

平成21年 4月17日現在

研究種目：若手研究（スタートアップ）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19890014
 研究課題名（和文） テロメラーゼ阻害活性を有するディクティオデンドリン類の合成研究
 研究課題名（英文） Synthetic Studies on Telomerase Inhibitor, Dictyodendrins
 研究代表者
 岡野 健太郎（OKANO KENTARO）
 東北大学・大学院薬学研究科・助手
 研究者番号：30451529

研究成果の概要： 本研究では、海綿から単離・構造決定されたテロメラーゼ阻害活性天然物ディクティオデンドリン類の合成研究を行った。その結果、ベンザインの高い反応性を利用する多置換インドリンの新規合成法を開発し、ディクティオデンドリンBの効率的全合成に成功した。さらに、ディクティオデンドリンAの世界初の全合成も達成した。本合成経路は合成終盤にさまざまな置換基を収束的に導入できることから、ディクティオデンドリン類の誘導体合成に応用可能である。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,330,000 | 0 | 1,330,000 |
| 2008年度 | 1,350,000 | 405,000 | 1,755,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 2,680,000 | 405,000 | 3,085,000 |

研究分野：有機合成化学、

科研費の分科・細目：医歯薬学・化学系薬学

キーワード：ディクティオデンドリン、テロメラーゼ阻害活性、芳香族アミノ化反応、ベンザイン

1. 研究開始当初の背景

(1) ディクティオデンドリン類は、海綿 *Dictyodendrilla verongiformis* から単離・構造決定されたテロメラーゼ阻害活性 ($IC_{100} = 50 \mu\text{g/mL}$) を示す海産性の天然物である。しかし、これらは二つの窒素原子を含む高度に置換された芳香環を有しており、これらが非常に電子豊富であることから、

古典的な手法では合成がきわめて困難である。研究を開始した時点では、Fürstner らが dictyodendrin B、C、E の全合成を報告しているのみであった。

(2) 当研究グループでは、含窒素環状化合物の合成研究を一貫して行ってきたが、最近、ヨウ化銅と酢酸セシウムを組み合わせ

る芳香族アミノ化反応を開発した。本反応は、その他のアミノ化条件と比較して、特別な配位子を用いる必要がなく、立体的に込み合った位置においても円滑に反応が進行するといった特徴を有している。そこで、本反応を用いて、六置換ベンゼン環を含むディクティオデンドリンを効率的に合成できれば、テロメラーゼ阻害を作用機序とする新規抗がん剤の創製に応用できるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

本研究では、以下の三点を目的とした。

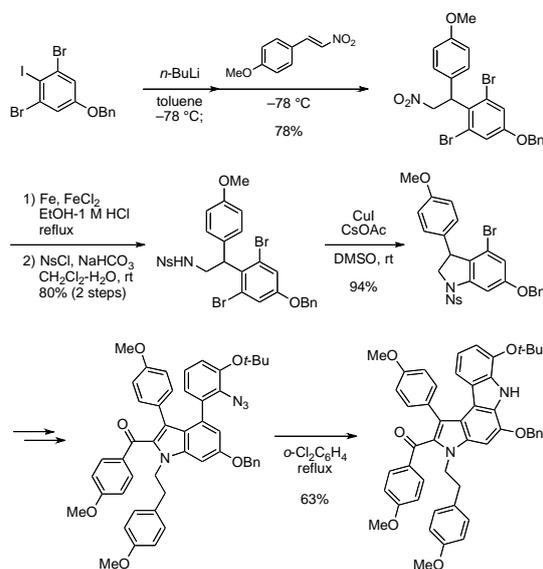
- (1) ディクティオデンドリン類の効率的合成法の確立
- (2) 多置換含窒素環状化合物の一般的かつ効率的な新規合成方法論の開発
- (3) ディクティオデンドリン類の誘導体合成および構造活性相関の評価

3. 研究の方法

- (1) ディクティオデンドリン類の効率的合成法の確立

① 四環性コア骨格の構築

すべてのディクティオデンドリン類に共通する四環性コア骨格の構築を検討した。すなわち、容易に調製可能なトリハロベンゼンから3工程で得られるノシルアミドに対し、芳香族アミノ化反応を行ったところ、片方のブロモ基が完全に保持されたプロモインドリンを得ることに成功した。さらに、残されたブロモ基を足がかりとして鈴木宮浦クロスカップリングを含む数段階の変換によりアジドへと誘導し、これを加熱することで四環性重要中間体の合成を行った。

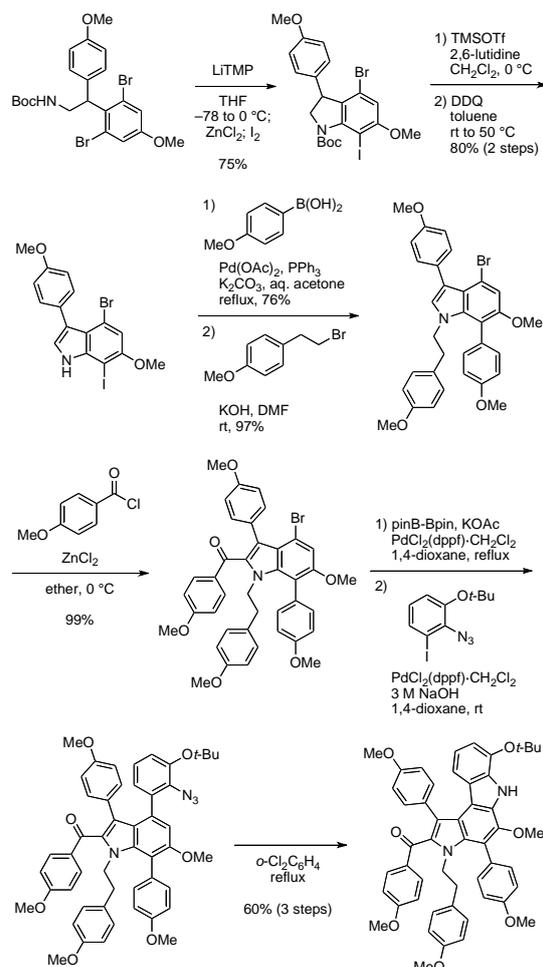


② 置換基導入に関する検討

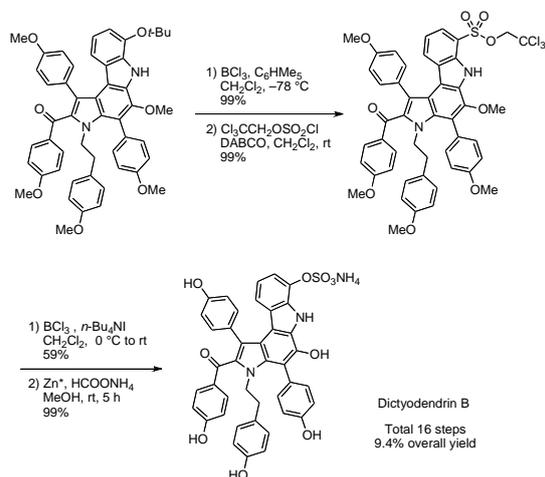
合成した四環性重要中間体に対して、*p*-メトキシフェニル基の導入を試みたが、5置換ベンゼン環に対して官能基化を行うことがきわめて困難であることがわかり、本合成計画を断念した。

③ ベンザインを経由するディクティオデンドリンAの初の全合成およびBの全合成

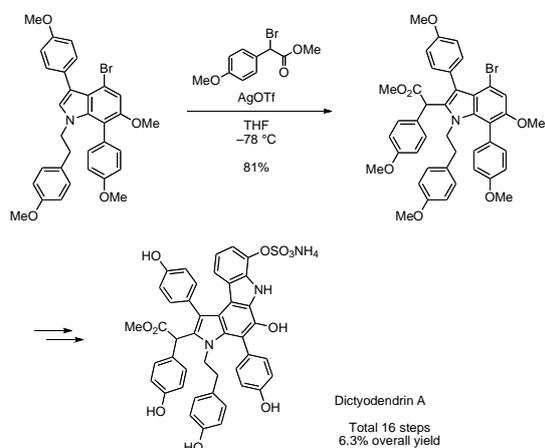
そこで、上記の問題を解決するため、ベンザインを経由してインドリン環の構築と同時に*p*-メトキシフェニル基の導入の足がかりとなるヨウ素を導入できないかと考えた。すなわち、当初の合成中間体から誘導したジブロモベンゼンに対して、過剰量のLiTMPを-78 °Cで加えた後に昇温することでベンザインを発生させ、生成した7-リチオインドリンの塩化亜鉛によるトランスメタル化とヨウ素での捕捉により、きわめて立体的に込み合った位置にヨウ素化を行うことに成功した。問題となっていた*p*-メトキシフェニル基の導入は、ヨウ素選択的鈴木-宮浦カップリングにより解決でき、アジド基の熱分解により発生したナイトレン中間体の分子内C-H挿入反応により、四環性コア骨格を構築した。



さらに、ペンタメチルベンゼン存在下、三塩化ホウ素により *t*-Bu 基を除去して得られた化合物が、Fürstner らが報告している合成中間体と一致することを確認した。その後、Fürstner らと同様の条件、すなわち、混合スルホン酸エステル化、脱メチル化、脱トリクロロエチル化を行い、ディクティオデンドリン B の全合成を全 16 工程、総収率 9.4% で達成した。



次に、未だ全合成が達成されていないディクティオデンドリン A の合成を行った。合成中間体に対する位置選択的 Friedel-Crafts アルキル化を検討したところ、トリフルオロメタンスルホン酸銀存在下、良好な収率でアルキル化体を得ることに成功した。以下、ディクティオデンドリン B の合成経路にしたがい、全合成を達成した。合成したディクティオデンドリン A の各種スペクトルデータは、天然物ときわめて良い一致を示しており、ディクティオデンドリン A の世界初の全合成を全 16 工程、総収率 6.3% で達成した。



(2) 多置換含窒素環状化合物の一般的かつ効率的な新規合成方法論の開発

ベンザインを経由する多置換インドリン構築法は、従来法では合成困難であった六置換ベンゼン環の一般的合成法になりうるものであり、現在、一般性に関して検討を行っている。

4. 研究成果

本研究では、海綿 *Dictyodendrilla verongiformis* から単離・構造決定されたテロメラーゼ阻害活性 ($\text{IC}_{100} = 50 \mu\text{g/mL}$) を示す海産性の天然物ディクティオデンドリン類の合成研究を行った。これらは二つの窒素原子を含む高度に置換された 6 置換ベンゼン環を有しており、これらが非常に電子豊富であることから、古典的な手法では合成がきわめて困難であると予想された。

まず、当研究グループで開発されたヨウ化銅と酢酸セシウムを組み合わせる穏和な芳香族アミノ化反応を用いて検討を行った。ディクティオデンドリン類に共通する四環性コア骨格の構築には成功したが、5 置換ベンゼン環に対して官能基化を行うことができず、当初計画していた合成経路を断念した。

そこで、この問題を解決するため、ベンザインを経由してインドリン環の構築と同時に *p*-メトキシフェニル基の導入の足がかりとなるヨウ素を導入できないかと考えた。すなわち、当初の合成中間体から誘導したジブロモベンゼンに対して、過剰量の LiTMP を -78°C で加えた後に昇温することでベンザインを発生させ、生成した 7-リチオインドリンの塩化亜鉛によるトランスメタリ化とヨウ素での捕捉により、きわめて立体的に込み入った位置にヨウ素化を行い目的とするヨードインドリンを得ることに成功した。

得られたヨードインドリンに対して、順次官能基導入を行うことでディクティオデンドリン B の全合成を達成した。また、これまで合成例がなかったディクティオデンドリン A の世界初の全合成も達成し、今後この結果を論文投稿する予定である。また、本合成経路は合成終盤にさまざまな置換基を収束的に導入できることから、ディクティオデンドリン類の多様な誘導体合成に応用可能であると考えている。

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2件)

- ① 久保 哲次、加藤 千晴、山田 健、岡野 健太郎、徳山 英利、福山 透、A Mild Inter- and Intramolecular Amination of Aryl Halides with a Combination of CuI and CsOAc、Tetrahedron、64、11230-11236 (2008)、査読あり
- ② 岡野 健太郎、奥山 圭一郎、福山 透、徳山 英利、Mild Debenzylation of Aryl Benzyl Ether with BCl₃ in the Presence of Pentamethylbenzene as a Non-Lewis-Basic Cation Scavenger、Synlett、1977-1980 (2008)、査読あり

[学会発表] (計5件)

- ① 岡野 健太郎、藤原 栄人、福山 透、徳山 英利、Dictyodendrin Bの全合成、日本薬学会第129年会、2009年3月28日、京都市
- ② 岡野 健太郎、Dictyodendrin類の合成研究、第23回有機合成化学若手研究者の仙台セミナー、2008年12月6日、仙台市
- ③ 岡野 健太郎、藤原 栄人、福山 透、徳山 英利、Dictyodendrin類の合成研究、第34回反応と合成の進歩シンポジウム、2008年11月4日、京都市
- ④ 岡野 健太郎、福山 透、徳山 英利、Dictyodendrin Bの合成研究、日本薬学会第128年会、2008年3月26日、横浜市
- ⑤ 岡野 健太郎、福山 透、徳山 英利、Dictyodendrin類の合成研究、第42回天然物化学談話会、2008年7月11日、仙台市

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

<http://db.tohoku.ac.jp/whois/detail/e69508bc42d0d76b294e9214422061a2.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡野 健太郎 (OKANO KENTARO)
東北大学・大学院薬学研究科・助手
研究者番号：30451529

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし