

FR182877 簡略化構造の不斉全合成と生物活性評価

早稲田大学 理工学術院 中田研究室
中田 雅久

1. はじめに

がんは依然として死因の第一要因であるため、外科手術、放射線治療とならび、化学療法は重要である。微小管に作用する抗がん剤として有用なタキソールは、副作用、水溶性の低さ、耐性腫瘍細胞の出現が指摘されており、複雑な構造のタキソール誘導体を化学合成する困難さも相まって、新たな抗がん剤の創製が望まれている。

FR182877 (Figure 1) は藤沢薬品工業 (現・アステラス製薬) により見出された、タキソール類似の微小管脱重合阻害作用を示す化合物であり¹、マウスを用いた生物活性試験で強い抗腫瘍活性が認められた^{1a}。

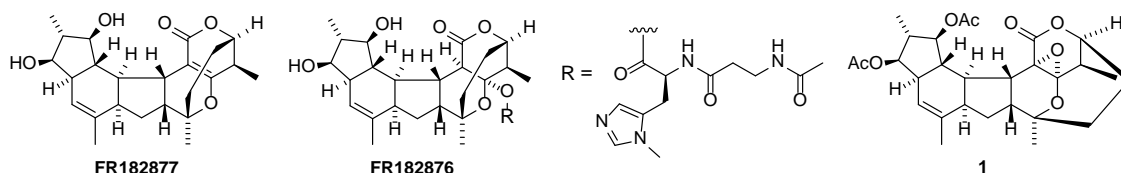


Figure 1. Structures of FR182877, FR182876, and 1.

FR182877 は、橋頭位二重結合を含む新奇な六環性骨格と12の不斉炭素を含む極めて特異的かつ複雑な構造を有しているため、顕著な生物活性と相まって有機合成化学者の興味を惹き、これまでに2グループによる全合成^{2,3}と多くの合成研究⁴が報告されている。我々はFR182877の不斉全合成を達成したが^{5,6}、FR182877は歪んだ橋頭位二重結合を含むため不安定であり、多段階合成による構造活性相関は時間と労力を要する。そこで新規抗がん剤創製を最終目標とし、本研究ではFR182877の構造を簡略化した化合物の設計・不斉合成および構造活性相関を行い、より強いがん細胞分裂阻害活性を示す化合物の創製を目指した。

2. 方法

FR182877は、歪んだ橋頭位二重結合を含むため不安定であり、容易に空気酸化を受け、エポキシド**1** (Figure 1)に変化する^{1a,d}。**1**の抗腫瘍活性は、FR182877に比べ大幅に低下することから、歪んだ橋頭位二重結合が抗腫瘍活性発現に重要であることが指摘されていた^{1a}。一方、2004年にFR182877類似の化合物FR182876 (Figure 1)が同じ研究グループにより単離された^{1f}。FR182876はFR182877の歪んだ橋頭位二重結合にヒスチジン由来のアミノ酸が付加した構造を有しているにも関わらず、FR182877と同程度の殺細胞活性を示す。この事実から、FR182876は細胞内でFR182877に変化し、活性を示す可能性、FR182877とは異なる作用機序で殺細胞活性を示す可能性が考えられる。また、FR182876はFR182877と比較して安定であり、水溶性が高いために抗がん剤のリード化合物として有望である^{1g}。

我々は、FR182877の不斉全合成で得た知見をもとに、FR182877の歪んだ橋頭位二重結合を含む**2**の不斉合成に成功した⁷。この不斉合成はEvansの不斉aldol反応を出発点とし、高立体選択的分子内hetero Diels-Alder反応による骨格構築、向山試薬によるラクトン化を鍵反応とする (Scheme 1)。歪んだ二重結合を含む**2**の生成は反応終了直後の反応溶液の¹H-NMR測定により確認できたが、**2**はFR182877よりも不安定で、反応後処理中に水が**2**に速やかに付加し、安定な**3**に変化した。そこで、**3**から酢酸エステル**YK-002**、**4**、**5**を合成し、精製ブタ脳チューブリンを用いる微小管脱重合阻害試験を行なった。すべての誘導体は有意な微小管脱重合阻害活性を示さなかったが、驚いたことにHeLa細胞を用いた細胞分裂阻害活性試験においては、**YK-002**はタキソールと比較して低活性であるものの、蛍光プローブを用いた観察の結果、タキソールと同様の様式で細胞分裂阻害活性を示すことが判明した (Figure 2)。

Scheme 1. Asymmetric Synthesis of Compounds 2-5 and YK-002

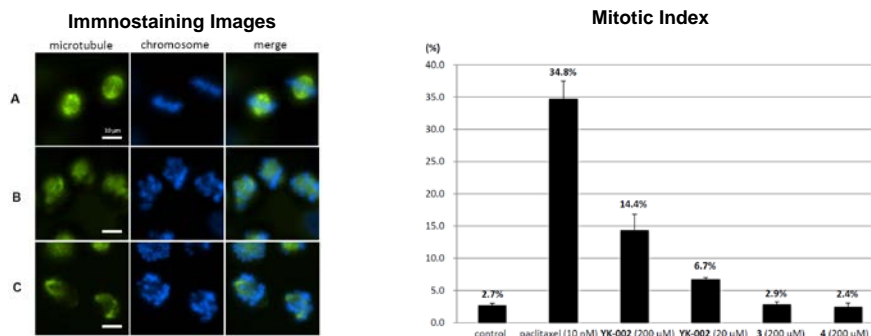
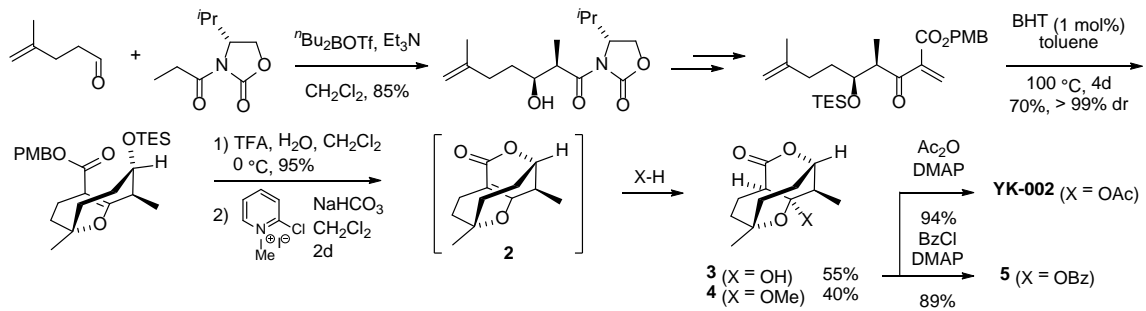
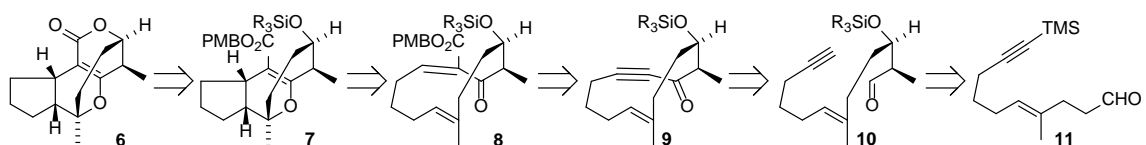


Figure 2. Immunostaining images obtained using control (A), paclitaxel (10 nM) (B), and YK-002 (200 μM) (C), and the mitotic indexes.

この興味深い事実は、FR182877より簡単な構造と高い細胞分裂阻害活性をもつ化合物創製の可能性、新たな細胞分裂阻害の作用機構を発見する可能性を示唆している。本研究においては、**2**にFR182877のC環を付与した構造をもつ**6**(Scheme 2)およびその誘導体の合成と生物活性試験を計画した。**2**はFR182877よりも不安定であるが、5員炭素環が**2**にシス縮環した**6**は、5員環が歪んだ二重結合の下面側に張り出すため、立体障害により二重結合の反応性が低下するので、化学安定性が高まると期待できる。5員炭素環がシス縮環した**6**の骨格は、*E, E*-3置換アルケンをもつ**8**の立体選択的分子内 hetero Diels-Alder 反応と**2**の合成に用いた**7**からの変換により合成可能であると推測した。**8**は**9**のヒドロスタニル化反応、続くハロゲン化アルケンへの変換、一酸化炭素挿入反応を経由する合成により、**9**は**10**の分子内アルキニル化と酸化による合成により、**10**は**11**の不斉 aldol 反応による合成により得ることを計画した。

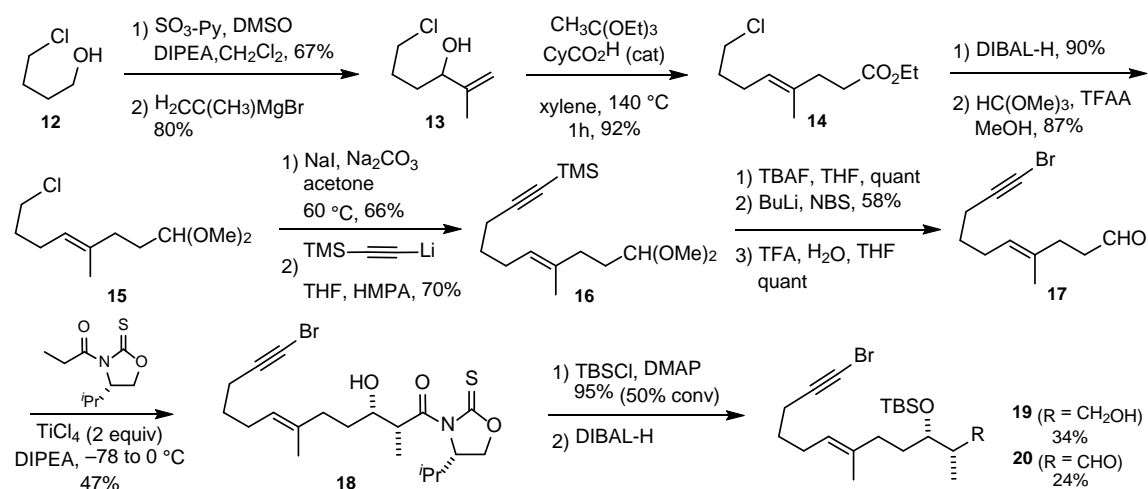
Scheme 2. Design and retrosynthetic Analysis of 6



3. 結果

4-chlorobutan-1-ol **12** (Scheme 3) の Parrikh-Doering 酸化により調製したアルデヒドに *t*PrMgBr を付加させて **13** を得た。**13** のオルトエステル Claisen 転位により *E*-体の **14** を単一異性体として得た。**14** の DIBAL 還元により得たアルデヒドはジメチルアセタール **15** とした。**15** は反応性が低く、TMSアセチリドとの反応は進行しなかった。そこで、**15** とヨウ化ナトリウムにより調製したヨウ化物とTMSアセチリドを反応させたところ、HMPAの添加を必要としたが **16** を得た。上記 **10** から大環状イノン **9** への変換は **10** のアルデヒドのエピメリ化を避けるため、温和な条件を必要とするので、分子内野崎-松山アルキニル化を検討することにした。そのため、**16** を **17** に変換した。TMS基をTBAFで除去し、種々のプロモ化を検討した。最終的に *n*-BuLi でアセチリドとし、NBS を作用させ、**17** を得た。アセタールの脱保護は、pTsOH、CSA、HCl では三置換アルケンの異性化が起こったが、含水 THF 中で TFA を作用させたところ、

Scheme 3. Preparation of **20**



異性を伴うことなく定量的に **17** を得た。**17** は Crimmins の不斉アルドール反応⁸ により **18** へ単一生成物として変換できた。この反応の収率は後処理の工夫により向上可能である。**18** の二級水酸基をTBS基で保護した後、DIBAL還元により **20** への直接変換を試みたが、**19** と **20** の分離可能な混合物を得たので反応条件最適化を検討中である。**19** は酸化により **20** へ変換可能であり、大環状イノン **9** の合成を検討するための **20** の合成ルート開発に成功した。

4. まとめ

開発した **20** の合成ルートは、収率向上を必要とする工程を含むものの、大環状イノン **9** の合成を検討するために必要な化合物量を供給可能である。**9** は複数の不飽和結合を環上にもつことに加えて 12 員環であるため、中員環よりも渡環歪みは緩和されているので、環化の成功が期待できる。今後は **20** の分子内野崎-桧山アルキニル化を検討し、反応のスケールアップを行い、化合物 **6** の合成を達成し、がん細胞分裂阻害活性試験を行う予定である。

5. 発表論文、参考文献

- (a) 村松秀行、宮内三千世、佐藤文治、吉村誠司、高瀬茂弘、寺野紘、奥照夫、天然有機化合物討論会, **1998**, 487, No.83. (b) Sato, B.; Muramatsu, H.; Miyauchi, M.; Hori, Y.; Takese, S.; Hino, M.; Hashimoto, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 123–130. (c) Sato, B.; Nakajima, H.; Hori, Y.; Hino, M.; Hashimoto, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 204–206. (d) Yoshimura, S.; Sato, B.; Kinoshita, T.; Takase, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 615–622. (e) Yoshimura, S.; Sato, B.; Kinoshita, T.; Takase, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, C1. (f) Yoshimura, S.; Sato, B.; Takase, S.; Terano, H. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 429–435. (g) Private communication from a researcher at Fujisawa Pharmaceutical Company.
- (a) Vosburg, D. A.; Vanderwal, C. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4552–4553. (b) Vanderwal, C. D.; Vosburg, D. A.; Weiler, S.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5393–5407.
- (a) Evans, D. A.; Starr, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1787–1790. (b) Evans, D. A.; Starr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13531–13540.
- (a) Armstrong, A.; Goldberg, F. W.; Sandham, D. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4585–4587. (b) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4223–4226; (c) Clarke, P. A.; Grist, M.; Ebdon, M.; Wilson, C.; Blake, A. J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 353–363. (d) Clarke, P. A.; Davie, R. L.; Peace, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2335–2351. (e) Iqbal, M.; Black, R. J. G.; Winn, J.; Reeder, A. T.; Blake, A. J.; Clarke, P. A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5062–5078.
- (a) Tanaka, N.; Suzuki, T.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2580–2583. (b) 中田雅久、ファルマシア、**2009**, *45*, (5), 451–456.
- Our synthetic studies on FR182877: (a) Suzuki, T.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3263–3266. (b) Suzuki, T.; Tanaka, N.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1593–1598. (c) Suzuki, T.; Tanaka, N.; Matsumura, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6483–6487. (d) Tanaka, N.; Suzuki, T.; Hosoya, Y.; Nakada, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6488–6492.
- Kobayakawa, Y.; Mori, Y.; Okajima, H.; Terada, Y.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2086–2089.
- Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7883–7884.