

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790011

研究課題名（和文）カスケード環化反応を基盤とする抗腫瘍性アルカロイドHaouamine類の合成研究

研究課題名（英文）Synthetic Study of Antitumor Alkaloids Haouamines Using a Cascade Cyclization

研究代表者

谷口 剛史 (Taniguchi Tsuyoshi)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：60444204

研究成果の概要（和文）：カスケード型溝呂木—ヘック環化反応を用いてインデノテトラヒドロピリジン骨格の簡便な合成法を見出し、ハオウアミンAの形式合成を達成することができた。一方、プメラ—型環化反応を用いたハオウアミンBの骨格合成は困難であることが明らかとなったが、本合成研究をきっかけとして、鉄触媒を用いるヒドラジン化合物からの新規ラジカル発生法やアルケンのニトロ化反応等の有用な反応を見出すことができた。

研究成果の概要（英文）：Formal synthesis of haouamine A has been achieved using cascade Mizoroki-Heck cyclization to give an indenotetrahydropyridine core. On the other hand, synthesis of a core of haouamine B using Pummerer-type cyclizations was difficult. However, this synthetic study gave us an opportunity to develop a new methodology such as iron-catalyzed radical reactions using hydrazine compounds and nitration reactions of alkenes.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：カスケード反応、溝呂木—ヘック反応、プメラ—型反応、全合成、ハオウアミン、ラジカル反応、鉄触媒

## 1. 研究開始当初の背景

2003年にスペイン南岸産のホヤより単離された海洋アルカロイドであり、抗腫瘍活性を有する。特に、ハオウアミンAは、ヒト結腸がん細胞に対して特異的かつ強力な細胞毒性を示すことが知られている。化学構造的特徴としては四級不斉炭素を含むインデノテ

トラヒドロピリジン部分と高度に歪んだアザパラシクロファン部分から成る。特にその大きな歪みによって、芳香環が平面構造をとっていないことが明らかにされており注目に値する。ハオウアミンAの全合成はバララによる一例のみが知られている。

## 2. 研究の目的

(1) ハオウアミン類のインデノテトラヒドロピリジン骨格を溝呂木-ヘック反応やプメラ-型反応を用いるカスケード反応によって効率的に合成できることを明らかにする。

(2) 独自の合成戦略を用いてアザパラシクロファン骨格を合成し、ハオウアミン類の不斉全合成を達成できることを明らかにする。

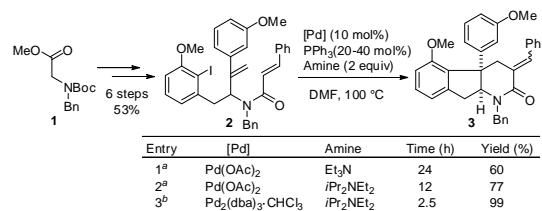
## 3. 研究の方法

モノメトキシベンゼンを有するハオウアミンAの合成はカスケード型溝呂木-ヘック反応を、ジメトキシベンゼンを有するハオウアミンBの合成はプメラ-型カスケード反応をそれぞれ鍵反応として用いる方法をとった。環化前駆体の合成方法はどちらも、非天然型のアミノ酸誘導体を原料化合物として、数工程の化学変換によって導くものである。鍵反応であるカスケード環化反応では、種々の触媒、ルイス酸および溶媒等を系統的にスクリーニングするという方法で反応条件を最適化した。全合成に向けて、カップリング反応等を駆使して必要な官能基を導入する手法をとった。また、計画通りに反応が進まなかった場合は、モデル化合物を設計して目的を達するために必要な新たな基礎反応の開発を行った。

## 4. 研究成果

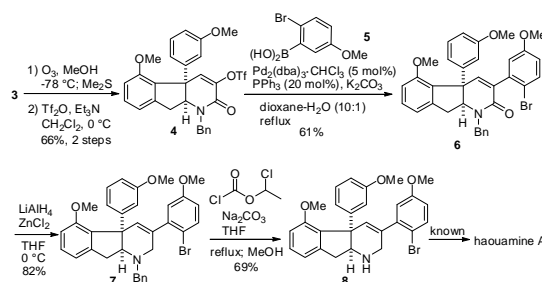
(1) アミノ酸誘導体 **1** から 6 工程で合成した環化前駆体 **2** に対してカスケード型溝呂木-ヘック 反応の検討を行った。まず、化合物 **2** をトリエチルアミンおよびトリフェニルホスフィン存在下、加熱 DMF 中触媒量の酢酸パラジウムで処理したところ、望みの三環性化合物 **3** が 60% の収率で得られた。アミンをジイソプロピルエチルアミンに変えたところ、反応時間の短縮と収率の向上が見られた。さらに、触媒としてパラジウム

ジベンジリデンアセトクロホルム錯体を用いたところ、ほぼ定量的に目的物が得られることがわかった。



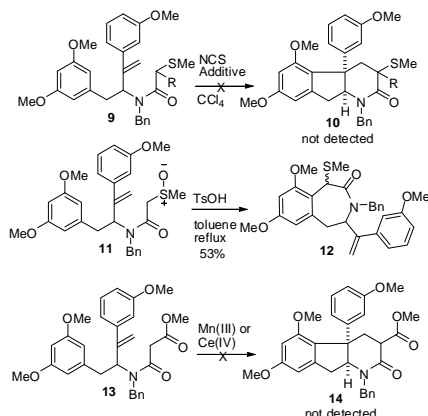
<sup>a</sup> 20 mol% of PPh<sub>3</sub> was employed. <sup>b</sup> 40 mol% of PPh<sub>3</sub> was employed.

次に、三環性化合物 **3** のオレフィン部分をオゾン分解によって酸化的に開裂させ、生じたケトラクタムをトリフラート体 **4** へと導いた。トリフラート体 **4** をボロン酸 **5** との鈴木-宮浦カップリングによって・・・不飽和ラクタム **6** を合成した後、アミド部分の還元および脱ベンジル化によってバランの合成中間体 **8** を合成することに成功した。これにより、ハオウアミンAの形式合成を達成した。

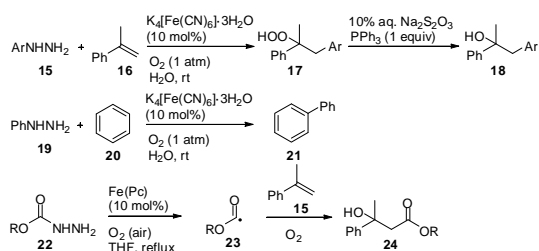


(2) アミノ酸誘導体 **3** から合成したスルフィド **9** を N-クロロスクシンイミドを用いるクロロスルフィドのプメラ-型カスケード環化を試みたが、いかなる条件下においても目的の三環性化合物 **10** を得ることはできなかった。また、スルホキシド **11** に対して酸性条件下でのプメラ-型反応を行ったところ、ジメトキシベンゼン部分との環化のみが進行してベンゾアゼピン誘導体 **12** が得られるのみであった。さらに、化合物 **13** へのマンガン(III) やセリウム(III) を用いる酸化的なラジカル反応を試みたが、三環性化合物 **14** を得ることはできなかった。このように、プメラ-型反応やラジカル反応を用

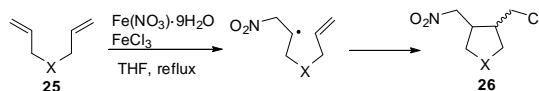
いたカスケード環化反応を進行させるのは困難であるという結論を得た。



(3) プメラ型環化反応を用いたハオウアミンBのインデノテトラヒドロピリジン骨格の構築は困難であったこと、および、ハオウアミン類のビアリール部分を構築するために新規反応開発が必要であったことから、これらの目的を達成し得る新たなラジカル反応の開発を行った。モデル基質として2-フェニルプロペン (16) を設定し、水を溶媒として用いフェロシアン化カリウム三水和物を触媒として芳香族ヒドラジン 15 からアリールラジカルが発生し、アルケンとの付加反応によって2-アリーールペルオキシド誘導体 17 が高収率で得られることを見出した。さらに、本反応は直接的なビアリール 21 の合成に応用できる可能性を見出した。本反応はハオウアミン類のビアリール部分の構築に応用できる可能性がある。また、カルバジン酸エステル 22 を空气中で触媒量のフタロシアンニ鉄で処理することによってアルコキシカルボニルラジカル 23 が発生し、アルケンとの付加反応によって2-ヒドロキシエステル誘導体 24 が高収率で得られることを見出した。本反応はスルホニルラジカルのような他のラジカル種の発生にも適応できるという知見も得られつつある。



さらに、1,6-ジエン化合物 25 を塩化鉄と硝酸鉄の存在下で加熱すると、1,6-ジエンへのニトロ基の付加に続くラジカル環化反応が進行してニトロ化合物 26 が得られることを見出し、さらに本反応をアルケンの一般的なニトロ化反応やその応用に拡張した。



(4) まとめ：以上のように、ハオウアミンAの形式全合成は比較的容易に達成することができ、一挙に2つの環骨格を構築する手法は国内外での類似研究の中になく特徴的なものとなった。一方、プメラ型の反応を用いたハオウアミンBの骨格構築は困難であることが明らかとなった。しかしながら、本合成をきっかけとして、鉄化合物を用いる有用なラジカル反応をいくつか開発することに成功しており、それらの研究を国内外に発表後、その新規性に対して一定の評価を得ている。今後は、合成戦略を練り直した上で新しく開発した反応をハオウアミン合成に適用することを考えている。

## 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6件)

(1) Tsuyoshi Taniguchi, Atsushi Idota, Hiroyuki Ishibashi: Iron-catalyzed sulfonyl radical formations from sulfonylhydrazides and oxidative addition to alkenes. *Org. Biomol. Chem.*

2011, 9, 3151-3153. (査読有)

(2) Tsuyoshi Taniguchi, Hisaaki Zaimoku, Hiroyuki Ishibashi: A Mild Oxidative Aryl Radical Addition into Alkenes with Aerobic Oxidation of Arylhydrazines. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4307・4312. (査読有)

(3) Tsuyoshi Taniguchi, Tatsuya Fujii, Hiroyuki Ishibashi: Iron-mediated one-pot formal nitrocyclization onto unactivated alkenes. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 653・655. (査読有)

(4) Tsuyoshi Taniguchi, Yuki Sugiura, Hisaaki Zaimoku, Hiroyuki Ishibashi: Iron-Catalyzed Oxidative Addition of Alkoxy carbonyl Radicals to Alkenes with Carbazates and Air. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 10154・10157. (査読有)

(5) Tsuyoshi Taniguchi, Tatsuya Fujii, Hiroyuki Ishibashi: Iron-Mediated Radical Halo-Nitration of Alkenes. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8126・8132. (査読有)

(6) Tsuyoshi Taniguchi, Hisaaki Zaimoku, Hiroyuki Ishibashi: Formal Total Synthesis of Haouamine A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2624-2626. (査読有)

[学会発表] (計2件)

(1) 八島 淳, 谷口剛史, 石橋弘行: 亜硝酸エステルを用いるオレフィンへの簡便なニトロ化反応の開発。第36回 反応と合成の進歩シンポジウム。2010年11月2日。ウインクあいち(愛知県)。

(2) 谷口剛史, 材木久晃, 杉浦祐基, 井戸田淳, 横山慎一, 石橋弘行: 鉄触媒とヒドラジン化合物を用いるオレフィンへの酸化ラジカル付加反応。第8回次世代を担う有機化学シンポジウム。2010年5月14日。日本薬学会会長井記念ホール(東京都)。

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~gousei/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

谷口 剛史 (Taniguchi Tsuyoshi)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号: 60444204

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし