



Title	ホモフタル酸無水物の環状付加反応を用いるダウノマイシノンおよび抗生物質SS-228Rの合成研究
Author(s)	佐生, 学
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35136
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【2】

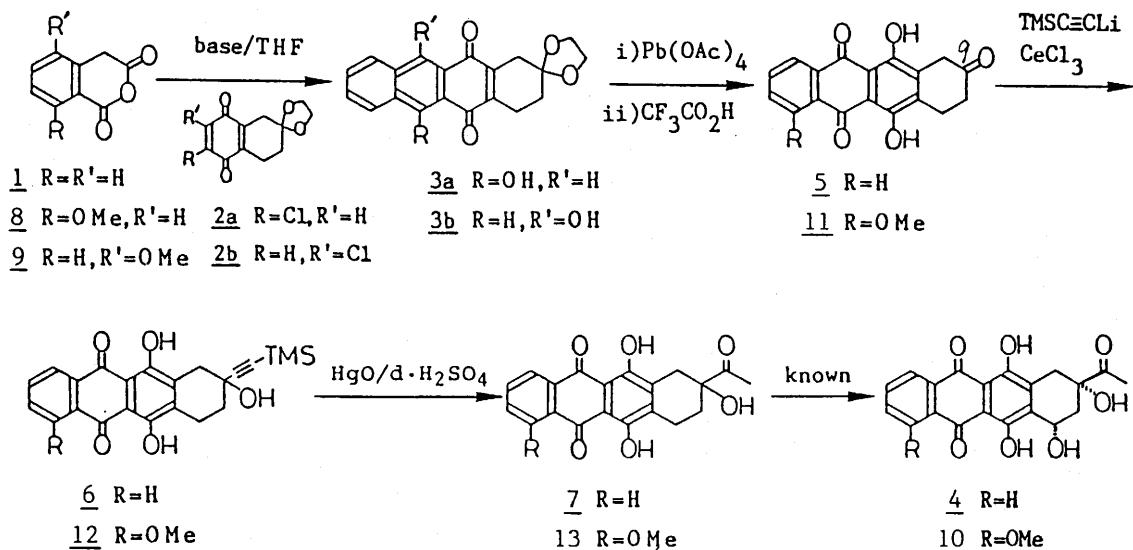
氏名・(本籍)	佐	生	学
学 位 の 種 類	さ	しょう	まなぶ
学 位 記 番 号	薬	学	博 士
学 位 授 与 の 日 付	第	7 2 4 3	号
学 位 授 与 の 要 件	昭 和 61 年 3 月 25 日		
学 位 論 文 題 目	薬学研究科薬品化学専攻		
	学位規則第5条第1項該当		
	ホモフタル酸無水物の環状付加反応を用いるダウノマイシンおよび抗生物質 SS-228 R の合成研究		
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田村 恭光		
	(副査) 教 授 池原 森男 教 授 岩田 宙造 教 授 北川 勲		

論 文 内 容 の 要 旨

ダウノマイシン、アドリアマイシン、カルミノマイシンなどのアントラサイクリン系抗生物質は、ヒトの癌に優れた制癌作用を示すが、心臓毒性、骨髄機能の抑制、口内炎、脱毛等の強い副作用を伴うために、治療薬としては理想にはまだ遠いというのが現状である。近年、これらの抗生物質ではほんの僅かなアグリコン部位の構造変化によって、抗腫瘍性の増強、副作用の減少がもたらされることが明らかにされた。そこで、より優れた新しい制癌剤を求めて、これらアントラサイクリン類およびその関連化合物の合成研究が世界的に活発に行われるようになった。当研究室でも、同じ目的からアントラサイクリノン類の合成研究が行われ、ホモフタル酸無水物(1)とクロロキノン体(2a,b)との熱環状付加反応により、3a,bを得る方法が見いだされ、さらにこれから4-デメトキシダウノマイシン(4)合成の重要中間体(5)の簡便な合成法が確立されていた。しかしながら、この合成法の中で1と2a,bとの熱環状付加反応の収率(43~50%)が満足のいくものではなかったので、著者はこの工程の改良から本研究に着手し、さらに優れたアントラサイクリノン類の合成法の確立をめざした。

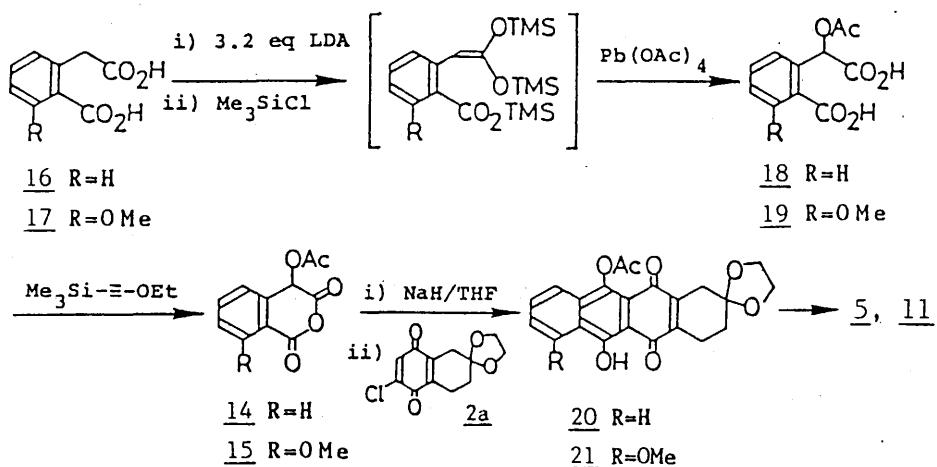
著者は、1と2a,bとの環状付加反応を上記の熱条件に変えてリチウムジイソプロピルアミド(LDA)や水素化ナトリウム(NaH)等の強塩基存在下で行うと、極めて収率よく(82~95%)3a,bを与えることを見いだした。既に3a,bから5へは四酢酸鉛酸化、トリフルオロ酢酸-水による加水分解を経て60~72%の収率で変換されており、1と2a,bとの環状付加反応を加熱するかわりに強塩基を用いて行うことにより、4合成の重要中間体5を収率よく合成することができた。5より4への既知の変換法では、5の9位カルボニル基へのエチニル基導入をGrignard試薬を用いて行っているが、この方法ではGrignard試薬が塩基性のため9位ケトンのエノール化が起こり、ヒドロキシエチニル体は

約 30 % の収率でしか得られなかった。著者は塩基性の低い有機セリウム試薬を用いてこの問題を解決し、ヒドロキシエチニル体 (6) を 77 % の収率で得ることに成功した。6 は酸化第二水銀 - 希硫酸により直接ヒドロキシアセトン体 (7) に 87 % の収率で変換できた。7 より (±)-4 へは既に Kende らにより約 50 % の収率で変換が行われており、ここに反応工程が短かく収率のよい (±)-4-デメトキシダウノマイシノン (4) の合成法が確立された。

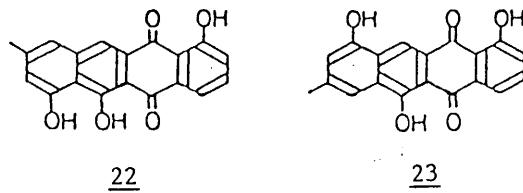


次いで、8-メトキシおよび5-メトキシホモフタル酸無水物 (8, 9) に本環状付加反応を適用し、(±)-ダウノマイシノン (10) の合成に成功した。即ち、(±)-4 合成の時と同様にして 8 と 2a, 9 と 2b との反応より各々位置選択性の環状付加体を 89 ~ 98 % の収率で得、続いて四酢酸鉛酸化、トリフルオロ酢酸 - 水による加水分解を経て、いずれからも 10 合成の重要な中間体 (11) を約 50 % の収率で得た。11 は有機セリウム試薬によりヒドロキシエチニル体 (12) に 69 % の収率で変換し、酸化第二水銀 - 希硫酸で処理してヒドロキシアセトン体 (13) に 89 % の収率で導いた。13 より (±)-10 へは既に Kende らにより約 50 % の収率で変換されている。

以上のように、ホモフタル酸無水物 (1, 8, 9) より (±)-4, 10 の合成法を確立したが、この方法でスケールを大きくして行ったところ四酢酸鉛酸化工程の収率が、反応スケール、四酢酸鉛の純度、反応温度等により左右されることがわかった。そこでこの酸化工程を回避するため、前もって C-4 位にアセトキシル基を有するホモフタル酸無水物 (14, 15) をホモフタル酸 (16, 17) より 18, 19 を経て定量的に合成し、これらと 2a との反応に本環状付加反応を適用したところ一挙にアセトキシ体 (20, 21) が各々 75 %, 62 % の収率で得られた。20, 21 はトリフルオロ酢酸 - 水による加水分解でほぼ定量的に 5, 11 に変換でき、ここに (±)-4, 10 の別途合成法を確立して収率の改良をはかることができた。



最後に、著者はホモフタル酸無水物を用いる環状付加反応を応用して、抗生物質 SS-228R に対して提示されていた二種の構造式 (22, 23) に相当する化合物を合成し、SS-228R の構造は 23 であることを明らかにした。



論文の審査結果の要旨

ダウノマイシンは制がん抗生物質として世界的に広く臨床に用いられている化合物である。本論文はダウノマイシンの誘導体を合成して、さらに優れた制がん薬を創るための基礎研究として行ったダウノマイシノン（ダウノマイシンのアグリコン）の全合成法の確立に関するものである。佐生君は強塩基を用いるホモフタル酸無水物の環状付加反応が高収率で位置選択的に進行することを見いだし、ダウノマイシノンの2つの優れた全合成法の確立に成功した。同君はまた上記環状付加反応を用いて抗生物質SS-228Rに対して提示されていた2種類の構造式に相当する化合物を合成して本抗生物質の構造を決定した。

以上の成果は合成化学及び医薬品化学の領域に於て寄与するところ極めて大で薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。