

機関番号：35409

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590026

研究課題名（和文）MW 照射下電子環状反応による生理活性ベンゾフェナンスリジン類の新規合成法の開発

研究課題名（英文）A new synthetic development of the bioactive benzo[c]phenanthridines based on a microwave-assisted electrocyclic reaction of aza 6 π -electron system

研究代表者

日比野 俐 (SATOSHI HIBINO)

福山大学・薬学部・教授

研究者番号：60112885

研究成果の概要（和文）：生理活性 benzo[c]phenanthridine alkaloid 群の新規合成法の開発を目的として、まず(3,4-dihydro-6,7-methylenedioxy)boronic acid pinacol ester を製し、2-臭化ベンズアルデヒド類との鈴木—宮浦反応により A 環と C, D 環の結合を形成した。次いで、ホルミル基をオキシムエーテルへと変換後、鍵工程としてマイクロ波照射下 6 π 電子系電子環状反応に付し、新たな 4 環性 11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine の構築法を開発した。酸化により nornitidine, noravicine, isodecarine, norchelerythrine, norsanguinarine 及び zanthoxyline を合成できた。さらに、nitidine, avicine, chelerythrine, sanguinarine 及び broussonpapyrine の全合成を達成した。NMR スペクトル解析等から、報告された broussonpapyrine の構造は、chelerythrine であることを決定することができた。

研究成果の概要（英文）：Total syntheses of the nor-type of benzo[c]phenanthridine alkaloids, nornitidine, noravicine, isodecarine, norchelerythrine, norsanguinarine, and zanthoxyline, and benzo[c]phenanthridine alkaloids, nitidine, avicine, sanguinarine, chelerythrine and broussonpapyrine were achieved. The key step was the construction of tetracyclic 11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine using a microwave-assisted electrocyclic reaction of the 2-cycloalkenylbenzaldoxime methyl ether as an aza 6 π -electron system, which was derived in two steps from a Suzuk-Miyaura cross-coupling reaction of 2-bromobenzaldehyde with (3,4-dihydro-6,7-methylenedioxy)naphthyl)boronic acid pinacol ester. In addition, the exact structure of broussonpapyrine was determined to be chelerythrine by NMR spectral analysis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：benzo[c]phenanthridine alkaloid、電子環状反応、アザ 6 π 電子系、マイクロ波照射、 β -テトラロン、nornitidine, noravicine, isodecarine, norsanguinarine, norchelerythrine, zanthoxyline, broussonpapyrine, chelerythrine、X-線結晶構造解析

1. 研究開始当初の背景

ペリ環状反応の一つである電子環状反応

(Electrocyclic Reaction) は、合成化学的観点からみると活用の機会が極めて少なかった。中でも 6 π 電子系電子環状反応は活用・展開が見られていなかった。本反応は熱あるいは光というクリーンな条件での反応であり、環境保全およびプロセス化学に貢献するものである。生物活性を指向した含窒素天然物、医薬を標的化合物として、合成化学的活用を推進するとともに、医薬素材の探索を推進することは、社会的意義があるものと考え。この観点から、芳香環・複素芳香環の 2 π 電子を組み込んだ 6 π 電子系、あるいはその構成炭素を窒素原子に置き換えたアザ 6 π 電子系を標的に応じてデザインすることにより、多種多様な縮合複素芳香環系の構築に威力を発揮するものと着想した。1979 年、従来とは異なった新しいカルバゾール構造を有する hyellazole 及び 6-chlorohyellazole が海洋から発見され (R. E. Moore, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4915)、インドールの 2 位、3 位を組み込んだ 6 π 電子系電子環状反応が新たなカルバゾール合成法として活用できることを発見し、それらの最初の全合成に成功したことに遡る (*Chem. Commun.***1980**, 1241, and *J. Org. Chem.***1981**, 46, 3856)。本法は、抗菌性 carbazomycin B (*Heterocycles*, **1993**, 441) の合成に活用するとともに、さらに *o*-quinodimethane 中間体を經由する 6 π 電子系電子環状反応に基づき抗腫瘍性 ellipticine、olivacine を初めとする関連物質の合成を達成した (*J. Org. Chem.*, **1981**, 2979; *ibid.*, **1982**, 3566; *Heterocycles*, **1982**, 1673; *J. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 1751)。その後、アレンを組み込んだ 6 π 電子系電子環状反応に転じ、脳神経細胞保護作用・抗酸化活性の強い carazostatin、hyellazole、carbazoquinocin B-F (*Tetrahedron Lett.*, **1996**, 2593; *J. Org. Chem.*, **1997**, 2535)、neocarazostatin 類への前駆体 oxazolocarbazole

合成 (*Heterocycles*, **1996**, 1847)、抗真菌作用の carbazomycin G (*Tetrahedron*, **2000**, 5807)、循環器系作用を有する murrayaquinone A、furostifoline の全合成を達成し (*Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 1948 and *ibid.*, **2001**, 881)、近年単純なカルバゾールアルカロイド mukonine、clausine E (*Heterocycles*, **2009**, 955) への応用はもとより、抗腫瘍性・抗マラリア活性を有する 5 環性構造の calothrixin B (*Tetrahedron Lett.*, **2005**, 5263; *ibid.*, **2006**, 5861; *Heterocycles*, **2010**, in press) 及び脳神経細胞保護作用をもつ desprenylcarquinostatin 合成 (*Chem. Pharm. Bull.*, **2007**, 1060) や carbazomadurine A (*Tetrahedron Lett.*, **2010**, 3593) の全合成を達成し、多官能性カルバゾール系アルカロイドの全合成に成果を見だし、新たな展開を図っている。また、多官能性インドール合成にも成果を挙げている (*Heterocycles*, **2004**, 1765; *ibid.*, **2006**, 491)。

一方、アザ 6 π 電子系の電子環状反応の活用は、まずチオフエン及びインドールを基盤としたアザ 6 π 系電子環状反応を検討した結果、thieno[3,2-*c*]pyridine 及び γ -carboline 類の新しい合成法を提供することができ、有用性及びその展開を実証できた (*J. Org. Chem.*, **1984**, 5006)。変異原性 g -carboline 構造の Trp-P-1 および Trp-P-2 (*Heterocycles*, **1990**, 271; *J. Org. Chem.*, **1992**, 5917) の全合成、同じく変異原性の a -carboline 構造 AaC 及び MeAaC (*Chem. Pharm. Bull.*, **1991**, 79) の合成にも成功し、carboline 構造の標的化合物にも適用可能であることを確認した。変異原性物質では imidazo[4,5-*b*]pyridine 構造の PhIP および DMIP の合成にも成果を見出した (*J. Org. Chem.*, **1993**, 7952)。さらに、Quinoline 環及び isoquinoline 環の一般的合成法にも拡大し (*Heterocycles*, **1987**, 1883; *ibid.*, **1989**, 275)、 α -blocker の海洋産 aaptamine の全合

成にも展開できた (*J. Chem. Soc., P. 1*, **1988**, 2429; *Heterocycles*, **1999**, 543)。さらに、抗腫瘍性・4環性 a-carboline 構造 grossularine-1 および-2 の全合成 (*Synlett*, **1995**, 147; *J. Org. Chem.*, **1995**, 5899)、AII 受容体拮抗作用様 imidazo[4,5-c]pyridine 系化合物の合成 (*Heterocycles*, **1995**, 161) 及び interferone-a inducer である imiquimod の全合成 (*Chem. Pharm. Bull.*, **1996**, 709) などに成果を見出すことができた。また、抗菌性 isoquinoline-5,8-quinone 系 alkaloid の renierone 及び関連天然物の位置選択的全合成 (*Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, 1805; *Tetrahedron*, **2004**, 2943)、抗腫瘍性 oxopropaline 類の全合成とエナンチオ選択的全合成 (*Tetrahedron Lett.*, **1998**, 2341; *Chem. Pharm. Bull.*, **2000**, 108; *ibid.*, **2003**, 20) および b-carboline 構造の pyridindolol, pyridinedolol K1, K2 のエナンチオ選択的全合成に成果を見だし、公表している (*Heterocycles*, **2000**, 1877; *J. Org. Chem.*, **2001**, 8793)。

これまでは、アザ6π電子系電子環状反応の活用について、マイクロ波照射下での有用性・効率性の面で非常に興味を抱き、従来法 (加熱のみの条件) との比較を検討しつつ標的化合物を選択し、展開してきた。すなわち、furoisoquinoline 構造の TMC-120B の全合成 (*Heterocycles*, **2003**, 13; *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, 353)、β-carboline 構造の dichotomine C のエナンチオ選択的全合成を達成 (*Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, 237) 及び三環性 phenanthridine 構造の trispherdine の高収率全合成に成果を挙げ手いる。成果は、学会のみならず学術誌に公表している (*Heterocycles*, **2005**, 87)。このような背景から、古くから知られ、抗腫瘍活性を始めとする様々な生理活性を有するために、多くの研究者が全合成に挑戦してきた経緯の benzo[c]phenanthridine

alkaloid を標的化合物として選択したものである。

2. 研究の目的

本研究は、難治性疾患の一つであるガンの治療を目指した素材探索研究の中で、我々が推進中のマイクロ波照射下アザ6π電子系電子環状反応を活用し、標的化合物を benzo[c]phenanthridine alkaloid に焦点をあて、新しい合成法の開発を目的とすると共に、抗腫瘍活性の評価検討を目的としたものである。具体的には、まず 8,9-ジ置換 benzo[c]phenanthridine 構造の nitidine, avicine を最初の標的化合物とした。新規合成法が確立できれば 7,8-ジ置換 benzo[c]phenanthridine 構造の isodecarine, chelerythrine, sanguinarine へと合成法の適用範囲を拡大することにした。その後、9,10-ジ置換構造の zanthoxyline および broussonpapyrine の全合成を課題とした。

3. 研究の方法

本研究を達成するための新しい合成計画は、4環性 benzo[c]phenanthridine 構造の C4b—N5 間での結合形成を試みることであった、この間の結合形成により一挙に4環性構造を構築するところに新規性があり、その手法として研究室で開発し、推進中の「マイクロ波照射下アザ6π電子系電子環状反応」を活用することを前提として推進した。

4. 研究成果

本研究計画の必須な原料である β-テトラロンは、既知であったが工程の収率が悪かったので、新たな合成法を検討した。2-Allyl-4,5-methylenedioxyphenol から5工程で新しい合成法を開発できた。さらに、β-テトラロンから2工程を経て、ボロン酸ピナコールエステルへと誘導した。一方の

2—臭化ベンズアルデヒド誘導体を常法により製したのち、両者を鈴木—宮浦クロスカップリング反応に付すことにより A 環と CD 環の炭素—炭素結合形成に成功し、4 環性のうち、A, C, D 環の合成が完成した。次いで、ホルミル基をオキシムエーテルとした。すなわち、このアザ 6 π 電子系を電子環状反応に付すことにより、C4b—N5 間の新しい結合形成により、B 環部が構築され、11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine の ABCD 環構造を構築することができた。この反応において、マイクロ波照射下とマイクロ波非照射下との両条件で電子環状反応を検討したところ、マイクロ波照射下の条件下の方が反応を促進し、かつ高収率を与えることが分かった。11,12-Dihydrobenzo[c]phenanthridine 群は、それぞれ PD-C 存在下、1,2-dichlorobenzene 中加熱還流することで、normitidine、noravicine、isodecarine の合成に成功し、続いて norchelerythrine、norsanguinarine の合成にも成果を見いだすことができた。それぞれの nor 体は既存の方法、すなわちギ酸と水素化ホウ素ナトリウムにより *N*-methyl-5,6-dihydrobenzo[c]phenanthridine へ誘導し、次いで John's 酸化の 2 工程で、nitidine、avicine、chelerythrine、sanguinarine へと誘導できた。さらに、新しい 9,10—ジ置換様式の benzo[c]phenanthridine alkaloid であると報告されている zanthoxyline および broussonpapyrine を標的として、全合成を推進した。対応する 2—臭化ベンズアルデヒドを製し、ボロン酸ピナコールエステルとの鈴木—宮浦クロスカップリング反応を行い、続いてオキシムエーテルへと変換後、マイクロ波照射下 6 π 電子系電子環状反応に付したところ、11,12-dihydrozanthoxyline を得ることができた。10%Pd-C による脱水

素反応を経て zanthoxline の全合成を達成することができた。天然物の zanthoxyline は、阿部ら (*Heterocycles*, **2010**, *80*, 873) により 8-hydroxy-7-methoxy-2,3-methylenedioxybenzo[c]phenanthridine の decarine であることが近年報告されていたが、我々のルートで合成した zanthoxyline も天然物として報告され 9-hydroxy-10-methoxy-2,3-methylenedioxybenzo[c]phenanthridine ではないことが分かった。しかし、我々の合成品と阿部らの合成品の NMR データは完全に一致した。同様に、対応する 2—臭化ベンズアルデヒドを製し、ボロン酸ピナコールエステルとの鈴木—宮浦クロスカップリング反応後、オキシムエーテルへと変換したのち、マイクロ波照射下アザ 6 π 電子系電子環状反応に付した。その結果、11,12-dihydrobenzo[c]phenanthridine を得ることができ、酸化して norbroussonpapyrine の合成を達成した。この norbroussonpapyrine は、合成した zanthoxyline を *O*-メチル化した *O*-methylzanthoxyline と NMR データが一致した。Norbroussonpapyrine をギ酸と水素化ホウ素ナトリウムにより *N*-methyl-5,6-dihydrobenzo[c]phenanthridine へと誘導し、John's 酸化することにより broussonpapyrine の全合成を達成した。しかし、合成した broussonpapyrine は、天然物として報告された broussonpapyrine の NMR データと一致せず、むしろ先に合成した chelerythrine の NMR データと一致することが分かった。石川 勉教授 (千葉大学大学院薬学研究院) から提供いただいた標品の chelerythrine との NMR データとも一致した。9,10-ジ置換 benzo[c]phenanthridine 構造と報告された broussonpapyrine の構造は、chelerythrine であることが判明した。また、norbroussonpapyrine から導いた

broussonpapyrine trifluoromethansulfonate の X—線結晶構造解析からも、合成した broussonpapyrine の構造を決定することができた。なお、このようにして合成した天然物、その前駆体等の抗腫瘍活性は評価中である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- (1) Kakujiro Kohno, Shuhei Azuma, Tominari Choshi, Junko Nobuhiro, and Satoshi Hibino, A new synthesis of the benzo[c]phenanthridines normitidine, noravicine, and isodecarine, based on a microwave-assisted electrocyclic reaction of the aza 6p-electron system, *Tetrahedron Letters*, 査読有, **2009**, *50*, 590-592.
- (2) Yusuke Ishihara, Shuhei Azuma, Tominari Choshi, Kakujiro Kohno, Kanako Ono, Hiroyuki Tsutsumi, Takashi Ishizu, and Satoshi Hibino, Total synthesis of benzo[c]phenanthridine alkaloids based on the microwave-assisted electrocyclic reaction of aza 6p-electron system, and structural revision of broussonpapyrine, *Tetrahedron*, 査読有, **2011**, *67*, 1320-1333.

[学会発表] (計 8 件)

- (1) 東 修平, 町支 臣成, 河野 覚次郎, 日比野 俐, “マイクロ波照射下 aza-6 π 電子系電子環状反応を活用した benzo[c]phenanthridine 類の新規合成研究”, 日本薬学会第 129 年会、平成 21 年 3 月 28~30 日 (京都市)。
- (2) Shuhei Azuma, Kakujiro Kohno, Tominari Choshi, Junko Nobuhiro, and Satoshi Hibino, “A new synthesis of the benzo[c]phenanthridines normitidine, noravicine, and isodecarine, based on a microwave-assisted electrocyclic reaction of the aza 6p-electron system”, 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry, 2009, August 2-7, St. John's, Canada.
- (3) 東 修平, 町支 臣成, 小野 加奈子, 河野 覚次郎, 日比野 俐, “ベンゾフェナンスリジナルカロイド Broussonpapyrine の合成研究”, 第 48 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会・中国四国支部学術大会、平成 21 年 11 月 7~8 日、徳島市。
- (4) 東 修平, 町支 臣成, 小野 加奈子, 河

野 覚次郎, 日比野 俐, “ベンゾフェナンスリジナルカロイド broussonpapyrine の合成研究”, 日本薬学会第 130 年会、平成 22 年 3 月 28~30 日、岡山市。

- (5) Satoshi Hibino, Shuhei Azuma, Yuhsuke Ishihara, Kanako Ono, Hiroyuki Tsutsumi, Takashi Ishizu, Kakujiro Kohno, and Tominari Choshi, “Synthesis of broussonpapyrine and zanthoxylone based on the microwave-assisted electrocyclic reaction of aza 6p-electron system, and their structures”, XIVth European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, August 23-27, 2010, Vienna, Austria.
- (6) 石原 裕介, 東 修平, 河野 覚次郎, 町支 臣成, 小野 加奈子, 日比野 俐, “9,10—ジ置換ベンゾフェナンスリジン型アルカロイドの合成研究”, 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、平成 22 年 11 月 1~2 日、名古屋市。
- (7) 石原 裕介, 東 修平, 河野 覚次郎, 町支 臣成, 小野 加奈子, 堤 広之, 石津隆, 日比野 俐, “9,10—ジ置換ベンゾフェナンスリジン型アルカロイドの合成とその構造について”, 第 49 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、平成 22 年 11 月 6~7 日、米子市。
- (8) 石原 裕介, 倉田 侑輝, 町支 臣成, 波多江 典之, 岩村 樹憲, 日比野 俐, “ベンゾフェナンスリジン型アルカロイドの合成研究”, 日本薬学会第 131 年会、平成 23 年 3 月 29~31 日 (静岡市)。

[その他]

ホームページ等: <http://www.fukuyama-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日比野 俐 (SATOSHI HIBINO)

福山大学大学院薬学研究科・薬学部・教授
研究者番号: 60112885

(2) 研究分担者

町支 臣成 (CHOSHI TOMINARI)

福山大学大学院薬学研究科・薬学部・准教授
研究者番号: 10248297

(3) 研究分担者 (平成 20 年~21 年度)

東 修平 (SHUHEI AZUMA)

福山大学薬学部・助手

研究者番号: 30509287