総 説

カンプトテシン系アルカロイドの化学

高山 廣光*・北島 満里子*・相見 則郎*

Chemistry of Camptothecin and its Related Alkaloids

Hiromitsu TAKAYAMA*, Mariko KITAJIMA* and Norio AIMI*

Overview of the recent progress on the chemical studies of antitumor alkaloid, camptothecin (CPT), and its close relatives is described. This article covers 1) isolation and synthesis of possible biosynthetic intermediates of CPT starting from an indole alkaloid, strictosamide, 2) recent total synthesis of racemic and chiral CPT, and 3) a mechanism of anticancer action of CPT using the Topo I-DNA-CPT ternary complex model, which was proposed on the basis of chemical and biochemical information combined with the X-ray crystal structure of the complex of Topo I and DNA, as well as recent medicinal chemistry studies on the development of potent anticancer chemotherapeutics having camptothecinoid structures.

Key words: Camptothecin, Anticancer alkaloid, Camptothecin biosynthesis, Ophiorrhiza, Indole alkaloid, Quinoline alkaloid, Total synthesis, DNA Topoisomerase I, Action mechanism of antitumor activity, Structure-activity relationship

はじめに

ヌマミズキ科植物の喜樹(*Camptotheca acuminata*)から得られたアルカロイド・Camptothecin (CPT, 1)¹⁾は、強力な抗腫瘍活性やトポイソメラーゼI阻害活性に加え、HIV-Iに対する活性が認められたことから世界の注目を集め続け、最近では半合成CPTであるイリノテカン、トポテカンが開発され、肺がんなどの治療に医薬品として使用され始めた。これらに関わる研究成果を纏めた優れた総説類がいくつか発表されており²⁾、本協会誌にも49巻11号に寺沢らにより「Camptothecin 誘導体の合成研究」が執筆され1991年までの研究について詳しい解説がなされている³⁾。カンプトテシン系アルカロイドの研究はその後ますます活発に展開され、関連論文はMedlineを用いた検索によると過去5年間に1100報を超えて発表されており、ホットな研究領域であることが伺われる。本稿では最近数年間に発表されたCPTにかかわる最新の研究成果を、天然物化学ならびに医薬化

学的研究も含め、有機合成化学的視点に立って総合的に論述する。

Fig.1 Camptothecin (1).

1. カンプトテシン関連新規天然分子の化学

1.1. カンプトテシン関連アルカロイド

CPT (1)の単離が報告されて以来1980年代初頭にかけて、新たに以下の植物からCPTの発見が報告された。クロタキカズラ科(Icacinaceae)植物クサミズキ *Nothapodytes foetida* (Wight) Sleumer (formerly *Mappia foetida* Miers)⁴⁾, *Merilliodendron megacarpum* (Hemsil) Sieum⁵⁾, キョウチクトウ科(Apocynaceae)植物 *Ervatamia heyneana* (Wall) T. Cooke⁶⁾, アカネ科(Rubiaceae)植物 *Ophiorrhiza mungos* Linn.⁷⁾。これら植物からは、現在までにCPT (1)のほか11種のカンブ

* 千葉大学薬学部附属薬用資源教育研究センター
()

* Research Center of Medicinal Resources, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chiba University ()

トテシン類縁体が単離されている。その内約半数が、A環部 9, 10, 11 位に酸素官能基を有している。また、*Ophiorrhiza filistipula* からは B 環部 7 位にメトキシ基を有する CPT が見いだされている⁸⁾。

我々は、邦産アカネ科 *Ophiorrhiza* 属植物に注目し、その二次代謝成分の探索を行った結果、チャボイナモリ (*O. pumila*)、リュウキュウイナモリ (*O. kuroiwai*) の 2 種、とくに奄美・琉球列島産希少植物である *O. pumila* が CPT 系アルカロイドを特異的に生産することを見だし、さらに新規カンプトテシノイドを単離した⁹⁻¹¹⁾。新規カンプトテシノイド pumiloside (2)⁹⁾、deoxypumiloside 類 (3, 4)^{9,10)} は, strictosamide (6) と CPT (1) の hybrid-type の化合物であり、CPT (1) の生合成中間体と考えられた (図 2)。

Fig. 2

CPT (1) はキノリン骨格を有するものの、モノテルペノイドインドールアルカロイドの生合成共通中間体である strictosidine (5) より、そのラクタム体である strictosamide (6) を経て生合成されることが実験的に証明されている^{2a)}。しかしながら strictosamide (6) 以降の変換

ルートについては未知のままであり、AB 環部のインドール環からキノリン環への変換 (I)、D 環のピリドン環への変形 (II)、E 環部配糖体結合の開裂と周辺部の構造変換 (III) がどのような順序で起こり CPT (1) に至るかは明らかにされていない。我々が *O. pumila* より見いだした pumiloside (2)、deoxypumiloside 類 (3, 4) の存在は, strictosamide (6) よりまず AB 環部の変換が起こり、CPT (1) が生合成されることを示唆するものと考えられる (スキーム 1)。

そこで、この仮想生合成ルートに沿った新規カンプトテシノイドの合成を行い、絶対配置を含めた構造の証明を行った。すなわち、絶対配置既知であり、CPT (1) の生合成前駆体である strictosamide (6) (3*H*- α)、ならびにその 3 位異性体 vincoside lactam (7) (3*H*- β) を用い、それぞれについて化学変換を行った。まずインドール環の 2-7 位を NaIO₄ にて酸化的に開裂した後、Et₃N で再閉環してキノリン環 (10, 11) へと導き、脱保護して、pumiloside (2) とその 3 位エピマー体 (12) を得た⁹⁾。続いて 7-*O*-triflate とした後、7 位酸素官能基の還元的除去により deoxypumiloside 類 (3, 4) のテトラアセテート体 (13, 14) へと導き、これらは天然品をアセチル化して得た化合物と完全に一致した¹⁰⁾ (スキーム 2)。

Deoxypumiloside は、当初 1 種のみ存在し、その 3 位立体配置を strictosamide (6)、pumiloside (2) と同じ S 配置 (3*H*- α) と報告したが⁹⁾、最近の詳細な成分探索の結果、deoxypumiloside には 3*S* 体 (3) と 3*R* 体 (4) の 2 種の立体異性体が存在することが明らかとなった。さらに 3*R* 体 (4) が 3*S* 体 (3) より優先的に存在していることがわかり、以前報告した deoxypumiloside の 3 位立体配

Scheme 1

Scheme 2

置を 3S から 3R に訂正するに至った¹⁰⁾。

Pumilide (2) に関しては, *C. acuminata*¹²⁾, *N. foetida*¹³⁾ から単離報告がなされている。

また, *O. pumila* からは, A 環部 10 位に glucosyloxy 基を有する chaboside (15) を単離した¹⁴⁾。本化合物は, 天然より初めて見いだされた配糖体型かつ A 環部に 2 個の酸素官能基を有するカンプトテシンである。CPT 9 位, 10 位に相当する位置にそれぞれメトキシ基, glucosyloxy 基を有した A 環部(17)と CPT と同じ 20S 配置となるキラルな既知 CDE 環部(18)を Friedländer condensation により縮合して(15)に導くことにより, 絶対配置を含めた構造の決定を行った¹⁵⁾(スキーム 3)。

Scheme 3

Fig. 3

Mappicine (19) は, 1974 年に *N. foetida* より単離された, CPT の A-D 環部を有したアルカロイドである¹⁶⁾(図 3)。Mappicine 類は現在 8 種(内 4 種が配糖体として)知られ, そのほとんどが *N. foetida* より見いだされている。そのうちの 19 位ケトン体である nothapodytine B (20)(mappicine ketone)は 1996 年に *N. foetida* より単離・構造決定されたが¹⁷⁾, それ以前に mappicine のアナログとして合成されており, ヘルペスウイルス(HSV-1, 2, cytomegarovirus)に対する選択的な阻害活性¹⁸⁾が認められたこともあり, その合成が盛んに行われている(後述)。

1.2. カンプトテシン含有植物の細胞・組織培養研究

C. acuminata より CPT を生産する未分化の細胞塊(カルス)と懸濁培養体の取得に関する研究が協和発酵グループ¹⁹⁾により報告されて以来, いくつかのグループにより *C. acuminata*, *N. foetida* に関して様々な組織培養体(不定芽・不定根, シュート, 再生した植物体など)について研究が行われている²⁰⁾。

O. pumila に関しても細胞・組織培養研究を行い、カルス、再生植物体、毛状根の取得に至った。葉部より誘導し、十分成長させたカルスにおいてはカンプトテシンをはじめとするアルカロイドの存在が認められなかった²¹⁾。代わりに原植物に認められないアントラキノンを含有していることが明らかとなり、これは、ファイトアレキシンとして生成されたものと考えられた。カルスを再分化させて得た再生植物体では、カンプトテシンをはじめとするアルカロイド類を単離し、カルスにおいて押さえられていたカンプトテシン生産酵素系の発現を確認した。また、再生植物体からは新規カンプトテシン 9- β -D-glucosyloxycamptothecin (21)を得た²²⁾。本化合物は、CPT の9位に相当する位置に glucosyloxy 基を有する A 環部(23)と、既知 CDE 環部のアセタート体(24)を用いて、chaboside の場合と同様、Friedländer condensation により合成し、絶対配置を含めてその構造を決定した²³⁾(スキーム 4)。

2. カンプトテシン類の合成研究

CPT (1)はその強力な生物活性に加えて、分子内に光学活性な α -hydroxy lactone (E 環)と pyridone (D 環), quinoline (A, B 環)が縮合した特異な 5 環性構造を持つことからその発見以来多くの合成化学者を魅了してきた。これまでに、数多くの CPT 全合成が報告されているが、それらの合成戦略はスキーム 5 に示したような、A から F の逆合成経路で分類できる。本稿では 1992

9- β -D-Glucosyloxycamptothecin (21)

Scheme 4

年以降に発表され、最近の新しい有機合成法を巧みに取り入れることにより、より効率的で実践的な合成ルートの開発を目指したいくつかの合成例を、A から F の分類に従って紹介する。

2.1. 連続的ラジカル環化反応を鍵段階とする合成(A ルート)

Curran により開発された本法は、phenylisonitrile

Scheme 5

(PhNC)と *N*-propargyl halopyridone (25) をラジカル条件下反応させ、CPT の BC 環を一段階で構築するという極めて効率的で新規な手法である。1992 年に発表されたいわゆる第一世代の合成においては(スキーム 6),

cascade radical cyclization により, ABCD 環を持つ Danishefsky の中間体(26)を pyridone 誘導体(25)から合成し, 続いて E 環を構築して(±)-CPT 合成を短工程で達成した²⁴⁾。本ラジカル環化反応はスキーム 6 中に示した機構で進行すると考えられている。その後, Curran らは本法の改良を進め, 光学活性な CPT やその各種誘導体の一般的合成法を確立し, ごく最近発表した(第二世代の合成法, スキーム 7)²⁵⁾。まず, 光学活性な α -hydroxy lactone 環を持つ pyridone 誘導体(33)を合成

した。すなわち, pyridine 誘導体(27)の directed lithiation によるホルミル化とヨウ素化(Comins 法, 後述)によりアルデヒド(28)を得, crotyl alcohol による還元的エーテル化で(29)を調製した。続く Heck 反応で得た環状エノールエーテル体(30)を Sharpless の不斉ジヒドロキシル化反応に付した。不斉リガンドとしては DHQD-PYR (dihydroquinidine-pyridine) が最も良好な光学収率を与えることが判明した²⁶⁾。ここで得た lactol を $I_2/CaCO_3$ で酸化し 94% ee の α -hydroxy lactone 体(31)を合成した。(31)がラジカル環化反応基質として機能するためには, pyridone 環の 6 位にハロゲン置換基としてヨウ素が必要であることが, モデル反応で明らかとなっている。そこで, (31)の TMS 基を ICI を用いた *ipso* 置換反応によりヨウ素へ変換した。続いて(32)を pyridone 環に変換後, 窒素に propargyl 基を導入し, 連続的ラジカル環化反応基質としての共通鍵中間体(34)を合成した。本品を Me_6Sn_2 存在下 phenylisocyanide とともに sun lamp 照射を行うと, (S)-CPT が収率 63% で得られた。なお, スズ化合物は毒性が強くまた, 反応後の分離が困難であることから, その代用として本反応では tetrakis(trimethylsilyl)silane を用いることができる。

このようにして開発された合成ルートの一般性を示すためにいくつかの CPT 誘導体が合成された。例えば, irinotecan (37) は, *para* 置換 phenylisocyanide (35) と適当に置換されたアセチレン基を pyridone 窒素上に持つ化合物(36)をラジカル反応に付することにより直接的に合成できる(スキーム 8) (これまで, irinotecan は天然 CPT から数段階の化学修飾を経て合成されている)。各

Scheme 8

種置換基を持つ phenylisonitrile を本法に用いることにより数多くの光学活性 CPT 誘導体が調製可能となった。

Curran 法の特徴は、医薬化学的観点からすると、CPT 骨格構築の最終段階(連続的ラジカル環化反応)に必要とされる 2つの基質の構造の一部(ベンゼン環置換基とプロパルギル基)を変えるだけで、直接的に多くの CPT 誘導体を合成できる点にあると言える。

2.2. AB 環と DE 環の縮合による合成(B ルート)

Comins はピリジン類の直接的リチオ化に関する独自の化学を巧みに用いることにより、極めて短工程な CPT 合成ルートを開発した。「(S)-CPT の 9 段階合成」として 1994 年に発表された方法(スキーム 9)²⁷⁾は、(38)

から調製したエトキシメトキシ基を持つピリジン誘導体(39)のワンポット反応によるアルキル化とヨウ素化を鍵段階としている点が特徴である(Comins の初期の CPT 合成では(39)の代わりにメトキシピリジン体を用いているため、より多段階を必要としている²⁸⁾)。まず(39)を *t*-BuLi でリチオ化し、これを formamide 誘導体でトラップすると α -aminoalkoxide が *in situ* で生成する。さらに、*n*-BuLi を作用させることにより、ジアニオン中間体(40)が形成される(4 位での α -aminoalkoxide directed lithiation)。これにヨウ素を反応させ続いて NaBH₄/H₂O で処理するとアルコール体(41)が 41% の収率で得られる。(41)を BF₃·Et₂O で処理することにより 1,3-dioxane (42)とし、ハロゲン/リチウム交換で生成したアニオンに (–)-*trans*-2-(α -cumyl) cyclohexanol ((–)-TCC) を不斉補助基に持つ α -ketobutylate を反応させると 88% de のアルコール体(43)が得られる。クロマトによる分離後、塩酸水溶液で、処理すると光学的に純粋なラクトン体(44)が得られる。接触還元で脱クロル化し、CPT の DE 環に相当するユニット(45)を合成した。次に、2-bromoquinoline から調製したアルコール体(46)とピリドン体(45)を光延法で縮合した後、ラジカル環化あるいは Heck 法で C 環を形成することにより (S)-CPT 合成を達成した。

別途発表された「(±)-CPT の 6 段階合成」²⁹⁾では、2-methoxypyridine (48)を出発原料とし、mesityllithium を用いたリチオ化とそのホルミル化、さらに 2 度目

Scheme 9

のリチオ化においては CeCl_3 存在下 α -ketobutylate で C4 位に直接的にアルキル化を行っている(前述のスキーム 9 のルートでは一旦 C4 位のヨウ素化を経ている)。得られたラクトール体(49)を Meerwein-Ponndorf-Verley 還元が付した後、ラセミのピリドン体(45)に変換している(スキーム 10)。

Glaxo グループは Comins 中間体(45)を Sharpless の AD 法を用いて不斉合成している³⁰⁾。

Scheme 10

2.3. ピリドン(D)環形成反応を鍵とした合成(Cルート)

Ciufolini はエノン類と cyanoacetamide の縮合による 2-pyridone 形成反応を CPT 合成に組み込むことにより, dimethyl ethylmalonate から 10 段階, 通算収率 30% という高効率の合成ルートを開発した³¹⁾(スキーム 11)。まず, ピリドン環形成に必要なユニット, すなわち, 光学活性な四級炭素を含むエノン(57)を以下のように調製した。Quinoline (54)の carbomethoxylation とブロム化/メタノリシスを経て phosphonate (56)を合成した。一方, dimethyl ethylmalonate から調製した prochiral な三級アルコールの MOM 体(51)の pig liver esterase による不斉加水分解で光学活性なカルボン酸(52)($>98\%$ ee)を得, これをアルデヒド(53)へ変換した。(53)と phosphonate (56)の縮合で鍵エノン体(57)を合成した。本品に cyanoacetamide を付加させた後, 酸化条件下で pyridone 環形成反応を行い, さらに酸処理することで, γ -lactone 体(60)が得られた。最後に lactone の Luche 還元と酸処理により (S)-CPT (1)が得られた。

Scheme 11

2.4. Friedländer 縮合による合成(ルート D)

Anthranilylaldehyde と CDE 環部に相当する 3 環性化合物を縮合させることによる合成法はこれまでに CPT や多くの誘導体合成に汎用されてきた。本法の有用性に関しては総説³⁾を参照されたい。Friedländer 縮合に用いられる光学活性な 3 環性化合物(18)の合成はラセミ体の光学分割法と不斉合成法に分類される。前者に関する最近の報告例としては、三級アセタート体(62)の酵素による不斉加水分解がある³²⁾。すなわち、ラセミ体(62)をリン酸緩衝液と酢酸エチル中パパインで処理すると(R)-アルコール体(63)が49%の化学収率、98%の光学収率で、また、(S)-アセタート体(62)が化学収率50%、光学収率99%で得られる(スキーム 12)。

Scheme 12

3 環性 CDE 環化合物(18)の不斉合成に関する最近の報告例を紹介する。市販の citrazinic acid (64)から数段階でアルデヒド体(65)へと導き、さらにカルボニル化とオレフィン化でビニル体(66)を調製した。OsO₄による酸化でラセミのジオール体(67)とし、Lipase(Amano PS-30)による分割で(S)-ジオール体(68)と(R)-アセタートを得た。(68)から lactone 環、さらに C 環を構築して光学活性な 3 環性化合物(18)を合成した³³⁾(スキーム 13)。Jew らはプロキラルな 3 環性ビニルエーテル体(69)の不斉ジヒドロキシル化で82% ee のアルコール体を得ている³⁴⁾。また、Lactone 体(70)の Davis 試薬による不斉水酸化では、三級アルコール体が34% ee で得られた(当研究室未発表データ)。

2.5. ABC 環と E 環の縮合による合成(ルート E)

Quinoline 環を含む ABC 環と E 環に相当する lactone 体との縮合による集約的ルートは Corey の先駆的な合成で知られているが、その後、Rao は lactone 環誘導体の合成に改良を加え、位置選択的な合成法を発表した³⁵⁾(スキーム 14)。すなわち、acetylene 誘導体(71)と 4-methyl-5-ethoxyoxazole (72)との Diels-Alder(D-A)/retro D-A 反応により ethoxyfuran (73)を合成し、 δ -lactone 環形成後 furan 環の MnO₂酸化で位置選択的に lactone-lactol (75)を得た。これを pseudo acid chl-

Scheme 13

Fig. 4

Scheme 14

oride (76)に変換後、3 環性アミン(77)と縮合し、(±)-CPT (1)へと導いている。

2.6. 分子内 Michael 付加反応を含むリニアな合成法(ルート F)

Chavan らは、まず、Glycine から容易に調製可能な carbamate (78)と acrylate との Michael-Dieckmann

縮合により 3-pyrrolidinone (79)を得た。脱炭酸と Friedländer 縮合で quinoline 体 (80)とした後に、側鎖を Michael 受容体として機能する α -ethylacrylate (81)へと変換した。窒素の保護基を除去後、マロン酸残基を付加させ、分子内 Michael 反応基質 (82)を調製した。NaH で処理して D 環を形成して (83)とした後、これを芳香化して pyridone 環へ導き、さらに芳香族エステル基の選択的還元を経て CPT へと導いた³⁶⁾(スキーム 15)。Glycine から数えて 14 段階を必要とするが、それぞれの段階で使用する試薬が安価で取り扱いやすいものばかりである。

Scheme 15

2.7. Mappicine ketone(MPK)の合成

1990 年代の半ばに MPK に特異な抗ウイルス活性が見いだされてから、その合成研究がにわかに盛んになった。これらを CPT からの化学変換法と全合成に分類して紹介する。

CPT の化学変換による MPK の合成

Kingsbury は、CPT を DMF 中 NaN_3 存在下加熱すると、 CO_2 ガスの発生を伴いながら MPK に変換されることを見いだした³⁷⁾(スキーム 16)。その後、Wood らは CPT を triglyme 中で加熱するだけで MPK に変換されることを見いだした³⁸⁾。さらに、microwave 照射で MPK へと変換する方法も発表されている³⁹⁾。

Scheme 16

MPK 類の全合成

Boger は、逆電子要求型 D-A 反応を pyridone 環形成の鍵段階とした MPK の簡便な全合成を発表した⁴⁰⁾(スキーム 17)。上記の Ciufolini 合成中間体 (56) に ethyl glyoxylate を作用させ α, β -不飽和 γ -keto ester (85)を調製し、これに TiCl_4 存在下 methanesulfonamide を反応させると鍵となる *N*-sulfonyl-1-aza-1,3-butadiene (86)が得られた。本品を 1,1-dimethoxy-1-propene と作用させると室温で D-A 反応が進行し、不安定な環化成績体 (87)を与えた。粗生成物を *t*-BuOK で

Scheme 17

処理して芳香化して(88)へ変換後、Grignard 試薬でエチル基を導入した。最後に(89)を酸、続いて塩基で処理すると MPK (20)が得られた。

Comins⁴¹⁾ および Curran⁴²⁾ は、それぞれ、CPT 合成に用いた独自の方法論を MPK 合成に適用している。また、SmithKline-Beecham グループは、1,2,4-triazine を用いた逆電子要求型 D-A 反応を利用して A 環の欠如した MPK 誘導体を合成している¹⁸⁾。

3. CPT の作用発現機構と医薬化学的研究

3.1. 分子レベルでの活性発現機構の考察

CPT は I 型 DNA トポイソメラーゼ (Topo I) と DNA の共有結合複合体に作用してこれを安定化し、DNA 合成を抑制することにより抗腫瘍効果が発揮されと考えられている⁴³⁾。この説を明確に支持する画期的な論文が

最近の Science 誌に発表された⁴⁴⁾。ワシントン大学の研究グループはヒト Topo I と 22 塩基対 DNA から形成される複合体の X 線結晶解析に成功した。Topo I が DNA を取り巻く形で複合体を形成し、さらに酵素中のアミノ酸残基・Tyrosine 723 のフェノール性水酸基がリン酸エステルを攻撃することにより一方の DNA 鎖が糖部 5' 側で切断されていることがわかった (図 5 中の DNA/Topo I Covalent complex)。通常の生体反応ではこのプロセスによって DNA が高次構造を変化させ、DNA の複製をはじめとした種々の代謝を行った後に、再びリン酸エステル結合が形成されて、通常の二重鎖 DNA が再生される。上記 X 線結晶解析で得られた三次元構造とこれまで蓄積されてきた化学的、生化学的知見を基に、CPT が Topo I/DNA 共有結合複合体のポケットに収まった計算モデルが提案されている (図 5 中の DNA/

Fig. 5

Topo I/CPT 三者複合体モデル)。本モデルでは、CPT の近傍にある官能基、例えば切断された DNA 鎖側のグアニン残基が CPT の AB 環とスタッキングを形成し、さらにいくつかのアミノ酸残基と CPT が水素結合を形成するなどして、三者複合体が安定化されていることが解析されている。この CPT/Topo I/DNA 複合体モデルでは切断された 5' 水酸基とリン酸エステル部が 4.5 Å 以上離れてしまうため、切断された DNA 鎖の再結合が妨げられ、その結果、Topo I が共有結合複合体としてトラップされてしまうと考えられている。

3.2. 最近の医薬化学的研究

緒言でも触れたように、CPT は強力な抗腫瘍活性を有し化学療法剤としての大きな可能性が示唆されたが、CPT 自身が併せ持つ難溶性と強い毒性によって、当初開発が断念された。その後、毒性軽減と難溶性の改善のため種々の誘導体が合成され、イリノテカンやトポテカンの開発につながった。初期の構造活性相関に関する研究は、参考文献³⁾を参照されたい。本稿では、より有効な活性や物性を持つ CPT 誘導体開発を目指して行われた最近の研究例について紹介する。

初期の構造活性相関研究により CPT の B 環 7 位あるいは A 環 9 位に置換基を導入することで活性が増強されることが指摘された。この知見を基に多くのユニークな構造の CPT 誘導体が合成された。例えば、6 環性構造を持ち、強力な活性を示す (90)⁴⁵⁾ や (91)⁴⁶⁾ が報告された。また、7 位にシリル基を有する化合物 (silatecans) 類⁴⁷⁾ や抗ガン剤として知られる etoposide の誘導体を連結させたハイブリッド型化合物 (92)⁴⁸⁾、さらには E 環が 7 員環を持つ化合物⁴⁹⁾ など種々の CPT 誘導体⁵⁰⁾ が合成された。

CPT の E 環は α -hydroxylactone 構造を保持することが活性維持に必須であることが知られていたが、この安定化に関する研究も報告されている⁵¹⁾。

また、DNA への選択的結合性の向上を目指して CPT の 10 位に polypyrrolicarboxamide (lexitropsin) を DNA の minor-groove 結合基として導入した誘導体 (93)⁵²⁾ やオリゴヌクレオチドを適当な長さのスペーサーで 10 位に結合させた化合物 (94)⁵³⁾ も登場した。

イリノテカンは生体内のエステラーゼで加水分解された後に効力を発揮するいわゆるプロドラッグとして開発されたが、その他 CPT のプロドラッグ誘導体もいくつか報告されている⁵⁴⁾。我々は、10-hydroxy-CPT に各種長鎖脂肪酸をエステルの形で結合させた化合物 (95) を調製してその carboxylesterase 水解活性を評価し、これら化合物類がプロドラッグとして機能する可能性を見い

Fig. 6

だすことができた⁵⁵⁾。

おわりに

以上、CPT 生合成のなぞを解くと考えられる新しい天然アルカロイドの化学、最近相次いで報告された CPT の全合成、さらに CPT の活性発現機構と最新の医薬化学的研究について概説した。30 年以上も昔に見いだされた CPT が天然物化学、有機合成化学、生物有機化学そして医薬品開発に携わる研究者を魅惑し続けてきた。本稿を通して述べたように、1 つの天然有機化合物を基盤に多くの分野にまたがる学問的新知見・発見や実用的成果がもたらされた事実から CPT の持つ scientific significance をご理解いただけたかと思う。最後に、本稿に紹介させて頂いた我々の研究に関する共同研究者の諸氏(文献に記載)と文部省科学研究費の助成に対して感謝いたします。

(平成 10 年 11 月 10 日受理)

文 献

- 1) M.E. Wall, M.C. Wani, C.E. Cook, K.H. Palmer, A.T. McPhail, G.A. Sim, *J. Am.*

- Chem. Soc.*, **88**, 3888 (1966)
- 2) (a) J.C. Cai, C.R. Hutchinson, "The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology", ed. by A. Brossi, Academic Press, New York, 1983, Vol. 21, p.101; (b) M.E. Wall, M.C. Wani, "Monoterpenoid Indole Alkaloids", ed. by J.E. Saxton, John Wiley & Sons, Chichester, 1994, Supplement to Vol.25, Part 4, Chapter13, p.689; (c) M.E. Wall, M.C. Wani, *J. Ethnopharmacol.*, **51**, 239 (1996); (d) M. Boisseau, S. Guichard, P. Canal, R. Bugat, *Exp. Opin. Invest. Drugs*, **5**, 613 (1996); (e) M.E. Wall, M.C. Wani, "The Alkaloids: Chemistry and Biology", ed. by G.A. Cordell, Academic Press, San Diego, 1998, Vol.50, p.509
 - 3) 寺沢弘文, 江島明男, 杉森正道, 有合化, **49**, 1013 (1991)
 - 4) T. R. Govindachari, N. Viswanathan, *Indian. J. Chem.*, **10**, 453 (1972)
 - 5) M. Arisawa, S.P. Gunasekera, G.A. Cordell, N.R. Farnsworth, *Planta Medica*, **43**, 404 (1981)
 - 6) S.P. Gunasekera, M.M. Badaw, G.A. Cordell, N.R. Farnsworth, M. Chinis, *J. Nat. Prod.*, **42**, 475 (1979)
 - 7) S. Tafur, J.D. Nelson, D.C. DeLong, G.H. Svoboda, *Lloydia*, **39**, 261 (1976)
 - 8) D. Arbain, D.P. Putra, M.V. Sargent, *Aust. J. Chem.*, **46**, 977 (1993)
 - 9) N. Aimi, M. Nishimura, A. Miwa, H. Hoshino, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4991 (1989)
 - 10) M. Kitajima, S. Masumoto, H. Takayama, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4255 (1997)
 - 11) 相見則郎, *ファルマシア*, **31**, 1363 (1995)
 - 12) B.K. Carte, C. DeBrosse, D. Eggleston, M. Hemling, M. Mentzer, B. Poehland, N. Troupe, J.W. Westley, S.M. Hecht, *Tetrahedron*, **46**, 2747 (1990)
 - 13) T.-S. Wu, Y.-L. Leu, H.-C. Hsu, L.-F. Ou, C.-C. Chen, C.-F. Chen, J.-C. Ou, Y.-C. Wu, *Phytochem.*, **39**, 383 (1995)
 - 14) N. Aimi, H. Hoshino, M. Nishimura, S. Sakai, J. Haginiwa, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5169 (1990)
 - 15) N. Aimi, M. Ueno, H. Hoshino, S. Sakai, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5403 (1992)
 - 16) T.R. Govindachari, K.R. Ravindranath, N. Viswanathan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1974**, 1215
 - 17) T.-S. Wu, Y.-Y. Chan, Y.-L. Leu, C.-Y. Chern, C.-F. Chen, *Phytochem.*, **42**, 907 (1996)
 - 18) I. Pendrak, S. Barney, R. Wittrock, D.M. Lambert, W.D. Kingsbury, *J. Org. Chem.*, **59**, 2623 (1994)
 - 19) (a) K. Sakato, H. Tanaka, N. Mukai, M. Misawa, *Agr. Biol. Chem.*, **38**, 217 (1974); (b) K. Sakato, M. Misawa, *ibid.*, **38**, 491 (1974)
 - 20) (a) 須藤浩, 長谷川由紀, 松永祐士, 特開平 平3-272628; (b) Mitsui-Toatsu-Chem, Japanese patent 01191688; (c) A.J. van Hengel, R.M. Buitellar, H.J. Wichers, "Biotechnology in Agriculture and Forestry", ed. by Y.P.S. Bajaj, Springer-Verlag, Berlin, 1994, Vol.28, Medicinal and Aromatic Plants VII, p.98
 - 21) M. Kitajima, M. Nakamura, M. Ohsawa, M. Ueno, H. Takayama, J. Stöckigt, N. Aimi, *Phytochem.*, **48**, 107 (1998)
 - 22) M. Kitajima, M. Nakamura, H. Takayama, J. Stöckigt, K. Saito, N. Aimi, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8997 (1997)
 - 23) M. Kitajima, M. Nakamura, A. Watanabe, H. Takayama, N. Aimi, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 389
 - 24) D.P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5863 (1992)
 - 25) H. Josien, S.-B. Ko, D. Bom, D.P. Curran, *Chem. Eur. J.*, **4**, 67 (1998)
 - 26) D.P. Curran, S.-B. Ko, *J. Org. Chem.*, **59**, 6139 (1994)
 - 27) D.L. Comins, H. Hong, G. Jianhua, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5331 (1994)
 - 28) D.L. Comins, M.F. Baevsky, H. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 10971 (1992)
 - 29) D.L. Comins, H. Hong, J.K. Saha, G. Jianhua, *J. Org. Chem.*, **59**, 5120 (1994)
 - 30) F.G. Fang, S. Xie, M.W. Lowery, *J. Org. Chem.*, **59**, 6142 (1994)
 - 31) (a) M.A. Ciufolini, F. Roschangar, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1692 (1996); (b) *idem*, *Tetrahedron*, **53**, 11049 (1997)
 - 32) A. Imura, M. Itoh, A. Miyadera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 2285 (1998)
 - 33) K.E. Henegar, S.W. Ashford, T.A. Baughman, J.C. Sih, R.-L. Gu, *J. Org. Chem.*, **62**, 6588 (1997)
 - 34) S. Jew, K. Ok, H. Kim, M.G. Kim, J.M. Kim, J.H. Hah, Y. Cho, *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 1245 (1995)
 - 35) A.V.R. Rao, J.S. Yadav, M. Valluri, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3613 (1994)
 - 36) S.P. Chavan, M.S. Venkatraman, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6745 (1998)
 - 37) W.D. Kingsbury, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6847 (1988)

- 38) J.M.D. Fortunak, A.R. Mastrocola, M. Mellingner, J.L. Wood, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5763 (1994)
- 39) B. Das, P. Madhusudhan, A. Kashinatham, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 1403 (1998); (b) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 431 (1998)
- 40) D.L. Boger, J. Hong, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1218 (1998)
- 41) D.L. Comins, J.K. Saha, *J. Org. Chem.*, **61**, 9623 (1996)
- 42) H. Josien, D.P. Curran, *Tetrahedron*, **53**, 8881 (1997)
- 43) (a) Y.-H. Hsiang, R. Hertzberg, S.M. Hecht, L.F. Liu, *J. Biol. Chem.*, **260**, 14873 (1985); (b) A.L.B. Bodley, T.A. Shapiro, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 3726 (1995); (c) X. Wang, L.-K. Wang, W.D. Kingsbury, R.K. Johnson, S.M. Hecht, *Biochem.*, **37**, 9399 (1998); (d) Y. Fan, J.N. Weinstein, K.W. Kohn, L. M. Shi, Y. Pommier, *J. Med. Chem.*, **41**, 2216 (1998)
- 44) M.R. Redinbo, L. Stewart, P. Kuhn, J.J. Champoux, W.G.J. Hol, *Science*, **279**, 1504 (1998)
- 45) (a) M.J. Luzzio, J.M. Besterman, D.L. Emerson, M.G. Evans, K. Lackey, P.L. Leitner, G. McIntyre, B. Morton, P.L. Myers, M. Peel, J.M. Sisco, D.D. Sternbach, W. Tong, A. Truesdale, D.E. Uehling, A. Vuong, J. Yates, *J. Med. Chem.*, **38**, 395 (1995); (b) F.G. Fang, D.D. Bankston, E.M. Huie, M.R. Johnson, M.-C. Kang, C.S. LeHoullier, G.C. Lewis, T.C. Lovelace, M.W. Lowery, D.L. McDougald, C.A. Meerholz, J.J. Partridge, M.J. Sharp, S. Xie, *Tetrahedron*, **53**, 10953 (1997)
- 46) M. Sugimori, A. Ejima, S. Ohsuki, K. Uoto, I. Mitsui, Y. Kawato, Y. Hirota, K. Sato, H. Terasawa, *J. Med. Chem.*, **41**, 2308 (1998) and references cited therein.
- 47) H. Josien, D. Bom, D.P. Curran, Y.-H. Zheng, T.-C. Chou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 3189 (1997)
- 48) K.F. Bastow, H.-K. Wang, Y.-C. Cheng, K.-H. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **5**, 1481 (1997)
- 49) O. Lavergne, L. Lesueure-Ginot, F.P. Rodas, D.C. H. Bigg, Chou, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 2235 (1997)
- 50) (a) K. Lackey, D.D. Sternbach, D.K. Croom, D.L. Emerson, M.G. Evans, P.L. Leitner, M. J. Luzzio, G. McIntyre, A. Vuong, J. Yates, J.M. Besterman, *J. Med. Chem.*, **39**, 713 (1996); (b) I. Candiana, A. Bedeschi, W. Cabri, F. Zarini, G. Visentin, L. Capolongo, C. Geroni, M. Ciomei, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **7**, 847 (1997); (c) S. Jew, M.G. Kim, H.-J. Kim, E.-Y. Rho, H. Park, J.-K. Kim, H.-J. Han, H. Lee, *ibid.*, **8**, 1797 (1998); (d) K. Lackey, J.M. Besterman, W. Fletcher, P. Leitner, B. Morton, D.D. Sternbach, *J. Med. Chem.*, **38**, 906 (1995); (e) D.E. Uehling, S.S. Nanthakumar, D. Croom, D.L. Emerson, P. P. Leitner, M.J. Luzzio, G. McIntyre, B. Morton, S. Profeta, J. Sisco, D.D. Sternbach, *ibid.*, **39**, 1106 (1996)
- 51) (a) J. Fassberg, V.J. Stella, *J. Pharm. Sci.*, **81**, 676 (1992); (b) T.G. Burke, Z. Mi, *J. Med. Chem.*, **36**, 2580 (1993); (c) K. Akimoto, A. Kawai, K. Ohya, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 2135 (1994); (d) T.G. Burke, Z. Mi, *J. Med. Chem.*, **37**, 40 (1994); (e) D. Yang, J.T. Strode, H.P. Spielmann, A.H. Wang, T.G. Burke, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 2927 (1998)
- 52) R. Zhao, N.H. Al-Said, D.L. Sternbach, J. W. Lown, *J. Med. Chem.*, **40**, 216 (1997)
- 53) M. Matteucci, K.-Y. Lin, T. Huang, R. Wagner, D.D. Sternbach, M. Mehrotra, J.M. Besterman, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6939 (1997)
- 54) (a) R.B. Greenwald, A. Pendri, C.D. Conover, C. Lee, Y.H. Choe, C. Gilbert, A. Martinez, J. Xia, D. Wu, M. Hsue, *Bioorg. Med. Chem.*, **6**, 551 (1998) and references cited therein; (b) Z. Gao, N. Harris, A. Kozielski, D. Vardeman, J.S. Stehlin, B. Giovanella, *J. Med. Chem.*, **41**, 31 (1998)
- 55) H. Takayama, A. Watanabe, M. Hosokawa, K. Chiba, T. Satoh, N. Aimi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 415 (1998)