

Title	抗腫瘍性抗生物質Fostriecin (CI-920) の全合成
Author(s)	池尻, 昌宏
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44153">https://hdl.handle.net/11094/44153</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

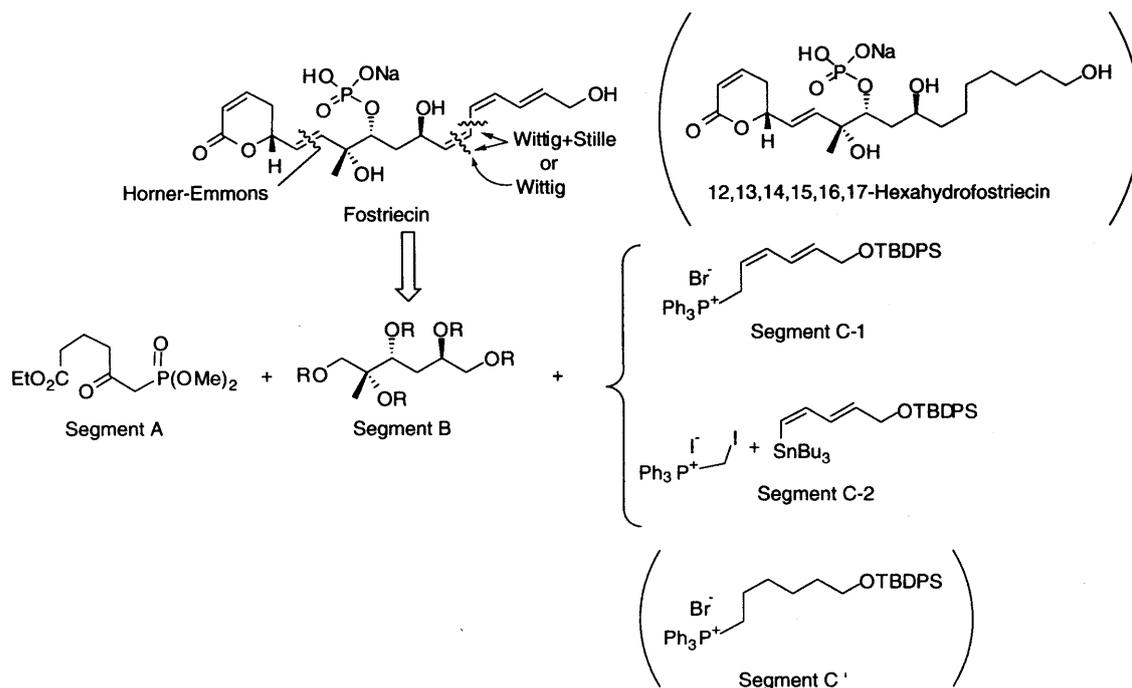
Osaka University

氏名	池尻 誓 宏
博士の専攻分野の名称	博士 (薬学)
学位記番号	第 17768 号
学位授与年月日	平成 15 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学位論文名	抗腫瘍性抗生物質 Fostriecin (CI-920) の全合成
論文審査委員	(主査) 教授 今西 武 (副査) 教授 田中 徹明 教授 北 泰行 教授 小林 資正

#### 論文内容の要旨

今日用いられる癌の治療法として、抗癌剤の投与による化学療法は、手術療法、放射線療法と共に一般的な方法であるが、その現状は未だ満足のものとは言えない。化学療法の抱える大きな問題点として、単剤、ないし併用での毒性および副作用が挙げられ、その課題を克服するために、既存の抗癌剤とは異なった作用機序を示す新しいタイプの薬剤開発が必要とされる。その一つの候補化合物として、放線菌 *Streptomyces pulveraceus* の培養液から単離された抗腫瘍性天然物 fostriecin (CI-920) がある。本化合物は、*in vitro* で、マウス白血病、肝癌、乳癌、卵巣癌細胞等に対して成長抑制作用を示し、*in vivo* では L1210、P388 白血病に対して強い抗腫瘍活性を示すことが報告されている。さらに本化合物は特徴的な酵素阻害作用を有しており、その一つに DNA 非切断型-DNA トポイソメラーゼ II 阻害作用がある。この阻害作用は活性の程度は低いものの、抗腫瘍性を示す既存の阻害剤とは異なった様式で作用することから、トポイソメラーゼ阻害作用と抗腫瘍活性との関係に興味を持たれる。また、もう一つの特徴的な酵素阻害作用としてプロテインホスファターゼ(PP)1、2A、4 阻害作用がある。中でも本化合物の PP2A 阻害に対する選択性は、既知の阻害剤の中で最も選択的であることが知られており、細胞信号伝達系の研究試薬としての用途も期待できる。また、一般に PP 阻害剤は発癌プロモーター活性を有するものが多いにも関わらず、本化合物は有望な抗腫瘍活性を示すことから、その作用メカニズムに興味を持たれると共に、新しい機構に基づく抗癌剤開発の可能性を秘めた化合物でもある。以上のような興味深い生物活性から fostriecin は実用的な医薬品としての利用が期待され、米国の国立癌研究所 (NCI) においてその臨床試験が実施された。ところが有用な生物活性にも関わらず、化合物の化学的な不安定性が大きな原因となって第一相臨床試験で中止され、今後は化学的および生物学的安定性の改善された類縁体の開発が強く求められている。以上のような背景から、著者は、構造活性相関の解明、および安定性の改善された類縁体の創製を目的に、fostriecin の全合成研究に着手した。

Fostriecin の合成計画として、不蝕和ラクトン部、連続不斉中心部、共役二重結合部に相当する 3 つのセグメント A~C のカップリングによる、収束型の合成経路を用いることにした。本手法により、化学的修飾を施した各種セグメントを組み合わせることで、様々な類縁体の効率的合成が可能となる。一例として、セグメント C の代わりに飽和炭素鎖を有するセグメント C' を用いることで、fostriecin の化学的不安定性の一因と考えられる共役トリエン構造を飽和炭素鎖に置換した類縁体、12,13,14,15,16,17-hexahydrofostriecin の全合成も行うことにした。



上記の合成戦略に基づき、まずは連続不斉中心部に相当するセグメント B の合成について検討したところ、(*R*)-リンゴ酸を出発物質に用い、(DHQD)<sub>2</sub>PHAL を不斉配位子にした Sharpless の不斉 *cis*-ジヒドロキシル化反応を利用することで立体選択的な合成に成功した。また、共役二重結合部に相当するセグメント C に関しては、セグメント C-1 は Stille カップリング反応を、セグメント C-2 はエンイン化合物へのヒドロジルコニウム化反応を、それぞれ鍵反応に用いて合成した。

次に、fostriecin 全合成に向けたモデル実験も兼ねて、まずは、12,13,14,15,16,17-hexahydrofostriecin の合成を検討した。その結果、セグメント B に対して、セグメント C' との Wittig 反応、セグメント A との Horner-Emmons 反応を順次行った後、(*R*)-BINAL による不斉還元を経て、不飽和ラクトン部を形成することで基本炭素骨格の構築に成功した。続いてリン酸エステル部の導入を行うことにより、12,13,14,15,16,17-hexahydrofostriecin の全合成を達成した。

Fostriecin の合成に関しては、共役トリエン構造が不安定であると予想されたため、hexahydrofostriecin の合成時とは逆に、セグメント B に対し先にセグメント A とのカップリングを行い、不飽和ラクトン部を形成後、セグメント C とのカップリングによるトリエン形成法についての検討を行った。その結果、セグメント C-1 との Wittig 反応では目的の *Z,Z,E*-トリエンを主生成物として得ることができなかったが、セグメント C-2 とのカップリング、即ち Wittig 反応と Stille カップリング反応とを組み合わせることで、*Z,Z,E*-トリエンを立体選択的に構築することに成功した。さらに hexahydrofostriecin の合成時と同様に、リン酸エステル部を導入することで、fostriecin の全合成を達成した。しかしながら本合成経路においては、リン酸エステル部の導入に際し、水酸基の保護、脱保護の位置選択性および収率等、幾つかの問題が残された。そこで新たなリン酸エステル化の方法について検討したところ、環状リン酸エステルの部分的加水分解反応を行うことで、位置選択的に開環反応が進行することを見出し、さらに本手法を用いることで、fostriecin を効率的に合成することに成功した。

#### 論文審査の結果の要旨

抗腫瘍性抗生物質 fostriecin (CI-920) は、強力な抗腫瘍活性を示すだけでなく、これまでに例を見ないプロテインホスファターゼ 2A、4 に対する選択的な阻害作用を示すことから、新たな作用機序に基づく抗腫瘍剤のリード化合物としても期待される非常に興味深い天然化合物であり、そのため近年、世界中で競ってその全合成研究が行われ

ている。

申請者は、構造活性相関の解明および安定類縁体の創製を目的とした fostriecin およびその誘導体の合成研究に着手し、以下の成果を上げた。

- 1) Fostriecin の全体構造を不飽和ラクトン部分 (セグメント A)、連続不斉中心部分 (セグメント B) およびトリエン部分 (セグメント C) に分割し、各セグメントの効率的な立体選択的合成法を確立した。
- 2) 3つのセグメントをカップリングする収束型合成戦略の下、fostriecin の不斉全合成を達成するとともに、その安定類縁体候補としての hexahydrofostriecin の合成にも成功した。
- 3) さらに抗腫瘍活性に必須であるとされている fostriecin のリン酸エステル部の効率的な構築法として、環状リン酸エステルの位置選択的加水分解による手法を見出した。

以上の研究成果は、博士 (薬学) の学位論文としてふさわしい内容であると判断致します。