

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 中井 啓陽 (Nakai, Keiyo)

群体ホヤ *Ecteinascidia turbinata* の極微量二次代謝物であるエクチナサイジン 743 (Et 743: **1a**、医薬品名トラベクテジン) が進行・転移性軟部肉腫に対する新規制がん剤として欧州で認可されてから、**1a** の五環系基本骨格を保持したサフラマイシン抗生物質 (SMA) やレニエラマイシン海洋天然物 (RMM) が再び注目され、それらの化学的研究が活発に展開されている。

そこで、本研究は SMA と RMM に共通する左側の三環系骨格に着目し、がん細胞に対する増殖抑制効果の発現に必要な官能基を備えた様々なモデル化合物の一般的合成経路の開発と生物活性の評価により、新規低分子制がん剤の開発に必要な情報を獲得する目的で行われたものである。

当研究室で開発したラクタム窒素を手がかりとする Pictet-Spengler 型環化反応による三環系化合物の大量合成から研究が開始された。本反応は天然物の 1 位側鎖に相当する位置に存在するヒドロキシメチル基が 1,3-*trans* 選択的に導入された第一級アルコール *trans-2* だけを与える。そこで、

trans-**2** から *exo*-アルケンを経て 4 工程で *cis*-**2** への変換経路を開発し、単結晶 X 線構造解析による *cis*-**2** の構造決定と両ジアステレオマーの NMR スペクトルデータの比較により 1,3-位の相対立体配置を推測する際に有用な情報を見出した。続いて *trans*-**2** (あるいは *cis*-**2**) から天然物に含まれる 1 位側鎖官能基 (3 種類: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OCOC}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Z}$, $-\text{NHCOCOCH}_3$) を有する *p*-キノンラクタム (3 組; 合計 6 個) の合成に成功した。この間、特にトリメトキシベンゼン誘導体から *p*-キノンへの変換において、 BBr_3 による位置選択的な部分脱メチル化の至適反応条件の探求と分子内キノンモノアセタール副生成物の発見に貢献した。

次に α -アミノニトリルを含む三環系 *p*-キノンモデルを合成した。本研究の鍵段階はラクタムのカルボニル基を部分還元と、生じる α -アミノアルコール (= *O,N*-アセタール) の酸処理により生じるイミニウムオンに対するシアン化物イオンの付加である。この目的を達成するために、新たな標的分子を選定し、その合成を展開した。まず高度に酸素官能基化されたベンズアルデヒド誘導体から 3 工程で α -アミノ酸エステルに変換した (77%)。次に本化合物のヒドリド還元、アミン窒素の保護、ノシル保護したグリシンエステルとカップリング、脱保護に続くラクラム環の形成によるイソキノリン環化前駆体 **3** を合成した (6 工程: 76%)。ラクタム **3** から先の変換は前述の方法に従い特に問題なく進めることができた。こうして合成した 1 位にヒドロキシメチル基を有する *trans*-ラクタム (あるいは *cis*-ラクタム) を THF 中、氷冷下、Red-Al® (25 当量) で 3 時間処理後、過剰の酢酸を加えてから KCN 水溶液を加えて攪拌を続けると目的とする α -アミノニトリル **4** が中程度の収率で得られた。ここで本反応の副生成物の構造を追跡したところ、想定したイミニウムイオンがエナミンを介してもう一方のアミン窒素側に移動して生じた新たなイミニウムイオンにシアン化物イオンが

付加した **5** であることを突き止めた。2つの生成物の構造はそれぞれ単結晶 X線解析から決定、反応機構を解析し、シアン化物イオンの立体特異的導入について矛盾なく論述した。さらに副反応の制御や位置あるいは立体選択性の向上を追求し、天然物と同じ 1,3-位の相対立体配置を有する *cis-4* の収率向上を可能とする大量合成経路を開発した。

ここに一群の抗腫瘍活性イソキノリンアルカロイドの左半部に相当する多種多様な三環系モデルの一般的合成経路が開発された。今後、本領域の創薬研究が飛躍的に発展するものと期待できる。

なお、本研究を展開する過程でいくつかの革新的な新反応が見出された。たとえば、塩基共存下、三環系 *p*-キノンの異性化による対応するヒドロキノンの生成や、メトキシ基を持つ *p*-キノンの光照射による 1,3-ジオキソシクロペンタン環の形成である。いずれも天然物の生合成経路の探求や新たな全合成経路の開拓に貢献できる貴重な発見であると確信する。

以上、本論文において得られた研究成果は、有機合成化学や創薬化学の分野において革新的な情報を提供するものであることから博士（薬科学）の学位に値するものであると認める。

平成 27 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

齋藤 直樹 印

副査 明治薬科大学 教授

川崎 知己 印

副査 明治薬科大学 教授

古源 寛 印