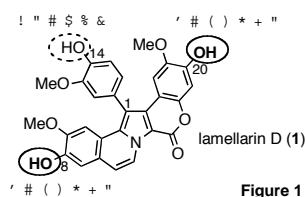


海洋天然物ラメラリン D をモデルとする 新規トポイソメラーゼ I 阻害剤の設計と合成

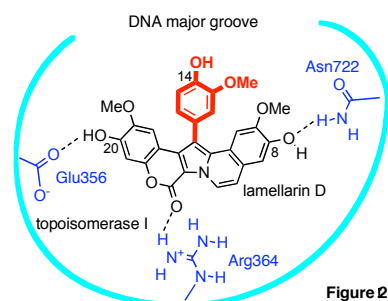
Design and Synthesis of New Topoisomerase I Inhibitors Modeled on a Marine Natural Product Lamellarin D

太田 剛¹、福田 勉¹、石橋郁人¹、岩尾正倫² (¹長崎大院生産科学・²長崎大工)
Takeshi Ohta¹, Tsutomu Fukuda¹, Fumito Ishibashi¹, Masatomo Iwao²
(¹Graduate School of Science and Technology, and ²Department of Applied
Chemistry, Faculty of Engineering, Nagasaki University)

特異な多環性骨格をもつ海洋天然物ラメラリン類は、有用な生理活性を示すため、注目を集めている¹⁾。岩尾らは、多剤耐性がん細胞に対し強い細胞毒性を示すラメラリン D (**1**)に着目し、**1**の全合成を達成するとともに、置換様式が異なる複数のラメラリン D 類縁体を合成し、構造活性相関研究を行った^{2,3)}。その結果、**1**の細胞毒性発現には 8 位および 20 位水酸基が必須であるが、14 位水酸基は必要でないという知見を得た (Figure 1)。

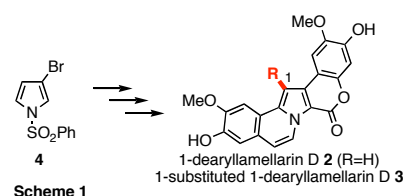


また Bailly らは、**1**の作用機序がトポイソメラーゼ I 阻害であることを示し、トポイソメラーゼ I-DNA-ラメラリン D 三元複合体モデルを提案した⁴⁾。このモデルによると、**1**の 8 位水酸基はトポイソメラーゼ I のアスパラギン 722 と、20 位の水酸基はグルタミン酸 356 と、またラクトン環カルボニル基はアルギニン 364 とそれぞれ水素結合しており、先の構造活性相関研究を支持している。一方、**1**の 1 位アリール基は DNA の major groove 側に配向しており、トポイソメラーゼ I との明確な相互作用は認められない (Figure 2)。



従って **1**の 1 位アリール基を除去した **2**、あるいは 1 位に多様な官能基 (R) を導入した **3** においてもトポイソメラーゼ I 阻害活性が保持されるものと期待される。そこで今回、**2**および **3**の合成法を確立し、それらの化合物の活性評価を行うこととした。

1-デアリールラメラリン D (**2**)の合成に関しては、鍵反応として 3-ブロモピロール誘導体 (**4**)の位置選択的リチオ化、鈴木-宮浦カップリング、分子内 Heck 反応を用いて達成した。また **2**の水酸基保護体に対する求電子置換反応は 1 位選択的に進行し、対応する官能化体を高収率で与えた。さらに、これらを脱保護することで対応する **3**も得られた (Scheme 1)。



<参考文献>

- 1) H. Fan, J. Peng, M. T. Hamann, J.-F. Hu, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 264.
- 2) F. Ishibashi, Y. Miyazaki, M. Iwao, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5951.
- 3) F. Ishibashi, S. Tanabe, T. Oda, M. Iwao, *J. Nat. Prod.*, **2002**, *65*, 500.
- 4) E. Marco, W. Laine, C. Tardy, A. Lansiaux, M. Iwao, F. Ishibashi, C. Bailly, F. Gago, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 3796.

発表者紹介

氏名 太田 剛 (おおた たけし)
所属 長崎大学大学院 生産科学研究科
物質科学専攻
学年 D2
研究室 生物分子工学講座 岩尾研究室
E-mail d707010e@cc.nagasaki-u.ac.jp

