

抗リーシュマニア原虫活性物質 Ancistrocladinium A と B の合成研究

清田 洋正^{a)}・齋藤 昭人^{b)}・高井 桃子^{b)}・桑原 重文^{b)}
(農芸化学コース)

Synthetic studies of ancistrocladinium A and B, antileishmanial compounds isolated from a Congolese *Ancistrocladus* Species

Hiromasa Kiyota^{a)}, Akihito Saito^{b)}, Momoko Takai^{b)}, and Shigefumi Kuwahara^{b)}
(Course of Agrochemical Bioscience)

Synthetic studies of ancistrocladinium A and B, antileishmanial compounds isolated from a Congolese *Ancistrocladus* sp., are described. Buchwald-Hartwig coupling reaction between the dihydroisoquinoline and the naphthyl triflate failed. The main framework of ancistrocladinium A was constructed by 1,2-addition of the amine to the naphthoquinone in the presence of cerium trichloride as a catalyst. On the other hand, 1,4-addition of the amine to the naphthoquinone proceeded without catalyst to form the framework of B. These products will be valuable leads for antileishmanial agents.

Key words : ancistrocladinium A and B, synthetic studies, leishmania, *Ancistrocladus*, isoquinoline

緒 言

リーシュマニア症は、サンショウバエが媒介する同原虫による感染症であり、主に皮膚型、皮膚粘膜型、内臓型の3種が知られている。罹患者は世界で1,200万人に上り、治療薬の供給が待たれている¹⁾。Ancistrocladinium A (1) および B (2) (図1) は、Bringmann らによりコンゴ産ツクバネカズラ科植物 *Ancistrocladus* sp. から単離された軸不斉を有するアルカロイドで、内臓リーシュマニア原虫 *Leishmania donovani* に高い抗虫活性を示す {IC₅₀ = 0.722 μg/ml (1), 1.1 μg/ml (2)}²⁾ ことから、治療薬リードとして期待されている。また、ジヒドロイソキノリン環とナフタレン環がC-N結合を介して結合する類例の無い構造を有することも興味深い。同グループにより全合成が達成されたが³⁾、我々も異なるアプローチで合成研究を行っている。

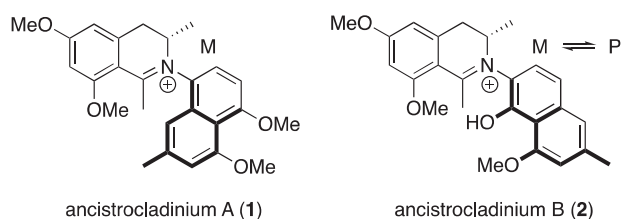


Fig. 1 Ancistrocladinium A (1) and B (2).

Bringmann らは、アミン 3 と置換位置の異なる芳香族臭化物 4 あるいは 5 とを Buchwald-Hartwig 反応を利

用してカップリングし、得られた 6 あるいは 7 を Bishler-Napieralski 反応に供してジヒドロイソキノリン塩を形成し、1 と 2 の全合成を達成した (図2のA)³⁾。我々は、両鍵反応の順番を逆にして、先に合成したジヒドロイソキノリン 8 と芳香族トリフラート 9 とを反応させて、直接ジヒドロイソキノリン塩を得る経路 (図2のB)、および、アミン 3 をナフトキノン 10 に 1,2-あるいは 1,4-付加させることで、11 と 12 をそれぞれ 1 と 2 へと導く経路を立案した (図2のC)。

1. アミン部分の合成

初めに Daub ら⁴⁾ および Hoye ら⁵⁾ の方法に準じてアミン 3 および 8 の合成を試みた (図3)。(S)-Alaninol (13) の N,O-ジトシル化体 14 を MeOH 中 KOH で処理すると、目的とするアジリジン 15 が加水分解を受けたアルコール 16 が主生成物となった。条件を様々検討した結果、THF 中 *t*-BuOK で短時間処理すると、定量的に 15 が生成することを見出した。15 を 1-chloro-3,5-dimethoxybenzene (17) 由来の Grignard 試薬と銅触媒存在下反応させると、望む 18 に加えて 19 が約 1 : 1 の比率で生成し、しかも低収率かつ分離困難であった。

そこで、アジリジンの代わりにオキシランを用いる経

Received October 26, 2018

a) 岡山大学大学院 環境生命科学研究科

(Graduate school of Environmental and Life Science)

b) 東北大学大学院 農学研究科

(Graduate School of Agricultural Science, Tohoku University)

路での合成を試みた(図4). 本研究ではラセミ体を合成した. 臭化物20から調製したGrignard試薬を(±)-1,2-epoxypropaneと反応させて,アルコール21を得た. 21をトシラート22⁶⁾に変換,アジド23を経由して3に導いた.

続いて3をBishler-Napieralski反応{*N*-アセチル化および芳香族求電子置換反応(脱水)}によりジヒドロイソキノリン8に変換した. さらに還元してテトラヒドロイソキノリン24も調製した.

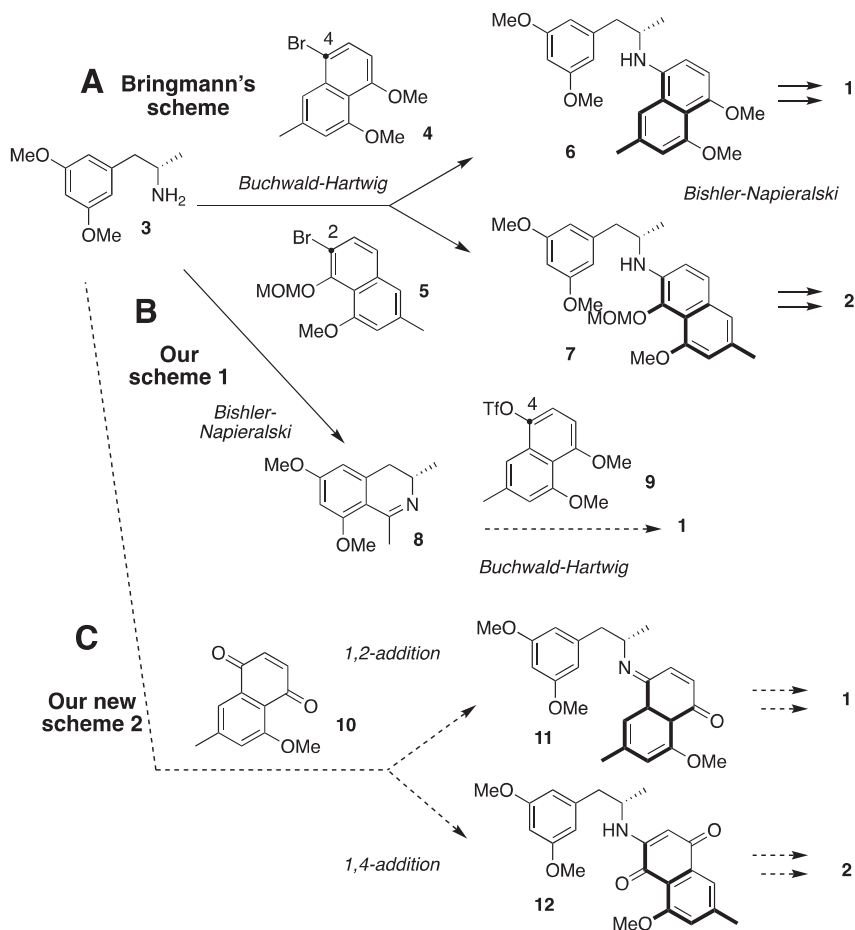


Fig. 2 Bringmann's synthesis and our plan for 1 and 2.

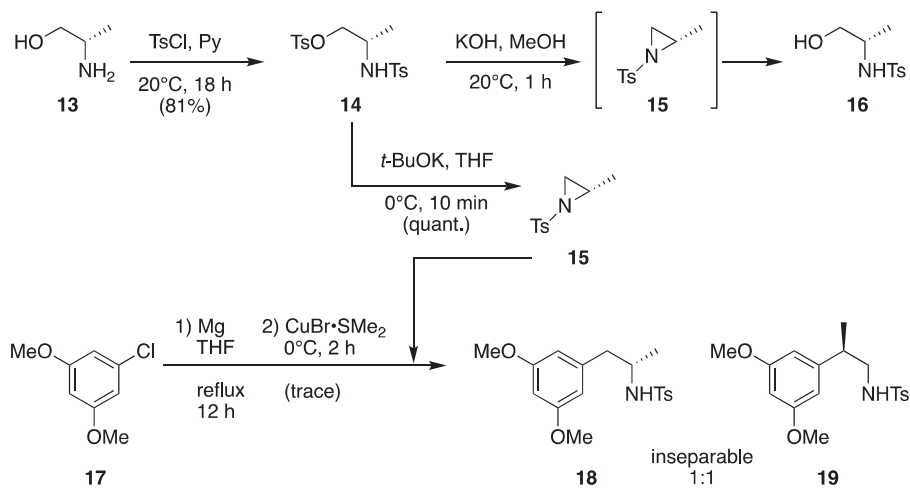


Fig. 3 Synthesis of the amine fragments (part 1).

2. ナフタレン環部分の合成

Zhang らの方法に従った (図 5)⁷⁾. Methyl senecioate (25) から誘導した TMS エノールエステル 26 と 1,4-benzoquinone (27) を Diels-Alder 反応に供した。環化成績体 28 を酸性で分解することでナフトレンジオール 29 を定量的に得た。29 のヒドロキシ基のトリフルリル化は、望む 1-位選択的に 85% の収率で進行したが、残る 4-位ヒドロキシ基のメチル化の最高収率は 20% に留まった (MeI, K₂CO₃, DMF, 室温)。これは塩基性条件下でトリフルリル基が分解するためであった。そこで 4-位の *O*-メチル化を優先することにした。即ち、1-位をアセチル基で保護した後に 4-位を *O*-メチル化して 30 とし、アセチル基をトリフルリル基に掛け代えてトリフラート 9 を得た。

一方、ジオール 29 を Pd(OAc)₄ を用いてナフトキノン 10 に酸化した。

3. カップリング反応

調製したジヒドロイソキノリン 8 とトリフラート 9 との Buchwald-Hartwig カップリング反応を、様々な条件で検討したが、目的のカップリング生成物 1 は全く得られなかった。8 の N 原子周辺の立体障害が大きいこと、また生成物が不安定で電子不足なイミニウムカチオンになることが原因と考えた。テトラヒドロイソキノリン 24 を基質としても目的物は得られず、本手法による合成を断念した。

付加反応のモデルとして、アミン 3 とベンゾキノン 27 を用いて還元的アミノ化反応を行ったところ、1,2-付加体 31 が生成した (図 6)。この条件をナフトキノン 10 に適

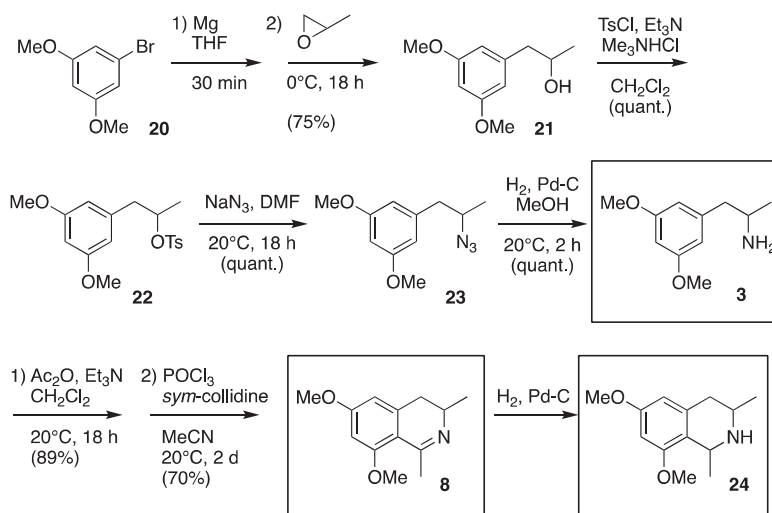


Fig. 4 Synthesis of the amine fragments (part 2).

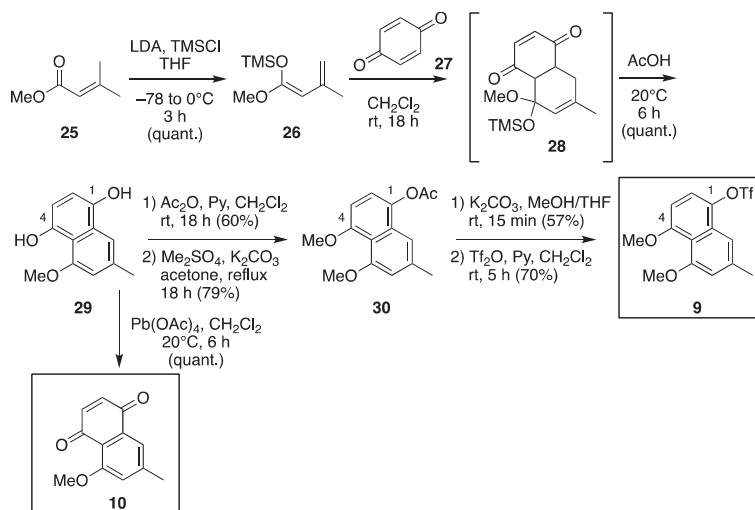


Fig. 5 Synthesis of the naphthalene fragments.

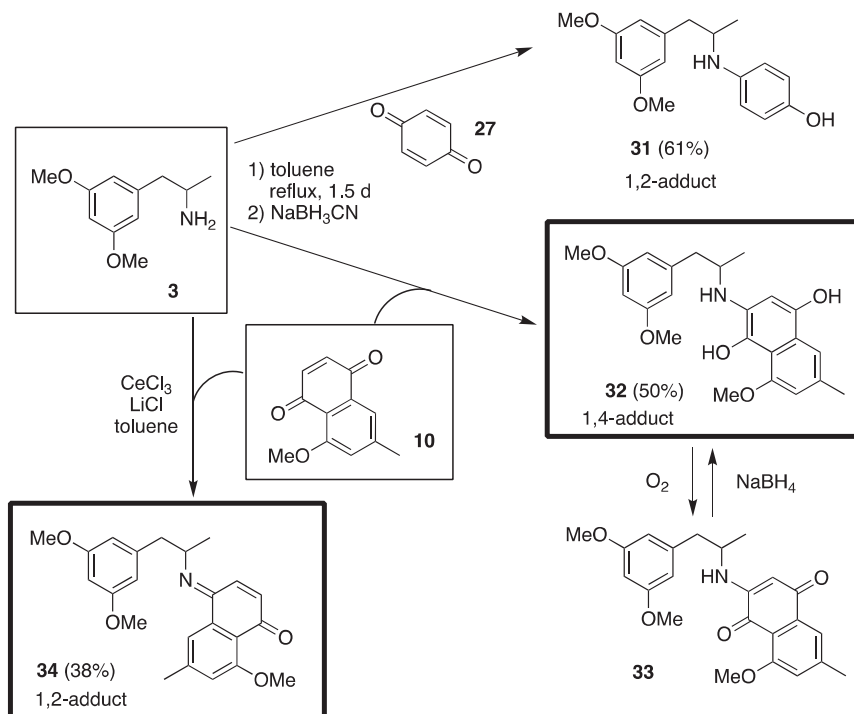


Fig. 6 1,2-Addition vs 1,4-addition.

用すると、目的の1,4-付加体**32**が主生成物となった。**32**は空气中で容易に**33**に酸化されるが、還元処理により**32**に戻すことが可能であった。

一般に、ナフトキノンとアミンの反応では1,4-付加が優先するが、1,2-付加体を得るために条件検討を行った。カルボニル基の電子求引性を向上させる目的でCeCl₃およびLiClをLewis酸として用いると、1,2-付加したイミン**34**が主生成物となることが分かった。1,2-付加体**34**および1,4-付加体**32**は、それぞれナフタレン環上の官能基変換とBishler-Napieralski反応によるジヒドロイソキノリン環形成により、それぞれancistrocladinium A (1)とB (2)に導くことが可能な重要合成中間体である。また、様々な類縁体への変換も含みとした新規な抗リーシュマニア薬のリード化合物として期待される。

文 献

- 1) 山内一也；北潔：＜眠り病＞は眠らない—日本発！アフリカを救う新薬，岩波科学ライブラリー140，岩波書店，東京（2008）
- 2) Bringmann, G. ; I. Kajahn ; M. Reichert ; S. E. H. Pederson ; J. H. Faber ; T. Gulder ; R. Brun ; S. B. Christensen ; A. Ponte-Sucre ; H. Moll ; G. Heubl and V. Mudugo : Ancistrocladinium A and B, the first *N, C*-coupled naphthyl-dihydroisoquinoline alkaloids, from a Congolese *Ancistrocladus* Species. *J. Org. Chem.*, **71**, 9348—9356 (2006)
- 3) Bringmann, G. ; T. Gulder ; B. Hertlein ; Y. Hemberger and F. Meyer : Total synthesis of the *N, C*-coupled naphthylisoquinoline alkaloids ancistrocladinium A and B and related analogues. *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1151—1158 (2010)
- 4) Daub, G. W. ; D. A. Heerding and L. E. Overman : Synthesis of substituted tetrahydropyridines by cyclizations of silicon-containing iminium ions. *Tetrahedron*, **44**, 3919—3930 (1988)
- 5) Hoye, T. R. ; M. Z. Chen ; B. Hoang ; L. Mi and O. P. Priest : Total synthesis of michellamines A—C, korupensamines A—D, and ancistrobrevine B. *J. Org. Chem.*, **64**, 7184—7201 (1999)
- 6) Eder, U : Total synthesis of natural and non-natural steroid hormones. *J. Steroid Biochem.*, **11**, 55—60 (1979)
- 7) Zhang, H. P. ; D. E. Zembower and Z. D. Chen : Structural analogues of the michellamine anti-HIV agents. Importance of the tetrahydroisoquinoline rings for biological activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 2687—2690 (1997)