

Title	11-デオキシアントラサイクリンの合成研究
Author(s)	赤井, 周司
Citation	大阪大学, 1987, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/35351
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

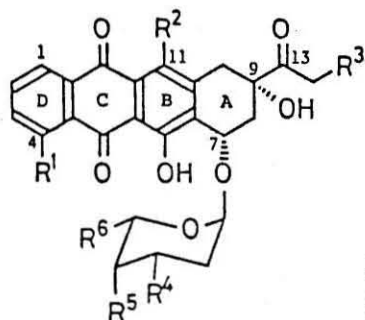
Osaka University

【1】

氏名・(本籍)	赤 井 周 司
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 7701 号
学位授与の日付	昭和62年3月26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	11-デオキシアントラサイクリンの合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 岩田 宙造 教授 北川 勲 教授 柘井雅一郎

論 文 内 容 の 要 旨

アントラサイクリン系抗生物質のダウノマイシン(1), アドリアマイシン(2)などは, 非常に強力な抗腫瘍活性を示し, 現在世界的にみて最も広く臨床に用いられている制癌剤のひとつであるが, 心臓毒性などの副作用があり, 安全性に問題が残っていた。しかし最近になって, アクラシノマイシンA, 11-デオキシダウノマイシン(3), 11-デオキシアドリアマイシンや, 3の4-デメトキシ誘導体(4)などの11-デオキシアントラサイクリン類が, 1, 2よりも抗腫瘍活性が強く, 副作用も少ないことが明らかになり, 1, 2に代わる更に優れた制癌剤として一躍脚光を浴び, これらの合成研究が現在世界中で活発に行われている。このような背景下, 著者は, これら11-デオキシアントラサイクリン類の収率の良い, かつ, 関連化合物合成への応用性の高い実用的な合成法の確立を目的に本研究に着手し, ほぼ目的を達成することができた。以下に本研究の概要を述べる。

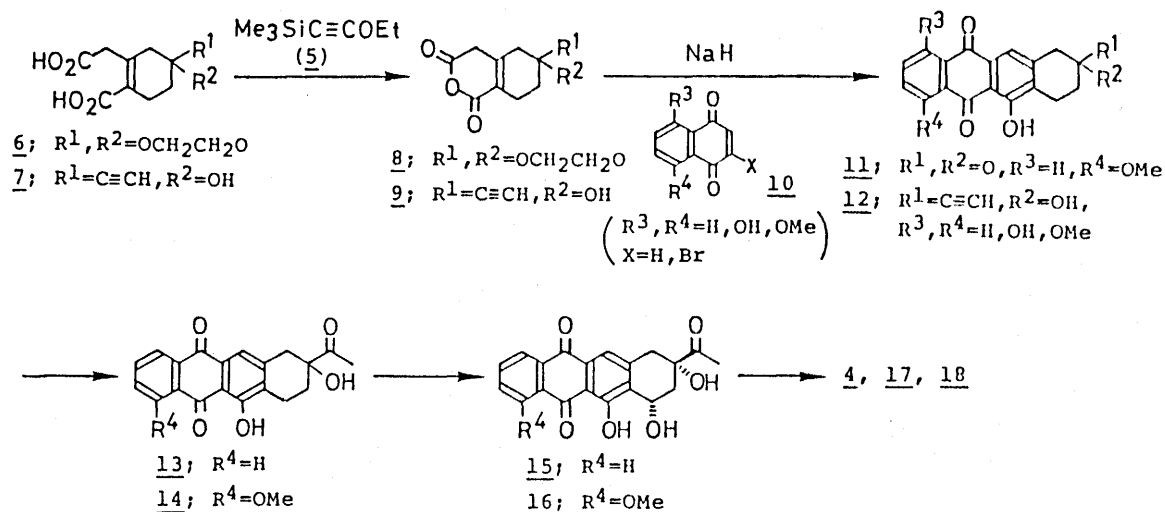


- 1; R¹=OMe, R²=R⁵=OH, R³=H, R⁴=NH₂, R⁶=Me
2; R¹=OMe, R²=R³=R⁵=OH, R⁴=NH₂, R⁶=Me
3; R¹=OMe, R²=R³=H, R⁴=NH₂, R⁵=OH, R⁶=Me
4; R¹=R²=R³=H, R⁴=NH₂, R⁵=OH, R⁶=Me
17; R¹=R²=R³=R⁶=H, R⁴=R⁵=OAc
18; R¹=R²=R³=R⁶=H, R⁴=R⁵=OH

既に当研究室において、田村らは、ホモフタル酸無水物及びその該導体とキノン類との強塩基によって促進される環化付加反応により、(±)-ダウノマイシノン (1 のアグリコン) 及び(±)-4-デメトキシダウノマイシノンの優れた合成法を確立している。著者はこれらの知見を基に、適当に官能基修飾したテトラヒドロホモフタル酸無水物とナフトキノン類との環化付加反応により、アグリコン部 (11-デオキシアントラサイクリノン) を位置選択的に合成し、続いてグリコシデーション反応によって11-デオキシアントラサイクリン類を合成するという合成計画を立てた。

そこでまず、この合成計画に必要な種々の官能基を有するテトラヒドロホモフタル酸無水物を対応するカルボン酸より合成する緩和な酸無水物化法を検出し、(トリメチルシリル) エトキアセチレン(5)を用いる次のような優れた酸無水物化法を確立した。即ち、カルボン酸を 5 と塩化メチレンなどの不活性溶媒中、室温ないし60°Cで数時間攪拌後、反応液を減圧濃縮するだけで対応する酸無水物がほぼ定量的に得られるという方法で、本法は、酸に不安定な官能基などが存在するカルボン酸にも適応できる、反応条件が緩和で操作が簡便な極めて有用な方法である。

次いで、11-デオキシアントラサイクリノン類合成の鍵中間体 (13, 14 など) の合成を検討した。11-デオキシアントラサイクリノンの9位に相当する位置にアセタール基や、エチニル基と水酸基を有するテトラヒドロホモフタル酸無水物 (8, 9) を、対応するジカルボン酸 (6, 7) より上記酸無水物化法を用いて定量的に得、これらを次の2通りのルートで収率良く 13, 14 へ導いた。即ち、第一のルートは、8 とキノン [10 ($R^3=H$, $R^4=OMe$, $X=Br$)] との水素化ナトリウム存在下での位置選択的な環化付加反応によって、高収率で四環性9位ケトン体(11)を合成し、次いで11に (トリメチルシリル) セリウム(Ⅳ)クロリドを反応させることにより、収率良く14を合成するルートである。第二のルートは、9 と種々のキノン類(10)との環化付加反応により、9位にエチニル基と水酸基を有する四環性化合物(12)を位置選択的に合成し、これらを酸化水銀と硫酸で処理して対応する鍵中間体 (13, 14 など) を合成するルートである。第二のルートは、反応させるキノン類を構造修飾することで、D環に種々の置換基を有する関連化合物を短工程で全収率良く合成できる応用性の高い優れた方法となることがわかった。



続いて、13, 14の13位カルボニル基をアセタール化後、7位に立体選択的に水酸基を導入してシス-7, 9-ジオール体を合成し、次いでその立体配置を保持しながら脱アセタール化する改良法を確立して、収率よく(±)-4-デメトキシ-11-デオキシダウノマイシノン(15) (4のアグリコン), (±)-11-デオキシダウノマイシノン(16) (3のアグリコン)を合成した。

更に、代表的な11-デオキシアントラサイクリノン [(±)-15] を用いてL-ダウノサミン及び2-デオキシ-D-エリトローペントースとのグリコシド化反応を検討し、4-デメトキシ-11-デオキシダウノマイシノン(4)及びその関連新規化合物 (17, 18)を合成した。

論文の審査結果の要旨

アントラサイクリン系抗生物質は強力な制癌活性を有し、現在世界的に最も広く臨床に用いられて制癌薬であるが、心臓毒性などの強い副作用が大きな欠点となっている。最近、アントラサイクリンの11-位の水酸基が存在しない11-デオキシアントラサイクリン類がもとのアントラサイクリン類に比べて抗癌活性が強く、副作用も少ないことが明らかにされ、優れた制癌薬としての期待が高まっている。

赤井君はテトラヒドロホモフタル酸無水物と1,4-ナフトキノ類との強塩基存在下の環状付加反応によって11-デオキシアントラサイクリン合成に必要な四環性骨格を1工程で位置選択的に合成することに成功、続いてA環部への置換基導入、glycosidation反応を行うことによって4-デメトキシ-11-デオキシダウノマイシノン及びその関連化合物を合成する優れた一般合成法を確立した。

赤井君はまたこの研究に関連して、(トリチメルシリル)エトキシアセチレンが中性に近い緩和な条件下、酸無水物を対応するカルボン酸から定量的に合成する優れた酸無水物化法を提供することを明らかにした。

これらの赤井君の研究は合成化学及び医薬品化学の分野で寄与するところ大きく学位論文として価値あるものと認めた。