

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590020

研究課題名（和文） 特異な縮環トロパン構造を有する抗腫瘍性天然物ヘデラシンの全合成研究

研究課題名（英文） Synthetic Studies on Structurally Novel Antitumor Natural Products, Hederacines

研究代表者

青柳 榮 (AOYAGI SAKAE)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30212385

研究成果の概要（和文）：本研究は、シソ科植物セイヨウカキドオシから単離された、特異なアザ三環性構造を共通母核とする新規抗腫瘍性アルカロイドであるヘデラシン A 及び B の最初の全合成を意図して行われたものである。その結果、ヘデラシン A 及びヘデラシン B の基本骨格の立体選択的合成法を開発することに成功し、さらに、両天然物の C9 位異性体である 9-*epi*-ヘデラシン A 及び B のラセミ体での全合成を達成することができた。

研究成果の概要（英文）：Hederacines A and B, isolated from *Glechoma hederaceae*, have structures containing an unique aza-tricycles and show moderate levels of cytotoxicity. In this study, racemic syntheses of 9-*epi*-hederacine A and 9-*epi*-hederacine B were achieved via a potential common intermediate precursor.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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：合成化学・天然物合成化学

1. 研究開始当初の背景

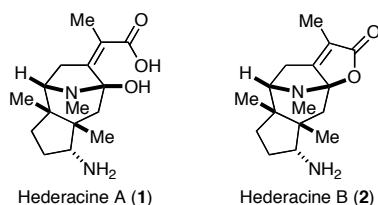
近年の分離・分析機器及び技術の著しい進歩により微量有機化合物の精密な構造解析が可能となり、すでに成分検索が完了したと思われる陸生高等植物について、最近その生物活性成分を再検索、再評価する研究が台頭し、前例のない分子骨格と複雑な構造を有する新規天然物が発見されている。これらの化

合物群はその新規性から新たな作用機序を有する医薬品のリード化合物になる可能性を秘めており、その全合成研究は基礎創薬研究への展開が期待される。

2. 研究の目的

シソ科カキドオシ属の常緑多年草セイヨウカキドオシ *Glechoma hederacea* L. はグラウ

ンドアイビーと呼ばれ、ヨーロッパ、アジア西部原産で、北米を含む世界各地の温帯地方に帰化しており、ヨーロッパにおいては古くから民間薬として強壯、利尿薬としての利用のほか、耳鼻咽喉の粘膜や消化器系の疾患などの治療にも用いられてきた。セイヨウカキドオシに含有される主成分としては、これまでフラボノイド、セスキテルペン、サポニン、フェニルプロパノイドなどが報告されているが、アルカロイド成分については殆ど報告されていなかった。しかし 2003 年、英国 Robert Gordon 大学の Sarker らにより、スコットランドで栽培された同植物の地上部のメタノール抽出物より、特異な構造を有する新規アルカロイドであるヘデラシン A (1) 及びヘデラシン B (2) が発見され、UV、IR、MS (CIMS、FABMS)、 ^1H 及び ^{13}C NMR (COSY、NOESY、HSQC、HMBC) スペクトル解析の結果から、天然物としては前例のないトロパンとシクロペンタンが二つの四級炭素を介して融合したアザトリシクロ [6.2.1.0^{2,6}] ウンデカンで共通母格とする構造が提出された。



1 及び 2 の生物活性評価としては、11 菌種を用いる抗菌活性試験が行われているが、 1×10^{-2} mg/mL の濃度においては両化合物ともにほとんど活性を示さないことが認められた。しかし、ブラインシュリンプ致死率試験において、1 及び 2 は強い活性 (それぞれ 3.2×10^{-3} mg/mL 及び 1.4×10^{-2} mg/mL) を示し、とりわけ 1 の活性はポドフィロトキシン (2.7×10^{-3} mg/mL) と同程度であることから、同様の細胞毒性を有する可能性が示唆されていたが、さらに最近になって、1 及び 2 は結腸癌細胞株 Caco-2 に対する抗腫瘍作用 (それぞれ $\text{IC}_{50} = 86.6$ 及び 301.0 mM) を示すことが報告され、このことから癌細胞に対する新たな作用機序を有する抗癌剤開発のリード化合物として期待される。

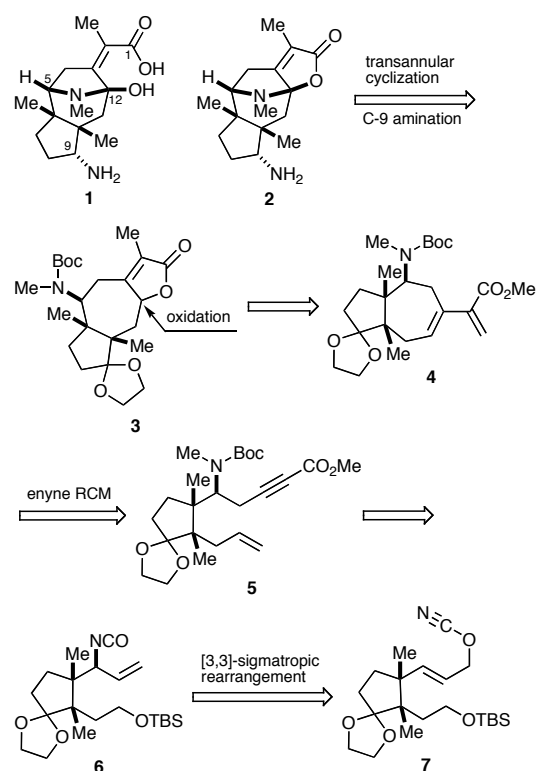
以上のようにヘデラシン A (1) 及び B (2) は、顕著な生物活性とともに合成標的として極めて魅力的である特異な多環性構造を併せ持つ化合物であるが、両アルカロイドの絶対配置については未決定であり合成研究についてはこれまで全く報告されていなかった。

上述の背景から、研究代表者は既に、1 及び 2 の特異な分子骨格と生物活性に着目し、下記の合成戦略 (スキーム 1) を立案し、この戦略に従ってラセミ体による立体選択的合成法の開発研究を開始している。

3. 研究の方法

本合成戦略においては、5-アミノ置換アズレノ [5,6-*b*] フラノン 3 を重要鍵中間体として設定し、C12 位 (以下 hederacine numbering system を使用) を酸化した後、C5 位アミノ基と C12 位間の渡環反応によりトロパン骨格を構築し、最後に C9 位へアミノ基を立体選択的に導入することより 1 及び 2 に到達することを企図した。また 4 の合成については、エンイン化合物 5 の閉環メタセシスによるオクタヒドロアズレン中間体 4 の構築の後、4 の 1,3-ジエンカルボキシレート部をフラノン環へ変換することにより合成できるものと考えた。エンイン化合物 5 は、アリルシアナート 7 のイソシアナート 6 への [3,3]シグマトロピー転位を利用するアルケン側鎖への立体選択的アミノ基導入を経て合成することを計画した。

Scheme 1



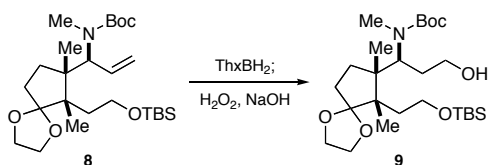
これまでの研究から、5-アミノ置換アズレノ [5,6-*b*] フラノン 3 の基本合成経路の開発に成功している。研究代表者は、この 3 を中

間体として所期の計画に従ってヘデラシン A (1) 及び B (2) の全合成を達成することを目的として本研究に着手した。しかしながら、3 の合成においては市販の原料より 30 工程を要しており、さらなる検討を実施するためには各反応工程における再現性の向上や収率改善などの解決すべき課題が残されていた。そこで本研究の当初は、3 の合成経路における問題点の改善について検討し、その後 3 から 1 及び 2 の全合成に向けての研究を進めることとした。

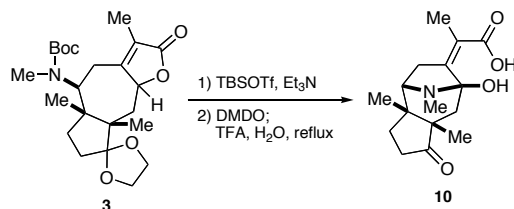
4. 研究成果

まず初めに、上記合成計画に従い、ヘデラシン合成研究の重要鍵中間体として設定した 5-アミノ置換オクタヒドロアズレン [5,6-*b*]フラノン中間体 3 の合成工程の改善について検討した。

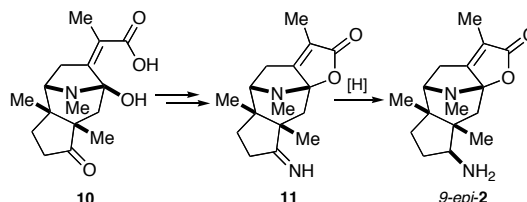
低収率であり反応の再現性が得られないため、常に一定の収率で反応を行うことが難しかった *N*-Boc アリルアミン 8 のヒドロホウ素化反応について再検討した。その結果、テキシルボラン (ThxBH₂) を用いることにより再現性良く高収率でアルコール 9 を与える反応条件を見いだした。これらの工程改善により高収率及び高い再現性で重要鍵中間体 3 を合成することができるようになった。



次に、5-アミノ置換オクタヒドロアズレン [5,6-*b*]フラノン中間体 3 より、渡環反応を経るヘデラシン骨格の構築について検討した。3 より C5 位アミノ基と C12 位間の渡環反応によりトロパン環を構築するためには、C12 位を位置選択的に酸化する必要がある。本酸化については、フラノン環をシロキシフランに変換の後、ジメチルジオキシラン (DMDO) 酸化することにより首尾よく達成された。さらに種々の反応条件を検討することにより、収率良く脱保護と渡環反応を行うことができる条件を見だし、ヘデラシン骨格を有するヘミアミナール 10 への変換に成功した。

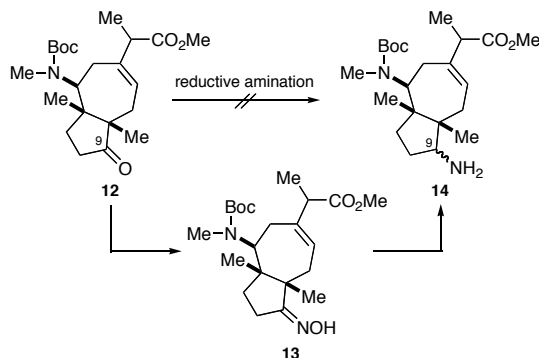


ここに得られたヘミアミナール 10 より C9 位へのアミノ基の導入によるヘデラシンへの変換について種々の反応条件を用いて検討を行った。還元的アミノ化反応による直接的なアミノ化は困難であったが、オキシム誘導体の形成を経て合成したイミン 11 の還元によりアミノ基の導入に成功した。しかし導入された C9 位アミノ基の立体配置は、天然ヘデラシンとは異なる β 配置であり、9-*epi*-ヘデラシン B (9-*epi*-2) を得る結果となった。

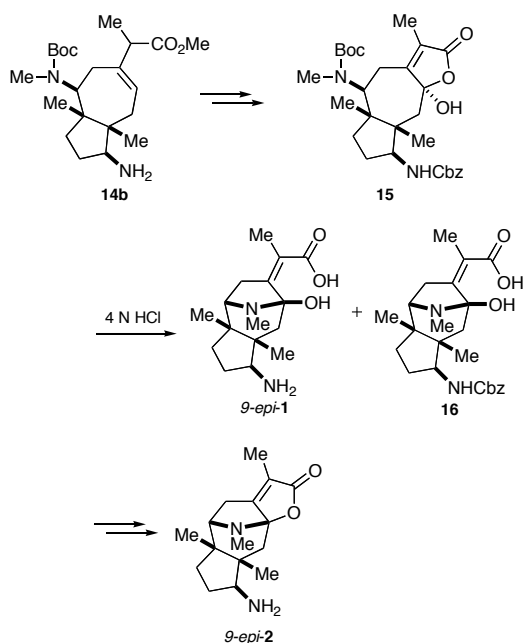


上述の検討結果を踏まえ、当初の基本合成計画 (スキーム 1) において設定した最終段階での C9 位へのアミノ基の立体選択的導入は困難であったことから本合成計画を変更し、トロパン環構築の前段階において C9 位アミノ基の導入を行った後に、アザトリシクロウンデカン骨格を構築する合成経路について検討した。

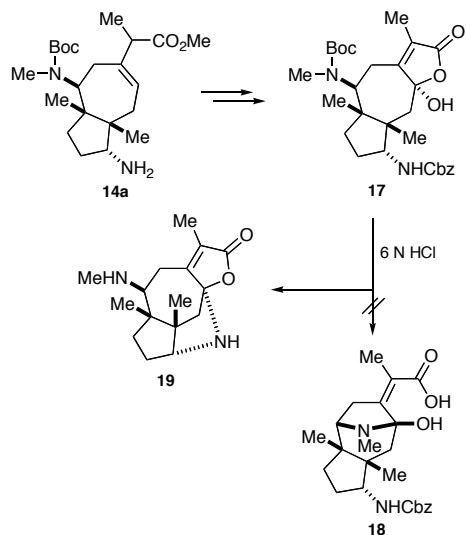
すなわち、5-アミノ置換オクタヒドロアズレン誘導体 12 の C9 位へのアミノ化反応について、還元的アミノ化を含む種々のアミノ基導入法について検討した。その結果、立体選択性の改善の余地を残したものの、オキシム 13 を経由することにより 5,9-ジアミノ置換オクタヒドロアズレン 14 を合成することに成功した。



5,9-ジアミノ置換オクタヒドロアズレン **14** が得られたので、初めに、エピマー混合物のうち 9 β 配置のアミノ基を有するオクタヒドロアズレン中間体 **14b** より 9-*epi*-ヘデラシン A (9-*epi*-**1**) 及び B (9-*epi*-**2**) への変換について検討した。これまでの検討により得られた知見に基づき、**14b** より γ -ヒドロキシブテノリド **15** を合成し、**15** からの分子内ヘミアミナル形成の反応条件について再検討した。その結果 4 N 塩酸を用いる反応条件により閉環反応が進行し、9-*epi*-**1** とともに *N*-Cbz-9-*epi*-ヘデラシン A (**16**) が収率良く得られることを見いだした。この経路により 9-*epi*-ヘデラシン A (9-*epi*-**1**) 及び B (9-*epi*-**2**) の合成にも成功した。



最後に、先に得られた望ましい立体配置を有する 9 α -アミノアズレン中間体 **14a** からヘデラシン A 及び B の合成について検討した。すなわち、**14a** から γ -ヒドロキシブテノリド **17** を合成し、ヘミアミナル形成によるヘデラシン骨格構築を検討した。しかしながら、C9 位上の窒素原子と C12 位炭素間での C-N 結合の形成による四環性ヘミアミナル **19** の生成が優先し、*N*-Cbz-ヘデラシン A (**18**) の生成を認めることはできなかった。



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 Tetsuya Yamashita, Miho Yamashita, Sakae Aoyagi, Syntheses of (\pm)-9-*epi*-Hederacine A and (\pm)-9-*epi*-Hederacine B, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4266-4268 (2011)、査読有
- ② Miho Yamashita, Tetsuya Yamashita, and Sakae Aoyagi, Toward the Racemic Total Synthesis of Hederacines A and B: Construction of an Advanced Tricyclic Intermediate, *Org. Lett.*, **13**, 2204-2207 (2011)、査読有

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青柳 榮 (AOYAGI SAKAE)
東京薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：30212385

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし