

## Jaspine B およびその誘導体の立体分岐合成と構造活性相関研究

京大院薬 ○吉光佑二、大石真也、宮垣 潤、井貫晋輔、藤井信孝、大野浩章

Jaspine B (**1**) (Figure 1) は、2002 年に海洋生物 *Jaspis* sp. から単離された天然物である。Jaspine B は様々な癌細胞株に対して細胞毒性を示すことが知られており、多数の全合成研究が報告されている。Jaspine B の活性は THF 環上の置換基の立体化学に影響を受けることが報告されているが、すべての立体異性体に関する検討は行われていない。そこで我々は、jaspine B の全てのジアステレオマーを分岐的に合成できる方法論を確立するとともに、分子中の 3 つの不斉中心の活性に対する影響を精査し、新規医薬品や機能性低分子化合物の創製に展開することを視野に入れて本研究に着手した。

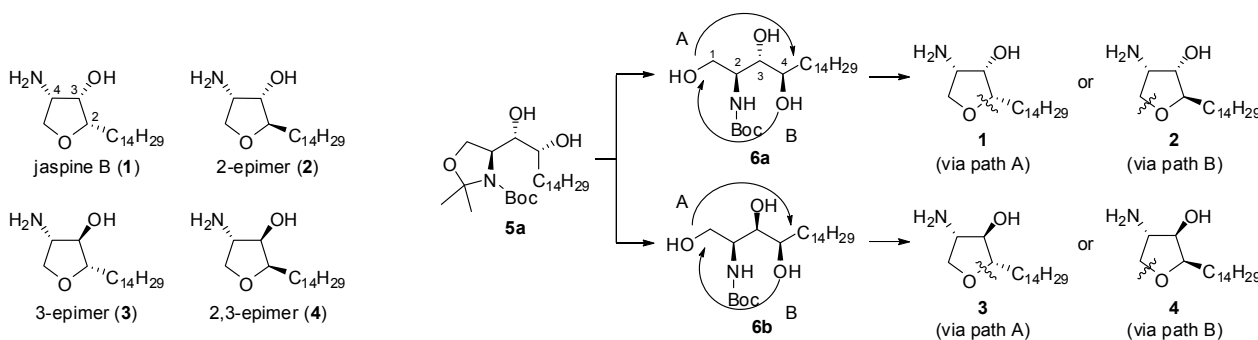


Figure 1. Jaspine B and Its Stereoisomers

Scheme 1. Our Strategy for Stereodivergent Synthesis of Four Diastereomers

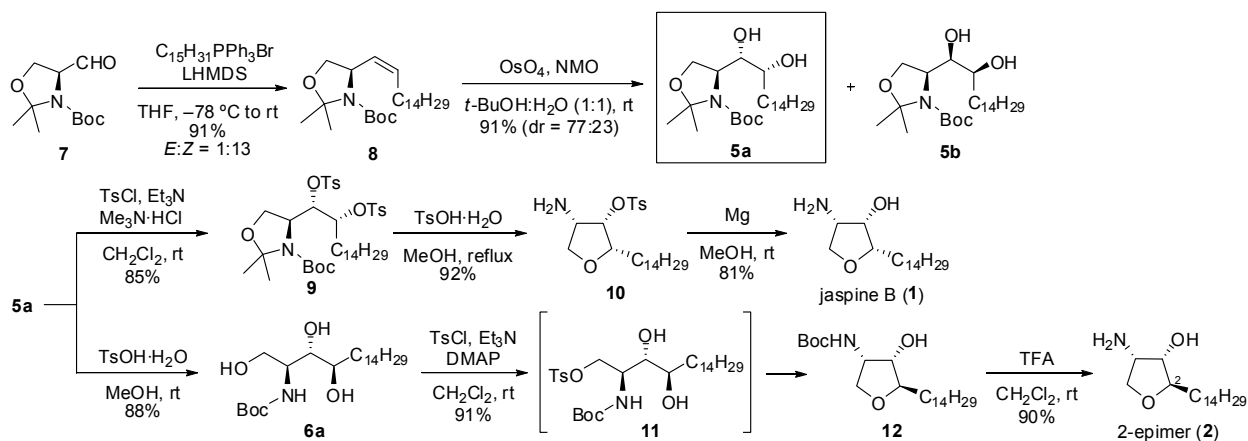
【立体分岐型合成法の開発】<sup>[1]</sup>

我々は、ジオール **5a** を共通の鍵中間体として、4 種類のジアステレオマーを分岐的に合成しうる経路を考案した (Scheme 1)。まずアセタールの脱保護および 3 位の水酸基の立体反転等により **6a**、**6b** を合成する。続いて、これら 2 種のジアステレオマーの 4 位 (path A) もしくは 1 位 (path B) の水酸基を脱離基に変換して環化させることで、4 種類のジアステレオマーを立体分岐的に合成できると考えた。

まず、Garner's aldehyde **7** の Wittig 反応により **8** を得た後、OsO<sub>4</sub> を用いて酸化したところ、収率 91%、77:23 のジアステレオ選択性ですべてのジアステレオマーの共通の合成中間体となる **5a** とそのジアステレオマー **5b** を得た (Scheme 2)。

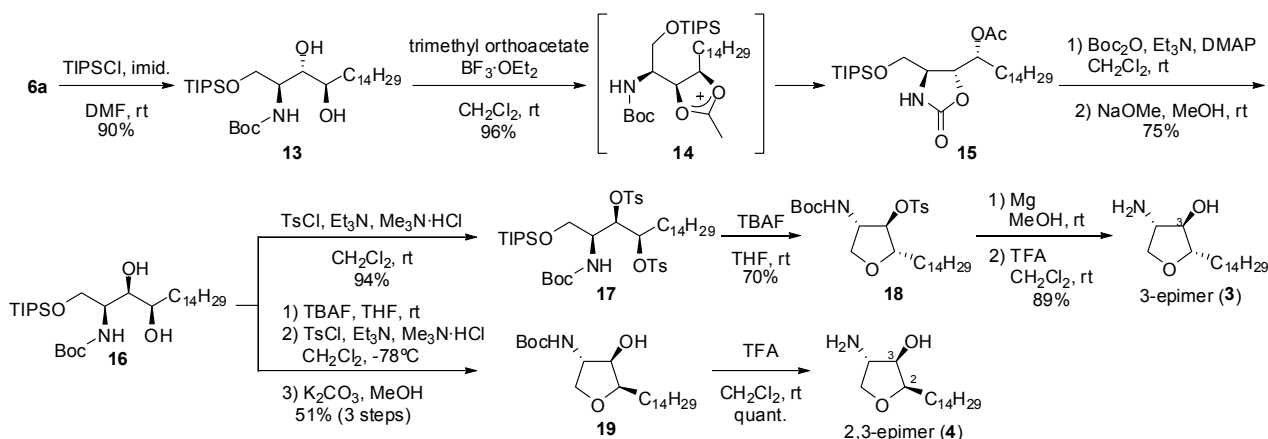
次に天然型と 2-エピ体の合成を検討した。**5a** に TsCl を作用させることでビストシル体 **9** を得た後、MeOH 中 TsOH を加えて加熱することで、保護基の除去と環化反応が一挙に進行し、THF 体 **10** が得られた。続いてマグネシウムによりトシル基を除去することで jaspine B (**1**) に誘導した。

一方、**5a** のアセタールを TsOH により除去して **6a** へと変換し、1 位水酸基を選択的にトシル化すると環化反応が進行し、THF 体 **12** が得られた。TFA により脱保護を行い、2-エピ体 (**2**) に変換した。

Scheme 2. Synthesis of Jaspine B (**1**) and Its 2-Epimer (**2**) via the Common Intermediate **5a**

引き続き 3-エピ体および 2,3-エピ体の合成を行うにあたり、Boc 基を利用したオルトエステルの開環反応による 3 位立体化学の反転を検討した (Scheme 3)。6a の一級水酸基を TIPS 基により保護した後、オルト酢酸トリメチルを作用させると、活性化された 3 位の水酸基に対して期待通り Boc 基が求核攻撃を引き起こし、オキサゾリジノン 15 が得られた。15 の窒素原子を Boc 基により保護した後、加水分解することで、13 の 3 位の水酸基の立体が反転した 16 を得た。先と同様に、16 をビストシル体 17 に変換後、TBAF によって TIPS 基を脱保護すると環化反応が進行し、THF 体 18 が得られた。トシル基と Boc 基を脱保護することで 3 に誘導した。また、16 の TIPS 基を脱保護し、先と同様に TsCl を作用させ THF 体 19 を得た後、TFA により Boc 基を除去することで 4 を合成した。

同様に、(R)-Garner's aldehyde を原料として、対応するエナンチオマーも併せて合成した。



Scheme 3. Synthesis of 3-Epimer (3) and 2,3-Epimer (4)

#### 【スフィンゴシンキナーゼ阻害活性の評価】

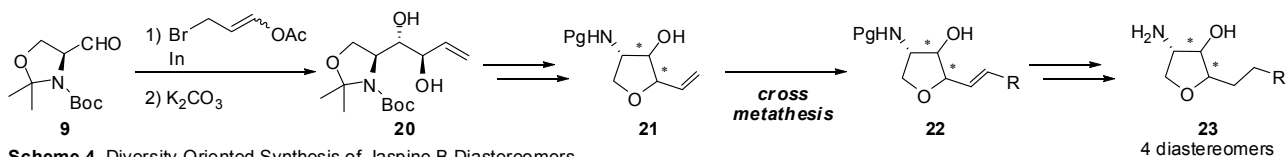
スフィンゴシンからスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) へのリン酸化を触媒するスフィンゴシンキナーゼ 1 (SphK1) は、腫瘍細胞中において過剰発現していることが報告され、抗癌剤の標的として近年注目されている。我々は、合成した jaspine B 及び立体異性体の SphK 阻害活性の評価を行った結果、全ての異性体が数  $\mu\text{M}$  程度の  $\text{IC}_{50}$  値で SphK 阻害活性を示すことを見出した (Table 1)。数種の非天然型異性体は、SphK 阻害剤として現在幅広く用いられている *N,N*-dimethylsphingosine (DMS) よりも強力な阻害作用を示した。

Table 1. Inhibition of Sphingosine Kinases.

compound	$\text{IC}_{50}$ (SphK1)	$\text{IC}_{50}$ (SphK2)
1	4.6	6.6
2	3.9	15.8
3	2.1	6.1
4	3.0	2.2
ent-1	2.7	10.5
ent-2	2.1	6.2
ent-3	0.59	1.8
ent-4	0.94	0.48
DMS	2.8	13.7

#### 【多様性指向型合成法の開発】

引き続き、長鎖アルキル基部分の最適化を検討した。前述の合成経路は、アルキル鎖を序盤の Wittig 反応により導入するため、多様なアルキル側鎖を有する誘導体の合成には不向きである。そこで、オレフィン側鎖を有する jaspine B 誘導体 21 を合成した後に、合成の終盤においてアルキル側鎖を構築する新規合成法を検討した (Scheme 4)。Garner's aldehyde の立体選択的アセトキシアリル化によりジオール 20 を得た後、先の合成法 (Scheme 1) に従い、目的の立体化学を有する THF 環 21 を得た。続いて、クロスメタセシスによりアルケン部分の構築と水素添加及び脱保護を行うことで 1 および 2 を合成することに成功した。今後、本合成経路による 3 および 4 の合成と、アルキル基部分に関する構造活性相関研究を行う予定である。



Scheme 4. Diversity-Oriented Synthesis of Jaspine B Diastereomers

#### 【References】

[1] Yoshimitsu, Y.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3843.