

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		分子の非対称化の高次制御を基軸とする生理活性物質の創製			
研究テーマ (欧文) AZ		Advanced Desymmetrization toward the Synthesis of Biologically Significant Compounds			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) アライ	名) タカヨシ	研究期間 B	2011 ~ 2012年
	漢字 CB	荒井	孝義	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	Arai	Takayoshi	研究機関名	千葉大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		千葉大学大学院理学研究科・教授			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>医薬等に役立つ生物活性物質の創製を目指す際、高度に官能基化された新規な分子の骨格構築はきわめて重要である。本研究課題では、多様な有機分子の骨格構築を効率的に達成する合成手法を、分子の非対象化の高次制御の確立をもって達成することを目指した。ここで、「非対象化の高次制御」とは、広く研究されているメソジオールの非対象エステル化等を、分子の多様性を向上する手法として一般化し、タンデム反応として融合することで、多数の不斉炭素を一挙に構築することをいう。本研究では、分子の非対象化を基盤として、抗がん物質である Nutlin-3 の目的化合物指向型不斉合成と、多様性指向型不斉合成による新規生物活性物質創出のためのライブラリー構築を行った。</p> <p>まず、研究計画に従い、メソジアミンから容易に合成できるイミダゾリンの非対象化による Nutlin-3 の触媒的不斉合成を行った。meso-ジフェニルエチレンジアミンから合成したイミダゾリンの非対象化を、研究室で独自に開発したイミダゾリン-アミノフェノール-ニッケル触媒やビス(イミダゾリジン)ピリジン-銅触媒を用いて検討した。当初計画したイソシアネートを用いることはできなかったが、ベンゾイル化もしくはニトロアルケンによるアルキル化によって非対称化を達成し、Nutlin-3 類縁化合物の合成手法を確立した。</p> <p>また、同一分子内の離れた位置に複数のニトロアルケン部位を有する基質に対し、多重なインドールの触媒的不斉 Friedel-Crafts 付加反応を行い、meso-trick の概念を取り入れることで、高不斉収率にてビスインドール化合物を得ることに成功し、多彩な構造を有する光学活性非対象ビスインドール化合物のライブラリー合成に活路を開いた(論文投稿、準備中)。これらの化合物からは、Wnt シグナリング阻害活性を示す抗がん剤開発に期待の持たれる新規光学活性非対象ビスインドール化合物を創出することができた。</p>					
キーワード FA	非対称化	不斉合成的不斉合成	生物活性物質	インドール	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

New methodology for construction of highly functionalized organic molecules is important in the development of biologically significant compounds. In the current study, diversity-oriented synthesis of such complex molecules is examined by an “advanced desymmetrization”, in which the conventional desymmetrization of *meso*-compounds is integrated in a tandem reaction for constructing multiple stereogenic centers. The “advanced desymmetrization” was applied to the catalytic asymmetric synthesis of a potent *anti*-cancer reagent of “Nutlin-3”, and was extensively utilized for the preparation of a library for exploring of the lead compounds for promoting the medicinal chemistry.

Toward the efficient synthesis of Nutlin-3, the desymmetrization of readily obtainable imidazoline, prepared from *meso*-diphenylethylenediamine, was examined. Although the isocyanate wasn't usable in the desymmetrization reaction, the asymmetric benzoylation and the alkylation using nitroalkenes were effectively promoted by the originally developed imidazoline-aminophenol-Ni catalyst and bis(imidazolidine)pyridine-Cu catalyst to provide the enantiomerically enriched Nutlin-3 relating compounds.

Furthermore, using a substrate having the plural nitroalkene functionalities in one molecule, dual Friedel-Crafts type reaction of indoles are smoothly catalyzed by our catalyst to give the highly optically active compound in *meso*-trick manner. Among the newly prepared optically active compounds, some unique desymmetrical bisindoles showed a Wnt-signaling inhibitory activity as a potent anti-cancer agent.