Dictyodendrin 類の多様性志向型全合成

松岡 純平[†]

Total Synthesis of Dictyodendrins

Junpei Matsuoka[†]*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University; 46–29
Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606–8501, Japan.*

(Received June 29, 2020)

In total and formal syntheses of dictyodendrins A, B, C, D, E and F, the key step involved the direct construction of the pyrrolo[2,3-*c*]carbazole core by the gold-catalyzed annulation of a conjugated diyne with a pyrrole to form three bonds and two aromatic rings. The subsequent introduction of substituents at the C1 (Suzuki-Miyaura coupling), C2 (acylation), N3 (alkylation) and C5 positions (Ullmann coupling) provided divergent access to dictyodendrins. Some dictyodendrin analogues exhibited inhibitory activities toward CDK2/CycA2 and GSK3.

Key words—dictyodendrin; gold catalysis; total synthesis; pyrrolocarbazole; cascade reaction

1. はじめに

天然有機化合物は様々な生物活性を有することから、創薬研究や生命現象の解析において重要な役割を担ってきた。また、これら天然物をリードとして誘導体を設計することで、本来の天然物より優れた生物活性化合物が取得されてきた。天然物誘導体の合成には、天然物の誘導化（半合成）と全合成が用いられる。天然物の誘導化は、天然物の入手容易性が高い場合に限られるだけでなく、合成展開における構造的な制約が大きい欠点を有するため、高度に官能基化された天然物の構造活性相関研究は十分に実施されていないことが多い。一方、1つ1つの誘導体を全合成するのは大きな労力が必要となる。そのため、複雑な構造を有する天然物の構造活性相関研究を効率的に行う戦略として、多様性志向型全合成が注目されている。この戦略は共通中間体に対して置換基を導入することにより、多様な天然物類縁

体を合成できる点で有用である。筆者らは、本戦略を dictyodendrin 類の全合成へと応用することを計画した。Dictyodendrin 類は、中心骨格であるピロロカルバゾール骨格に導入する置換基によって異なる生物活性を示すことが報告されているが、^{1,2)} これまでの全合成報告において、本中心骨格をテンプレートとした創薬展開は行われていない。これは、中心骨格の形成が合成終盤で行われていることに起因すると考えられる。^{3–15)} 本稿では、筆者らが行ってきた金触媒連続環化反応によるピロロカルバゾール骨格構築法の開発と、dictyodendrin 類の全合成及び生物活性評価について述べる。

2. Dictyodendrin 類の合成計画

Dictyodendrin A–E は、2003 年に伏谷らによって海綿 *Dictyodendrilla verongiformis* から単離されたインドールアルカロイドで、テロメラゼ阻害活性を有することが報告されている (Fig. 1).¹⁾ Dictyodendrin F–I は、2012 年に Capon らに海綿 *Ianthella* sp. より単離され、 β -site amyloid-cleaving enzyme 1 (BACE1) 阻害作用を有することから、アルツハイマー病治療薬のリード化合物として期待されている。²⁾

Dictyodendrin 類は、Fürstner らによって最初の全合成が報告された (Fig. 2). Fürstner らは、ピロールにインドールが連結した基質から、ピロロカ

京都大学大学院薬学研究科ケモゲノミクス・薬品有機製造学分野 (〒606–8501 京都市左京区吉田下阿達町 46–29)

現所属：[†]同志社女子大学薬学部医療薬学科創薬有機化学研究室 (〒610–0332 京都府京田辺市興戸南鈴立 97–1)

e-mail: jmatsuoka@dwc.doshisha.ac.jp

本総説は、2019 年度日本薬学会関西支部奨励賞（化学系薬学）の受賞を記念して記述したものである。

Fig. 1. Structures of Dictyodendrins A–I

Fig. 2. Two Main Synthetic Strategies for the Dictyodendrin Scaffold

ルバゾール骨格を構築し、dictyodendrin 類の全合成を達成している。その後の dictyodendrin 類の合成においても、適切な位置を官能基化したインドールを合成した後、合成終盤にベンゼン環やピロール環を構築することで、ピロロカルバゾールを形成する全合成が報告されている。一方で、ピロロカルバゾール骨格をテンプレートに、順次官能基化する合成経路は未開拓である。そこで筆者らは、ピロロカルバゾールに対して置換基を導入することにより、dictyodendrin 類の多様性指向型合成が可能になると考え、合成計画を立案した。

金触媒を用いたアルキン類の環化反応は、複素環化合物の合成に広く用いられている。特に、複数の

アルキンを有する化合物の連続環化反応は、1 工程で複雑な骨格を構築できる点で有用である。筆者が所属する研究室では、共役ジインに対して金触媒存在下ピロールを作用させることで、連続的ヒドロアリール化を経てインドール骨格を構築できることを報告している。¹⁶⁾ 今回筆者らは、本反応をアジドジ

松岡純平

岐阜県出身。2016 年名城大学薬学部卒業（森 裕二教授）。2020 年京都大学大学院薬学研究科博士課程修了（大野浩章教授）。2020 年 4 月より同志社女子大学薬学部特別任用助手を経て、同年 10 月より同大学特別任用助教（山本康友准教授）。専門は、有機合成化学。

This Work: Gold(I)-Catalyzed Annulation of Azido-Diyne and Pyrrole

Scheme 1. Our Strategy for the Construction of the Pyrrolo[2,3-*c*]carbazole Core Structure

インに展開すれば、ピロロカルバゾール骨格を一挙に構築できるのではないかと考えた (Scheme 1)。すなわち、共役ジイン **10** のアジドフェニル基側のアルキンが金触媒により活性化されることで、アジド基の求核攻撃と窒素の脱離により金カルベノイド **A** が生成する。続いて、ピロール 3 位のアリール化とピロール 2 位のヒドロアリール化が連続的に進行することで、ピロロカルバゾール骨格を有する **12** が一挙に得られるものと期待した。一方で、最初のアリール化がピロールの 2 位で進行すると構造異性体 **13** が生成するため、アリール化の位置選択性を制御することが本戦略の鍵となる。

Dictyodendrin 類の逆合成解析を Scheme 2 に示す。Dictyodendrin A (**1**) は、徳山らの報告に従って硫酸エステルを導入とメチル基の除去により、**14** から合成する。メチルエステル **14** は、メトキシ体 **16** の C2 位へのアシル基の導入によって構築する。Dictyodendrin C (**3**), D (**4**), 及び F (**5**) は、メトキシ体 **16** から脱保護と硫酸エステルの形成により導くものとし、メトキシ体 **16** は **17** の臭素化とそれに続くウルマンカップリングによって得られると予想した。ピロロカルバゾール **17** は、C1 及び N3 位での **12** の官能基化によって合成する。また、dictyodendrin B (**2**) 及び E (**7**) の既知の合成中間体であるケトン **15** は、**17** に対する臭素化、リチオ化、及び C2 位でのアニスアルデヒドへの付加により得ることを計画した。ピロロカルバゾール骨格は

電子豊富な環であり、官能基を導入するごとに反応性も変化することが予想されるため、官能基化する順番も重要な検討となる。ピロロカルバゾール **12** は、共役ジイン **10** とピロール **11** との金触媒連続環化反応により得ることとし、**10** は末端アルキン **18** とブロモアルキン **19** の Cadiot-Chodkiewicz カップリング反応によって合成することとした。^{17,18)}

3. 金触媒環化反応によるピロロ [2,3-*c*] カルバゾール骨格構築反応の開発

共役ジイン **10** の合成経路を Scheme 3 に示す。市販のフルオロニトロベンゼン (**20**) を、既知の報告に従い 4 工程で **21** へと変換した。⁷⁾ 得られた **21** と TMS アセチレンの菌頭カップリングと脱保護により末端アルキン **18** を得た。次に、末端アルキン **18** とブロモアルキン **19** とのクロスカップリングの検討を行った。この際、ホモダイマー体の生成により収率の低下がみられたが、低温下においてブロモアルキン **19** を滴下することで、目的のカップリング反応が良好に進行した。得られた共役ジイン **23** を、アジド化¹⁹⁾を含む 2 工程でアジドアルキン **10b** へと変換した。同様の経路でその他の共役ジイン (**10c**, **10d**) も合成した。

続いて、ピロロカルバゾール骨格合成の検討を行った (Table 1)。ヨードアニリンから数工程で合成可能なモデル基質 **10a** と 5 当量のピロール **11a** に対して、BrettPhosAu (MeCN) SbF₆ をジクロロエタン中 80°C で 6 時間反応させることで、目的のピロ

Scheme 2. Retrosynthetic Analysis of Dictyodendrins

ロカルバザール **12** と構造異性体 **13** の混合物が 68% 収率で得られた (**12** : **13** = 25 : 75; Entry 1). 目的の **12** を選択性よく得ることを目的として、ベンジル基、トシル基、及び Boc 基で保護したピロールを用いて種々検討した結果、*N*-Boc ピロール **11d** を用いた際に **12ad** の生成が優先することを見出した (**12ad** : **13ad** = 95 : 5; Entry 4). 引き続き、dictyodendrin 類の全合成に必要な酸素官能基を有する共役ジイン **10b-d** を用いて検討を行ったところ、*tert*-ブチルエーテル体 **10b** が最も選択性よく目的物を与えた (**12bd** : **13bd** = 84 : 16; Entry 5). 以上の検討より、dictyodendrin 類の基本骨格を一挙に構築することに成功した.

4. Dictyodendrin C, D, F の合成

得られたピロロカルバザール **12bd** (Entry 5) を

用いて、C2 位と C5 位が酸化された骨格を有する dictyodendrin C, D 及び F の全合成を検討した. はじめに、**12bd** の C1 位での直接的 C-H アリール化を試みたが、原料回収のみで目的物は得られなかった. 次に、**12bd** のピロール環の反応性を高めるために、Boc 基を除去して **25** に変換した (Scheme 4). パラジウム触媒を用いた **25** の C-H アリール化反応は進行しなかったが、*N*-ブロモスクシンイミドによる C1 位臭素化は効率的に進行し、目的の臭化物 **26** が得られた. 続く **26** とボロン酸 **27** の鈴木-宮浦カップリングにより、C1 アリール化物 **28** を得た. 残念ながら、窒素上へのアルキル化剤 **29a** の導入は、望みの化合物 **17a** がわずかに生じたのみで、大半が複雑な混合物を与えるのみであった.

C1 位のアリール化に続く窒素上へのアルキル基

Scheme 3. Synthesis of Azido-diynes **10b–d**Table 1. Gold-catalyzed Pyrrolo [2,3-*c*]carbazole Synthesis^a

Entry	Diyne	R ¹	R ²	Pyrrole	R ³	12 + 13 (%) ^b	12 : 13 ^c
1	10a	H	H	11a	H	68	25 : 75 (aa)
2	10a	H	H	11b	Bn	62	18 : 82 (ab)
3	10a	H	H	11c	Ts	34	58 : 42 (ac)
4	10a	H	H	11d	Boc	66	95 : 5 (ad)
5	10b	<i>Or</i> -Bu	OMe	11d	Boc	79	84 : 16 (bd)
6	10c	OMs	OMe	11d	Boc	83	75 : 25 (cd)
7	10d	OBn	OMe	11d	Boc	68	81 : 19 (dd)

^a Reaction conditions: **10** (1 eq), **11** (5 eq), BrettPhosAu (MeCN)SbF₆ (5 mol%), 1,2-dichloroethane, 80 °C. ^b Combined isolated yields. ^c Determined by ¹H NMR.

の導入が低収率に終わったため、置換基導入の順序の最適化を行った。種々検討を行ったところ、C1位の臭素化とN3位のアルキル化をワンポットで行うことで臭化物 **30** が良好な収率で得られることを見出した。この際に、少量の H₂O を反応系中に

加えることで、選択的に N3 位にアルキル化できることも明らかにした。続く鈴木-宮浦カップリングにより、**17a** を合成した。

続いて C5 位への酸素官能基の導入を検討した (Scheme 5)。直接的な C-H ホウ素化やリチオ化の

Scheme 4. C1-Arylation and N3-alkylation of Pyrrolo[2,3-*c*]carbazole **12bd**

Scheme 5. Formal and Total Syntheses of Dictyodendrins C and F

条件では目的物は得られなかったが、NBSを用いてC2位とC5位を臭素化した後、位置選択的脱臭素化²⁰⁾とウルマンカップリングを行うことで、**16a**を得ることに成功した。メトキシ体**16a**は、徳山らによって報告されている dictyodendrins C (**3**) の前駆体であるため、ここで dictyodendrins C の形式全合成を達成したことになる。⁸⁾ さらに**16a**の脱メチル化と、空気酸化を行うことで dictyodendrins F (**5**) の全合成を達成した。同様の戦略に基づき、dictyodendrins D (**4**) の合成を行った (Scheme 6)。Dictyodendrins D はピロール窒素のアルキル基上に硫酸エステルを有するため、アルキル基の導入にはベンジル基で保護されたアルキル化剤**29b**を用いた。すなわち、ピロロカルバゾール**25**をC1位の

臭素化、**29b**の窒素上への導入、鈴木-宮浦カップリング反応により**17b**へと変換した。続くC5位へのメトキシ基の導入により、既知の前駆体**16b**へと導き、dictyodendrins D の形式全合成を達成した。⁸⁾

5. Dictyodendrins A, B, E の合成

引き続き、dictyodendrins B と E の合成に着手した (Scheme 7)。中間体**17a**に対して1当量のNBSを反応させることで、中程度の収率でモノプロモ体**31**を得た。その後、*n*-BuLiによりC2位をリチオ化し、アニスアルデヒドでトラップすることで側鎖を導入した。続いて、C5位のプロモ化とTPAP酸化によりケトン体**34**へと導き、ついでメトキシ化を行うことで収率よく既知中間体**15a**とした。中間

Scheme 6. Formal Total Synthesis of Dictyodendrin D

Scheme 7. Formal and Total Syntheses of Dictyodendrins B and E

体 **15a** は徳山らにより報告された dictyodendrin E (**5**) 合成中間体である。⁸⁾ その後、4工程の変換により脱保護と硫酸エステル形成を行い、dictyodendrin B (**2**) の全合成を達成した。

次に、C2 位に 4-ヒドロキシフェニルアセテート基を有する dictyodendrin A の合成を行った (Scheme 8)。まず、メトキシ体 **16a** を塩化オキサリルとメタノールで処理することで、C2 位に選択的にケトエステル基が導入された **35** を得た。グリニャール試薬を用いて **35** に対してアニシル基を導入すると、目的物とメチルエステル基が反応した副生成物の混合物が生成し、Pd(OH)₂/C 還元後の

14a の収率は 9% に留まった。メチルエステル由来する副反応を防ぐため、**35** に対し *t*-BuOLi を反応させることで *t*-ブチルエステル **36** へと誘導した。*t*-ブチルエステル **36** をグリニャール試薬で処理すると、期待通り良好な収率でヒドロキシエステル **37** へと変換された。しかしながら、**37** からメチルエステル **14a** への変換を検討したが、望みの **14a** は得られなかった。最終的に、**35** を加水分解してカルボン酸とすることでこの問題を解決した。すなわち、メチルエステル **35** 由来のカルボン酸とグリニャール試薬を反応させることで、目的の付加体 **38** を得た。その後、TMS ジアゾメタンによるエス

Scheme 8. Formal Total Synthesis of Dictyodendrin A

Scheme 9. Summary of Our Dictyodendrin Synthesis

テル化と $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 還元により, dictyodendrin A の前駆体であるエステル **14a** の合成を達成した。

上記の筆者らが開発した dictyodendrin 類の全合成経路を Scheme 9 にまとめた。本戦略は、金触媒連続環化反応とそれに続く脱保護により得られるピロロカルバゾール **25** を dictyodendrin 類の共通中間体としている。本中間体に対して順次官能基を導入することで, dictyodendrin A-F への誘導化を達成し、多様性指向型全合成法の開発に成功した。

6. Dictyodendrin 誘導体の生物活性評価

合成した dictyodendrin とその合成中間体の生物活性を評価した。これまでに, dictyodendrin F は

ヒト大腸がん細胞 HCT116 に対して増殖阻害活性を示すことが報告されている ($\text{IC}_{50} = 27.0 \mu\text{M}$)¹³⁾。そこで、新たに合成した dictyodendrin 類縁体の HCT116 に対しての細胞毒性を MTS アッセイを用いて評価した (Fig. 3)。合成したピロロカルバゾール誘導体の中で、C2 位と C3 位に置換基を持たない非天然型の位置異性体であるピロロ [3,2-*c*] カルバゾール誘導体 **13cd** が HCT116 細胞に対して最も高い活性を示した。天然物型のピロロ [2,3-*c*] カルバゾール誘導体の中では、C1 と C2 の位置に置換基を持たない **12bd** と **25** が, dictyodendrin F と同等または高い細胞毒性を示した。一方で、置換

Fig. 3. Cytotoxicity of Dictyodendrin Derivatives
 % Values of cell viability at 30 μM are shown.

基を有する **15a**, **16a**, **17a** と **31–33** では, 30 μM において細胞毒性がほとんど観察されなかった。

縮環カルバゾールは, キナーゼ阻害剤のリード化合物として有用であることが知られている。例えば, ピロロ [3,4-*c*] カルバゾール骨格を含む PD407824 (Fig. 4) は, プロテインキナーゼを強力に阻害することが報告されている。^{21,22)} そこで, ピロロ [2,3-*c*] カルバゾールとピロロ [3,2-*c*] カルバゾールのキナーゼ阻害剤としてのテンプレートとしての潜在特性を評価した。32 種類のプロテインキナーゼに対して, 10 μM で置換基を有さない **39** と **40** のスクリーニングを実施した。Figure 4 に

Fig. 4. Inhibition of CDK2/CycA2 and GSK3 β

示すように, これらの化合物が CDK2/CycA2 [IC₅₀: 0.78 μM (**39**), 2.6 μM (**40**)] と GSK3 β [IC₅₀: 3.1 μM (**39**), 1.8 μM (**40**)] に対して阻害活性を有することを見出した。いくつかの CDK2 阻害剤はコアタンパク質核小体形成を阻害する作用が報告されているため, 引き続きフラビウイルスコアタンパク質の核小体局在に対する dictyodendrin 誘導体の阻害活性を評価した。²³⁾ しかしながら, 合成したピロロカルバゾール類から, 既知の CDK2/9 阻害剤と同等までの活性を有する化合物は見い出せなかった。以上のように, 筆者らは, ピロロ [2,3-*c*] と [3,2-*c*] カルバゾール骨格がキナーゼ阻害剤の有望なテンプレートとして利用可能であることを示した。²⁴⁾

7. おわりに

筆者らは, dictyodendrin A–F の多様性志向型合成法を開発した。本戦略は, 共役ジインとピロール誘導体の金触媒連続環化反応によるピロロ [2,3-*c*] カルバゾールの構築と, ピロロカルバゾール **25** の C1 位アリール化, C2 位アシル化, N3 位アルキル化, C5 位酸化により dictyodendrin 類の合成を可能にした。さらに得られたピロロカルバゾール **39** 及び **40** が, CDK2/CycA2 及び GSK3 β に対する阻害活性を示すことを明らかにした。本戦略が, 今後の dictyodendrin 誘導体を含むピロロカルバゾール型化合物類の創薬展開に貢献することを期待する。

謝辞 本研究を行うにあたり, 御指導と御支援を賜りました京都大学薬学研究科・大野浩章教授に厚くお礼申し上げます。本研究を進めるにあたり,

有益な御指導と御助言を頂きました京都大学薬学研究科・大石真也准教授（現 京都薬科大学薬学研究科・教授）、並びに井貫晋輔助教に心より感謝いたします。本研究の推進に多大な御協力を頂きました松田優佳修士及び川田惟樹修士に深く感謝いたします。フラビウイルスコアタンパク質核小体形成阻害作用を評価して下さった医薬基盤研究所、岡 正啓先生、宮本洋一先生、大谷真弓研究員に御礼申し上げます。本研究は科学研究費補助金（JSPS）から支援を受けて実施したものであり、ここに御礼申し上げます。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Warabi K., Matsunaga S., Van Soest R. W. M., Fusetani N., *J. Org. Chem.*, **68**, 2765–2770 (2003).
- 2) Zhang H., Conte M. M., Khalil Z., Huang X. C., Capon R. J., *RSC Adv.*, **2**, 4209–4214 (2012).
- 3) Fürstner A., Domostoj M. M., Scheiper B., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 11620–11621 (2005).
- 4) Fürstner A., Domostoj M. M., Scheiper B., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8087–8094 (2006).
- 5) Hirao S., Sugiyama Y., Iwao M., Ishibashi F., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 1764–1772 (2009).
- 6) Hirao S., Yoshinaga Y., Iwao M., Ishibashi F., *Tetrahedron Lett.*, **51**, 533–536 (2010).
- 7) Okano K., Fujiwara H., Noji T., Fukuyama T., Tokuyama H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 5925–5929 (2010).
- 8) Tokuyama H., Okano K., Fujiwara H., Noji T., Fukuyama T., *Chem. Asian J.*, **6**, 560–572 (2011).
- 9) Liang J., Hu W., Tao P., Jia Y., *J. Org. Chem.*, **78**, 5810–5815 (2013).
- 10) Tao P., Liang J., Jia Y., *Eur. J. Org. Chem.*, 5735–5748 (2014).
- 11) Pitts A. K., O'Hara F., Snell R. H., Gaunt M. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 5451–5455 (2015).
- 12) Yamaguchi A. D., Chepiga K. M., Yamaguchi J., Itami K., Davies H. M. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 644–647 (2015).
- 13) Zhang W., Ready J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 10684–10692 (2016).
- 14) Banne S., Prabhakar Reddy D., Li W., Wang C., Guo J., He Y., *Org. Lett.*, **19**, 4996–4999 (2017).
- 15) Zhang W., Ready J. M., *Nat. Prod. Rep.*, **34**, 1010–1034 (2017).
- 16) Matsuda Y., Naoe S., Oishi S., Fujii N., Ohno H., *Chem. Eur. J.*, **21**, 1463–1467 (2015).
- 17) Kawada Y., Ohmura S., Kobayashi M., Nojo W., Kondo M., Matsuda Y., Matsuoka J., Inuki S., Oishi S., Wang C., Saito T., Uchiyama M., Suzuki T., Ohno H., *Chem. Sci.*, **9**, 8416–8425 (2018).
- 18) Matsuoka J., Matsuda Y., Kawada Y., Oishi S., Ohno H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **56**, 7444–7448 (2017).
- 19) Barral K., Moorhouse A. D., Moses J. E., *Org. Lett.*, **9**, 1809–1811 (2007).
- 20) Chelucci G., Baldino S., Ruiu A., *J. Org. Chem.*, **77**, 9921–9925 (2012).
- 21) Squire C., Dickson J. M., Ivanovic I., Baker E. N., *Structure*, **13**, 541–550 (2005).
- 22) Palmer B. D., Thompson A. M., Booth R. J., Dobrusin E. M., Kraker A. J., Lee, H. H., Lunney E. A., Mitchell L. H., Ortwine D. F., Smaill J. B., Swan L. M., Denny W. A., *J. Med. Chem.*, **49**, 4896–4911 (2006).
- 23) Tokunaga M., Miyamoto Y., Suzuki T., Otani M., Inuki S., Esaki T., Nagao C., Mizuguchi K., Ohno H., Yoneda Y., Okamoto T., Oka M., Matsuura Y., *Virology*, **541**, 41–51 (2020).
- 24) Matsuoka J., Inuki S., Matsuda Y., Miyamoto Y., Otani M., Oka M., Oishi S., Ohno H., *Chem. Eur. J.*, **26**, 11150–11157 (2020).