

平成21年 4月 24日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19580238  
 研究課題名（和文） 海洋産アルカロイドをモデルとしたテロメラゼ阻害分子の設計と合成  
 研究課題名（英文） Design and synthesis of telomerase inhibitors based on marine alkaloides  
 研究代表者  
 石橋 郁人（ISHIBASHI FUMITO）  
 長崎大学・大学院生産科学研究科・教授  
 研究者番号：10192486

研究成果の概要：2,3-ジヒドロキシピロールトリフレートへの段階的な鈴木-宮浦交差カップリング反応を鍵反応として用いる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基本骨格構築法を開発した。また、テロメラゼ阻害活性が期待できる硫酸エステル型のポリシトン誘導体の合成を行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,100,000円	630,000円	2,730,000円
20年度	1,200,000円	360,000円	1,560,000円
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000円	990,000円	4,290,000円

研究分野：農学

科研費の分科・細目：水産学・水産化学

キーワード：生理活性・海洋天然物・テロメラゼ阻害活性・ピロールアルカロイド・合成

## 1. 研究開始当初の背景

## (1) ディクティオデンドリン（テロメラゼ阻害活性）

ガン細胞の無限増殖を可能にする酵素テロメラゼに対する阻害剤は、ガン細胞のみに特異的に作用する副作用が少ない抗ガン剤のリード化合物として有望であり、国内外で活発に開発研究が行われている。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 verongiformis* から、海洋生物由来のものとしては初めてのテロメラゼ阻害活性物質、ディクティオデンドリン(dictyodendrin) A～E（それぞれ、構造式1～5）の単離に成功した(K. Warabi et al., *J. Org. Chem.*, **68**, 2765-2770 (2003))。

ディクティオデンドリンA～Eのテロメラゼ阻害活性は強力で、いずれも、50 µg/mL濃度で完全にテロメラゼ活性を阻害する。一方、10位の硫酸エステル基を失った化合物6は阻害活性を示さず、硫酸エステル基の存在が活性発現に必須であることが同時に報告されている (Fig. 1)。

## (2) ラメラリン（トポイソメラーゼ I 阻害活性、HIV インテグラーゼ阻害活性）

ホヤやカイメン等の海洋生物からは、ディクティオデンドリンと同様、L-DOPA/チロシンから生合成されるラメラリン(7, 8)、ニンガリン(9)、ブルブロン(10)、ポリシトン(11)等のピロール型のアルカロイドが数多く単離されており、ガン細胞に対する細胞毒性、

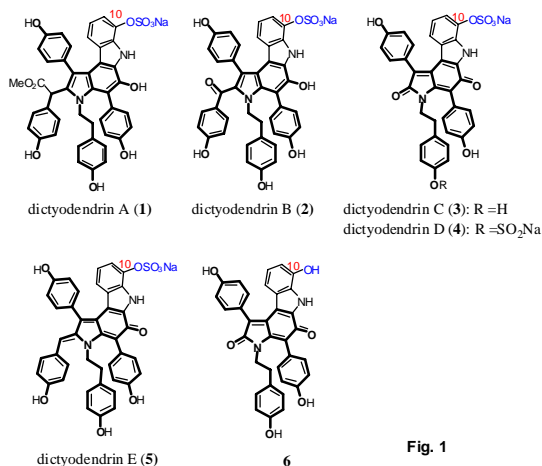


Fig. 1

多剤耐性(MDR)克服活性、抗エイズウイルス活性等の重要な生理活性を持つことが知られている[(Fig. 2) ディクティオデンドリンとの構造的な共通部分を太線で示している]。

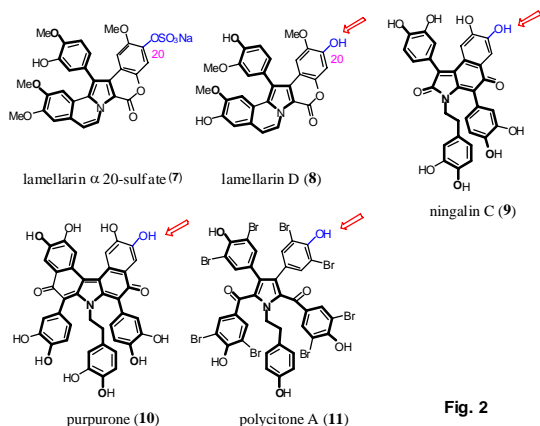


Fig. 2

興味深いことに、ラメラリンD(8)の様に、ディクティオデンドリンの C-10 位に相当する位置(ラメラリンでは C-20 位)に水酸基を配したラメラリン類は、トポイソメラーゼ I 阻害に基づく高い細胞毒性を有するが、この水酸基が硫酸エステル化を受けたラメラリン $\alpha$  20-サルフェート(7)には、HIV インテグラーゼ阻害に基づく抗エイズウイルス活性が発現し、その一方で細胞毒性が消失する。

申請者らは、ラメラリン D と H の初めての全合成(F. Ishibashi et al., *Tetrahedron*, **53**, 5951-5962 (1997))から始め、構造活性相関研究(F. Ishibashi et al., *J. Nat. Prod.* **65**, 500-504 (2002))さらには改良合成法の開発(N. Fujikawa et al., *Tetrahedron*, **62**, 594-604 (2006))と本法を利用したラメラリン $\alpha$  20-サルフェートの全合成(T. Yamaguchi et al., *Tetrahedron Lett.*, **47**, 3755-3757 (2006))等、ラメラリンを中心に海洋産ピロールアルカロイドに関する研究を行ってきた。近年、仏 INSERM の Bailly 博士とのラメラリンのトポイソメラーゼ I 阻害作用の分子

機構に関する共同研究が実現し、本酵素阻害は、ラメラリンが二本鎖 DNA のメジャーグループ側からインターカレートし、20 位の水酸基と酵素の Glu356 残基とが水素結合により強固に結合した DNA-ラメラリン-トポイソメラーゼ複合体を形成するために起こることを明らかにした(E. Marco et al., *J. Med. Chem.*, **48**, 3796- 3807 (2005))。

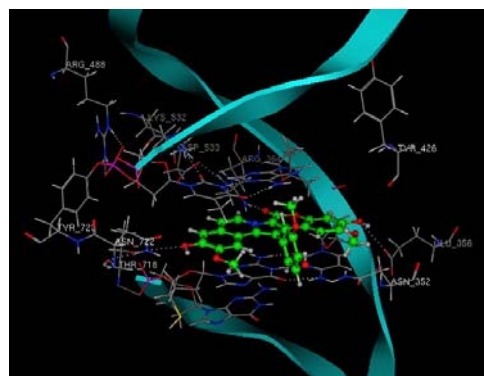


Fig. 3 ラメラリン D-トポイソメラーゼ-DNA 複合体モデル

## 2. 研究の目的

ディクティオデンドリンのテロメラーゼ阻害作用機構は明らかにされていないが、ラメラリンに類似した高度に共役した平面状の多環構造を持つことから考えると、テロメアのクアドラプレックスにインターカレートし、酵素作用を阻害するものと考えられる。海洋からは、ラメラリンの他にもニンガリン(9)、プルプロン(10)、ポリシトン(11)等のピロールアルカロイドが単離されているが、これらはいずれもディクティオデンドリン同様にポリアロマトニック構造を有しており、潜在的にインターカレーション能力を有している。ディクティオデンドリンは 10 位に硫酸エステル基を有しているが、脱硫酸化した化合物はテロメラーゼ阻害活性を失う。また、ラメラリン $\alpha$  20-サルフェートは、インテグラーゼ阻害活性を有しているが、ここでもまた硫酸エステル基の喪失は活性の喪失を伴う。このように、ピロールアルカロイドの硫酸エステル基は生理活性発現に必須であることが明らかである。ニンガリン、プルプロン、及びポリシトン類に関しては、硫酸化された天然物は単離されてはいないが、ディクティオデンドリンの 10 位の硫酸エステル基に相当する空間的な位置に水酸基を有しており (Fig 2 矢印⇒)、この水酸基を硫酸エステル化することによりテロメラーゼ活性の発現が期待できる。

以上のような理由により、ニンガリン(9)、プルプロン(10)、ポリシトン(11)等のピロールアルカロイドの硫酸エステル体を合成し、そのテロメラーゼ阻害活性及びガン細胞に対する細胞毒性を調べ、構造活性相関に

る基礎的知見を得ることを目的とした。

具体的には以下の課題を目的とする。

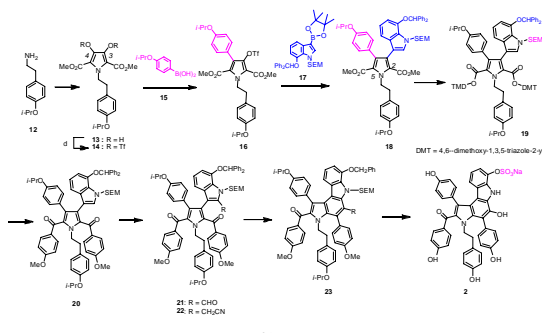
(1) まずは、親化合物であるディクテオデンドリンAの全合成を行い、新規合成ルートを開発すると共に、詳細な生理活性を調べるためのサンプルを供給する。

(2) 親化合物の構造を変化させた誘導体、並びに構造類似の天然物（ポリシトン、ブルブロン、ニンガリン）の硫酸エステル等の、ディクテオデンドリンのアナログの合成を行う。

(3) 合成した関連化合物のテロメアーゼ阻害活性、各種ガン細胞に対する増殖阻害活性等の生理活性を評価し、新規候補物質のデザインの基準となる構造活性相関に関する基礎データを蓄積する。

### 3. 研究の方法

まずは、テロメラーゼ阻害活性分子のリード化合物として選んだディクテオデンドリン B (2) の合成を検討する。本合成には、申請者らがラメラリンα 20-サルフェートの合成等を通して培ってきた3,4位二置換ピロールアルカロイド合成法を応用する (Scheme 1)。



チラミン(12)から出発し、Hinsberg 型の縮合反応によりピロール環を構築し (化合物 14)、これの 3,4-ビストリフレート(14)に 4-イソプロポキシフェニル(15)およびインドール(17)の 2 種類のボロン酸 (エステル) を鈴木-宮浦クロスカップリング条件下順次作用させ、ピロール環 3 位と 4 位に 2 種類の異なる芳香族置換基を導入し、鍵中間体 18 とする。ピロール環 2 位と 5 位の官能化は以下の様に行う。まず、2,5 位のエステル部位に活性エステル 19 経由で 4-メトキシフェニル基を導入し、ジケトン 20 へと変換する。C 環部分は、ケトアルデヒド 21 の還元的カップリング反応により直接形成するか、あるいは、シアノメチル誘導体 22 の分子内アルドール型縮合により 24 とした後、シアノ基を水酸基へと変換することにより構築する。最後に、TCE-sulfonate 法によるインドール環水酸基の硫酸化、およびフェノール性水酸基およびインドール窒素の保護基の除去によりディクテオデンドリン B(2)の合成を完

結する。

その後、同一の鍵中間体 20 からディクテオデンドリンAおよびEへの変換を検討する。

さらに、構造と活性の関係に関する基礎的知見を得るため、硫酸化ニンガリン、硫酸化ポリシトン、硫酸化ブルブロン等のディクテオデンドリン類縁化合物の合成を行うが、この際も、ディクテオデンドリン B の合成と同様の基本戦略を用いる。

### 4. 研究成果

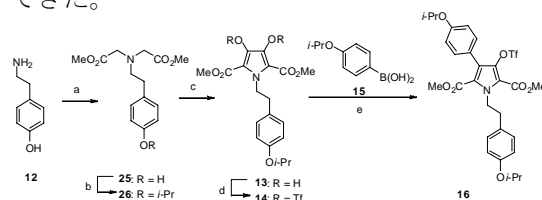
#### (1) ディクテオデンドリンの全合成

上述の合成計画に準じ、ディクテオデンドリン B の合成を開始した。まずは、合施肥の鍵中間体となる化合物 18 までの合成を検討した。

##### ① ピロールトリフレート 16 の合成

ピロール側シントン 16 は、筆者等のラメラリン D, N 及び L の合成に用いた方法に準じて調製した (Scheme 2)。

チラミン 12 から始め、2 等量のブロモ酢酸エチルで *N,N*-ジアルキル化し 25 とし、フェノール性水酸基をイソプロピル基で保護しイミノ二酢酸エステル 26 を得た。次いでこのものを水素化ナトリウム存在下シュウ酸ジメチルと縮合させることにより 3,4-ジヒドロキシピロール-2,5-ジカルボキシレート 13 を構築した。両水酸基をトリフルリ化した 14 と芳香族ボロン酸 15 との一段階目の鈴木-宮浦交差カップリング反応を行ったが、標準的な条件下 (4 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aq.), 1 等量のボロン酸を作用させることにより、高収率でモノ置換体 16 を得ることができた。



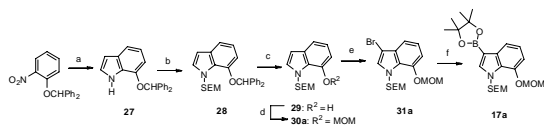
Scheme 2. Synthesis of the key intermediate pyrrole monotriflate 16. Reagents and conditions: (a) BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflux, 66%; (b) 2-bromopropane, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO, 55 °C, 3 h, 67%; (c) (CO<sub>2</sub>Me)<sub>2</sub>, NaH, THF, reflux, 84%; (d) Tf<sub>2</sub>O, pyridine, 0 °C, 98%; (e) 4 mol% Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, reflux, 85%.

##### ② インドールボロネートの合成

もう一方のフラグメントであるインドールボロネート 17 に関しては、保護基が異なる 3 種類を調製し、最も有効な保護基の組み合わせを検討した。

*N*-SEM/*O*-MOM 体 17a (Scheme 3-1) : 7-ヒドロキシ/アルコキシインドールの合成法としてはいくつか知られているが、その中でもビニルマグネシウムブロミドと 2-アルコキシニトロベンゼンとの反応により 1 段階で目的物を得ることができる Baltori 法 (G. Bartoli et al., *Tetrahedron Lett.*, **16**, 2129-2132 (1989)) が最も簡便である。但し、この

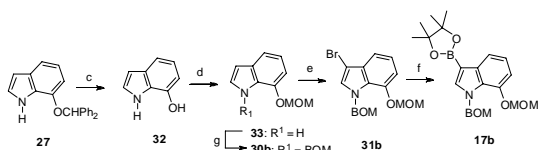
方法は2位に嵩高い置換基の存在が必要である。従って、フェノール性水酸基の保護基としてはジフェニルメチル基を選択した。



Scheme 3-1. Syntheses of 7-alkoxyindole-3-boronates **17a**. Reagents and conditions: (a)  $\text{CH}_3\text{COH/MgBr}$ , THF,  $-40^\circ\text{C}$ , 63%; (b) SEM-Cl, NaH, DMF, rt, 94%; (c)  $\text{H}_2$ , Pd(OH)Cl, EtOAc,  $50^\circ\text{C}$ , 88%; (d) MOM-Cl,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 18-crown-6, acetone, rt, 95%; (e) NBS, THF,  $-78^\circ\text{C}$  to rt, 63%; (f) BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , then *i*-PrOBPin, rt, 84%.

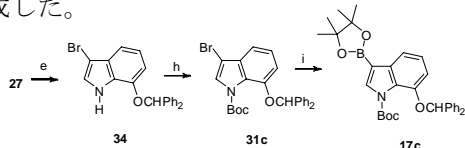
ジフェニルメチル基で保護した2-ニトロフェノールに3等量のビニルマグネシウムブロミドを低温で作用させることにより、7-アルコキシインドール **27** を収率63%で得た。次いでインドール窒素原子を2-トリメチルシリルエトキシメチル基 (SEM 基) で保護し **28** とした後、水酸基の保護基をメトキシメチル基 (MOM 基) に付け替え **30a** を得た。次いでインドール3位を *N*-ブromoコハク酸イミド(NBS)で臭素化し、ハロゲン-金属交換反応によりリチオ化し、ホウ酸エステルと反応させることにより3位にボロン酸エステル基を持つインドール **17a** を調製した。

*N*-BOM/*O*-MOM 体 **17b** (Scheme 3-2) : 基本的な合成法は **17a** のものと同様であるが、加水素分解に敏感なベンジロキシメチル基 (BOM 基) を有しているため、水酸基と窒素原子の保護の順番を逆行を行う必要があった。各反応良好な収率で反応が進行した。



Scheme 3-2. Syntheses of 7-alkoxyindole-3-boronate **17b**. Reagents and conditions: (c)  $\text{H}_2$ , Pd(OH)Cl, EtOAc,  $50^\circ\text{C}$ , 92%; (d) MOM-Cl,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 18-crown-6, acetone, 64%; (e) NBS, THF,  $-78^\circ\text{C}$  to rt, 76%; (f) BuLi, THF,  $-78^\circ\text{C}$ , then *i*-PrOBPin, rt, 77% for **11b**; (g) BOM-Cl, NaH, DMF, rt, 99.9%.

*N*-Boc/*O*-Ph<sub>2</sub>CH 体 **17c** (Scheme 3-3) : *tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 保護体に関しては、先に窒素原子を電子吸引性の Boc 基で保護すると、臭素化反応の際、3位と4位とがそれぞれ臭素化された混合物を与えたので、窒素原子無保護のまま臭素化を行い **34** とし、この不安定な化合物を直ちに Boc 保護することにより **31c** を得た。ボロン酸エステル部の導入は、リチオ化経由の方法では分解を生じ目的物が得られなかったため、パラジウム触媒反応による直接的ボリル化反応により **17c** を合成した。



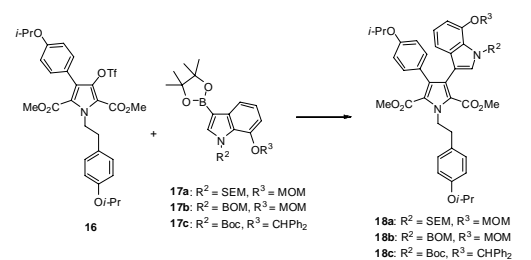
Scheme 3-3. Syntheses of 7-alkoxyindole-3-boronate **17c**. Reagents and conditions: (e) NBS, THF,  $-78^\circ\text{C}$  to rt, 76%; (h) (Boc)<sub>2</sub>O, NaH, DMF, rt, 92%; (i) bis(pinacolato)diboron, KOAc, 5 mol% PdCl<sub>2</sub>(dppf), dppf, DMSO,  $80^\circ\text{C}$ , 85%.

### ③ 交差カップリング反応の検討 モノトリプレート **16** 及びボロネート **17** の

調製が行えたので、両者の交差カップリング反応を検討した (Table 1)。

まずはパラジウム触媒としての有効性を試すため、2価 (Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf)) 及び0価 (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>) の3種類のパラジウム錯体を検討したところ (run 1~4)、常法であるテトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム(0)が最も効果的であった (run 4)。次いで、用いる塩基の検討を行った (run 4~7)。ここでは、炭酸塩等の比較的弱い塩基に比べ、比較的塩基性が高いリン酸カリウムを無水条件下用いる方法が最も良い結果を与えた (run 7)。インドール部分の保護基の組み合わせとしては、*N*-BOM/*O*-MOM 体 **17b** が最も良い結果を与えた (run 8)。

Table 1. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of **16** with the indole boronates **17a-c**



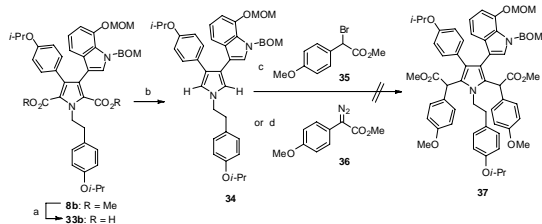
run	boronate	catalyst, additive (mol%)	base	solvent	condition	product	yield
1	<b>17c</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5), DPEPhos (20)	CsF	dioxane	$80^\circ\text{C}$ , 8 h	<b>18c</b>	11%
2	<b>17c</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (3.4), PCy <sub>3</sub> (4.2)	KF	THF-dioxane	$70^\circ\text{C}$ , 7 h	<b>18c</b>	10%
3	<b>17c</b>	PdCl <sub>2</sub> (dppf) (18), dppf (10)	$\text{K}_2\text{PO}_4$	dioxane	$80^\circ\text{C}$ , 20 h	<b>18c</b>	0%
4	<b>17c</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (15)	$\text{Na}_2\text{CO}_3$	DME-H <sub>2</sub> O	$95^\circ\text{C}$ , 48 h	<b>18c</b>	42%
5	<b>17c</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	toluene	$80^\circ\text{C}$ , 24 h	<b>18c</b>	30%
6	<b>17c</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)	$\text{Ti}_2\text{CO}_3$	toluene	$80^\circ\text{C}$ , 24 h	<b>18c</b>	0%
7	<b>17c</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10)	$\text{K}_2\text{PO}_4$	DME	$95^\circ\text{C}$ , 22 h	<b>18c</b>	59%
8	<b>17b</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (8)	$\text{K}_2\text{PO}_4$	DME	$95^\circ\text{C}$ , 19 h	<b>18b</b>	84%
9	<b>17a</b>	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (8)	$\text{K}_2\text{PO}_4$	DME	$95^\circ\text{C}$ , 28 h	<b>18a</b>	63%

### ④ 分子内アシル化によるディクティオデンドリン基本骨格の構築

鍵中間体 **18** が得られたので、4環系基本骨格の構築法を検討した。Steglich 等は、海洋産ピロールアルカロイドであるプルプロンの合成に於いて、Friedel-Crafts 型アルキル化反応によるピロール2,5位へのフェニル酢酸ユニットの導入と、分子内 Friedel-Crafts 型アシル化による dibenzolc,gl]-carbazole-5,9-dione 骨格の構築に成功している (C. Peschko et al., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 9477-9481 (2000))。そこでまずは、この方法を参考にしたディクティオデンドリン基本骨格の構築を検討した (Scheme 4)。

この目的のため、まずはジエステル **8b** を加水分解し **33b** とした後、脱炭酸を行うことにより、ピロール **34** へと変換した。Steglich 等の方法に準じ、**34** と  $\alpha$ -ブromoフェニル酢酸メチル **35** とを酸性アルミナ存在下反応させたが、目的物 **37** は得られず、複雑な混合物を与えただけであった。溶媒の検討や酸消去剤の使用等を試みたが、良い結果は得られなかった。また、ロジウム(II)触媒とジアゾ化合物 **36** との反応により発生させたカルベンの挿入反応による **37** の合成を試みたが、

フェニル酢酸 1 ユニットののみが置換した生成物を異性体混合物として得ただけであった。



**Scheme 4.** Reagents and conditions: (a) 3.0 M NaOH, EtOH, reflux, 4 h, 100%; (b)  $\text{Cu}_2\text{O}$ , quinoline, 180 °C, 10 min, 98%; (c) 35, acidic  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ , reflux; (d) 36, cat.  $[\text{Rh}(\text{OAc})_2]$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt.

そこで、この方法は断念し、分子内縮合反応による C 環部分の構築法を検討した。

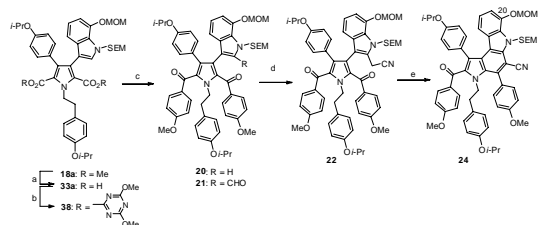
### ⑤ 分子内縮合反応によるディクティオデンドリン基本骨格の構築

次に、ジケトン **20** を経由するディクティオデンドリンへの変換を検討した。ピロール 2,5 位のエステル側鎖へのベンジル基の導入は、ジカルボン酸 **33a** の Weinreb アミド経由の方法を当初は予定していた。ところが、Weinreb アミドへの変換のために調製したトリアジンエステル **38** は予想以上に安定で、*N,O*-ジメチルヒドロキシアミンと全く反応しなかった。そこで、活性エステル **38** に直接アリールアニオンを作用させることによるジケトン **20** の合成を検討した。溶媒や反応温度等の検討を行った結果、2.2 等量の 4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドを乾燥エーテル中で低温 (-40°C) で作用させることにより、高収率でジケトン **20** を得ることができた。

ジケトン **20** からディクティオデンドリンへの変換にはインドール 2 位の官能化が必要である。まずは、還元的カップリング反応により直接ディクティオデンドリン骨格を与えると予想されるケト-アルデヒド **21** への変換を検討した。Vilsmeier-Haack 法、Duff 法等の求電子置換反応による 2 位のホルミル化を種々試みたが、全く望みのアルデヒド **21** は得られず、分子内求電子的付加反応により生成したと思われる 4 環性の化合物が得られただけであった。

そこで、分子内アルドール型縮合による C 環の構築を試みた。種々の方法を試みた結果、遊離ラジカル反応においてはインドール 2 位への置換反応が進行することが解った。即ち、化合物 **20** とキサントゲン酸エステル  $\text{EtO}(\text{C}=\text{S})\text{SCH}_2\text{CN}$  のジクロルエタン溶液に還流下、ラジカル開始剤ジラウロイルペルオキシド溶液をごく少量ずつ加えることにより、低収率 (36%) ではあるが、シアノメチル化物 **22** を得ることができた。最後に、**22** をジアザピシクロ[5.4.0]ウンデセン (DBU) で処理することにより分子内アルドール型縮合が進行し、ディクティオデンドリン基本骨格化合物 **24** を収率 79% で得た。合成はこ

の段階まで行えているが、本化合物はディクティオデンドリンに含まれる全ての官能基を備えており、天然物への変換にはシアノ基の水酸基への変換、保護基の脱着、硫酸エステル化を残すのみである。また、シアノ基を有するディクティオデンドリンは天然には存在しないので、このものの自体の生理活性にも興味を持たれる。

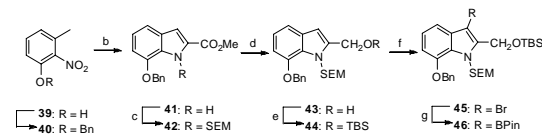


**Scheme 5.** Construction of the core pyrrolo[2,3-c]carbazole system of dicyodendrin B. Reagents and conditions: (a) 3.0 M NaOH, EtOH, reflux, 17 h, 95%; (b) 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine, *N*-methylmorpholine, THF, rt, 20 h, 70%; (c)  $\text{p-MeOC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , -50 °C, 1.5 h, 76%; (d)  $\text{EtO}(\text{C}=\text{S})\text{SCH}_2\text{CN}$ , ditauryl peroxide,  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ , reflux, 7.5 h, 36%; (e) DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 21 h, 79%.

### (2) 改良合成法の検討

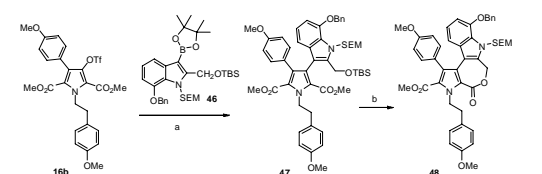
上述したとおり、全合成の終盤でのインドール 2 位の官能化は困難である。そこで、予め 2 位にホルミル基あるいはその等価基を配したインドールボロン酸エステルをシントロンとして用いる合成法を検討した。

まずは、2 位にホルミル等価のシロキシメチル基を有するインドールボロネート **46** を Reissert 法 (R. Albrecht et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **20**, 57-60 (1985)) を用いることにより調製した。



**Scheme 6.** Synthesis of 2-Alkoxyethyl-7-alkoxyindole-3-boronate **46**. Reagents and conditions: (a)  $\text{BnBr}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 100%; (b) *t*-BuOK,  $(\text{CO}_2\text{Et})_2$ , ether, then Fe, AcOH, 76%; (c) SEM-Cl, NaH, DMF, 64%; (d)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, 100%; (e) TBSCl, imidazole, DMF, 74%; (f) NBS, THF, -78 °C, 89%; (g) *t*-BuLi, THF, then *i*-PrOBPin, 47%.

ボロネート **46** とピロールトリフレート **16b** との交差カップリング反応は、種々条件検討した結果、中程度の収率 (56%) で **47** を得ることができた (Scheme 7)。さらに、TBS 基を除去したところ、7 員環ラクトン **48** が生成した。このもののラクトン部分へのアリールアニオンの付加並びに分子内還元的カップリング反応によるディクティオデンドリンコア骨格の構築は今後の課題である。



**Scheme 7.** Cross-coupling reaction of **16b** with **46**. Reagents and conditions: (a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DME, 56%; (b) TBAF, THF.

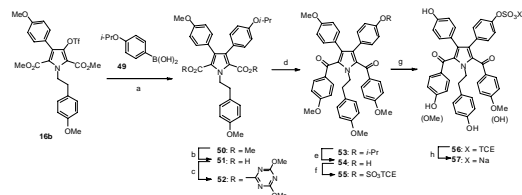
### (3) 硫酸エステル化ポリシトン誘導体の合成

ディクティオデンドリン類縁のピロール型海洋アルカロイドとしては、まずはポリシ



トン(G. W. Chan et al., *J. Org. Chem.*, **58**, 2544-2546 (1993))を選び、これの硫酸エステルを合成することにした。合成の基本戦略は、前述したとおり、ディクティオデンドリン B の合成と同様である。

モノトリプレート **16b** と 4-イソプロポキシフェニル硼酸とを鈴木-宮浦クロスカップリング条件下反応させ、3,4 位二置換ピロール **50** を高収率で得た。ピロール 2,5 位への 4-メトキシベンゾイル基の導入は、ディクティオデンドリン同様、活性エステル **52** 経由の方法で行い、ジケトン **53** を得た。位置選択的な硫酸エステル基の導入は以下のように行った。まず、イソプロピル保護基のみを三塩化ホウ素処理により取り除き、遊離した水酸基を Taylor の試薬(Y. Liu et al, *Org. Lett.*, **6**, 209-212 (2004))で硫酸エステル化し、**55** とした。このものを 4 級アンモニウム塩存在下、過剰の三塩化ホウ素で処理することによる脱メトキシ化を行ったところ、メトキシ基が 1 カ所だけ残った化合物 **56** を異性体混合物として得た。最後にトリクロエチル基を還元的に取り除くことにより、デブromoポリシトンの硫酸エステル **57** を合成することができた。



Scheme 8. Synthesis of Debrunopolysulfate. Reagents and conditions: (a) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, aq. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF, reflux, 20 h, 97%; (b) 3M NaOH, EtOH, reflux, 19 h, 100%; (c) 2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine, N-methylmorpholine, THF, rt, 19 h, 98%; (d) 4-MeO(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)MgBr, 20 °C, 1 h, 48%; (e) (f) CSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DABCO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 15 h, 100%; (g) BCl<sub>3</sub>, Bu<sub>3</sub>Ni, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 1 h, 22%; (h) Zn, HCO<sub>2</sub>NH<sub>4</sub>, THF-MeOH

以上纏めると、ディクティオデンドリンの基本骨格化合物及び硫酸化デブromoポリシトンの合成に成功した。今後は更に本合成法によりディクティオデンドリン関連化合物を幅広く合成し、テロメラゼ阻害活性等の生理活性を調べる、海洋産ピロールアルカロイドをモデルとした新しい抗ガン活性物質の創成を目指す

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① S. Hirao, Y. Sugiyama, M. Iwao, and F. Ishibashi, Synthetic approach toward the telomerase inhibitor dictyodendrin B: Synthesis of the pyrrolo[2,3-d]-carbazole core, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, 2009, accepted.
- ② D. Baunbaek, N. Trinkler, Y. Ferandin, O. Lozach, P. Ploypradith, S. Ruchirawat, F. Ishibashi, M. Iwao, and L. Meijer, Anticancer alkaloid lamellarins inhibit protein kinases *Mar. Drugs*, 査読有, **6**, 2008, 514-527.

- ③ M. A. Alamsjah, S. Hirao, F. Ishibashi, T. Oda, and Y. Fujita, Algicidal activity of polyunsaturated fatty acids derived from *Ulva fasciata* and *U. pertusa* (Ulvaceae, Chlorophyta) on phytoplankton *J. Appl. Phycol.*, 査読有, **20**, 2008, 713-720.
- ④ Biochemical properties of acid-soluble collagens extracted from the skins of underutilized fishes, I. Bae, K. Osatomi, A. Yoshida, K. Osako, A. Yamaguchi, K. Hara, *Food Chem.*, 査読有, **108**, 2008, 49-54.
- ⑤ Comparison of the responses of peritoneal macrophages from Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) against high virulent and low virulent strains of *Edwardsiella tarda*, K. Ishibe, K. Osatomi, K. Hara, K. Kanai, K. Yamaguchi, T. Oda, *Fish Shellfish Immunol.*, 査読有, **24**, 2008, 243-251.

[学会発表] (計 7 件)

- ① 石橋郁人、福田勉、岩尾正倫、海洋産抗腫瘍性アルカロイド・ラメラリンの合成と分子作用機構、日本農芸化学会 2009 年度大会、平成 21 年 3 月 28 日、福岡
- ② 石橋郁人、抗 HIV 活性を持つ海洋天然物ラメラリン α 20-サルフェートの合成と生理活性、BioJapan 2008、平成 20 年 10 月 15 日、横浜
- ③ 太田剛、福田勉、石橋郁人、岩尾正倫、多環性海洋天然物ラメラリン D を先導物質とする新規トポソメラーゼ I 阻害剤の設計と合成、第 50 回天然有機化合物討論会、平成 20 年 10 月 1 日、福岡
- ④ 平尾翔太郎、小林祥平、吉永祐樹、石橋郁人、岩尾正倫、ディクティオデンドリンの合成研究、日本農芸化学会 2008 年度西日本支部大会、平成 20 年 9 月 20 日、長崎
- ⑤ 平尾翔太郎、石橋郁人、岩尾正倫、ディクティオデンドリンの合成研究、日本農芸化学会 2008 年度大会、平成 20 年 3 月 27 日、名古屋

他 2 件

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

石橋 郁人 (ISHIBASHI FUMITO)  
長崎大学・大学院生産科学研究科・教授  
研究者番号：10192486

(2) 研究分担者

長富 潔 (OSATOMI KIYOSHI)  
長崎大学・水産学部・教授  
研究者番号：40253702