

# 1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5,8-ジオン系

## 抗腫瘍活性天然物の部分合成による新規制がん剤の創製

### Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline-5,8-diones as Tricyclic Model of Anticancer Natural Products along with Cytotoxicity Profile

平成 24 年度入学 中井 啓陽 ( Nakai, Keiyo )

指導教員 齋藤 直樹

サフラマイシン系抗生物質やレニエラマイシン系海洋天然物は強力な制がん活性を示す一群のテトラヒドロイソキノリンアルカロイドである(図 1)。<sup>1)</sup> これら天然物は、すでに 80 以上の国々で臨床使用が承認された軟部肉腫の治療薬 Yondelis<sup>®</sup>の部分構造を保持しており、制がん剤の新規創薬リードとして世界的に注目を集めている。

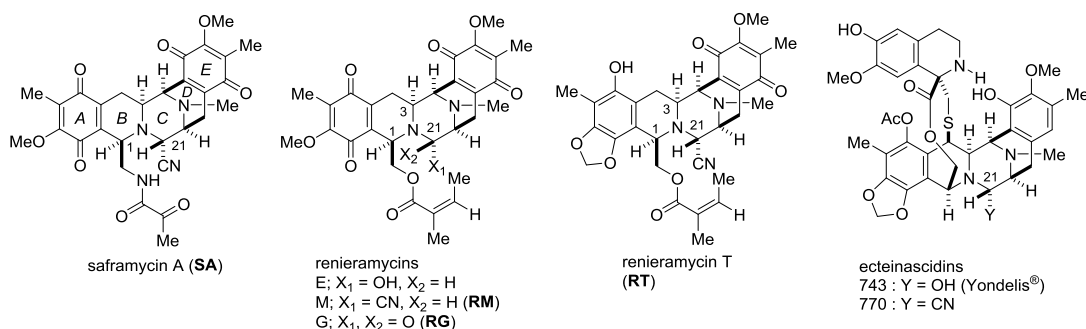


図 1

本系海洋天然物の起源生物は、その生息域が限定されており、また標的分子の化学安定性が低く、天然から極微量でしか供給できない点や化学合成による大量供給も容易でない点など、創薬開発研究の展開において解決すべき問題が多い。当研究室では、本系天然物

の共通基本骨格を右半部と左半部に分割し、それぞれを合成してその生物活性を天然物と比較検討することで、活性発現に必要な構造単位の特定を経て新規低分子制がん剤の創製をめざしている。

当研究室では、これまでに右半部に相当する CDE 環系モデル化合物の網羅的な合成と生物活性の評価を精力的に行ってきた。<sup>2)</sup>しかし左半部に相当する ABC 環系モデル化合物の合成は断片的であり、さらなる系統的機能説明がまたれている。

さて、本系天然物の活性発現は主に C21 位のシアノ基や水酸基が脱離して生じるイミニウムイオンが DNA 塩基をアルキル化するためと推定されている。<sup>3)</sup>ところが、レニエラマイシン G (RG) のように C21 位に脱離基をもたないレニエラマイシン系海洋天然物も抗腫瘍活性を示すことから新たな活性発現機構の存在が予想される。<sup>4)</sup>

著者は C21 位にカルボニル基をもつ RG タイプ左半部モデル化合物群 A と、シアノ基をもつ RM および SA タイプ左半部モデル化合物群 B の合成と生物活性評価に関する創薬研究に着手した (図 2)。

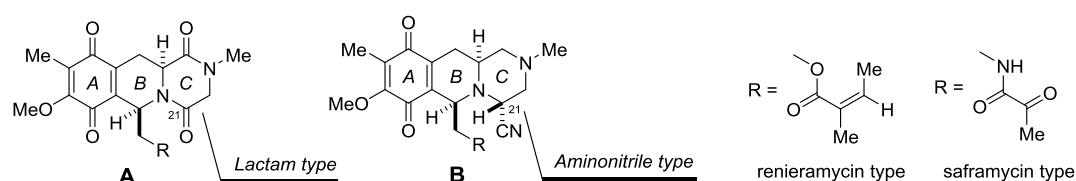


図 2

すでに当研究室では、アミド窒素原子を手がかりとする改良 Pictet-Spengler 法の開発により **1** から 4 工程で **2** を得た (図 3)。<sup>5)</sup> 残念ながら、本法では天然物の相対立体配置と異なる 1,3-*trans* 体 **2b** を優先して与えた。そこで著者は **2b** の C1 位異性化を検討した。すなわち **2b** をヨウ化物とし、続く DBU によるヨウ化水素の脱離でエナミド **3** とした。次に **3** の臭素化に続く NaBH<sub>3</sub>CN 還元により

1,3-*cis* 体 **4** を高収率で得た。最後に **4** を加水分解すると **2a** が得られた。このようにして天然型アルコール **2a** とそのエピマー **2b** (非天然型) の合成に成功した。

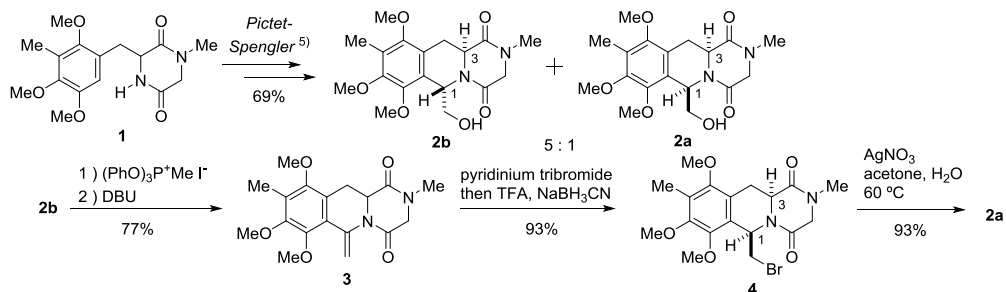


図 3

次に **2a** を、天然物の側鎖をもつ *p*-キノンラクタム (**6a**, **9a**) へ変換した。ここでは構造活性相関研究の展開を考慮して 1,3-*trans* 体 (**6b**, **9b**) の合成も行った。まず **2** の  $\text{BBr}_3$  による位置選択的脱メチル化により得た **5** を、CAN 酸化、アングリカ酸クロリドによるエステル化を経て **RG** の左半部モデル **6** を合成した。

一方、サフラマイシン系天然物の左半部モデル **9** の合成は、**2** の光延反応によるフタロイル化、脱保護、ピルボイル化して得たアミド **7** を部分脱メチル化に続く酸化的脱メチル化により行った(図 4)。<sup>6)</sup>

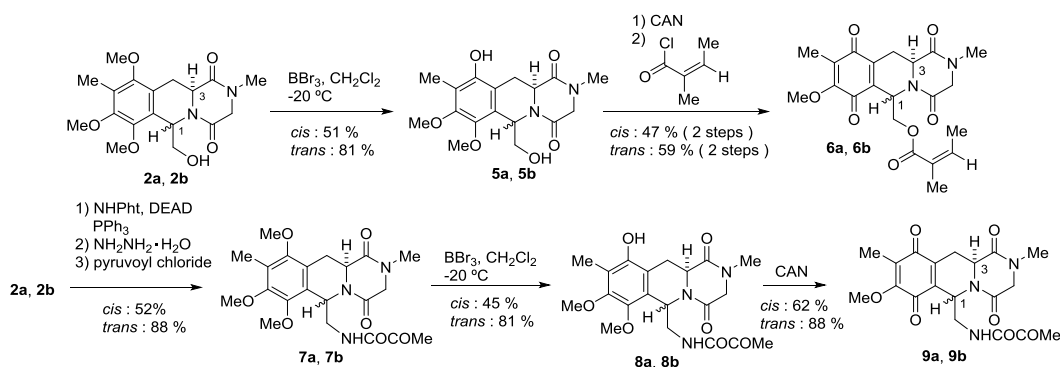


図 4

続いて、C21 位にシアノ基をもつモデル化合物群 **B** の合成を行った。本合成における最大の課題は位置および立体選択的なシアノ基の導入である。著者は、合成終盤でのシアノ化を視野に入れ、新た

なモデル化合物 **18a** をデザインし、その合成について検討した(図 5)。まず、既知アルデヒド **10**<sup>7)</sup> を NaBH<sub>4</sub> にて還元、生じたアルコールを臭素化して **11** を得た。次に **11** にグリシンユニットを導入して **12** とした後、エステルの還元、**13** のアミノ基保護を経て **14** に変換した。続いて **14** に、ノシル基で活性化したグリシンエステルを光延反応で導入、**15** の脱保護、環化によりラクタム **16** を得た。ここで **16** を改良 Pictet-Spengler 反応させると立体選択的に 1,3-*trans* 体 **17b** が得られた。最後に **17b** の C1 位を前述の 1 位エピド化させるとエナミドを経て **18a** へ変換することができた。

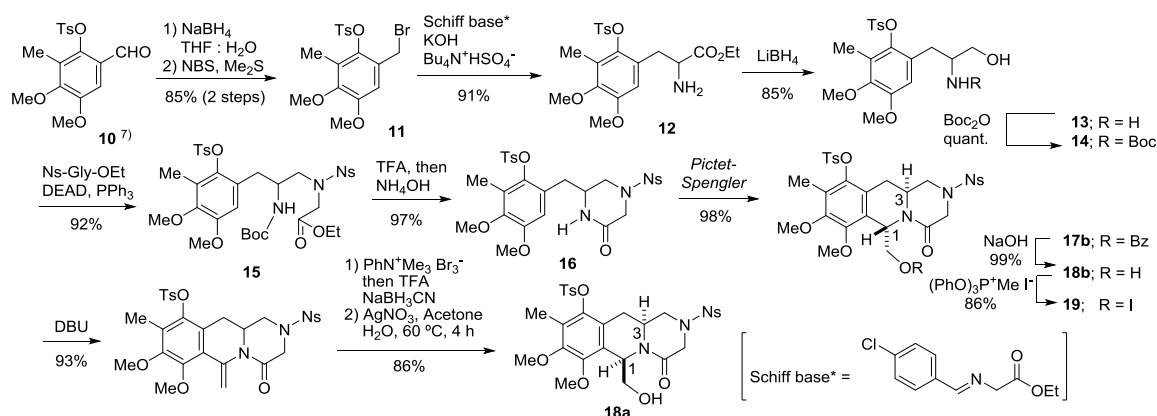


図 5

このようにして合成した **18a** および **18b** はシアノ化前駆体 **19a,b** および **20a,b** にそれぞれ変換した(図 6)。まず側鎖に酸素官能基をもつ前駆体 **19a,19b** の合成は、**18a,18b** のチオフェノールによる脱ノシル化、第二級アミンの還元的 *N*-メチル化、ヒドラジンをを用いた脱トシル化により行った。一方、側鎖に窒素官能基をもつ前駆体 **20a,20b** の合成は、**18a,18b** を光延反応に続く 5 工程で官能基を適切に整えて行った。

ラクタム **19,20** のカルボニル基を部分還元後、酢酸/KCN 水溶液で処理すると **19a** と **20a** からは望む立体配置をもつ 4 位シアノ化体

**21a** と **23a** がそれぞれ得られた(図 6)。一方、**19b** と **20b** からは対応する **21b** と **23b** が得られた。なお、**19a** と **20a** から 3 位シアノ化体 **22a** と **24a** が、また **19b** と **20b** から 3 位シアノ化体 **22b** と **24b** がそれぞれ副生していることを見出し、その生成機構を考察した。

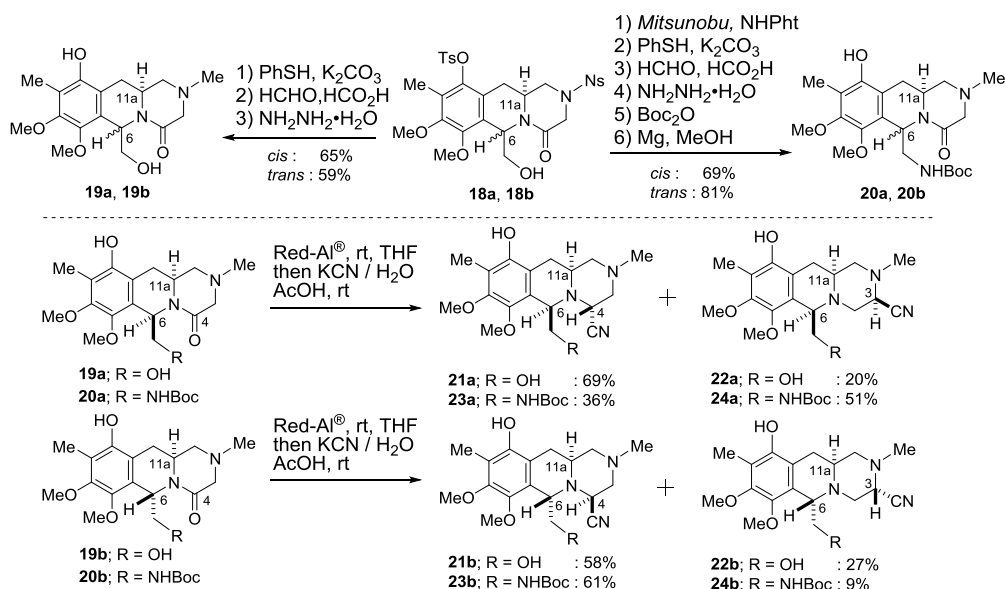


図 6

最後に、**21a** と **21b** をそれぞれ CAN 酸化に続くエステル化して **RM** 左半部モデル **25a** と **25b** に変換することができた(図 7)。<sup>8)</sup> ここで **25a** と **25b** の細胞毒性試験を検討したところ、**25a** が **25b** に比べて活性が 2 倍程度増強した (IC<sub>50</sub> = 0.19 μM / HCT116)。また、**23a** と **23b** は脱 Boc 化に続くピルボイルアミド化、CAN 酸化を経て **SA** 左半部モデル **27a** と **27b** に変換することができた(図 7)。<sup>9)</sup>

なお、興味深いことに **25a,b** および **27a,b** をそれぞれ塩化メチレン希釈溶液中、蛍光灯 (18W) 照射すると、メチレンジオキシ架橋をもつフェノール **26a,b** あるいは **28a,b** に変換されることを見出した(図 7)。<sup>10)</sup> フェノール **26a** はタイ国に生息する青色海綿 *Xestospongia* sp. の極微量二次代謝物である **RT**<sup>11)</sup> の部分構造に相当することから、**RT** は **RM** から自然光で化学変換された擬似天然

物である可能性が高まった。

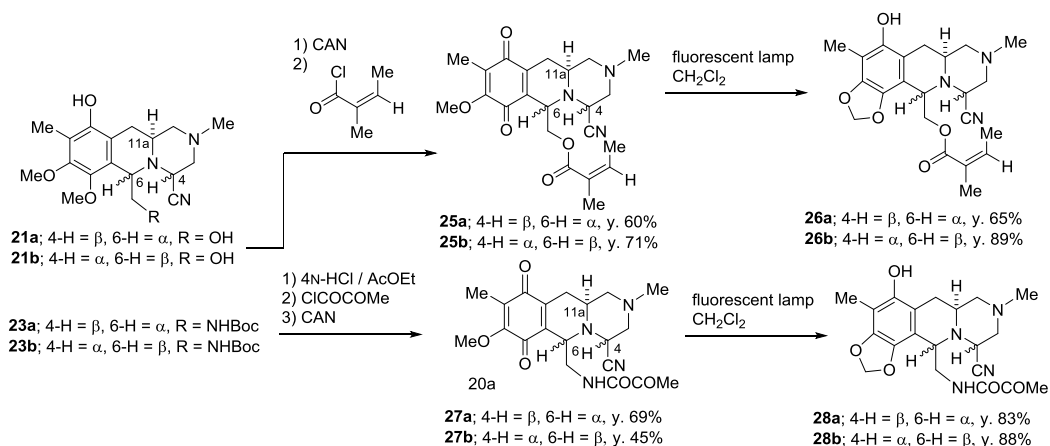


図 7

## 結論

制がん剤の新規創薬リードとして期待されるサフラマイシン・レニエラマイシンの左半部三環系モデルの柔軟かつ安定な供給手段を開発した。この間、いくつもの有機合成化学の発展に貢献できる興味深い知見を見出した。本研究の継続的展開により新規制がん剤の開発研究のさらなる進展が大いに期待される。

## 《参考文献》

- 1) Scott J. D., Williams R. M., *Chem. Rev.*, **102**, 1669-1730 (2002).
- 2) Koizumi Y., Inamura K., Kubo A., Saito N., *Heterocycles*, **70**, 477-490 (2006).
- 3) Arai T., Kubo A., *The Alkaloids*, Brossi A., Ed., Academic Press, New York, Vol. **21**, 55-100 (1983).
- 4) Davidson B. S., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 3721-3724 (1992).
- 5) Yokoya M., Kawachi O., Saito N., *Heterocycles*, **76**, 1497-1509 (2008).
- 6) **Nakai K.**, Yokoya M., Saito N., *Chem. Pharm. Bull.*, **61**, 853-869 (2013).
- 7) Yokoya M., Shinada-Fujino K., Yoshida S., Mimura M., Takada H., Saito N., *Tetrahedron*, **68**, 4166-4181 (2012).
- 8) **Nakai K.**, Kubo K., Yokoya M., Saito N., *Tetrahedron*, **70**, 6529-6545 (2014).
- 9) **Nakai K.**, Kubo K., Yokoya M., Saito N., 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム(仙台)講演要旨集 P.35 (2014).
- 10) **Nakai K.**, Yamazaki M., Yokoya M., Saito N., *unpublished results*.
- 11) Daikuhara N., Tada Y., Yamaki S., Charupant K., Amnuoyopol A., Suwanborirux K., Saito N., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4276-4278 (2009).