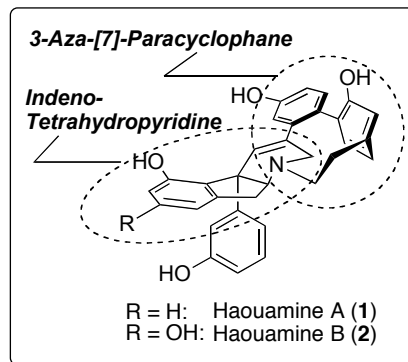


Haouamine 類の合成研究

○奥山 圭一郎、杉本 健士、徳山 英利 (東北大院薬)

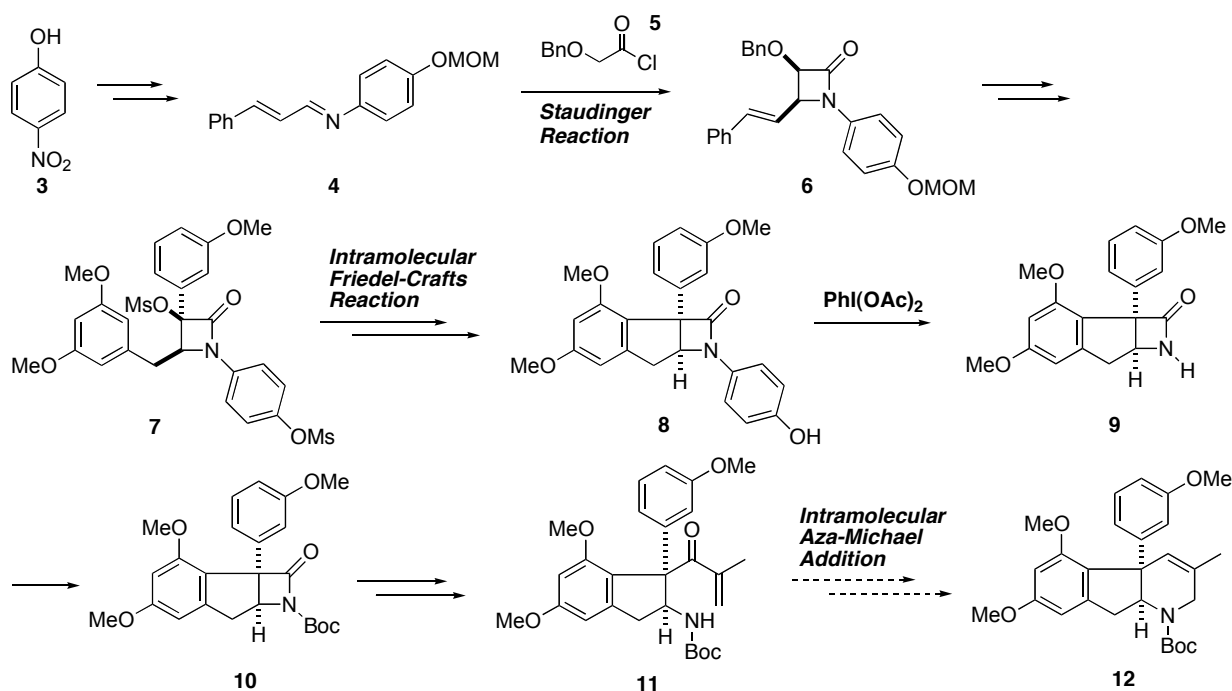
Haouamine A (**1**) および B (**2**) は、2003 年に Zubía らによってスペイン南岸産のホヤ *Aplidium haouarianum* より単離された多環性の海洋アルカロイドである。そのうち haouamine A (**1**) は、ヒト結腸癌細胞に対し特異的かつ強力な細胞毒性を示すことが知られている ($IC_{50} = 200 \text{ nM}$)¹⁾。その構造は非常にユニークであり、インデンとテトラヒドロピリジンが2つの不斉炭素原子を介してシスで縮環した骨格を母核とし、折れ曲がったベンゼン環を含む大きく歪んだアザパラシクロファン構造を有することから広く興味を持たれている化合物である。本研究では **1** 及び **2** の効率的全合成を目的として、まずは母核となるインデノテトラヒドロピリジン骨格の簡便な合成法の確立を目指し研究に着手した。



まず、*p*-nitrophenol (**3**) より得られたエンイミン **4** と、酸クロリド **5** から系中で発生させたケテンとの Staudinger 反応により β -ラクタム **6** を合成した²⁾。その後、数工程を経て3級メシラート **7** へと導き、Friedel-Crafts 型の分子内環化反応と、 β -ラクタム窒素の保護基の変換を順次行うことで、重要合成中間体である4環性活性 β -ラクタム **10** を得ることに成功した。

その際、フェノール **8** にヨードベンゼンジアセテートを作用させることにより、穏やかな条件下で β -ラクタム窒素の脱保護が可能であることを見いだした。

このようにして得られた **10** からエノン **11** を合成し、現在、インデノテトラヒドロピリジン骨格の構築に向けて分子内 aza-Michael 反応の検討を行っている。



1) Garrido, L.; Ortega, J. M.; Salvá, J.; Zubía, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 293.

2) Yamashita, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2003**, 738.