

タキシニンの誘導反応および生成物の構造に関する研究

学位論文内容の要旨

タキソイドは、6/8/6員環(A/B/C環)から成るタキサン骨格を有し、その特異な構造と興味深い生物活性から全合成や構造活性相関等に関する研究が数多く行われている。タキソイドの誘導反応では、骨格転位等の特異な反応機構による生成物が得られることが知られている。従って、タキソイドの化学的研究においては、タキサン骨格の反応性、およびその立体構造の情報が重要である。本研究では、タキサン骨格の反応性を調べる目的で、日本産イチイ *Taxus cuspidata* Sieb. et Zucc. に最も多く含まれるタキソイドである Taxinine を用いた誘導反応を計画した。

一方、当研究室で見出した非タキソール系タキソイドの多剤耐性癌細胞に対する抗癌剤蓄積増強作用について、その構造と活性の関係を調べる目的で、Taxinineの官能基を種々変換した誘導体を調製し、それらの生物活性を調べた。以下にその概要を記す。

1. Taxinineの誘導反応

生合成類似経路に基づく4(20)-エポキシド体からのオキセタン環の構築を試みるため、Taxinine誘導体の4(20)-エキソメチレンの立体選択的エポキシ化反応を検討した。Taxinine、Taxinine AおよびTaxinineの5位の官能基を変換した誘導体に、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)およびジメチルジオキシラン(DMDO)を用いてエポキシ化反応を試みた。mCPBAを用いた場合は、5位の官能基の種類に拘わらず、非天然型である α -4(20)-エポキシド体が優先するか、 α -および β -4(20)-エポキシド体が等量生成した。一方、5位にシリルエーテルをもつ化合物のDMDOによるエポキシ化では、天然型である β -4(20)-エポキシド体が優先して得られた。これらの立体選択性は、タキソイドの19位メチル基と5位官能基に起因する立体障害の影響によるものと考えられた。このことから、エキソメチレンに隣接する官能基と酸化剤の組み合わせにより立体選択的な4(20)-エポキシ化反応を見出した。

次に、エポキシ環の開環に伴うオキセタン環の構築、ならびに後述するC環3,4位に二重結合を有する化合物の調製を目的として、上記で得られたタキソイドの4(20)-エポキシド体とルイス酸との反応を行い、それらの生成物の構造を解析した。 β -4(20)-Epoxy-5-O-triethylsilyltaxinine Aに、三ふっ化ほう素ジエチルエーテル錯体($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)を加えて反応させたところ、20位が減炭して3,5-ジエンとなった化合物、3位と19位メチル基の間でシクロプロパン環を形成した化合物、および2位と20位間にTHF環、5位と20位間にジオキサン環を形成した化合物が得られた。一方、相当する α -4(20)-エポキシド体を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理したところ、C環が5員環に縮環した化合物、およびその二量体、ならびに2位、4位、20位でオルトエステルを形成した化合物が得られた。 β -4(20)-エポキシド体を用いた場合の反応機構について、まず、エポキシ環のC-O結合の開裂に伴い、アンチペリプラナーな位置にある3位メチン水素の1,2-ヒドリド

シフトが協奏的に起こり、3位がカルボカチオンとなった中間体が生成すると考えられた。この中間体から、ジエン体およびシクロプロパン体が生成すると考えられた。一方、 α -4(20)-エポキシド体の場合、エポキシ環のC-O結合と平行な位置にあるC5-C6結合が、エポキシ環の開裂に伴いピナコール型の転位が誘起され、C環が5員環に縮環した化合物が得られると考えられた。従って、4(20)-エポキシド体とルイス酸の反応では、4(20)-エポキシド部分の立体化学が反映された転位反応が進行し、各々全く異なった生成物を与えることが示された。

次に、タキサン骨格の生合成中間体と考えられる6/12員環の二環性タキサン関連化合物の骨格構築を目的とし、タキサン骨格のB/C環の開環反応を検討した。そこでまず、C環3,4位に二重結合を有する化合物を調製するために、Taxinine Aの5位水酸基の酸化反応を行った。Taxinine Aの5位水酸基を過ルテニウム酸イソプロピルアンモニウムで酸化して5-Oxotaxinine Aを調製したところ、室温でその一部が二量体へと変化し、さらに80℃に加熱することにより、定量的に二量体が単一生成物として得られることを見出した。その平面構造ならびに立体化学を、高分解能FABMS、2次元NMRおよびX線結晶解析により明らかにした。二量体は、2分子の5-Oxotaxinine AのC環エノン部分で、位置および立体特異的なDiels-Alder環化反応が進行して生成したものと推測された。この立体選択性は、タキサン骨格に特有のかご型構造、および19位メチル基による立体障害に起因するものと考えられた。

以上のように、Taxinineの誘導反応において、タキサン骨格の立体構造に起因する転位反応および立体選択性を伴った反応を見出した。また、立体化学が異なる4(20)-エポキシド体のルイス酸との反応や、Diels-Alder反応による二量化は、タキソイドの誘導反応としては最初であり、生成物も稀な構造を持つものが得られた。以上の結果から、これらの反応機構および構造に関して、タキソイドの化学的研究における新たな知見が得られた。

2. タキシニン誘導体の調製と抗癌剤蓄積増強作用

当研究室で天然のタキソイドを用いて行ったこれまでの研究結果から、多剤耐性癌細胞において抗癌剤蓄積増強作用を示すタキソイドの構造上の特徴として、5位にシナモイル基を有していることを見出していた。そこで、これらの構造と活性の関係を詳細に調べる目的で、Taxinineの2位、9位、10位および13位にシナモイル基、あるいは類するかさ高い官能基を導入した各種誘導体を調製した。

得られたTaxinine誘導体について、多剤耐性癌細胞を用いた抗癌剤ビンクリスチンの蓄積増強作用を調べた結果、2位、5位または13 α 位にかさ高い官能基を1つだけ持つ化合物にベラパミルと同程度から約1.5倍の蓄積増強作用が認められた。一方、2つ以上のベンゾイル基またはシナモイル基をもつ誘導体や、かさ高い官能基を持たない誘導体では弱い活性であった。以上の結果から、タキサン化合物の抗癌剤蓄積増強作用の発現には、母核と側鎖、特にかさ高い官能基の組み合わせ、および相対的な位置関係が重要であると考えられ、Taxinineなどの非タキソール系タキソイドの抗癌剤蓄積増強作用の構造活性相関における新たな知見が得られた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 淳 一
副 査 教 授 森 美和子
副 査 助教授 濱 田 辰 夫
副 査 助教授 森 田 博 史

学位論文題名

タキシニンの誘導反応および生成物の構造に関する研究

タキシノイドは、6/8/6員環から成るタキサン骨格を有し、ひずみのかかった特異なかご型構造と興味深い生物活性から、構造解析、全合成、生物活性等に関する研究が数多く行われている。

本研究では、タキサン骨格の反応性を調べる目的で、日本産イチイ *Taxus cuspidata* Sieb. et Zucc. の主タキシノイドである Taxinine を用いて誘導反応を種々検討した。また、Taxinine の官能基を種々変換した誘導体を合成し、多剤耐性癌細胞に対する抗癌剤蓄積増強作用を検索した。

1. Taxinine の誘導反応

Taxinine 誘導体の4(20)-エキソメチレンに隣接する官能基と酸化剤の組み合わせにより、立体選択的な4(20)-エポキシ化の条件を見出した。また、Taxinine の各種誘導反応において、タキサン骨格の立体構造に起因する転位反応および立体選択性を伴った新しい反応をいくつか見出した。たとえば、立体化学が異なる4(20)-エポキシド体のルイス酸との反応や、Diels-Alder反応による二量化反応などで、天然からは得られないきわめて稀な構造を持つタキサン関連化合物が得られた。

2. タキシニン誘導体の抗癌剤蓄積増強作用

Taxinine の2位、9位、10位および13位にシンナモイル基などのかさ高い官能基を導入した各種誘導体を合成し、多剤耐性癌細胞における抗癌剤蓄積増強作用を調べた結果、かさ高い官能基を1つだけ持つ化合物が顕著な活性を示すことを見出した。

以上本研究では、Taxinine を用いてタキサン骨格の立体構造に起因する新しい反応をいくつか見出すことに成功した。これらの結果は、タキサン骨格のもつ特異な反応性を実証するとともに、天然からは得られない新しいタイプのタキソイドを供給する方法を示したものである。また、官能基変換したタキソイドの構造活性相関により、ベラパミルの1.5倍の活性をもつ抗癌剤蓄積増強作用をもつ化合物を見出すことにも成功している。本研究は、タキサン化合物の新しいタイプの反応の発見、新しいタイプのタキソイドの合成法の開発、多剤耐性克服薬としてのタキソイドの可能性を示した、という点で天然物化学の分野で優れた研究成果をあげたものと言える。本研究成果は、既に国際学術雑誌に発表または受理されており、博士（薬学）の学位を受けるに値する業績と判断された。