

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590143

研究課題名(和文)連続的環化芳香族化反応を用いた多環縮環型フランの合成による抗腫瘍活性化合物の創生

研究課題名(英文)Synthesis the naphtho[1,8-bc]furan and polycyclic heterocycles with good bioactivity.

研究代表者

波多江 典之(HATAE, Noriyuki)

北海道医療大学・薬学部・准教授

研究者番号：30449912

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：生物活性物質のためのプリビレッジド構造として、多環が縮環した複素環構造が知られており、これらは構造的自由度の低さと、多環相互の縮環歪みによる高反応性の特徴を有している。これらの高反応性構造は、生体分子との反応においては有利に作用するが、母核の不安定性のために、合成的には極めて困難な物質である。本研究課題における解析の結果、多環縮環型複素環の合成法の開発に成功し、これら手法を用いた誘導体合成により、種々の強力な活性物質の創製に成功した。

研究成果の概要(英文)：Polycyclic heterocycles were known as the privileged compound, and their structural features were consisted rigid conformation and were highly-reactive to the biomolecules. It was extremely difficult for the synthesis of the compounds because of their high-reactivity. Particularly, the naphtho[1,8-bc]furan ring system was consisted a lot of enzyme inhibitors, such as wortomanin, halenaquinone and xestoguinone. A convinced synthetic route for the core ring system was developed by tandem [4+2] cycloaddition/aromatization sequence of allenyl 2-halo-3-vinylcyclohex-2-enyl ethers. Furthermore, the antiproliferative activity by the polycyclic heterocycles was identified.

研究分野：薬学

科研費の分科・細目：創薬化学

キーワード：ナフト[1,8-bc]フラン 分子内Diels-Alder反応 ハロゲン化ジエン アレニルエーテル 抗腫瘍活性物質 calothrixin 生物活性物質

1. 研究開始当初の背景

ミレニアムプロジェクトであるヒトゲノムプロジェクトの終了を起として、ゲノム情報を活用したゲノム創薬が急速な進歩を遂げてきている。この創薬基盤により、遺伝子改変技術を用いた病態解析、バイオインフォマティクスによる病態関連遺伝子の探索が加速度的に達成されてきている。然るに新薬の創出速度は速くなっておらず、この要因の一つとして、同定された疾患原因遺伝子に対する特異的な化合物の創出が律速となっているとされている。これらの背景において、効率的な医薬素材の開発法の確立は、保健医療の分野における急務であると考えられる。

現在市販されている医薬品の多くは、その構造中にプリビレッジド構造と呼ばれる構造を有している。プリビレッジド構造という単語は、B. E. Evans により 1988 年の論文において初めて使用されたもので (Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. J. *Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.)、様々な生理活性作用のポテンシャルを持つ母核のことであり、現在までに種々の複素環骨格がプリビレッジド構造として報告されてきている。これらプリビレッジド構造の種類と空間的配置を最適化することにより、特定のターゲット分子に対して強力かつ選択的な生物活性物質が創製できると考えられている。プリビレッジド構造は、その構造中に薬物様の構造を含んでいるため、本構造を含む化合物は、優れた生物活性を惹起する可能性が極めて高く、創薬化学におけるマイルストーンであると考えられている。医薬品に観られるプリビレッジド構造としては、ベンゾジアゼピンやインドール、キノリン骨格といった多環縮環型含窒素複素環化合物が主である。ベンゼン環が縮合していないジアゼピンやピロール、ピリジンに比べ、多環縮環型となることにより、縮環型構造由来の剛直さが発揮されるとともに、窒素原子周辺の特有な電子配置、および窒素原子上の非共有電子対の反応性の向上によりプリビレッジド構造となると考えられる。これに加えて、近年、ワートマニンやハレナキノン、ゼストキノンのコア構造をなすナフト[1,8-bc]フラン環骨格がプリビレッジド構造となる可能性が示唆されてきている。ナフト[1,8-bc]フラン環は、三環が縮環した多環縮環型複素環化合物である。この構造は、三環の縮環による環歪みが非常に大きく、このためフラン環上の LUMO が低下するため、生体内のシトクローム P-450 などの酸化酵素により容易に酸化され、フラン環の解裂によりジカルボニル体へと代謝さ

れる。得られたジカルボニル体は、標的酵素を不可逆的に阻害することで、種々の生理作用を発揮するとされている (Wipf, P.; Halter, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2053-2061.)。ワートマニンは PI3 キナーゼの阻害剤として古くから使用されており、本化合物は PI3 キナーゼのサブタイプ非依存的な阻害剤とされている。近年の報告では、PI3 キナーゼの阻害剤に抗腫瘍活性効果が認められてきており、本キナーゼ阻害剤である NVP-BEZ235 (a) Stauffer, F.; Maira, S. M.; Furet, P.; Garci-Echeverria, C. *Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1027-1030. b) Maria, S. M.; Stauffer, S.; Brueggen, J.; Furet, P.; Schnell, C.; Fritsch, C.; Brachmann, S.; Chene, P.; De Pover, A.; Schoemaker, K.; Fabbro, D.; Gabriel, D.; Simonen, M.; Murphy, L.; Finan, P.; Sellers, W.; Garcia-Echeverria, C. *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 1851-1863.) や SF1126 (Garlich, J. R.; De, P.; Dey, N.; Su, J. D.; Peng, X.; Durden, D. L. *Cancer Res.* **2008**, *68*, 206-215.) は臨床試験が実施されている。

これらの背景をもとに、多環縮環型複素環化合物の合成法の開発は、新規素反応の探索のみではなく、合成化合物の創薬における有用性も極めて高いと考えられている。

2. 研究の目的

抗腫瘍活性物質の多くは、その骨格中に多環縮環型複素環を含む。この理由としては、PI3 キナーゼなどの特有の酵素に対する阻害反応に加えて、連続した環構造が DNA のインターカレーターとして作用することが期待されているためである。しかしこれら多環縮環型複素環の構築は、極めて困難とされている。

ハレナキノンやゼストキノンといった抗腫瘍活性天然物のコア構造であるナフト[1,8-bc]フラン環骨格は、フラン環に縮合した2つの6員環による環歪みにより、酸化的開裂を受け易く、化合物の不安定性により簡便骨格構築法の開発が必要である。多環縮環型化合物の合成法において、分子内ペリ環状反応は、一挙に多環を構築可能なため、極めて有用な反応とされている。図1 (研究成果の項) に示すように、アレニルエーテルとジエンとの分子内 Diels-Alder 反応において、ジエン部が無置換の場合は [4+2] 型の反応生成物を与えるが、ジエン部にアルキル基が導入されると立体傷害により *s-cis* 配座をとりにくくなるため、[2+2] 分子内環状付加反応の後 [3,3] シグマトロピー転位反応が連続して起こる。本スイッチング反応の反応制御が、ジエン部の置換基に依存するとされているが、置換基に関する検討はアルキル基のみであり、より詳細な検討が必要と考えられる。本研究課題において、立体的に嵩高いハロゲンやジエン部の置換基として用いることで、スイッチング

反応の反応制御機構を解析する。 $[4+2]$ 型の反応が進行する場合、ハロゲン置換基として用いることは、環化後の脱ハロゲン化水素による芳香族化が期待されるため、得られる生成物としてはプリビレジド構造の一つであるナフト[1,8-*bc*]フラン環となると考えられ、本スイッチング反応の解析は、素反応の反応解析のみではなく、抗癌剤の創製を目指す創薬化学の分野においても有意義であると考えられる。

多環縮環型複素環のうち、含インドール化合物が、プリビレジド構造として抗腫瘍活性物質に多く観られる。これは、多環縮環型インドール化合物と DNA との相互作用等による抗腫瘍活性の惹起に起因するものと考えられる。多環縮環型インドール母核をその構造中に含む天然物として、*calothrixin* 類が報告されているが、本天然物はその強力な抗腫瘍活性により、近年注目されているカルバゾールキノン化合物である。

本研究課題においては、ナフト[1,8-*bc*]フラン環骨格の簡便合成法の開発を検討した。本反応開発に伴い、スイッチング反応の反応制御機構の詳細についても解析した。また種々の反応により得られた化合物について、その抗腫瘍活性について評価することで、新規抗腫瘍活性化合物の創製を図った。

3. 研究の方法

種々合成した化合物は、精製後、 $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、ESIMS、および IR により、その化学構造を決定した。 $^1\text{H-NMR}$ は JEOL EX-400 (400 MHz) を、 $^{13}\text{C-NMR}$ は JEOL EX-400 (100 MHz) により測定した。ESI-MS は JEOL JMS-T100LP を用いて測定した。IR は JASCO FT/IR-460 PLUS を用いて測定した。

抗腫瘍活性は、ヒト大腸癌由来の HCT-116 細胞と、ヒト前骨髄性白血病細胞株の HL-60 細胞を用いて評価した。HCT-116 細胞を各種化合物にて処理後、MTT 法により細胞生存率を評価・算出した。HL-60 細胞に対する細胞生存率は、WST-1 法を用いて評価・算出した。

細胞毒性試験は、プロメガ社の CellToxTM Green Cytotoxicity Assay キットを用いて評価した。

4. 研究成果

(1) スwitching 反応を利用したナフト[1,8-*bc*]フラン環骨格の簡便合成法の開発
Noriyuki Hatae, Ichiro Suzuki, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Chiaki Okada, Eiko Toyota. *Tetrahedron Lett. in press.*

図 1 に示すように、アレニルエーテルとジエンとの分子内環状付加反応は、ジエン部の置換基により制御されていることが報告されている (Hayakawa, K.; Aso, K.; Shiro, M.; Kanematsu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5312-5320.)。

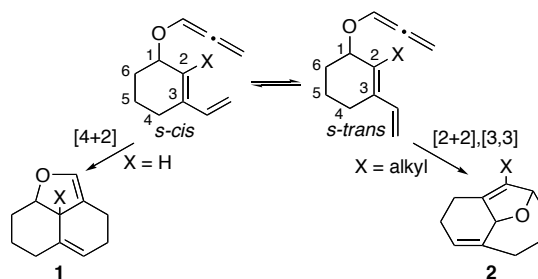
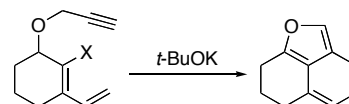


図 1. アルキル基によるスイッチング反応

ジエンの置換基 (X) として水素を導入した場合には、アレン部とジエン部とで分子内 Diels-Alder 反応が進行し、 $[4+2]$ 型のジヒドロフラン体を与える。これに対して、立体的に嵩高いアルキル基を置換基として用いた場合には、置換基とジエンとの立体的反発により、ジエン部が *s-cis* 配座をとることができず、 $[4+2]$ 型の反応が進行できない。この結果、 $[2+2][3,3]$ 反応が進行すると考えられている。一方、ジエン部にフラン環を用いた分子内 Diels-Alder 反応においては、フラン環上にハロゲン置換基を導入することで反応が加速することが報告されており、この主要因として $[4+2]$ 環化体のエンタルピーがハロゲン無置換体に比して低下するためであるためと報告されている (Pieniazek, S. N.; Houk, K. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1442-1445.)。これらの知見をもとに、アレニルエーテルとジエンとの分子内環状付加反応において、ジエン部の置換基としてハロゲンを導入した場合の反応制御機構について、詳細に解析した。



反応基質であるプロパルギルエーテル体は、シクロヘキサン-1,3-ジオンを出発原料として用い、全 4 工程で約 50% の収率で合成した。得られたプロパルギルエーテル体は *t-BuOK* 塩基存在下にて、対応するアレニルエーテル体へと変換し、分子内環化反応を行った。反応溶媒として *t-BuOH* を用い、加熱還流することで、目的とするナフト[1,8-*bc*]フラン体を得ることができた。反応温度を室温にしたところ、環化反応は進行せず、脱プロパルギル体を与えるのみであった。これは、プロパルギル部位がアレンへと異性化したものの、アレニルエーテルの環化反応が進行しなかったため、精製段階において加水分解したのと考えられた。本反応は、反応溶媒として THF 中で環化反応が進行せず、高沸点のアセトニトリルや DMF を用いた場合にはナフトフラン体が得られたため、アレニルエーテルとジエンとの分子内 Diels-Alder 反応には、加熱が必要であることが明らかとなった。またジエン部のビニル基を *s-cis* 配座が優勢となるよう、ビニル基の隣接位にジメチル基を導入した基質における環化反応を検討したところ、予

想通り、環化反応は室温でも進行した。ジエン部の置換基として用いたハロゲンとしては、塩素、臭素、沃素のいずれにおいても、反応は良好に進行し、ナフトフラン体を得ることができた。

本反応のエネルギー計算を DFT 法により行ったところ、先に報告のハロゲン化フランにおける Diels-Alder 反応と同様、[4+2]環化体のエンタルピーの低下が認められた。このことより、ジエン部の置換基としてハロゲンを導入した化合物における分子内環状付加反応において[4+2]型の反応が進行した理由として、環化体のエンタルピーの低下によるためと考えられた。またジエン部のビニル基の隣接位にジメチル基を導入した基質において、遷移状態および生成物のエンタルピーの低下が計算された。このエンタルピーの低下により、本基質については、反応が室温で進行したものと考えられた。

本研究により合成したナフト[1,8-*bc*]フラン環誘導体の抗腫瘍活性について検討したところ、弱いながらも抗腫瘍活性を示すこと、また同様に合成したナフトチオフェンに比して強い活性を有していることが明らかとなった。このことは、ナフトフラン環の不安定性による酵素阻害活性の概念と、一致するものであると考えられる。

(2) Calothrixin B 誘導体の HL-60 細胞に対する抗腫瘍活性の惹起

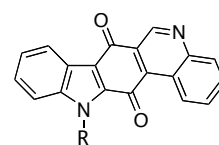
Noriyuki Hatae, Risa Satoh, Hitomi Chiba, Takahiro Osaki, Takashi Nishiyama, Minoru Ishikura, Takumi Abe, Satoshi Hibino, Tominari Choshi, Chiaki Okada, Eiko Toyota. *Med. Chem. Res. in press.*

Calothrix cyanobacteria の二次代謝物として単離された calothrixin 類は、その構造中に 5 環性の indolo[3,2-*j*]phenanthridine 構造を有する天然物であり、強力な抗マラリアおよび抗腫瘍活性が報告されている。ヒト子宮頸癌由来の HeLa 細胞を用いた結果では、非常に強力な抗腫瘍活性を示すことが知られている。現在までに数種の全合成ルートが確立されてきており、calothrixin 類の構造活性相関が検討されてきた。他の抗腫瘍活性キノン類に関する知見をもとに、カルバゾール-1,4-キノン部の還元能と抗腫瘍活性との相関性について解析されたが、両者に相関性は見いだされなかった。本研究課題において、calothrixin 類のインドール環の窒素原子上への置換基の導入と抗腫瘍活性との相関性について解析した。

マウス白血病細胞株の P388 細胞を用いた抗腫瘍活性の解析結果では、HeLa 細胞に対する calothrixin B の活性は強くないことが示されている (Bernard, P. H.; Chai, C. L. L.; Le Guen, M.; Smith, G. D.; Waring, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 82-85.)。そこで本天然物の構造活性相関の解析に先駆け、ヒト前

骨髄性白血病細胞株の HL-60 細胞に対する抗腫瘍活性について解析したところ、calothrixin B の 100 μ M 処理によっても、活性を示さなかった。なお抗腫瘍活性測定のための評価系は、種々の構造的および作用機序の多様性を持つ抗腫瘍活性化化合物を用いて確立した (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 4637-4640 (2013), *Heterocycles* **88**, 663-673 (2014), *Chem. Biol. Lett.* **1**, 40-43 (2014).)。HeLa 細胞のみではなく HCT-116 細胞においても calothrixin B は非常に強い抗腫瘍活性を示したことより、骨髄腫に対してのみ活性が消失することが示唆された。これらの背景を踏まえ、骨髄腫に対しても抗腫瘍活性を有する calothrixin B 誘導体の探索を行った。

Calothrixin B のインドール環の窒素原子上にアルキル基を導入しても、その活性は著しく減弱するのみであっ



た。N-MOM 化もしくは N-OMe 化された calothrixin B 誘導体は、ともに HL-60 細胞に対する強力な抗腫瘍活性を示した。化合物の各種物理化学的パラメーターと活性との相関性について解析したが、各パラメーターと活性との間に有意な相関性を見いだすことができなかった。

本解析により、骨髄腫に対して抗腫瘍活性を示さない calothrixin B から、同細胞へ活性を有する誘導体の創製に成功した。

(3) 5HT2A/C 受容体アゴニストの評価系の構築

セロトニン受容体は 5HT1~7 までの 7 種の受容体サブタイプに分類され、5HT2 は A~C の 3 つのサブタイプが報告されている。5HT2A は統合失調症に、また 5HT2C については抗肥満薬の標的分子として近年注目されてきている。しかし、受容体サブタイプ特異的な活性発現構造の解明は未だ不十分である。セロトニンのコア構造であるインドール環に着目し、本研究課題にて構築した含窒素多環縮環型複素環化合物ライブラリー (*Eur. J. Org. Chem.* 5018-5027 (2012), *Tetrahedron* **68**, 4274-4279 (2012), *Heterocycles* **86**, 505-513 (2012), *Heterocycles* **88**, 187-191 (2014), *Heterocycles* **88**, 297-308 (2014).) を用いて、5HT2A/C 受容体サブタイプに対するアゴニストの探索を行った。なお作用の解析にあたり、多検体を評価可能な、マイクロプレートリーダー法を開発した。本評価法により、5HT2C 受容体サブタイプに特異的に作用する化合物の探索に成功した。

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 10 件)

1. Noriyuki Hatae, Ichiro Suzuki, Tominari

- Choshi, Satoshi Hibino, Chiaki Okada, Eiko Toyota. Halogen effect on tandem [4+2] cycloaddition/aromatization sequence of allenyl 2-halo-3-vinylcyclohex-2-enyl ether. *Tetrahedron Lett.* in press. 査読有
2. Noriyuki Hatae, Risa Satoh, Hitomi Chiba, Takahiro Osaki, Takashi Nishiyama, Minoru Ishikura, Takumi Abe, Satoshi Hibino, Tominari Choshi, Chiaki Okada, Eiko Toyota. N-substituted calothrixin B derivatives inhibited the proliferation of HL-60 promyelocytic leukemia cells. *Med. Chem. Res.* in press. 査読有
3. Noriyuki Hatae, Satoe Yamauchi, Takafumi Saeki, Ichiro Suzuki, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Chiaki Okada, Minoru Hayashi, Yutaka Watanabe, Eiko Toyota. Effects of 1,3-di-O-substituted *myo*-inositol derivatives on the antiproliferation and caspase-3 activity of HCT-116 and HL-60 cells. *Chem Biol Lett.* **1**, 40-43 (2014). <http://pubs.iscience.in/journal/index.php/cbl/article/view/135> 査読有
4. Noriyuki Hatae, Tomoyuki Nagayama, Hiroyoshi Esaki, Eiko Kujime, Masabumi Minami, Minoru Ishikura, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Chiaki Okada, Eiko Kujime, Hideko Nagasawa, Tatsunori Iwamura. Synthesis of 4-arylpiperidin-4-ol derivatives of loperamide as agents with potent antiproliferative effects against HCT-116 and HL-60 cells. *Heterocycles* **88**, 663-673 (2014). DOI:10.3987/COM-13-S(S)20 査読有
5. Yuhki Kurata, Tominari Choshi, Yuhsuke Ishihara, Noriyuki Hatae, Takashi Nishiyama, Satoshi Hibino. Total synthesis of the benzo[*c*]phenanthridine alkaloids, terihanine and isoterihanine, and their antitumor activity. *Heterocycles* **88**, 297-308 (2014). DOI: 10.3987/COM-13-S(S)16 査読有
6. Takumi Abe, Toshiaki Ikeda, Tomoki Itoh, Noriyuki Hatae, Eiko Toyota, Minoru Ishikura. One-pot access to 3,3'-bisindolylmethanes through the intermolecular Pummerer reaction. *Heterocycles* **88**, 187-191 (2014). DOI: 10.3987/COM-13-S(S)31 査読有
7. Noriyuki Hatae, Jun Nakamura, Tetsuo Okujima, Minoru Ishikura, Takumi Abe, Satoshi Hibino, Tominari Choshi, Chiaki Okada, Hiroko Yamada, Hidemitsu Uno, Eiko Toyota. Effects of the orthoquinone moiety in 9,10-phenanthrenequinone on its ability induce apoptosis in HCT-116 and HL-60 cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **23**, 4637-4640 (2013). DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.06.015 査読有
8. Takumi Abe, Hiroyuki Komatsu, Toshiaki Ikeda, Noriyuki Hatae, Eiko Toyota, Minoru Ishikura. Short approach to bisindole alkaloid, Yuehchukene, using 2-indolylcyanocuprate. *Heterocycles* **86**, 505-513 (2012). DOI: 10.3987/COM-12-S(N)49 査読有
9. Takumi Abe, Toshiaki Ikeda, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, Noriyuki Hatae, Eiko Toyota, Reiko Yanada, Minoru Ishikura. Total synthesis of calothrixin A and B by Palladium-catalyzed tandem cyclization/cross-coupling reaction of indolylborate. *Eur. J. Org. Chem.* 5018-5027 (2012). DOI: 10.1002/ejoc.201200657 査読有
10. Kaori Hayashi, Tominari Choshi, Kyoko Chikaraishi, Aimi Oda, Rikako Yoshinaga, Noriyuki Hatae, Minoru Ishikura, Satoshi Hibino. A novel total synthesis of isocryptolepine based on a microwave-assisted tandem Curtius rearrangement and aza-electrocyclic reaction. *Tetrahedron* **68**, 4274-4279 (2012). DOI: 10.1016/j.tet.2012.03.055 査読有
- [学会発表] (計 15 件)
国際学会・海外学会 (6 件) :
1. Satoshi Hibino, Shinji Tagawa, Asuka Okamoto, Takashi Nishiyama, Shiroh Watanabe, Noriyuki Hatae, Tominari Choshi
First Total Syntheses of b-Carboline Alkaloids, Dichotomide I and Marinacarboline A-D
44th IUPAC World Chemistry Congress and 47th IUPAC General Assembly, 2013/8/8-8/16, Istanbul, Turkey
2. Tominari Choshi, Shinji Tagawa, Asuka Okamoto, Takashi Nishiyama, Shiroh Watanabe, Noriyuki Hatae, Minoru Ishikura, Satoshi Hibino
Enantioselective Total Synthesis of b-Carboline Alkaloids, (-)-Dichotomine A and (+)-Dichotomide II
44th IUPAC World Chemistry Congress and 47th IUPAC General Assembly, 2013/8/8-8/16, Istanbul, Turkey
3. Noriyuki Hatae, Takumi Abe, Toshiaki Ikeda, Satoshi Hibino, Tominari Choshi, Eiko Toyota, Minoru Ishikura
Concise Synthesis and Antitumor Activity of Calothrixins and their Analogs
Frontiers in Medicinal Chemistry 2013, 2013/6/23-6/26, San Francisco, CA, USA
4. Noriyuki Hatae, Keigo Yano, Hiroyoshi Esaki, Eiko Kujime, Minoru Ishikura, Eiko Toyota, Tominari Choshi, Satoshi Hibino, and Tatsunori Iwamura
Synthesis and antitumor activities of the N-(*o*-phenylalkyl)-4-arylpiperidin-4-ol derivatives
19th International Conference on Organic

Synthesis (19th ICOS), 2012/7/1-7/6, Melbourne, Australia

5. Takumi Abe, Toshiaki Ikeda, Noriyuki Hatae, Satoshi Hibino, and Minoru Ishikura

Concise Total Synthesis of Calothrixins A and B using Indolyborate

19th International Conference on Organic Synthesis (19th ICOS), 2012/7/1-7/6, Melbourne, Australia

6. Satoshi Hibino, Kaori Hayashi, Kyoko Chikaraishi, Aimi Oda, Rikako Yoshinaga, Noriyuki Hatae, and Tominari Choshi

A Novel Total Synthesis of Isocryptolepine Based on a Microwave-Assisted Tandem Curtius Rearrangement and Aza-Electrocyclic Reaction

19th International Conference on Organic Synthesis (19th ICOS), 2012/7/1-7/6, Melbourne, Australia

招待講演 (1件):

1. 波多江典之

オルトキノロン類の抗癌作用発現構造の探索による新規抗癌剤の創生

愛媛大学・松山大学連携事業報告会, 2012/5/22 愛媛

国内学会 (8件):

1. 波多江典之, 西山卓志, 町支臣成, 日比野俐, 阿部匠, 岡田知晃, 石倉稔, 豊田栄子

Calothrixin B 誘導体による HL-60 細胞への抗腫瘍活性の発現

日本薬学会第 134 年会, 2014/3 熊本

2. 波多江典之, 阿部匠, 西山卓志, 町支臣成, 日比野俐, 岡田知晃, 石倉稔, 豊田栄子

Calothrixin B 誘導体の合成による抗腫瘍活性の向上

第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2013/11 広島

3. 波多江典之, 久次米永子, 岡田知晃, 岩村樹憲, 豊田栄子

三環縮合型ナフト [1,8-bc] 複素環合成法の開発

第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013/11 福岡

4. 千葉瞳, 佐藤梨早, 波多江典之, 西山卓志, 町支臣成, 日比野俐, 阿部匠, 岡田知晃, 石倉稔, 豊田栄子

抗腫瘍活性 calothrixin B 誘導体の合成と抗腫瘍活性の解析

日本薬学会北海道支部第 140 回例会, 2013/5 北海道

5. 波多江典之, 倉田侑輝, 石原祐介, 西山

卓志, 久次米永子, 岡田知晃, 岩村樹憲, 町支臣成, 日比野俐, 豊田栄子

ベンゾフェナンスリジン型アルカロイド群における抗腫瘍活性の網羅的解析

日本薬学会第 133 年会, 2013/3 神奈川

6. 波多江典之, 中村純, 奥島鉄雄, 岡田知晃, 宇野英満, 豊田栄子

フェナンスレンキノロン類における抗腫瘍活性発現構造の解明

日本薬学会北海道支部第 139 回例会, 2012/12 北海道

7. 波多江典之, 山内智恵, 久次米永子, 岡田知晃, 岩村樹憲, 渡邊裕, 豊田栄子

myo-イノシトールの直接的修飾法の開発による抗腫瘍活性化合物の探索

第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012/11 東京

8. 波多江典之, 久次米永子, 岡田知晃, 岩村樹憲, 豊田栄子

分子内 Diels-Alder 反応を利用した三環性フラン環骨格の構築

第 42 回複素環化学討論会, 2012/10 京都

[その他]

ホームページ等

<http://www3.hoku-iryu-u.ac.jp/courses/1/007/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

波多江 典之 (HATAE, Noriyuki)

北海道医療大学・薬学部・准教授

研究者番号: 30449912

(2)研究分担者

日比野 俐 (HIBINO, Satoshi)

福山大学・薬学部・教授

研究者番号: 60112885

町支 臣成 (CHOSHI, Tominari)

福山大学・薬学部・教授

研究者番号: 10248297

石倉 稔 (ISHIKURA, Minoru)

北海道医療大学・薬学部・教授

研究者番号: 10146011