

タイトル 触媒的 C-H 活性化による有機合成反応の開発
Development of New Organic Reactions by Catalytic Activation of C-H
Bonds

所属・氏名 金沢大学 医薬保健研究域 松尾 淳一
School of Pharmaceutical Sciences, Institute of Medical, Pharmaceutical and
Health Sciences, Kanazawa University Junichi Matsuo

派遣期間 2010 年 10 月 1 日～2011 年 9 月 30 日
October 1, 2010—September 30, 2011

研究機関 Department of Chemistry, Yale University
New Haven, CT 06520-8107, United States

研究指導者 Prof. Jonathan A. Ellman

Summary

Tubulysin D analogues were synthesized by Ellman's chiral sulfinamide method. Some of them were effective for brain cancer cell lines. The tubulysin analogues were encapsulated in PLGA nanoparticles for their slow releasing in brain. Also, introduction of the analogues into an orthoester polymer chain was studied.

1. Tubulysin D 誘導体の合成

Tubulysin D は、pM レベルで各種癌細胞に対し極めて高い抗癌活性を有する。その活性発現機構は、tubulin polymerization の阻害であることが明らかとなっており、現在抗癌剤として使用されている Taxol よりも 1000 倍近く高い活性を有する。しかし、tubulysin D は毒性が高いため、その構造変換および有効なドラッグトランスポートーションの開発により、tubulysin D の抗がん剤としての実用化が現在強く望まれている。

今回私は、tubulysin D 誘導体 **1** の脳癌細胞に対する活性評価を行うため、Ellman 教授より指導を受け、同教授が開発したキラルなスルフィニルイミンを用いる不斉合成を用

いて化合物 **1** およびその誘導体合成を行った。

具体的には、ヨウ化サマリウムを用いるキラルスルフィニルイミン **2** と不飽和エステルとのカップリング反応により、 β -フルフィンアミド エステル **3** を合成した。その後、不斉補助基およびエステル基の加水分解を一度に行い、Tup (tubuphenylalanine) 塩酸塩 **4** を効率的に合成した。

さらに、キラルなスルフィニルイミン **5** を用いる立体選択的なアルドール反応により、アルドール成積体 **6** を合成した。引き続き $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ および NaBH_4 を用いる立体選択的なイミンの還元により、アミノアルコール誘導体 **7** を合成した。*N*-メチル化を行うべく化合物 **7** に対してホルムアルデヒドを反応させて環上アミナル **8** を合成し、引き続いて NaBH_3CN による還元を行い、*N*-メチルアミノアルコール **9** を合成した。Ile の導入は通常のアミド化条件による *O*-アシル化に引き続く転位によって、Ile カップリング体 **11** を得た。

通常のパепチド合成条件にて *D*-Mep (*D*-*N*-methylpipecolinic acid) を導入し、化合物 **12** を得た。引き続いて *O*-アセチル化、および上述した Tup の導入を行い、目的とする化合物 **1** を合成した。Tup 部分の SAR を行うべく、同様の合成手法を用いて様々な誘導体の合成を行った。また、合成が困難な Tup ユニットの効率的合成法の開発も行った。

(Chart 1)

2. Tubulysin D 誘導体のマイクロカプセル化

Yale 大学 Saltzman 教授との共同研究により、脳癌細胞に対する化合物 **1** およびその誘導体の抗癌活性を評価し、高い抗癌活性があることが明らかとなった。また、その中には脳癌幹細胞に対しても有効であることが分かった。そこで、化合物 **1** の誘導体を脳内においてゆっくり放出されるようにするため、Saltzman 教授のマイクロカプセル化技術を用いて、その化合物の PLGA マイクロカプセルを合成する実験を行った。今後、そのマイクロカプセル化した tubulysin D 誘導体の脳内における抗癌活性を調べる予定である。

(Chart 2)

3. 抗体を用いる Tubulysin D 誘導体の癌細胞への特異的輸送

ガンに対する抗体に結合可能な Tubulysin D 誘導体の合成を行った。現在、Ingenica 社との協同研究により、tubulysin D 誘導体を抗体に結合させて抗癌剤とする研究が進行中である。

4. 生分解性ポリマーに共有結合にて結合した Tubulysin D 誘導体の開発

Tubulysin D 誘導体を癌細胞に特異的に輸送し、また癌細胞近傍にてその化合物が徐々に放出されることを目的として、Tubulysin D 誘導体を生分解性ポリマーに共有結合に

て結合したものを合成する検討を行った。癌細胞は通常細胞に比べてやや酸性であることを利用するため、そのポリマーとしては、酸性条件下にて共有結合が切断されるオルトエステル構造を含むポリマーを選択した。

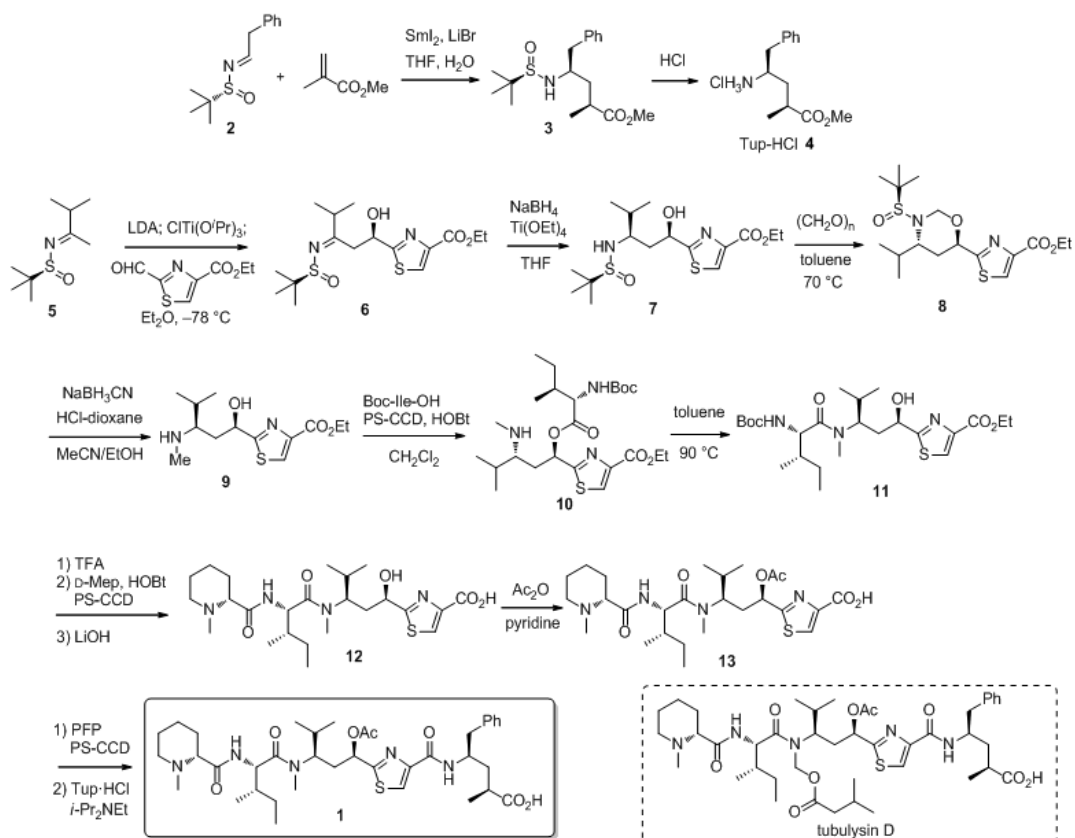


Chart 1. Synthesis of Tubulysin D analogue 1.

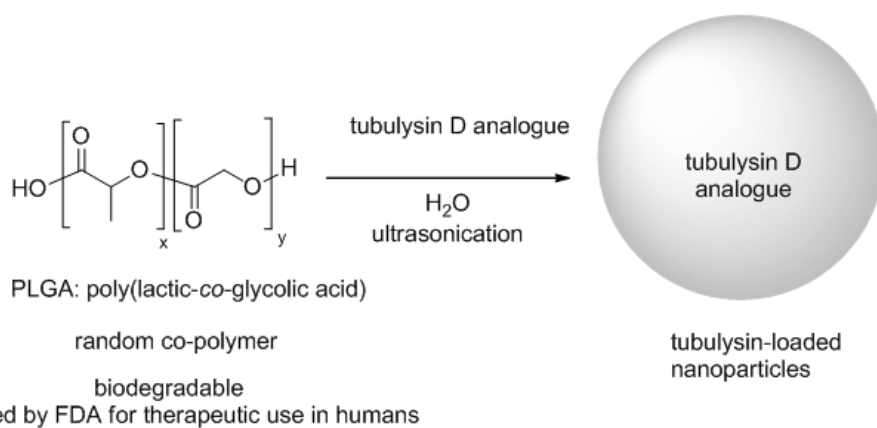


Chart 2. Preparation of PLGA nanoparticle.