

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 3月31日現在

機関番号：32659

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21790022

研究課題名（和文）新規抗がん剤の開発を指向した抗腫瘍性アルカロイド GKK1032 類の合成研究

研究課題名（英文）Synthetic study of GKK1032s, directed toward the development of new anticancer drugs

## 研究代表者

阿部 秀樹 (ABE HIDEKI)

東京薬科大学・生命科学部・准教授

研究者番号：00328551

## 研究成果の概要（和文）：

初年度に GKK1032 類の ABC 環部に相当するデカヒドロフルオレン骨格の立体選択的構築を達成した。次いで 13 員環部の構築を目指し、側鎖伸長の後、分子内光延反応を用いた 13 員環の構築、または、二級アルコールとフェノール誘導体の光延反応により側鎖部分を導入した後、分子内 Reformatsky 反応などによる 13 員環の構築を検討したが、いずれの経路においても目的とする 13 員環化合物を得るには至らなかった。

## 研究成果の概要（英文）：

Stereoselective synthesis of the tricyclic decahydrofluorene core (ABC-ring system) of GKK1032s has been accomplished. All attempt for the construction of 13-membered ring of the target compounds (intramolecular Mitsunobu reaction, intramolecular Reformatsky reaction, intramolecular Still coupling reaction, ring closing metathesis, and intramolecular Friedel-Crafts reaction) was failed.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学系薬学

科研費の分科・細目：薬学・合成化学

キーワード：GKK1032 類、不斉合成、分子内 Diels-Alder 反応、合成化学、多環性アルカロイド、抗腫瘍性、有機化学、薬学

## 1. 研究開始当初の背景

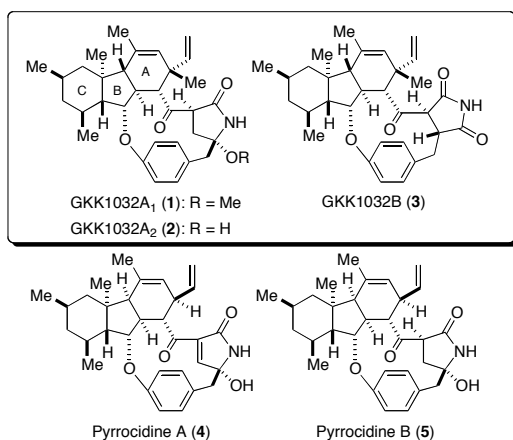
現在我が国の死因第1位は「がん」であり、年間約35万人（全死亡者数の3分の1）の命ががんにより奪われている。がんによる死亡者は年々増加しており、日本のみならず世界中の多くの人々ががんに苦しめられている。またがん患者数は、社会的にも家庭的にも役割が大きくなる壮年期の40歳頃から

増加し始め、特に高齢者に多く見られることから、今後高齢化の進行に伴い、その数は増加の一途をたどることが予想される。

がんは、遺伝子の突然変異により発生し、無制限に細胞分裂を繰り返すことにより、湿润、転移を起こし、やがて人を死に導く恐ろしい疾患である。現在行われているがんの治療法としては、外科手術療法、放射線療法、

薬物療法などが挙げられ、医療技術の進歩に伴い現在では、早期発見による早期がんの治療率は向上しつつある。しかしながら完全な治療法は確立されておらず、前述のように未だに大勢の人々ががんと闘っている。また、多くのがん患者を苦痛に至らしめているのは、がんによる疼痛も然ることながら、抗がん剤の副作用によるところが多い。特に細胞増殖の活発な正常細胞に障害が起りやすく、嘔吐、脱毛、貧血、感染症といった副作用を避けられないのが現状である。そのため「より効果的な新規抗がん剤の開発」を初めとする完全治癒を目指した新規治療法の確立は、社会的な急務となっている。

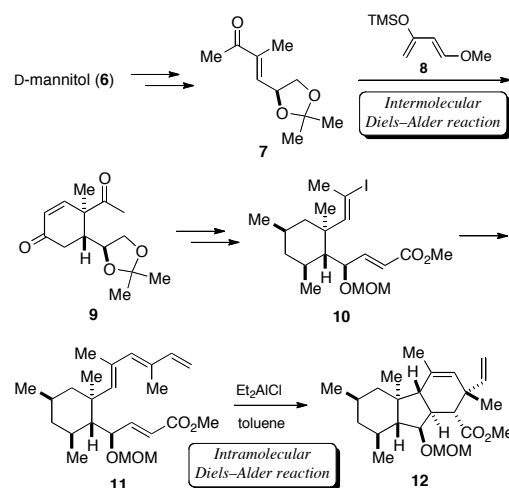
ところで GKK1032A<sub>1</sub> (**1**)、A<sub>2</sub> (**2**) 及び B (**3**) は、糸状菌 *Penicillium sp.* GKK1032 株の発酵培養液から単離された多環性化合物であり、ヒト子宮頸癌由来上皮細胞 HeLa S3 に対し増殖阻害活性 (IC<sub>50</sub> = 31.6 μM (**1**), 18.5 μM (**2**) 及び 17.7 μM (**3**)) を示すことが知られている (公開特許公報, JP20011247574, **2001**)。これらは現在臨床使用されている抗がん剤アドリアマイシン、及びアクチノマイシンと同程度またはそれ以上の生物活性を有しており、アドリアマイシンの使用には骨髄毒性などの重篤な副作用が避けられないことから、GKK1032 類はこれらにとって代わる抗がん剤として期待されている化合物群である。これらはデカヒドロフルオレン骨格 (ABC 環) 及びエーテル結合を介した 12 及び 13 員環を構造上の特徴とする極めて複雑な多環性アルカロイドである。また類似した構造を有する pyrrocidine A (**4**) 及び B (**5**) は、バンコマイシン耐性菌やピペラシリン耐性菌に対し強い抗菌活性を示すことが明らかとされており、これら多環性アルカロイド (**1** ~ **5**) の抗腫瘍活性及び抗菌活性に関する活性発現機構及び構造活性相関研究には興味を持たれるところである。



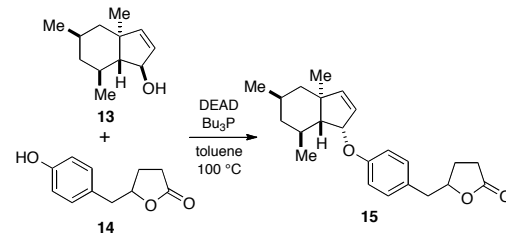
このように興味深い生理活性と複雑な構造を有しているこれらアルカロイドの全合成研究については、幾つかの研究室により行

われているものの、12 及び 13 員環部構築の困難さから、未だ全合成に関する報告例はみられない。

申請者はすでに、D-mannitol (**6**) より導いた不飽和ケトン **7** に対する北原-Danishefsky ジエン **8** との分子間 Diels-Alder 反応 (**7** → **9**)、及び Lewis 酸を用いたテトラエン化合物 **11** の分子内 Diels-Alder 反応 (**11** → **12**) により、高立体選択的 ABC 環の構築を達成している。



また申請者の所属する研究室では GKK1032 類合成を視野に入れ、光延反応を用いた環状 2 級アルコール **14** に対するフェノール誘導体 **15** の導入について検討を行っている。その結果トリブチルホスフィン及び DEAD 存在下 toluene 中 100 °C に加熱することで、目的とするエーテル化合物 **16** が得られることを明らかにしている。本反応は、先に述べた GKK1032 類の構造上の特徴である、12 及び 13 員環中エーテル結合部位の構築に非常に有用な手段であると考へており、現在も収率の向上を目指し詳細な検討を行っている。



## 2. 研究の目的

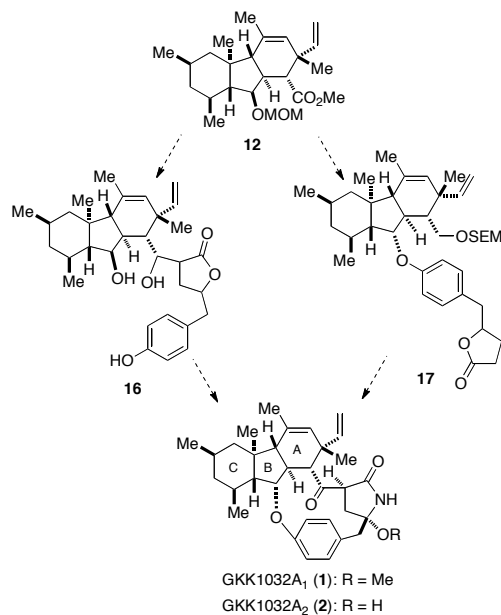
申請者がこれまで得ている前述の知見を基に、複雑な構造を有する抗腫瘍性多環性アルカロイド GKK1032 類 (**1** ~ **3**) の全合成の達成を第一の目的とした。助成期間内において、これらの「より効率的な合成経路の確立」及び「数種の類縁体合成」を執り行う。

本研究は、これら多環性アルカロイド類の構造活性相関研究への展開、活性発現機構の解明、さらには新規な抗腫瘍活性化合物の創

製を最終目標としている。

### 3. 研究の方法

GKK1032 類の合成にあたり、既に確立している前述の結果を基盤として、合成計画を立案した (スキーム 1)。すなわち、テトラエン化合物の分子内 Diels-Alder 反応を基盤として、デカヒドロフルオレン骨格を構築後、側鎖の導入と続く分子内光延反応による 13 員環の構築、または分子間光延反応によりフェノールエーテル部を構築した後 13 員環を構築する経路である。

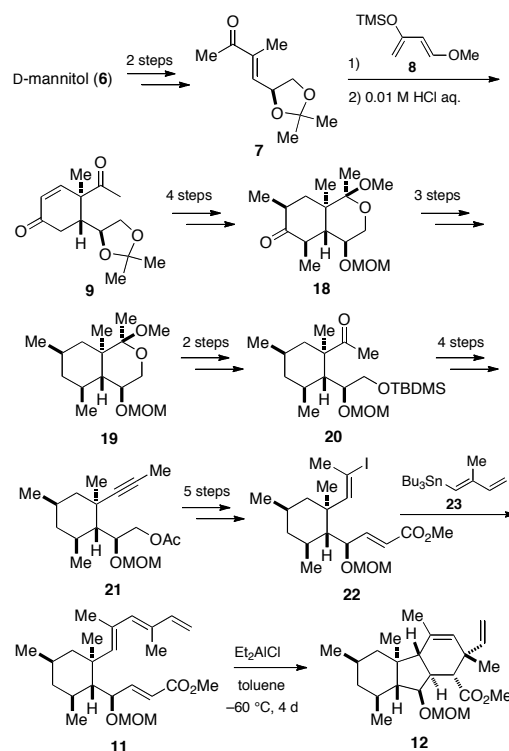


Scheme 1

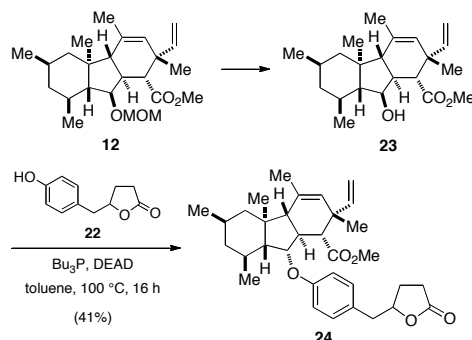
### 4. 研究成果

始めに先に確立しているデカヒドロフルオレン骨格 (ABC 環) の大量合成について検討を行った。すなわち根本的な手法は確立されている方法に従って合成を行ったが、詳細な検討を加えることで、目的とするデカヒドロフルオレン体 **12** の数グラムスケールでの合成が可能となった。特にテトラエン化合物 **11** の分子内 Diels-Alder 反応は、低温下長時間行うことで収率良く目的物を得ることができた (スキーム 2)。

鍵中間体 **12** の大量合成法を確立したので、次いで 13 員環の構築に向けた検討を行った。始めに先に検討した光延反応を用いる立体反転を伴ったフェノールエーテル部の構築が三環性化合物に於いても適用可能であるか検討を行った (スキーム 3)。検討の結果、40% 程度の収率ではあるが、光延反応が進行し、目的とするフェノールエーテル体 **23** が得られることが判明した。フェノール成分として **22** 以外を用いた場合も同様に、30 ~ 40% の収率で生成物が得られた。

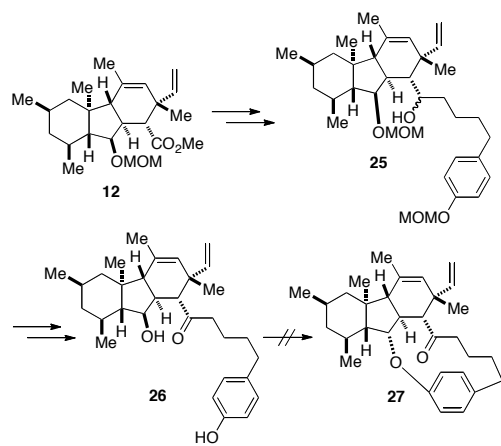


Scheme 2



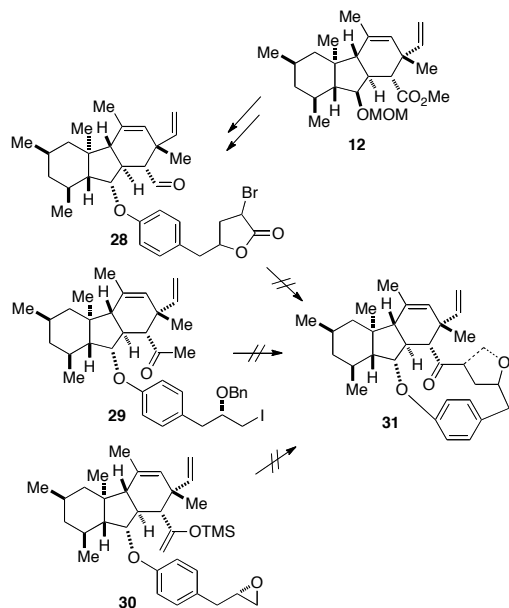
Scheme 3

この結果から光延反応を分子内反応に展開することで、13 員環の構築が達成されるものと推測された。そこでフェノール成分を末端に有する側鎖の導入について検討を行い、フェノール誘導体 **26** へと導いた後、分子内光延反応を行ったが、目的とする 13 員環化合物 **27** は得られず、二量体を始めとする分子間反応物が得られるのみであった。



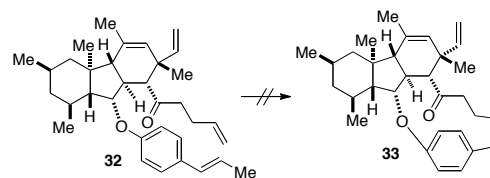
Scheme 4

そこでフェノールエーテルの合成を行った後 13 員環を構築することとし、種々のフェノール成分を用いた光延反応を行い、13 員環構築のための様々な前駆体 (28 ~ 30 など) を合成した。さらに得られた環化前駆体に対し、サマリウムを用いた Reformatsky 反応や、エナミン法、エポキシドに対する aldol 反応および向山-aldol 反応などを種々試みたが、いずれの場合にも 13 員環化合物を得ることはできなかった (スキーム 5)。



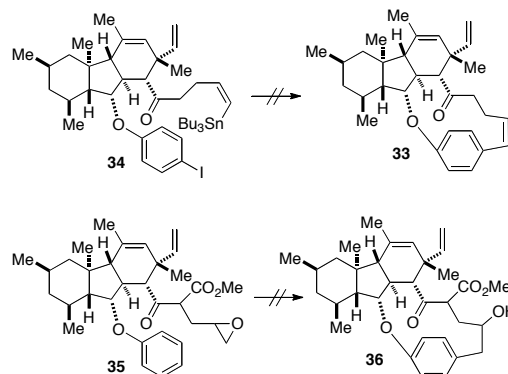
Scheme 5

そこで他の手法を用いた 13 員環の構築について検討を行うこととし、始めに閉環メタセシス反応を試みた。すなわち、フェノール成分の光延反応、および側鎖伸長により 32 へと誘導後、閉環メタセシス反応を行ったが、複雑な混合物が得られ、目的物を得ることはできなかった (スキーム 6)。



Scheme 6

またさらに、スズ化合物 34 を用いた分子内 Still カップリング反応、エポキシド 35 に対するルイス酸を用いた分子内 Friedel-Crafts 反応など、ベンゼン環部と側鎖炭素原子の連結を試みたが、脱フェノキシ体を始めとする複雑な混合物が得られるのみであり、これらの場合にも目的物を得ることは出来なかった (スキーム 7)。



Scheme 7

今後、モデル化合物を用いた 13 員環の構築法について別途検討を行った後、GKK1032 類の合成を行いたいと考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1 件)

菊地拓也、阿部秀樹、渡邊一弘、加藤正、抗腫瘍活性物質 GKK1032 類の合成研究、第 48 回日本薬学会東北支部大会、2009 年 10 月 18 日、仙台

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

阿部 秀樹 (ABE HIDEKI)

東京薬科大学・生命科学部・准教授

研究者番号：00328551