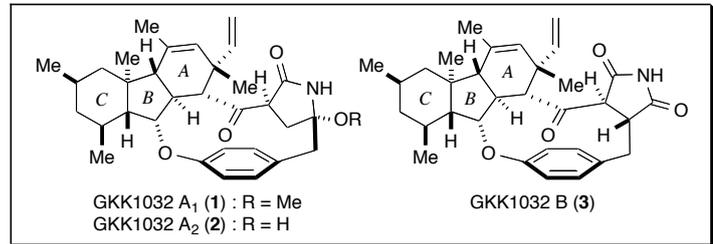


抗腫瘍活性物質 GKK1032 類の合成研究

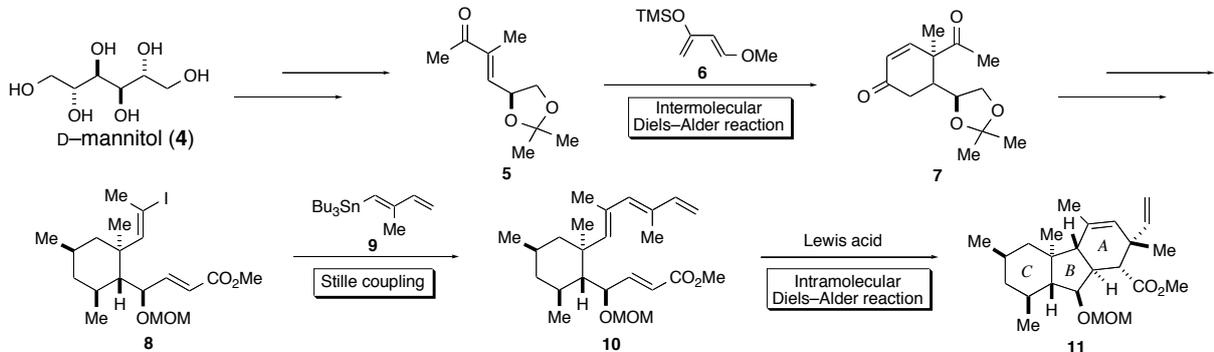
東北薬大

○菊地拓也、阿部秀樹、渡邊一弘、加藤正

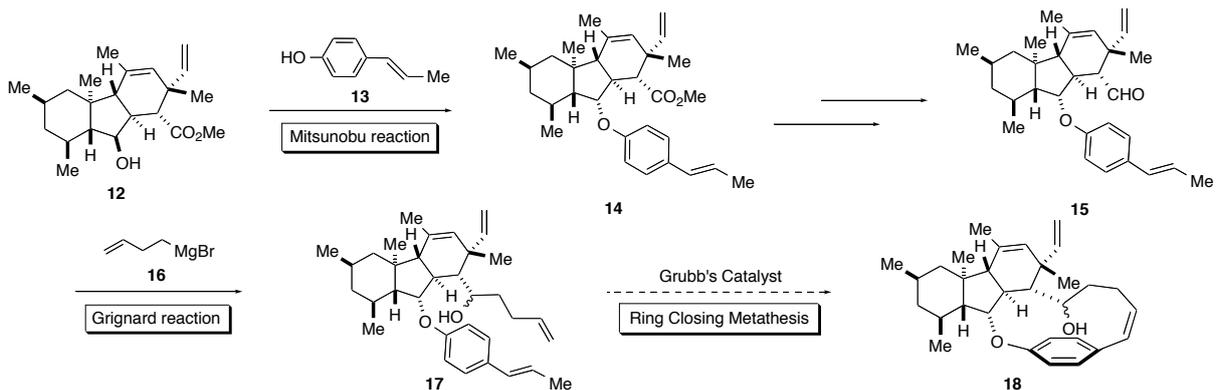
GKK1032 類 (1~3) は 2001 年に協和発酵の研究グループにより、糸状菌 *Penicillium sp.* GKK1032 株の発酵培養液から単離、構造決定された多環性化合物である。これらはヒト子宮頸癌由来上皮細胞 HeLa S3 に対し、アドリアマイシンと同程度、又はそれ以上の増殖阻害活性 [IC₅₀ = 31.6 μM (1), 18.5 μM (2), 17.7 μM (3)] を示すことが知られており、新規抗がん剤としての可能性が示唆されている¹。我々は、分子内 Diels-Alder 反応および閉環メタセシス反応を基軸とする GKK1032 A₂ (2) の全合成研究を行っている。本シンポジウムでは、その経緯について詳細を発表する。



D-mannitol (4) より導いた光学活性不飽和ケトン 5 に対する北原-Danishefsky ジエン 6 を用いた分子間 Diels-Alder 反応 (5 + 6 → 7)、ビニルヨード 8 とビニルスズ化合物 9 との Stille カップリング反応 (8 + 9 → 10) 等を含む 22 工程で鍵反応前駆体であるテトラエン 10 を合成した。得られた 10 に対し、Lewis 酸を用いた分子内 Diels-Alder 反応 (10 → 11) を行うことで GKK1032 類に共通する 3 環性構造 (ABC 環部) であるデカヒドロフルオレン 11 の立体選択的合成を達成した²。



さらに、11 を脱保護して得られるアルコール 12 とフェノール誘導体 13 との光延反応 (12 + 13 → 14) によりアリールエーテル 14 へ誘導した。次いで、アルデヒド 15 に変換後 Grignard 反応を行い、マクロ環化反応前駆体であるテトラエン 17 を合成した。現在、17 に対する閉環メタセシス (17 → 18) を用いた 13 員環構築について検討を行っている。



1) Koizumi, F. et al., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 2001247574, 2001.

2) Katoh, T. et al., *J. Org. Chem.* 2006, 71, 6942.