

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790004  
 研究課題名 (和文) 抗がん活性アルカロイド・ハオーアミン類の新規合成法の開発と絶対立体化学の決定  
 研究課題名 (英文) Synthetic studies on anti-tumor alkaloid haoamines and determination of its absolute stereochemistries  
 研究代表者  
 杉本 健士 (SUGIMOTO KENJI)  
 東北大学・大学院薬学研究科・助教  
 研究者番号：60400264

研究成果の概要： Tetrahydropyridine骨格の形成を、インダン上のホルミル基と、窒素原子から伸長した大環状アミン構造を持つ側鎖との分子内マクマリーカップリングによる閉環により行なう経路を立案し、モデル化合物を用いた検討により、これが有効であることを示唆する結果を得た。3-aza-[7]-paracyclophane構造の構築に関しては、大環状ラク톤を鋳型としパラジウム触媒を用いたHeck型反応によるビアリール構造の構築を目指し合成を進めたが、良好な結果は得られておらず、更なる検討を要することが示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,900,000	0	1,900,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	420,000	3,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学・合成化学

キーワード：有機合成、生理活性、薬学

## 1. 研究開始当初の背景

近年 Zubía らはホヤの一種 *Aplidium haouarianum* より新規な二種のアルカロイド haouamine A 及び B を単離・構造決定し、これらの薬理作用について研究を行っていた (*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 293.)。いずれも絶対立体化学は未決定ながら、indeno-tetrahydropyridine を母核とし大きく歪んだ 3-aza-[7]-para-cyclophane をもち、平面構造から大きく外れたベンゼン環を分子内に有する非常に複雑な構造を持つことが明らかとされていた。これらのうち haouamine A は強力かつ特異的にヒト結腸

癌細胞に毒性を示す ( $IC_{50} = 0.1 \mu\text{g/mL}$ , 200 nM) ことから高選択的な抗がん剤リードとして注目を集めていたが、作用機序や構造活性相関についても不明であった。細胞毒性の評価が報告されたのみであったが、十分量の供給が可能となれば本化合物群の詳細な薬理作用の解明や潜在的な薬理活性の発見につながると期待されていた。

このように構造的・薬理的に興味もたれていたにも関わらず、これら haouamine 類の全合成は Baran らによって一例報告されているのみであった (*J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3908.)。全合成の鍵となる特異な

部分構造である indeno-tetrahydropyridine 構造、3-aza-[7]-paracyclophane 構造それぞれの構築法が数例報告されていたが、以下に示すような課題が残されていた。

Indeno-tetrahydropyridine 部分の構築は Baran ら、Rawal ら、Trauner ら、Weinreb らのグループにより、それぞれ独自の的方法論を用いて達成されていた。Baran らは連続的な oxime の分子内環化-環拡大反応により indeno-tetrahydropyridine を構築し、Rawal ら及び Trauner らは Friedel-Crafts 型の反応に着目して、hydroxy-tetrahydropyridine 及び aryl enone をそれぞれ indeno-tetrahydropyridine へと導いていた。また Weinreb らは nitron の 1,3-dipolar 反応、aldol 縮合反応を経て Baran らの中間体へと変換していたが、いずれも多段階の変換を要することや収率の低い工程を含むなど改善の余地が残されていた。

また 3-aza-[7]-paracyclophane 構造はそのひずみのため直接的構築は難しく、Baran らはシクロヘキサジエンを折れ曲がったベンゼン環の前駆体と見立て、pyrone-alkyne Diels-Alder reaction により環化を達成していたが、良好な結果は未だ得られていなかった。Wipf らはシクロヘキセン誘導体の分子内光延反応により大員環構築、続くシクロヘキセン部の酸化・芳香族化により単純な構造ながら相当する 3-aza-[7]-paracyclophane を得ていた (*Org. Lett.* 2006, 8, 1901.) が、多官能基化された基質における適用は未解決のままであった。

## 2. 研究の目的

これらのように部分構造の構築法はいくつか報告されているものの、実際に全合成に至っているのは Baran らによる報告のみであることから、全合成達成のためには indeno-tetrahydropyridine 構造及び 3-aza-[7]-paracyclophane 構造双方を同一分子内に確実に構築する革新的な方法論の開発が必須と考えられる。そこで申請者は、これまで研究対象としてきた小員環化合物の特性を踏まえ、 $\beta$ -lactam を合成中間体に設定した indeno-tetrahydropyridine の迅速合成法を立案し、実証することとした。

## 3. 研究の方法

### Indeno-tetrahydropyridine 骨格の効率的構築法の開発

$\beta$ -Lactam は小員環構造を持つため反応性に富む一方で、側鎖の立体化学を強く反映した化学変換が可能であることから、高収率・高立体選択的に目的物に到達できる可能性を秘めている。そこで  $\beta$ -lactam の歪んだ構造を利用した連続的開環-閉環反応を計画し、これを基により重要中間体である五環性

tetrahydropyridine 骨格の迅速かつ立体選択的な合成法の開発を目指すこととした。

### 3-Aza-[7]-paracyclophane 骨格の効果的構築法の開拓

遷移金属触媒の持つ特性、即ち不飽和結合への配位により反応点を接近させる効果及び温和な条件下官能基選択的な反応を行える点に着目し、ニッケル触媒を用いるジエン-インの環化付加反応続く脱水素化反応を進行させることで 3-aza-[7]-paracyclophane を簡便かつ高収率で得ることを試みる。

## 4. 研究成果 (2007年度)

Haouamine 類の合成において中核を担うと考えられる indeno-tetrahydropyridine 骨格の効率的構築法の開発と、3-aza-[7]-paracyclophane 骨格の効果的構築法の開発に重点を置き研究を行った。

Indeno-tetrahydropyridine 骨格の構築については、計画通り  $\beta$ -ラクタムの構造的特性を活用した方法論に基づいた検討を行った。文献既知の  $\beta$ -ラクタムより芳香環の導入を順次行った後、Friedel-Crafts 型の環化反応を用いてインデン- $\beta$ -ラクタム縮環部を高収率で単一の成績体を得ることに成功し、目的とする Indeno-tetrahydropyridine 骨格合成の終盤までたどり着くことができた。この検討の途上、本化合物群特有の性質により *N*-アリアル保護基の脱保護に困難を強いられたが、既存の方法に改良を加えることで満足すべき収率で脱保護体を得られることを見いだしている。これらの詳細については、第46回日本薬学会東北支部大会及び薬学会第128年会にて口頭発表を行った。

また 3-aza-[7]-paracyclophane 構造の構築に関しては、大環状ラク톤を鋳型としパラジウム触媒を用いた Heck 型反応によるピリアル構造の構築を目指し合成を進め、反応条件の精査を行った。それと並行してニッケル触媒によるジエン-インの環化付加反応も行った。現在のところ、いずれにおいても良好な結果は得られておらず、引き続き検討を要することが分かった。

## (2008年度)

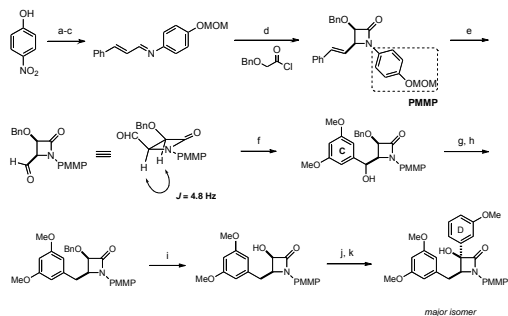
Haouamine 類の構造において、特徴的かつキラ要素の集約されている indeno-tetrahydropyridine 骨格の不斉構築法の開発と、3-aza-[7]-paracyclophane 骨格の効果的構築法の開発、ならびに不斉全合成を目指し研究を行った。

Indeno-tetrahydropyridine 骨格の構築については、昨年度の成果に基づき、 $\beta$ -ラクタムの構造的特性を活用した方法論を基盤とする検討を行い、三環性  $\beta$ -ラクタムの開環を伴

った更なる炭素骨格の導入に成功した。求核剤としてはニトリルアニオンが最適であり、高収率でフェニルアセトニトリル単位を与えるを見だし、更なる変換を行った結果、目的とするindeno-tetrahydro-pyridine骨格を痕跡量ながら得ることができた。しかしながら、その終盤での再現性が問題となり、別経路での検討に着手した。この間の詳細については、The 17th International Conference on Organic Synthesisおよび第50回天然有機化合物討論会にてポスター発表を行った。別経路では、光学活性な三環性β-ラクタムの閉環の検討段階まで進めることができ、更なる詳細な検討が必要であることが判明した。

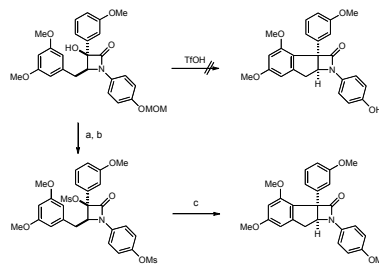
また 3-aza-[7]-paracyclophane 構造の構築に関しては、大環状ラクTONを鋳型としパラジウム触媒を用いた Heck 型反応によるビアリール構造の構築を目指し合成を進めたが、良好な結果は得られなかった。そこで合成経路の変更を行い、tetrahydropyridine 骨格の形成を、インダン上のホルミル基と、窒素原子から伸長した大環状アミン構造を持つ側鎖との分子内マクマリーカップリングによる閉環による経路を立案し、モデル化合物を用いた検討を行った。

Scheme 1



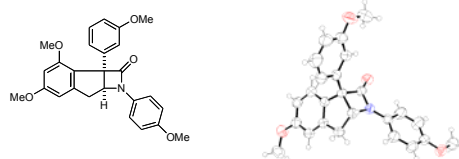
Reaction conditions: (a) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOAc-EtOH (1:1), rt, 48 h; (c) *trans*-cinnamaldehyde, MgSO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 3 h; (d) acid chloride, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt; recrystallization, 50% (4 steps); (e) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (10:1), -78 °C, 40 min; Me<sub>2</sub>S, rt, 30 min, 77%; (f) 3,5-dimethoxyphenylmagnesium bromide, THF, -40 °C to rt, 3 h; (g) NaH, THF, 0 °C, 30 min; CS<sub>2</sub>, 0 °C, 30 min; MeI, 0 °C to rt, 1 h; (h) Et<sub>3</sub>B, Bu<sub>3</sub>SnH, benzene, rt, 2 days, 83% (2 steps); (i) H<sub>2</sub> (5 atm), Pd/C, EtOAc-EtOH (1:1), 40 °C, 3 days, 76%; (j) DMSO, (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 30 min; -40 °C, 30 min; NEt<sub>3</sub>, -40 °C to rt, overnight; (k) 3-methoxyphenylmagnesium bromide, THF, 0 °C, 45 min, 79% (2 steps), dr = 14:1.

Scheme 2

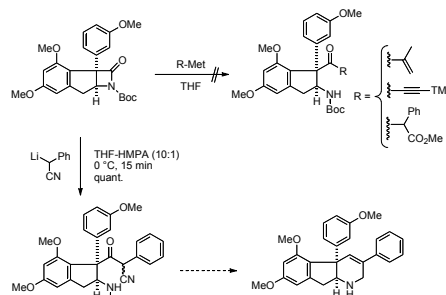


Reaction conditions: (a) BCl<sub>3</sub>, pentamethylbenzene, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 10 min, 83%; (b) MsCl (4.0 eq), NEt<sub>3</sub> (6.0 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 40 min, 94%; (c) TfOH, MeCN, -40 to 10 °C, 2 h, 86%.

Figure 1



Scheme 3



Scheme 4

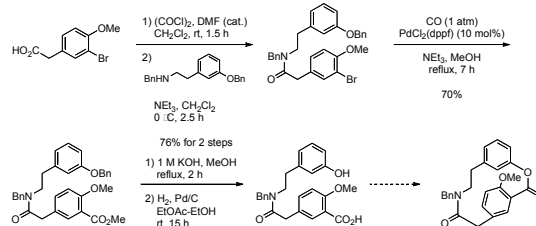
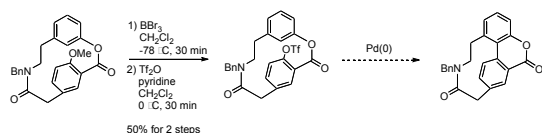


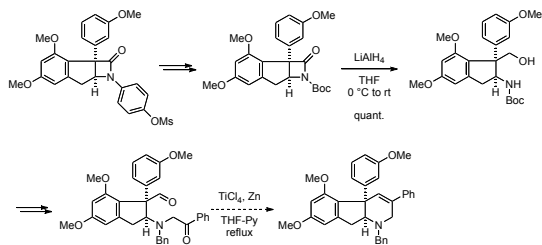
Table 1

entry	reagents and conditions	yield for 3 steps
1	j) 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, NEt <sub>3</sub> , THF, rt, 12 h i) DMAP, toluene (2.5 mM), rt, 1.5 h	10%
2	MNBA (1.2 eq), DMAP (2.4 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1.2 mM), rt, slow addition of SM over 10 h	12%
3	MNBA (2.4 eq), DMAP (4.8 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (1.2 mM), rt, slow addition of SM over 10 h	36%
4	MNBA (2.4 eq), DMAP (4.8 eq), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (3.0 mM), rt, slow addition of SM over 15 h	51%

## Scheme 5



## Scheme 6



## 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)

[学会発表] (計 5 件)

(2008 年度)

1. 奥山圭一郎、杉本健士、徳山英利  
**Haouamine 類の合成研究**  
第 50 回天然有機化合物討論会  
2008 年 10 月、福岡
2. 奥山圭一郎、杉本健士、徳山英利  
**Synthetic Studies towards Haouamines**  
The 17<sup>th</sup> Conference on Organic Chemistry  
2008 年 6 月、大田、韓国
3. 奥山圭一郎、杉本健士、徳山英利  
**Haouamine 類の合成研究**  
第 19 回万有シンポジウム、2008 年 6 月  
仙台
4. 奥山圭一郎、杉本健士、徳山英利  
**Haouamine 類の合成研究**  
日本薬学会第 128 年会  
2008 年 3 月、横浜

(2007 年度)

5. 奥山圭一郎、杉本健士、徳山英利  
**Haouamine 類の合成研究**  
第 46 回日本薬学会東北支部大会  
2007 年 10 月、仙台

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

杉本 健士 (SUGIMOTO KENJI)  
東北大学・大学院薬学研究科・助教  
研究者番号：60400264