

テロメラゼ阻害活性を有する海洋天然物

ディクティオデンドリン類の合成研究

長崎大学大学院生産科学研究科海洋生産科学 平尾翔太郎

ガンは日本人の死因第一位の病症であり、死亡率は生活習慣の変化により年々増加を続けており、この疾病克服のために日々新薬の開発研究が行われている。近年、ホヤやカイメン等の海洋生物から陸上生物由来のものには見られない強い生理活性と新規な化学構造を持つ物質が続々と見いだされており、創薬リードとして注目されている。

2003年、伏谷・松永らのグループは、天草諸島近海産のカイメン *Dictyodendrilla verogiformis* からガン細胞の無限増殖を可能にする酵素であるテロメラゼの阻害活性を有するアルカロイドである、ディクティオデンドリン(dictyodendrin) A~E を単離した。テロメラゼは一部の細胞を除き正常細胞には存在しないので、テロメラゼの阻害剤は、ガン細胞のみに特異的に作用する副作用が少ない抗がん剤のリード化合物として有望である。しかしながら、天然から得られる量には限りがあるので、より詳細な生理活性の検討のためには化学合成によるサンプルの供給が必要である。そこで、ディクティオデンドリン類の効率的な新規合成法を開発することを目的とした (第一章)。

第二章では、ディクティオデンドリン類の合成戦略について述べた。合成のキーポイントは、①高度に官能化されたピロール環の構築、及び②四環性のピロロ[2,3-*c*]カルバゾール骨格の構築の2点であると考えた。①3,4-ジアリールピロール骨格は、岩尾等によるラメラリン等のピロールアルカロイド合成法に準じ、Hinsberg型縮合による3,4-ジヒドロキシピロールの構築とこのもののビストリフレートに対する連続的な Suzuki-Miyaura 交差カップリング反応により達成できると考えた。また、②ピロロカルバゾール骨格は、ピロール環2,5位にベンゾイル基を、インドール部位2位にホルミル基を導入しケト-アルデヒドとした後、分子内で還元的カップリング反応を行うことにより構築可能と考えた。

第三章では、合成戦略を基に行ったディクティオデンドリンの基本骨格化合物の合成について述べた。O-イソプロピルチラミンをブロモ酢酸メチルでジアルキル化することにより得られるイミノ二酢酸エステルとシュウ酸ジメチルとの Hinsberg 型反応により 3,4-ジヒドロキシピロールを合成し、このもののビストリフレートに対し、Suzuki-Miyaura 交差カ

カップリング条件下、4-イソプロポキシフェニルボロン酸、次いで Bartoli 法を介して調製した 7-アルコキシインドール-3-ボロン酸エステルを段階的に作用させ、鍵中間体である 3-アリール-4-インドイルピロール-2,5-ジカルボン酸エステルを得た。次いで、2,5 位のエステル部位を活性エステル経由でベンゾイル基へと変換した。インドール 2 位のホルミル化による還元的カップリング反応の前駆体であるケト - アルデヒドへの変換は困難であったので、インドール 2 位へラジカル反応によりシアノメチル基を導入し、分子内アルドール縮合を行うことによりピロロカルバゾール環構築を行うことにした。この方法により、ディクテオデンドリンの基本骨格化合物の合成に成功した。しかしながら、このものからディクテオデンドリン B までの変換にはさらに 8 工程を要すること、及びシアノメチル化の収率が悪いことにより本法による合成は中止し、より効率的な合成法を検討した。

第四章では、先の合成法の改良によるディクテオデンドリン B の全合成について述べた。あらかじめ 2 位にホルミル基等価基であるヒドロキシメチル基を導入した 7-アルコキシインドール-3-ボロン酸エステルを Reissert 法により調製し、3-アリール-4-ヒドロキシピロールトリフレートと、Suzuki-Miyaura 交差カップリング反応を行い、3-アリール-4-インドイルピロール-2,5-ジカルボン酸エステルを合成した。ピロール 2 位と 5 位に活性エステル経由で 2 つのベンゾイル基を導入し、インドール 2 位のヒドロキシメチル基をアルデヒドへと酸化し、ケト - アルデヒドとした。このもののヨウ化サマリウム (II) を用いた還元的カップリング及び脱水反応により四環性の 5-ヒドロキシピロロカルバゾール骨格を構築した。最後に保護基の着脱、硫酸エステル化、保護基の除去を行い、ディクテオデンドリン B の全合成を完了した。

以上の合成経路により、ディクテオデンドリン B を *O*-メチルチラミンから始め、16 工程総収率 6% で得た。今回確立した合成法を応用することにより、他のディクテオデンドリン類及びそれらの誘導体の合成が容易に行えると考えられ、ディクテオデンドリンをリード化合物とした新規抗ガン剤の開発研究の足がかりとなることが期待できる。