

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：35409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590040

研究課題名(和文) マイクロ波照射下アザ電子環状反応を活用する縮合複素環天然物の全合成と医薬素材探索

研究課題名(英文) Total synthesis of the fused heterocyclic natural product based on the microwave-assisted azaelectrocyclic reaction and seeking of lead compound.

研究代表者

日比野 俐 (HIBINO, Satoshi)

福山大学・薬学部・教授

研究者番号：60112885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロ波照射下アザ6電子系電子環状反応の活用により(S)-(-)-dichotomine A、dichotomide I、(+)-dichotomide II、marinacarboline A-D、terihanine、isoterihanine、(±)-cassiarine C、kalasinamide、geovanine、marcanine、scorpinoneの基本構造の構築に成功し、全合成を達成した。(+)-Dichotomide IIの絶対配置はR-配置と決定できた。Asiaticumine Aは骨格形成に成功し、現在不斉部分の構築を推進中である。

研究成果の概要(英文)：Total syntheses of condensed heterocyclic natural products dichotomide I, marinacarboline A-D, (S)-(-)-Dichotomine A, (R)-(+)-dichotomine A, (+)-dichotomide II, (-)-dichotomide II, terihanine, isoterihanine, (±)-cassiarine C, kalasinamide, geovanine, marcanine, scorpinone were completed by the construction of appropriate fused pyridine structures based on the microwave-assisted azaelectrocyclic reaction. The stereochemistry of (+)-dichotomide II was determined as R-configuration. An asymmetric synthesis of asiaticumine A was under investigation.

研究分野：医歯薬学分野

キーワード：マイクロ波照射下アザ電子環状反応 dichotomines terihanines cassiarine C kalasinamide geovanine scorpinone asiaticumine A

## 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は、1975年当時、合成化学的観点では活用されていなかった。中でも6 $\pi$ 電子系電子環状反応は活用、展開共に見られていなかった。本反応は、熱あるいは光という条件で進行する環境適応型反応であり、プロセス化学に貢献するものと考えて開始したものである。我々は、生物活性を指向し含窒素複素環天然物などを標的化合物として選び、6 $\pi$ 電子系電子環状反応の活用を有機合成化学分野の中で展開すると共に、医薬素材の探索を推進してきた。アザ6 $\pi$ 電子系電子環状反応は、6個の構成炭素のいずれかを窒素に置き換えた系であり、多種多様な複素芳香環系の構築に威力を発揮することに着目したものである。

具体的には、1979年 Mooreらによって発見された従来とは異なった構造のカルバゾールアルカロイド hyellazole 及び 6-chlorohyellazole を最初の標的化合物として進めた。インドールの2,3位にアルケニル基を導入した6 $\pi$ 電子系電子環状反応を実施した結果、両者の最初の全合成を達成することができ、新たなカルバゾール合成法として活用可能なことを示すことができた (*Chem. Commun.*, 1980, 1241 and *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3856)。以来、1984年開始したアザ6 $\pi$ 電子系電子環状反応とともに方法は改良し変遷しているが (*J. Org. Chem.*, 1984, 49, 5006-5008) 本法を推進することにより、複素環化学及び有機合成化学の分野で貢献できたものと考えている (総説: *Advances in Nitrogen Heterocycles*, ed. by C. J. Moody, JAI Press, CT, USA, 1995, Vol. 1, pp. 1-24 and *Heterocycles*, 2011, 83, 1205-1239)。

## 2. 研究の目的

(1) 平成24年度からの3年間の研究目的は、アザ6 $\pi$ 電子系電子環状反応にマイクロ波を

照射することにより、合成収率及び反応時間の短縮が可能かどうか、従来法の場合と比較しつつ発展させることが目的である。その目的に対する標的化合物として、次の(2)に掲げる複素環天然物を選んだ。合成天然物及び関連化合物は、抗腫瘍性などの生物学的評価をする。

(2) 標的化合物は  $\beta$ -Carboline alkaloids (S)-(-)-dichotomine A 及び dichotomide I、(+)-dichotomide II、marinacarboline A~D の全合成と dichotomide II の絶対配置の決定、benzo[c]phenanthridine alkaloids terihanine 及び isoterihanine の全合成、pyridochromone alkaloid cassiarine C の全合成及び不斉全合成、1-azaanthraquinone 構造の kalasinamide、geovanine 及び 2-azaanthraquinone 構造の scorpinone の全合成及び phenanthridine 構造の asiaticumine A の不斉全合成である。

## 3. 研究の方法

本研究の標的化合物の合成手法は、マイクロ波照射下アザ6 $\pi$ 電子系電子環状反応を活用した。

## 4. 研究成果

(1) (S)-(-)-dichotomine A 及び dichotomide I、(+)-dichotomide II は、MW 波照射下アザ6 $\pi$ 電子系電子環状反応により共通の  $\beta$ -carboline 構造の合成法を確立した。次いで、dichotomide I と類似天然物の marinacarboline A~D の計5種のアルカロイドの全合成を達成した (*Heterocycles*, 2013, 87, 357-367)。さらに、(S)-(-)-Dichotomine A は、dichotomine A methyl ester を Lipase QLM 触媒下不斉エステル化法により (+)-dichotomine A methyl ester と (-)-dichotomine A methyl ester を効率的に得た。この (-)-dichotomine A は、報告の (S)-(-)-dichotomine A と比旋光度の符

号は一致した。両エナンチオマーを原料として (+)-dichotomide II 及び (-)-dichotomide II の全合成を達成した。不明であった天然物 (+)-dichotomide II の絶対配置は R-配置と決定できたので、フルペーパーとして公表した (*Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 1805-1810)。

(2) Benzo[c]phenanthridine alkaloid Terihanine 及び Isoterihanine の全合成は、イソキノリン部を MW 波照射下アザ 6π 電子系電子環状反応の活用により形成し、新規合成を達成した。二種の天然物は同種の nitidine とともに抗腫瘍活性評価し、合わせて成果を公表した (*Heterocycles*, 2014, **88**, 297-308)。

(3) Pyridochromone alkaloid cassiarine C は、MW 波照射下アザ 6π 電子系電子環状反応により(±)-cassiarine C の全合成を達成し公表した (*Heterocycles*, 2014, **89**, 427-435)。不斉全合成は、2種のキラル合成素子を活用し chromanone 骨格を合成したのち、MW 波照射下アザ 6π 電子系電子環状反応により pyridochromone 構造へと変換を達成した。天然物の比旋光度と異なる結果で、詳細を検討中である。

(4) Azaanthraquinone alkaloid : 1-Azaanthraquinone 構造の kalasinamide 及び geovanine 等の全合成は、タンデム Curtius・アザ 6π 電子系電子環状反応により全合成を達成した (To be published)。また、kalasinamide から marcanine への変換も達成した。2-Azaanthraquinone 構造の scorpinone の全合成は、1-アザヘキサトリエン系の1部を形成する芳香環を酸化し、キノン構造へ変換することによりアザ 6π 電子系電子環状反応が室温でタンデム型に反応が進行し、scorpinone を与えることが分かり、完成したので公表した (*Heterocycles*, 2015, **91**, 537-549)。

(5) Phenanthridine 構造の asiaticumine A は、コアの phenanthridine 構造を MW 照射

下アザ 6π 電子系電子環状反応により合成し、現在不斉部分の合成に向けて推進中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5件)

Tominari Choshi, Miharuru Hironaka, Miki Goto, Kaori Shimizu, Yuhki Kurata, Takashi Nishiyama, Noriyuki Hatae, and Satoshi Hibino, "Novel Total Synthesis of the 2-Azaanthraquinone Alkaloid Scorpinone Using a Tandem Oxidation and Azaelectrocyclic Reaction", *Heterocycles*, 2015, **91**, 537-549. DOI: 10.3987/COM-14-13155. (査読有)

Yoshinari Tazaki, Yuhta Tsuchiya, Tominari Choshi, Takashi Nishiyama, Noriyuki Hatae, Hideo Nemoto, and Satoshi Hibino, "The First Total Synthesis of the Antiplasmodial Alkaloid (±)-Cassiarin C Based on a Microwave-Assisted Thermal Azaelectrocyclic Reaction", *Heterocycles*, 2014, **89**, 427-435. DOI: 10.3987/COM-13-12906. (査読有)

Yuhki Kurata, Tominari Choshi, Yuhsuke Ishihara, Noriyuki Hatae, Takashi Nishiyama, and Satoshi Hibino, "Total Synthesis of the Benzo[c]phenanthridine Alkaloids, Terihanine and Isoterihanine, and Their Antitumor Activity", *Heterocycles*, 2014, **88**, 297-308. DOI: 10.3987/COM-13-S(S)16 (査読有)

Shinji Tagawa, Tominari Choshi, Asuka Okamoto, Takashi Nishiyama, Shiroh Watanabe, Noriyuki Hatae, and Satoshi Hibino, "Enantioselective Total Synthesis of 1,3-Disubstituted β-Carboline Alkaloids, (-)-Dichotomine A and (+)-Dichotomide II", *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, 1805-1810. DOI: 10.1002/ejoc.201201652 (査読有)

Shinji Tagawa, Tominari Choshi, Asuka

Okamoto, Takashi Nishiyama, Shiroh Watanabe, Noriyuki Hatae, and Satoshi Hibino, “First Total Synthesis of 1,3-Disubstituted  $\beta$ -Carboline Alkaloids, Dichotomide I and Marinacarboline A-D”, *Heterocycles*, 2013, **87**, 357-367. DOI: 10.3987/COM-12-12630 ( 査読有 )

[ 学会発表 ] ( 計 19 件 )

Hideo Nemoto, Yoshinari Tazaki, Yuhta Tsuchiya, Tominari Choshi, Takashi Nishiyama, Noriyuki Hatae, and Satoshi Hibino, “The first total synthesis of the antiplasmodial ( $\pm$ )-cassiarin C based on a microwave-assisted thermal azaelectrocyclic reaction”, 23th International Symposium on Medicinal Chemistry (ISMC2014) In Lisbon (Portgal), 2014 (H26), September 6~13.

Satoshi Hibino, Yuhki Kurata, Yuhsuke Ishihara, Takashi Nishiyama, Hideo Nemoto, Noriyuki Hatae, and Tominari Choshi, “Total synthesis of the benzo[c]phenanthridinee alkaloids, terihanine and isoterihanine, and their antitumor activity”. 23th International Symposium on Medicinal Chemistry (ISMC2014) In Lisbon (Portgal), 2014 (H26), September 6~13.

Satoshi Hibino, Yoshinari Tazaki, Yuhta Tsuchiya, Hideo Nemoto, Takashi Nishiyama, Noriyuki Hatae, and Tominari Choshi, “The first total synthesis of the antiplasmodial ( $\pm$ )-cassiarin C based on a microwave-assisted thermal azaelectrocyclic reaction”, 14th Belgian Organic Synthesis (2014-BOSS XIV) In Louvan-La-Neuve (Belgy), 2014 (H26), July 12~19

町支臣成、田崎良成、土屋雄太、西山卓

志、波多江典之、根本英雄、日比野俐、“抗マラリア活性を有する三環性ピラノイソキノリンアルカロイド Cassiarin C の不斉全合成研究”、日本薬学会第 134 年会、平成 26 年 3 月 29 日、熊本市総合体育館 ( 熊本県熊本市 )

内田圭祐、力石響子、町支臣成、西山卓志、波多江典之、日比野俐、“タンデム Curtius 転位・アザ電子環状反応による Kalasinamide, Geovanine の合成研究”、第 52 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 25 年 10 月 27 日松山大学 ( 愛媛県松山市 )

田崎良成、土屋雄太、町支臣成、波多江典之、日比野俐、“抗マラリア活性を有する Cassiarin C の不斉全合成研究”、第 52 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 25 年 10 月 27 日、松山大学 ( 愛媛県松山市 )

田崎良成、土屋雄太、町支臣成、西山卓志、日比野俐、“抗マラリア活性を有する Cassiarin C の不斉全合成”、第 43 回複素環化学討論会、平成 25 年 10 月 17 日、長良川国際会議場 ( 岐阜県岐阜市 )

Satoshi Hibino, Shinji Tagawa, Asuka Okamoto, Takashi Nishiyama, Shiro Watanabe, Noriyuki Hatae, and Tominari Choshi, “First Total Syntheses of  $\beta$ -Carboline Alkaloids, Dichotomide I and Marinacarboline A-D”, 44th World Chemistry Congress (IUPAC2013), In Istanbul (Turkey), 2013 (H25), August 11~16.

Tominari Choshi, Shinji Tagawa, Asuka Okamoto, Takashi Nishiyama, Shiro Watanabe, Noriyuki Hatae, Mioru Ishikura, and Satoshi Hibino, “Enantioselective Total Synthesis of  $\beta$ -Carboline Alkaloids, (-)-Dichotomine A and (+)- Dichotomide II”, 44th World Chemistry Congress (IUPAC 2013), In Istanbul (Turkey), 2013 (H25),

August 11~16.

内田圭祐、力石響子、町支臣成、西山卓志、波多江典之、日比野俐、“タンデム Curtius 転位・アザ電子環状反応による Kalasinamide, Geovanine の合成研究”、

日本薬学会第 133 年会、平成 25 年 3 月 30 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

田崎良成、土屋雄太、町支臣成、西山卓志、波多江典之、日比野俐、“抗マラリア活性を有する Cassiarin C の不斉全合成研究”、日本薬学会第 133 年会、平成 25 年 3 月 30 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

吉永里香子、谷聡美、町支臣成、西山卓志、波多江典之、日比野俐、“抗腫瘍活性を有するフェナンスリジナルカロイド Asiaticumine A の不斉全合成研究”、日本薬学会第 133 年会、平成 25 年 3 月 30 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

西山卓志、倉田侑輝、町支臣成、石原裕介、波多江典之、日比野俐、“ベンゾフェナンスリジナルカロイド Terihanine および Isoterihanine の全合成研究”、日本薬学会第 133 年会、平成 25 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

波多江典之、倉田侑輝、石原裕介、西山卓志、久次米永子、岡田知晃、岩村樹憲、町支臣成、日比野俐、豊田栄子、“ベンゾフェナンスリジナルカロイド群における抗腫瘍活性の網羅的解析”、日本薬学会第 133 年会、平成 25 年 3 月 29 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

倉田侑輝、西山卓志、石原裕介、町支臣成、波多江典之、日比野俐、“ベンゾフェナンスリジナルカロイド類の合成とその抗腫瘍活性評価”、第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム、平成 24 年 11 月 28 日、タワーホール船堀（東京都江戸川区）

倉田侑輝、西山卓志、石原裕介、町支臣成、波多江典之、日比野俐、“Benzoc[*l*]phenanthridine alkaloid 類の

Terihanine 及び Isoterihanine の合成とその抗腫瘍活性評価”、第 51 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 24 年 11 月 11 日、サンラポーむらくも（島根県松江市）

田川慎二、西山卓志、岡本明日佳、町支臣成、渡邊司郎、日比野俐、“抗アレルギー作用を有する β-カルボリンアルカロイド Dichotomine A と Dichotomide II の不斉全合成”、第 51 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 24 年 11 月 11 日、サンラポーむらくも（島根県松江市）

後藤美紀、西山卓志、町支臣成、清水香、波多江典之、日比野俐、“タンデム酸化—電子環状反応を用いた 2-アザアントラキノナルカロイド Scorpionone の全合成研究”、第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム、平成 24 年 11 月 5 日、タワーホール船堀（東京都江戸川区）

田川慎二、西山卓志、岡本明日佳、町支臣成、渡邊司郎、日比野俐、“1,3-ジ置換 β-カルボリンアルカロイド Dichotomine A と Dichotomide II の立体選択的全合成研究”、第 42 回複素環化学討論会、平成 24 年 10 月 11 日、京都テルサ（京都府京都市）

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

日比野 俐 (HIBINO, Satoshi)

福山大学・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・薬学部・教授

研究者番号：10248297

波多江 典之 (HATAE, Noriyuki)

北海道医療大学・薬学部・准教授

研究者番号：30449912