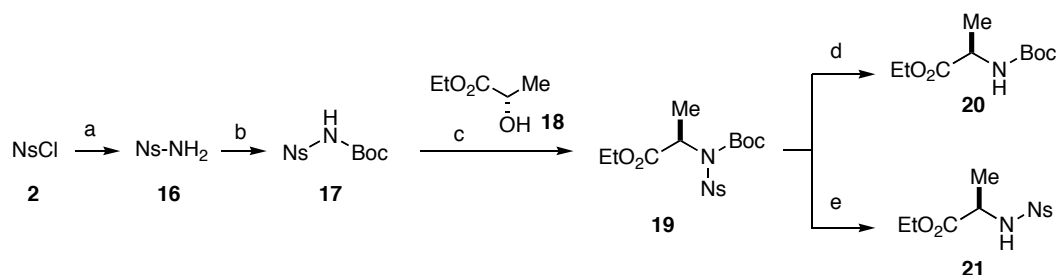
Scheme 3 に示したように、レジン **7** にジアミノプロパンを連結させた後、遊離のアミンを Ns 基で保護して **9** とした。Ns アミド **9** に、ジブロモブタン (**10**)、スルホンアミド **11** を用いて順次アルキル化し、スペルミン誘導体 **12** を簡便に合成できた。この方法は、様々なジアミンやハライドまたはアルコールを組み合わせることにより、多様なポリアミンライブラリーを容易に構築する事が可能である。**12** の Alloc 基を除去した **13** は、その末端アミンへのアルキル化やアシル化が容易であるため、スペルミン連結体合成の有用な中間体である。Philanthotoxin-343 (**8**)の合成を例にとれば、先ず **13** にチロシン誘導体 **14** を導入し **15** とした後、Ns 基の脱保護と固相からの切り出しにより、**8** の全合成をレジン **7** から 9 段階、総収率 75%にて達成した。本合成は溶媒を留去するのみで純粋な **8** が得られるため、精製操作を必要としない画期的な方法でもある。



Scheme 3 Reagents and conditions: (a) 1,3-diaminopropane, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂; (b) NsCl, collidine, CH₂Cl₂; (c) **10**, K₂CO₃, DMF, 60 °C; (d) **11**, K₂CO₃, DMF, 60 °C; (e) Pd(PPh₃)₄, pyrrolidine, DMF; (f) **14**, THF; (g) K₂CO₃, MeOH; (h) HO(CH₂)₂SH, DBU, DMF; (i) TFA, CH₂Cl₂ (75%, 9 steps)

(3) 保護された1級アミン合成⁵

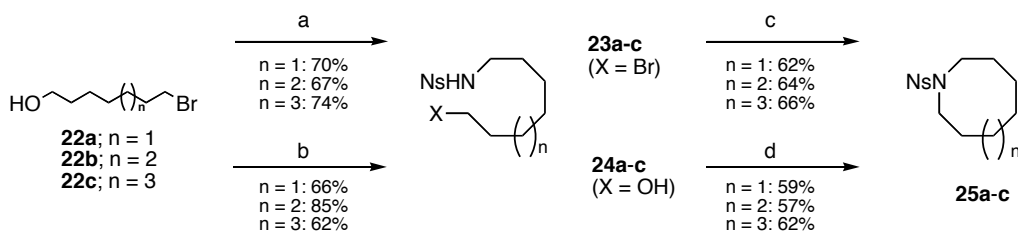
アルキルハライドやアルコールから、1級アミンを合成する方法も有用な反応の一つである。これまで、Gabriel 法やアジドを用いる方法が開発されているが、保護された1級アミンを直接合成する有効な方法はあまりない。我々は、スルホンアミド **16** や **17** が、アンモニアと等価な求核剤であることを見いだした。市販の NsNH₂ (**16**) を常法により Boc 化して得た結晶性のスルホンアミド **17** は、**16** 同様種々のハライドとのアルキル化反応や、アルコールとの光延反応が進行する。代表例として Scheme 4 に乳酸エチル (**18**) との光延反応を示した。得られた **19** の、Ns 基と Boc 基は区別して脱保護が可能である。すなわち、**19** にチオールを作用させると、Ns 基の脱保護が進行し *N*-Boc アラニン誘導体 **20** が得られる。一方、**19** の Boc 基の除去は酸性条件にて進行し Ns アミド **21** への変換も可能である。**20** の Boc 基を除去すると1級アミンが得られ、**21** は Ns 基の特徴を生かして2級アミンへの変換が可能である。また、このアルキル化と脱保護の一連の反応はラセミ化を伴うことなく進行することも特筆に値する。さらに、**17** の Alloc 体や Cbz 体も同様に合成が可能である。



Scheme 4 Reagents and conditions: (a) NH_3 (excess), Et_2O (97%); (b) Boc_2O , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 (95%); (c) **18**, DEAD , PPh_3 , benzene (91%); (d) $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, K_2CO_3 , DMF (94%); (e) neat TFA (100%).

(4) 環状アミンの合成 (分子内アルキル化反応)⁶

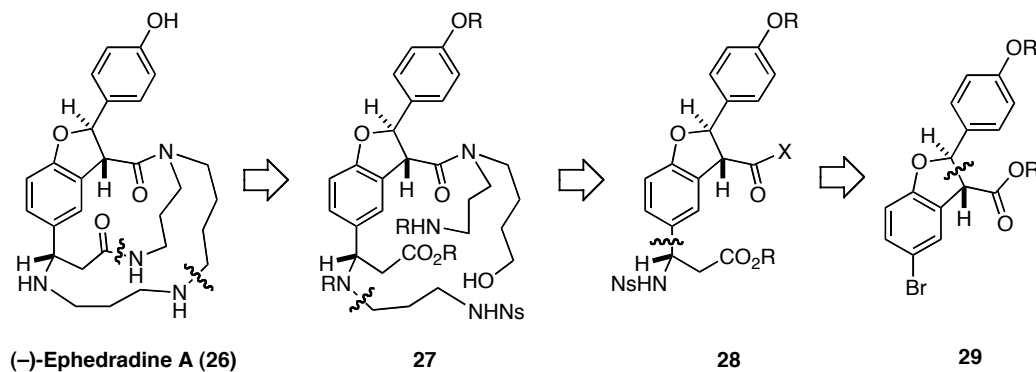
環状窒素化合物の合成も重要な課題であるが、大中員環化合物は合成が困難なことが知られている。近年、オレフィンメタセシス反応をはじめとする多くの合成研究が報告されているが、窒素求核剤を直接用いる合成例はほとんどない。我々は、Ns 基のアルキル化を分子内反応に展開したところ、通常困難である 8、9、10 員環の環化にも有効であることを見いだした。環化前駆体の Ns アミド **23a-c** や **24a-c** は、市販のプロモアルコール(**22a-c**) と、前述の **16** や **17** から合成した。Scheme 5 に示したように、ハライド **23a-c** に $n\text{-Bu}_4\text{NI}$ 存在下 Cs_2CO_3 を作用させると、環化反応は円滑に進行し **25a-c** が得られた。一方、アルコール **24a-c** も光延反応の条件に付すことで、環化体 **25a-c** が得られた。これらの反応は、反応を有利にする *gem*-置換基効果なしに進行し、さらに高希釈条件を必要としないことも注目し値する。



Scheme 5 Reagents and conditions: (a) **16**, PPh_3 , DEAD , toluene-THF; (b) **17**, K_2CO_3 , $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, DMF , 60°C ; 2) TFA , CH_2Cl_2 ; 3) K_2CO_3 , MeOH ; (c) Cs_2CO_3 , $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, CH_3CN , 60°C ; (d) PPh_3 , DEAD , toluene-THF.

(5) (-)-エフェドラジン A (**26**) の全合成

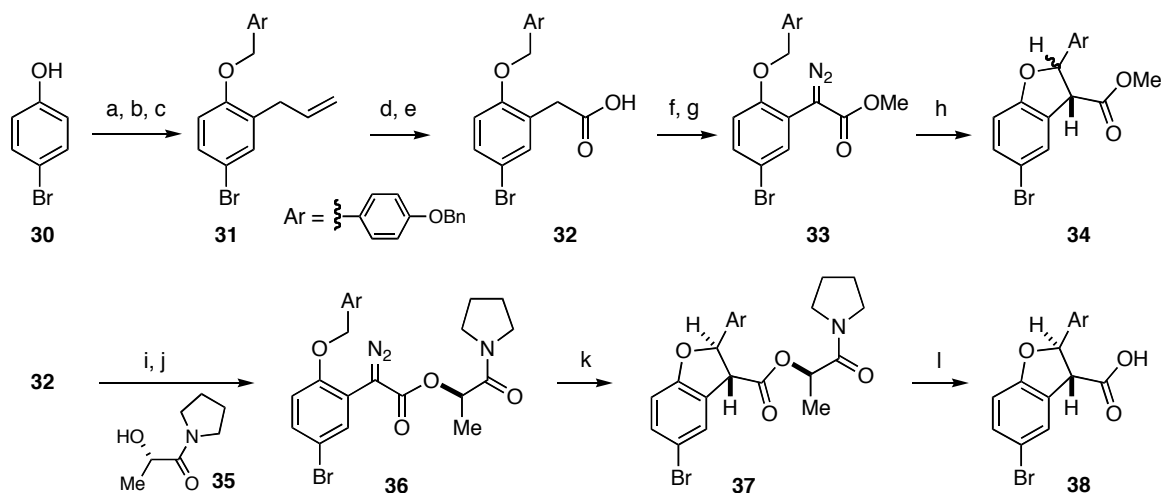
(-)-エフェドラジン A (**26**) は中国伝承薬の麻黄根の活性成分として単離された、スペルミンアルカロイドである。この化合物は、1979 年に東北大学の曳野らにより構造決定され⁷ 古くから



Scheme 6 Retrosynthetic analysis of Ephedradine A.

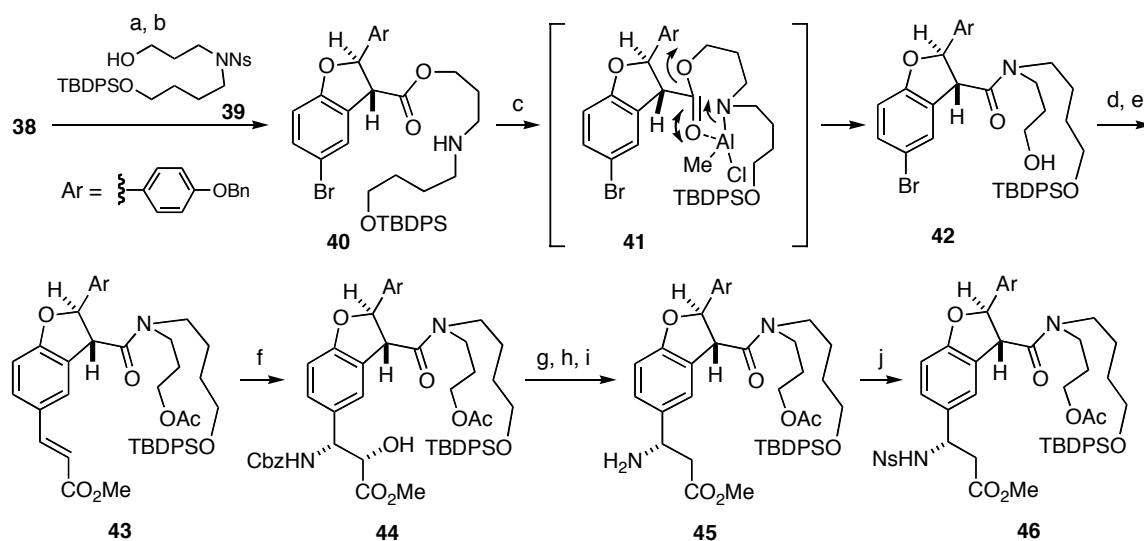
知られていたが、全合成例は 1985 年の Wasserman らによる *O*-メチル体のラセミ体の報告⁸のみである。我々は、Scheme 6 に示したように、コア部分を光学活性体として合成した後、Ns 基の特徴を生かして 17 員環ポリアミン骨格を構築することで、全合成が可能であると考えた。

まず、ジヒドロベンゾフラン環 **29** は不斉 C-H 挿入反応により構築することを考えた。Scheme 7 に示したように、市販の *p*-ブromoフェノール **30** を出発原料として、7 段階にて合成したジアゾエステル **33** に対して、Davies らの開発した⁹ 不斉ロジウム触媒 $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ を作用させると、室温で分子内 C-H 挿入反応が進行しジヒドロベンゾフラン **34** が得られた。しかし、シス体とトランス体の比が 3 : 2 で、トランス体の光学純度は 30% ee と満足のものではなかった。そこで、**33** に不斉補助基を導入し C-H 挿入反応を検討した。その結果、乳酸アミド型の不斉補助基¹⁰ と $\text{Rh}_2(\text{R-DOSP})_4$ 触媒の組み合わせが最も良好なジアステレオ選択性を与えた¹¹。そこで、カルボン酸 **32** と乳酸誘導体 **35** を縮合し、ジアゾエステル **36** を合成した。**36** に対して $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ 触媒を作用させると、望みの立体化学を有するジヒドロベンゾフラン **37** が収率 84%、82% de にて得られた。次に **37** の不斉補助基を加水分解により除去してカルボン酸 **38** を得た。



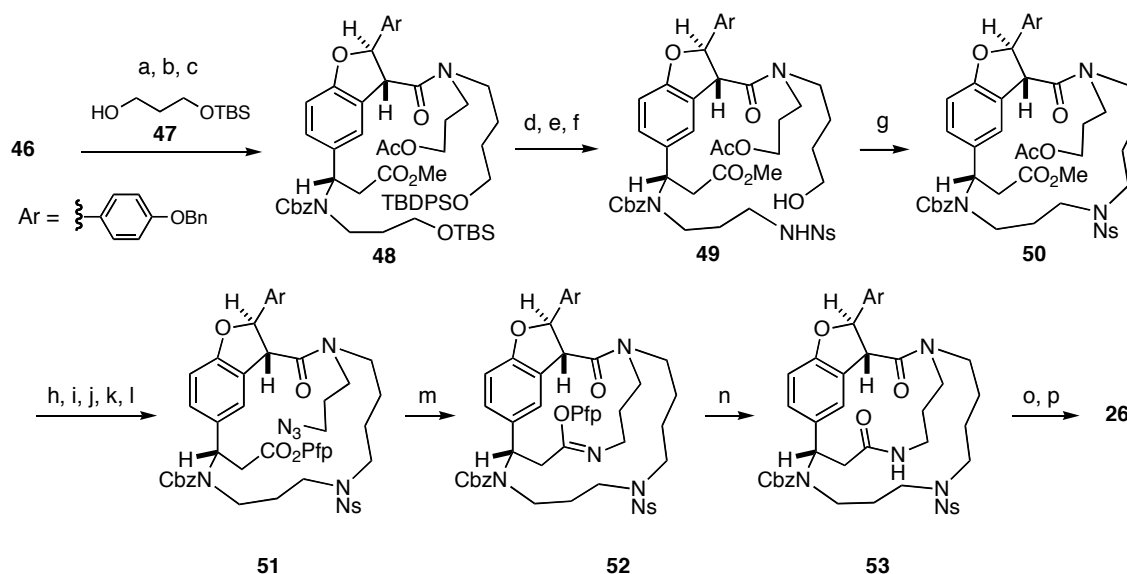
Scheme 7 Reagents and conditions: (a) allyl bromide, K_2CO_3 , DMF, 60 °C (99%); (b) diethylaniline, 210 °C (88%); (c) *p*-benzyloxybenzyl chloride, K_2CO_3 , DMF, 60 °C (95%); (d) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, -78 °C; Me_2S ; (f) MeI, K_2CO_3 , DMF (79%); (g) $\text{N}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHAc}$, DBU, CH_3CN (73%); (h) $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (10 mol%), CH_2Cl_2 (73%), (i) **13**, DEAD, PPh_3 , toluene (73%); (j) $\text{N}_3\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NHAc}$, DBU, CH_3CN (73%); (k) $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ (0.2 mol%), CH_2Cl_2 , 0 °C to rt (84%, 82% de); (l) $\text{Ba}(\text{OH})_2$, THF-MeOH (70%).

カルボン酸 **38** と **39** の 2 級アミン誘導体との縮合反応は困難であったが、分子内エステル-アミド交換反応により解決した (Scheme 8)。すなわち、**38** とアルコール **39** を光延反応によりエステルとした後、Ns 基を除去し **40** とした。2 級アミン **40** に $\text{Me}_2\text{AlCl}^{12}$ を作用させると、**41** のようにアルミニウムが 2 級アミンとエステルを同時に活性化して、アミド **42** が得られた。次に、Heck 反応により桂皮酸誘導体 **43** を合成した後、**43** に対して Sharpless の不斉アミノヒドロキシル化反応¹³ を行い、カルバメートと水酸基を導入した。**44** の水酸基はクロル基に変換後、パラジウム触媒を用いた水素添加により脱クロル化反応を行った。この際、ベンジル基と Cbz 基の脱保護が同時に進行し、 β -アミノエステル **45** が得られた。次に、光延反応の条件によりフェノール性水酸基を選択的にベンジル化した後、1 級アミンに Ns 基を導入してスルホンアミド **46** を合成した。



Scheme 8 Reagents and conditions: (a) **39**, PPh₃, DEAD, toluene (96%); (b) PhSH, K₂CO₃, DMF-CH₃CN, 50 °C (88%); (c) Me₂AlCl, CH₂Cl₂, reflux (67%); (d) Ac₂O, pyridine (88%); (e) methyl acrylate, Pd(OAc)₂ (6 mol%), P(*o*-tol)₃ (18 mol%), Et₃N, DMF, 100 °C (84%); (f) BnOC(=O)NH₂, *t*-BuOCl, NaOH, (DHQD)₂PHAL (8 mol%), K₂OsO₂(OH)₄ (6 mol%), *n*-PrOH-H₂O (66%); (g) PPh₃, CCl₄, toluene, 100 °C (87%); (h) Pd/C (20 mol%), HCO₂NH₄, MeOH, 60 °C; (i) BnOH, PPh₃, DEAD, toluene, 60 °C (61%; 2 steps); (j) NsCl, Na₂CO₃, CH₂Cl₂-H₂O (72%).

スルフォンアミド **46** に対し、アルコール **47** を光延反応によりアルキル鎖を伸長した後、窒素原子上の保護基を Cbz 基に変換した (Scheme 9)。続いて **48** の TBS 基を除去して得られるアルコールに対して Ns アミドを導入後、TBDPS 基を除去して環化前駆体 **49** を得た。**49** をトルエン中、DEAD と Ph₃P を作用させたところ、16 員環閉環反応が円滑に進行して環化体 **50** が良好な収率で得られた。続いて環化体 **50** のアセチル基をメシル基へと変換後、アジド基を導入した。さらにエステルを加水分解した後、ペンタフルオロフェノール (PfpOH) と縮合させて活性エス



Scheme 9 Reagents and conditions: (a) **47**, DEAD, PPh₃, toluene, 60 °C (95%); (b) PhSH, KOH, CH₃CN, 50 °C (93%); (c) CbzCl, NaHCO₃, CH₂Cl₂/H₂O (91%); (d) CSA, MeOH (94%); (e) NsNH₂, DEAD, PPh₃, toluene/THF; (f) aq. HF, CH₃CN (84%; 2 steps); (g) DEAD, PPh₃, toluene (77%); (h) K₂CO₃, MeOH/THF (96%); (i) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (j) NaN₃, DMF, 60 °C (82%; 2 steps); (k) LiOH, MeOH/THF/H₂O (97%); (l) pentafluorophenol, WSCD·HCl, CH₂Cl₂ (93%); (m) PPh₃, toluene, reflux; (n) H₂O, CH₃CN, reflux (73%; 2 steps); (o) PhSH, KOH, CH₃CN, 50 °C (75%); (p) BCl₃, CH₂Cl₂, -78 to 0 °C (73%).

テル **51** へと変換した。続くマクロラクタム化に際し、アジド基をアミンへと還元すると、二量体のみが得られた。そこで種々検討した結果、アジド **51** に対してトルエン中、トリフェニルホスフィンを用いると Staudinger 反応が進行し、生じるイミノホスホランと活性エステルによる分子内 aza-Wittig 反応によって閉環体 **52** が得られた。イミノエーテル **52** に対して加水分解を行い、マクロラクタム **53** へと変換することができた。最後に **53** の Ns 基を脱保護後、ベンジル基と Cbz 基を BCl_3 にて同時に脱保護し、ephedradine A (**26**)を得た¹⁴。**26** のジヒドロベンゾフラン環や β -アミノエステルは強い酸性や塩基性条件に不安定であり、その全合成はアルキル化と脱保護が穏和な条件にて進行する Ns 基の活用で可能となったと言っても過言ではない。

(6) 終わりに

我々の開発した穏和な条件下脱保護可能なニトロベンゼンスルフォニル (Ns) 基が、C-N 結合形成に非常に有効であることを見だし、上述の展開を行うことができた。これらのユニークな Ns 基の化学を、多くの化学者に利用していただくことができれば幸いである。

参考文献

- 1) (a) T. Kan, T. Fukuyama, *J. Syn. Org. Chem., Jpn.*, **59**, 779 (2001). (b) *idem*, *Chem. Commun.*, 353 (2004).
- 2) (a) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 6373 (1995). (b) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5831 (1997). (c) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Org. Synth.*, **79**, 186 (2002).
- 3) (a) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 4711 (1999). (b) Y. Hidai, T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1570 (2000).
- 4) T. Kan, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Synlett*, 1338 (2002).
- 5) T. Fukuyama, M. Cheung, T. Kan, *Synlett*, 1301 (1999).
- 6) (a) A. Fujiwara, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett*, 1667 (2000). (b) T. Kan, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Synlett*, 697 (2002). (c) T. Kan, A. Fujiwara, H. Kobayashi, T. Fukuyama, *Tetrahedron*, **58**, 6267 (2002).
- 7) M. Tamada, K. Endo, H. Hikino, C. Kabuto, *Tetrahedron Lett.*, **20**, 873 (1979).
- 8) H. H. Wasserman, R. K. Brunner, J. D. Buynak, C. G. Carter, T. Oku, R. P. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 519 (1985).
- 9) (a) H. M. L. Davies, T. Hansen, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9075 (1997). (b) H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *J. Organomet. Chem.*, **617**, 47 (2001). (c) H. M. L. Davies, E. G. Antoulinakis, *Org. Lett.*, **2**, 4153 (2000). (d) H. M. L. Davies, T. Hansen, M. R. Churchill, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 3063 (2000).
- 10) P. N. Devine, U.-H. Dolling, R. M. Heid, D. M. Tschaen, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2683 (1996).
- 11) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *Synlett*, 1028 (2003).
- 12) T. Shimizu, K. Osako, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2685 (1997).
- 13) G. Li, H. H. Angert, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **35**, 2813 (1996).
- 14) W. Kurosawa, T. Kan, T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 8112 (2003).