



Title	Daunomycinoneに関する合成研究
Author(s)	尾崎, 裕
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31626
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	尾 崎 裕
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 7 3 7 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 10 月 31 日
学位授与の要件	薬学研究科 薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 目	Daunomycinone に関する合成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田村 恭光 (副査) 教 授 池原 森男 教 授 佐々木喜男 教 授 富田 研一

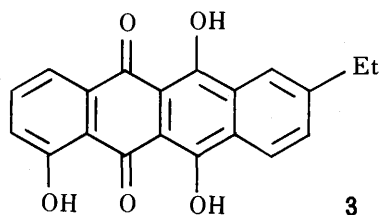
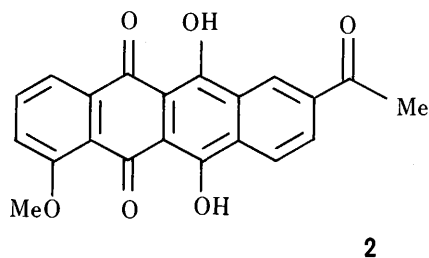
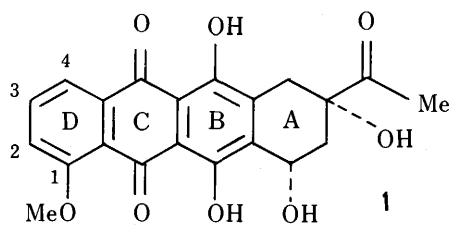
論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

Daunomycinone(1)は赤色抗生物質 daunomycin の aglycone である。Daunomycin は Grein らにより, *Streptomyces peucetius* 及び *Streptomyces coeruleorubidus* より単離され, 抗腫瘍性作用, 特に急性白血病に有効であることが知られている。

Daunomycinone(1)の A 環は容易に脱水反応をうけ, bisanhydrodaunomycinone(2)に変換される。

daunomycinone(1)の D 環のメトキシル基の位置は当初 1 位か 4 位か不明であったので bisanhydro- γ -rhodomycinone(3)を合成し, これより bisanhydrodaunomycinone(2)へ導き, メトキシル基の位置を合成的に証明した。2 の合成の際, normal quinone (4)以外に ana-quinone(5)が存在することを見出し, これを単離し, そのスペクトルの特徴, 及び生成機構を論じた。ついで Daunomycinone(1)の A 環モデルの立体化学, 特に 2 つの水酸基の立体配座の解明のため, A 環モデルを合成し, これを検討した。そ



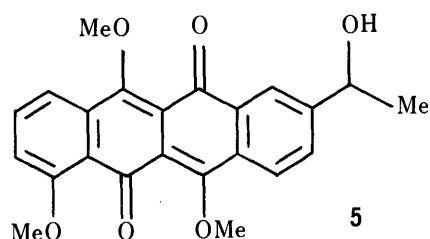
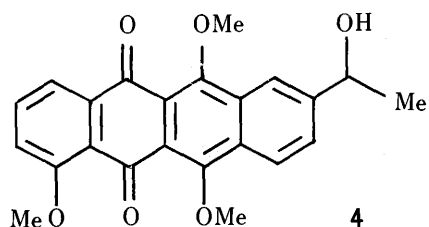
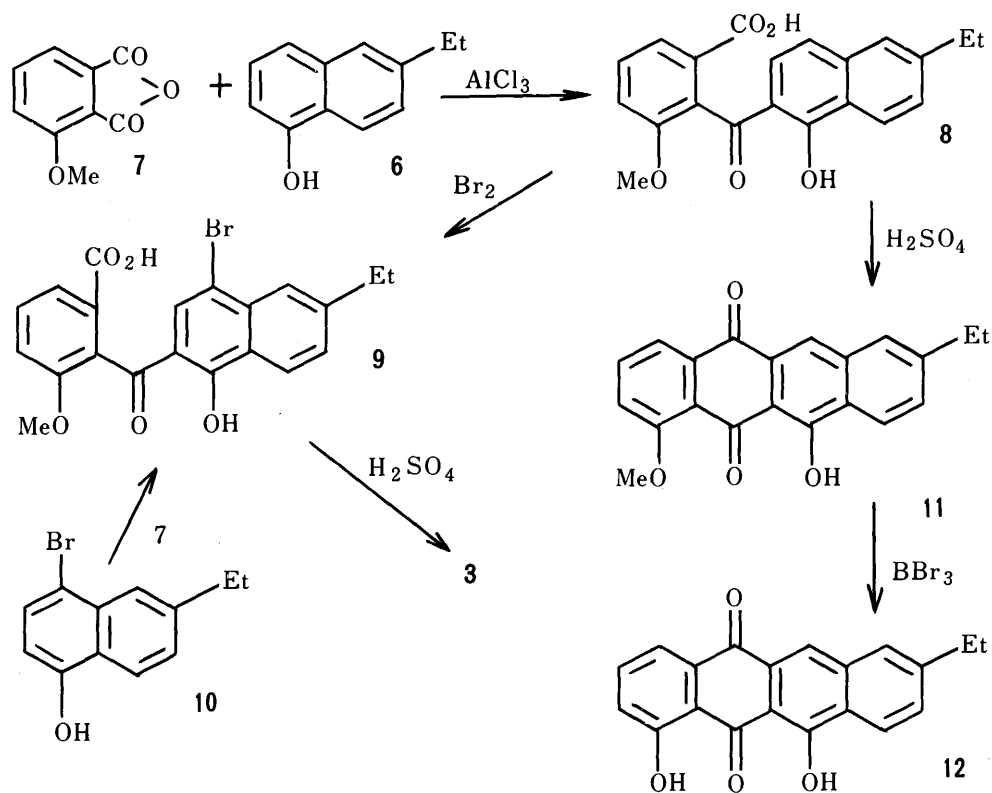
の際A環モデル及びその合成中間体を含むテトラロール類、クロマノール類、サイクロヘキセノール類に代表される六員環上アリル位2級アルコール類において、そのカルビニールプロトンのPMR chemical shiftに規則性（アセテート則）を見出した。

本 論

(I) Bisanhydro- γ -rhodomycinoneの合成

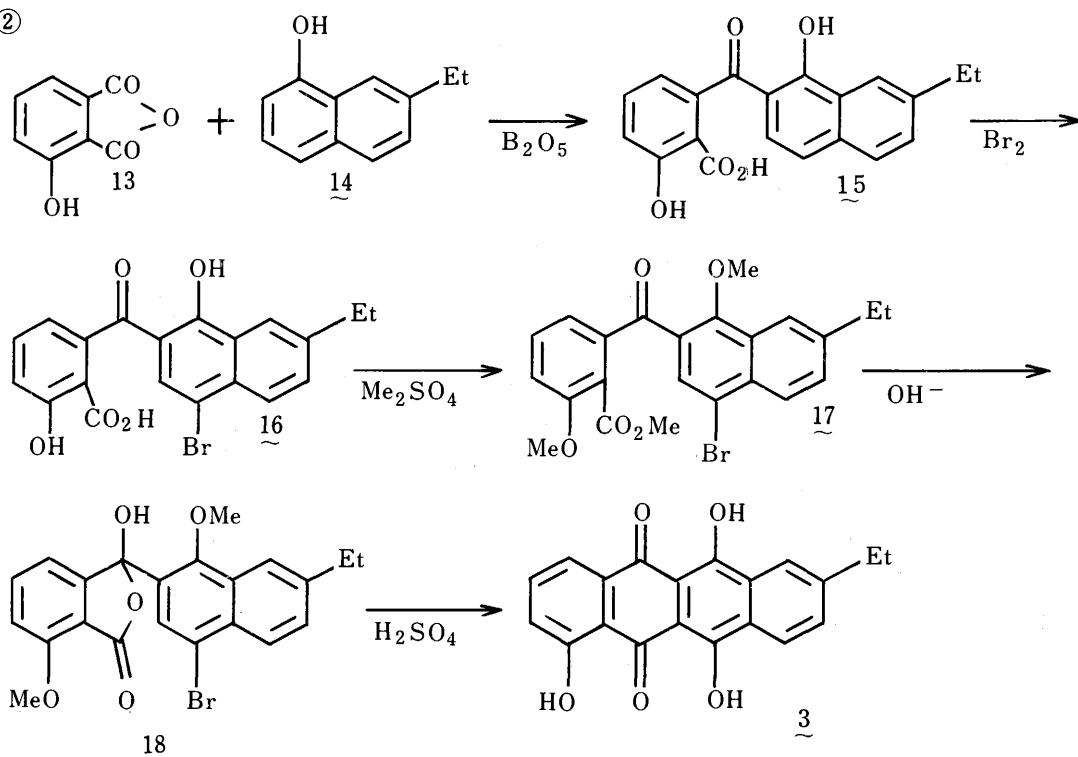
Bisanhydro- γ -rhodomycinone は γ -rhodomycinoneの2分子脱水体であると同時に、bisanhydrodaunomycinoneの合成の際の重要な合成中間体で、その確実な経路による合成法の確立が必要であり、2つの方法で行った。

①



8のメトキシル基の位置は12へ導き、キレートしていないキノンカルボニルの吸収が 1664cm^{-1} にあることから確定した。9のハロゲンの置換位置はブロム体(10)から9が得られることから確定した。9を閉環すると bisanhydro- γ -rhodomycinone(3)が得られる。

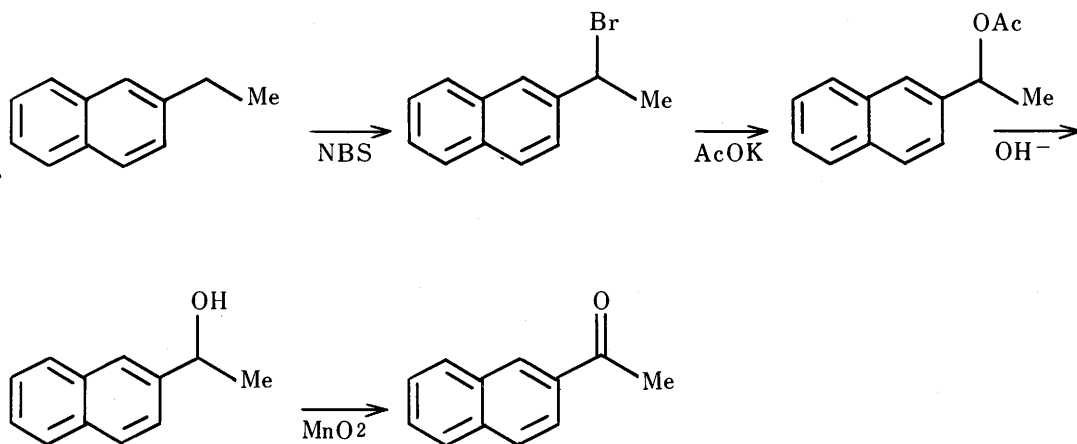
②



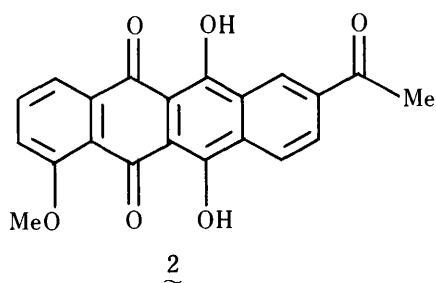
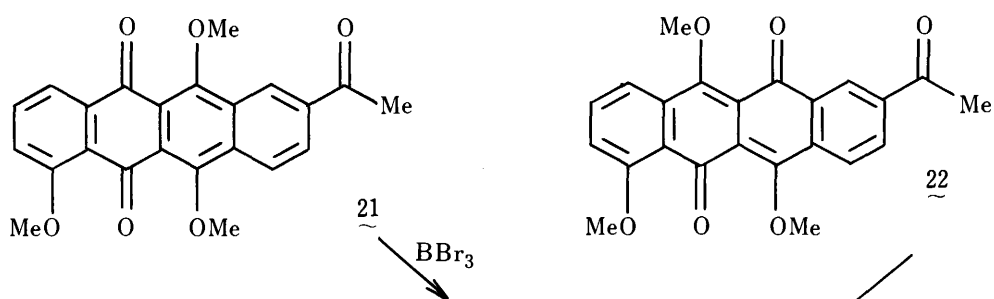
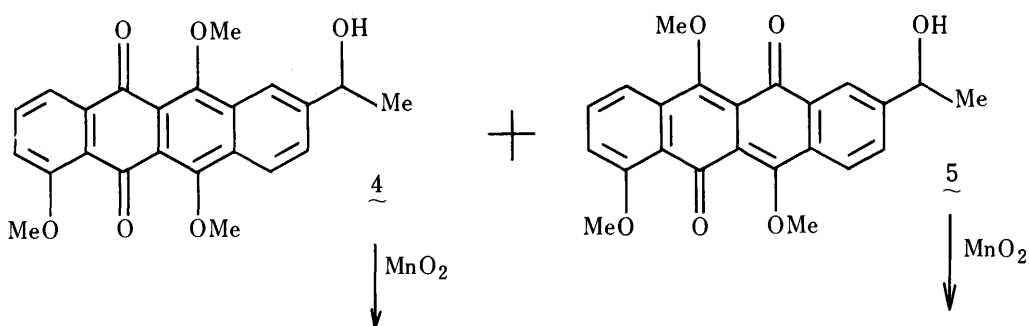
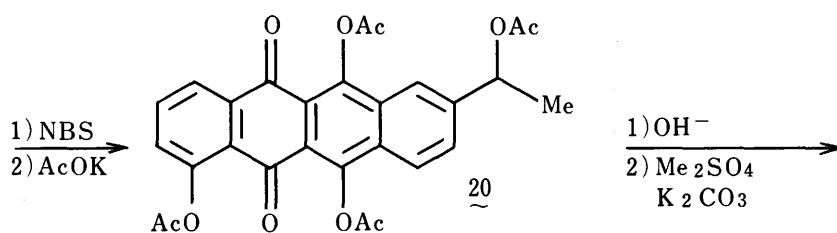
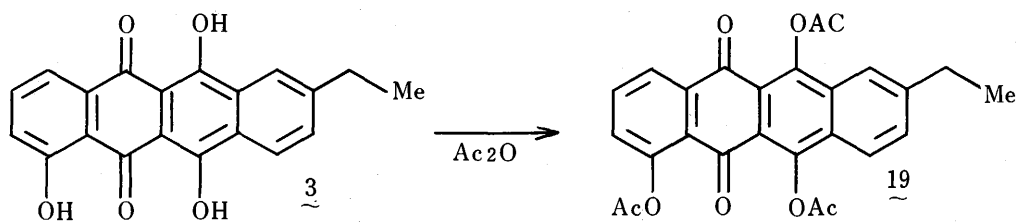
以上2つの経路のうち、後者の方が原料のナフトール(14)が得やすいので3の合成に適している。

(II) Bisanhydrodaunomycinoneの合成と ana-quinone の生成

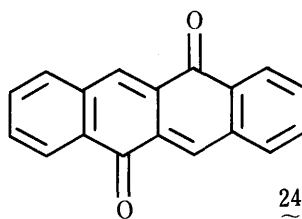
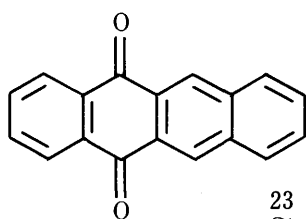
まずナフタレン環上 β -位エチル基をアセチル基へ変換するためのモデル実験を行った。



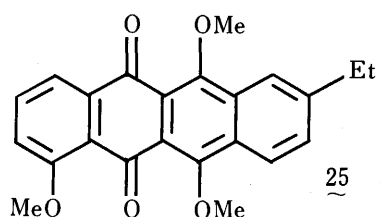
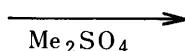
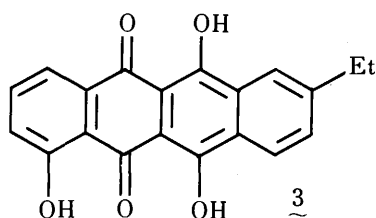
このモデル実験にもとづいて bisanhydro- γ -rhodomycinone(3)より bisanhydrodaunomycinone (2)へ導いた。



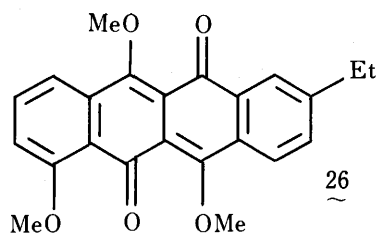
2は天然物より導いた bisanhydrodaunomycinone と一致した。ここで得られた normal quinone (4, 21) と ana-quinone (5, 22) はそれぞれ単純な quinone 23, 24と IR, UVで比較し, 帰属した。



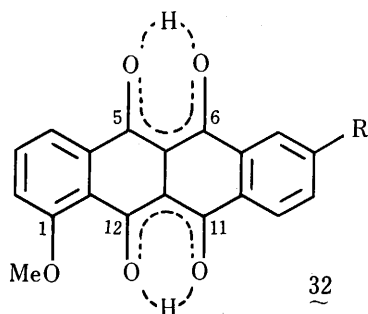
bisanhydrodaunomycinone (2)のメチル化によっても異性体21, 22が得られ, bisanhydro- γ -rhodomycinone (3)のメチル化によっても normal quinone と ana-quinone が得られた。



+



ana-quinone が形成される機構としては, 次の様なものが考えられる。段階的にメチル化が進むと考えると, まず最も立体障害の少ない $\text{C}_1\text{-OH}$ がメチル化される。次に立体障害の少ないのは C_5 , C_6 , $\text{C}_{11}\text{-OH}$ であり, $\text{C}_{12}\text{-OH}$ は立体障害からメチル化されない。従って $\text{C}_5\text{-OH}$ がメチル化されると残る $\text{C}_{11}\text{-OH}$ がメチル化され, ana-quinone が形成される。 $\text{C}_6\text{-OH}$, $\text{C}_{11}\text{-OH}$ がメチル化された場合には no normal quinone ができることになる。アセテートの場合はトランスアシレーションのため, normal quinone のみが得られると考えられる。normal



quinone と ana-quinone の赤外スペクトルで芳香核領域において下表の様な特徴がある。(KBr) cm^{-1}

normal quinone

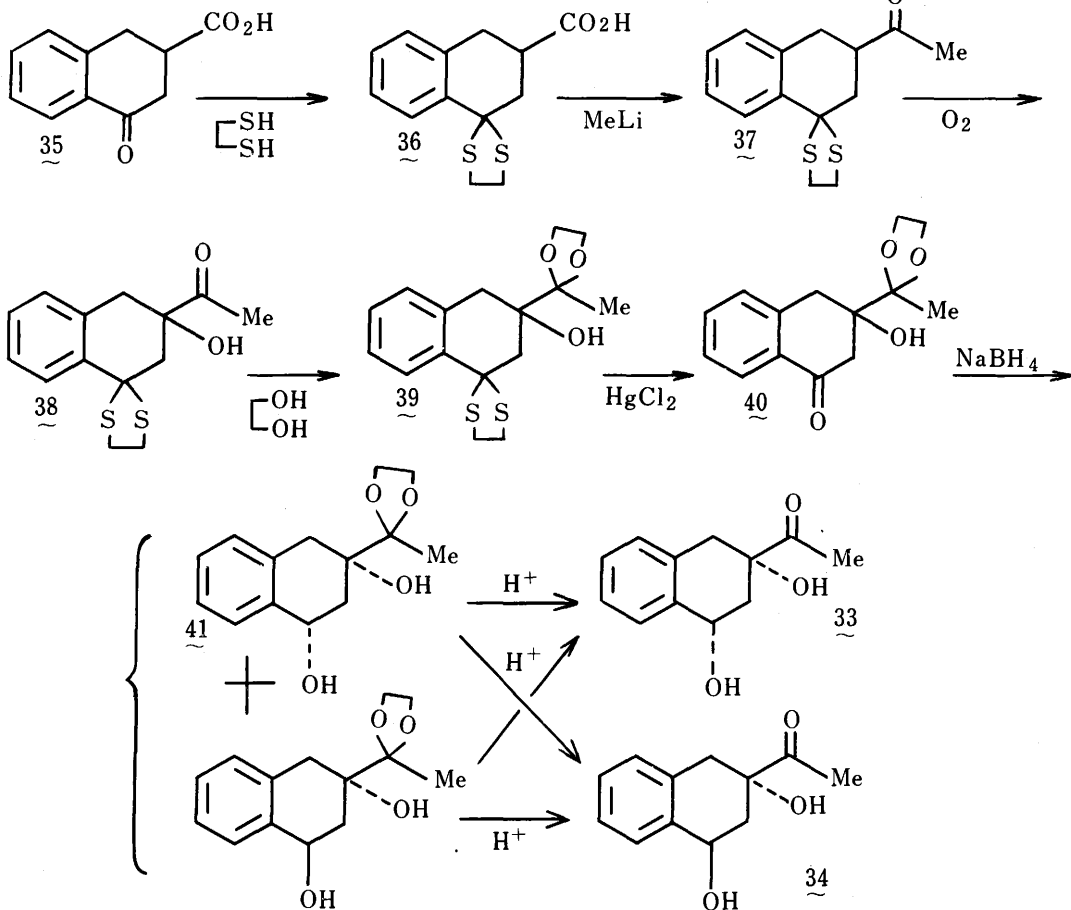
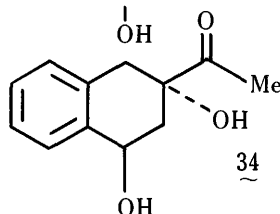
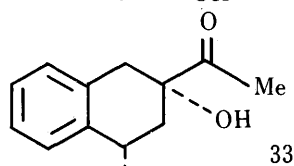
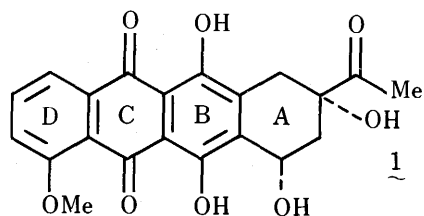
23	1612	1583	1560
4	1617	1587	1560
25	1614	1585	1562
21	1608	1585	1551
19	1618	1597	1567
20	1623	1592	1570

ana-quinone

24	1583	1543	
5	1602	1570	(in CHCl_3)
26	1599	1570	
22	1600	1569	

(Ⅲ) Daunomycinone のA環モデルと立体化学

Daunomycinone (1) のA環の立体化学については、そのシス-グリコール構造が知られているが、水酸基の立体配座については未だ検討されていない。そこでA環モデル(33)とその異性体(34)を合成し、両者をス

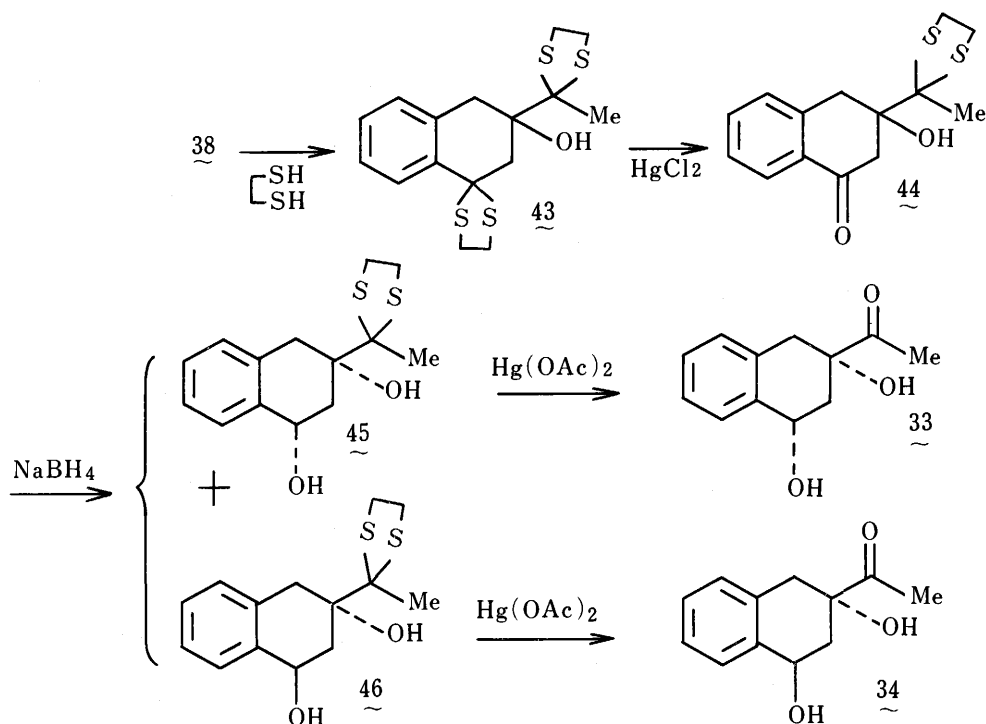


ペクトル上で比較し、A環モデルの水酸基の立体配座を検討した。

① A環モデルの合成と異性化

この合成過程で、酸性条件によってシス-ジオール(41)からも、又、トランス-ジオール(42)からも共に33と34の混合物が得られた。

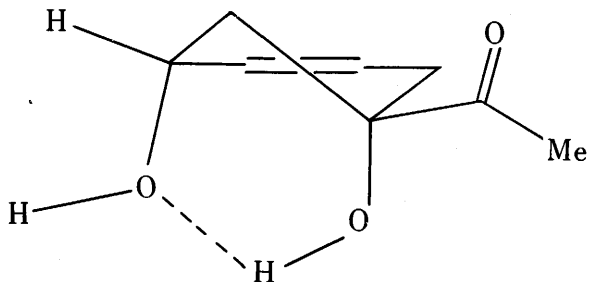
酸条件をつかわない方法で33、34の合成を行った。



この条件では異性化はおこらず、それぞれ、シス-ジオール(33)、トランス-ジオール(34)を得た。以上の反応から酸条件のためにベンジル位水酸基の異性化が生じたと考えられ、daunomycinone (1)のA環上のシス-ジオールという関係はアセトナイドの形成によって証明されているが、酸条件では異性化の可能性があるので注意が必要である。

② A環モデルの立体化学

A環モデル(33)とその異性体(34)のスペクトル上で特徴を比較するとA環モデル(33)の水酸基の conformationとして、下図の様なものが考えられる。



(IV) アセテート則

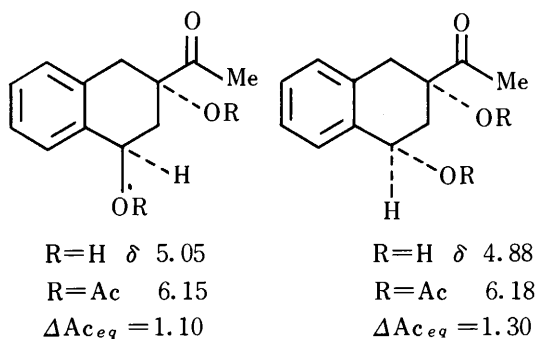
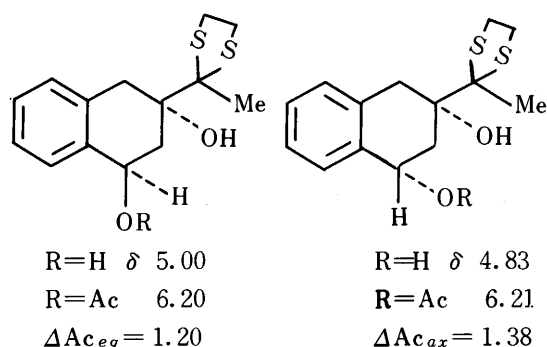
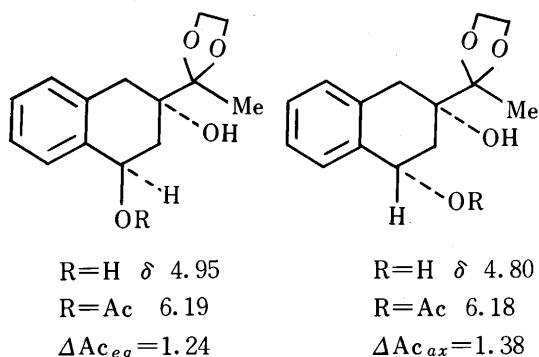
A環モデルの合成過程で得られるテトラロール類の異性体の対において、カルビニールプロトンのPMR chemical shiftに注目し、そのacetylation shift (ΔAc)を異性体間で比較すると、いずれの場合も擬axialアルコールにおける値(ΔAc_{ax})の方が擬equatorialアルコールにおける値(ΔAc_{eq})よりも大きいという結果を得た。

$$\Delta Ac_{ax} > \Delta Ac_{eq}$$

同様の比較を多くのテトラロール類似化合物について行い、同じ結果を得た。これ等の値を利用して逆にその水酸基のconformationの決定が可能である。すなわち、二つの値を比較し、大きな値を示す方が擬axialアルコール、小さな値を示す方が擬equatorialアルコールであると決定でき、これをアセテート則となづけた。

結 論

1. Bisanhydro- γ -rhodomycinoneを合成し、これより、Bisanhydrodaunomycinoneへ導き、DaunomycinoneのD環上のメトキシル基の位置を合成的に確かめた。
2. normal quinoneの異性体, ana-quinoneの存在を見出し、これを単離し、生成機構を推定し、スペクトルの特徴を明らかにした。
3. DaunomycinoneのA環モデルを合成し、その異性体と比較し、立体配座を推定した。また、ベンジル位水酸基は容易に異性化することを見出した。
4. A環モデルおよびその異性体に関連して、テトラロール類似体のカルビニールプロトンのPMR chemical shiftを観察し、経験則、アセテート則を見出した。



論文の審査結果の要旨

尾崎君は Daunomycinone の構造を合成的に証明する目的で研究をはじめ、まず、Bisanhydro- γ -

rhodomycinone を合成し、これより Bisanhydrodaunomycinone へ導いて Daunomycinone の D 環上のメトキシル基の位置を合成的に確かめた。ついで、Daunomycinone の A 環モデル化合物及び異性体を合成してそれらの PMR を詳細に検討し、1-テトラロール類のカルビニールプロトンの PMR ケミカルシフトと立体配座との関係についての経験則を見出すと共に Daunomycinone の A 環の立体配座を証明した。

以上の業績は薬学博士の学位論文に価する。