The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ヘテロアントラサイクリンの合成研究
Author(s)	桐原, 正之
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/37052
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【5】

氏名・(本籍)	桐原正之（きりはら まさゆき）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 9142 号
学位授与の日付	平成2年3月24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	**ヘテロアントラサイクリンの合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造 (副査) 教授 今西 武　教授 北川 勲　教授 冨田 研一

論文内容の要旨

Daunomycin, adriamycin に代表されるアントラサイクリン系抗生物質は，非常に強力な抗腫瘍活性と広い制癌スペクトルを示し，白血病，悪性リンパ腫，成人消化器癌，肺癌，乳癌などに有効な，世界的にみて最も広く臨床に用いられている制癌剤の一つであるが，骨髄抑制，心臓毒性（心筋障害）の副作用を有することが大きな障害となっている。アントラサイクリンは生体内でcyclic redox reaction を行っており，その際に発生する活性酸素種によって制癌活性並びに心臓毒性が発現することが報告されている。このcyclic redox reaction において，アントラサイクリンのC環部キノンが重要な役割を果していることが明らかにされ，C環部の構造変換はアントラサイクリンの生理活性に大きな変化を与えることが予想される。著者は，アントラサイクリンのB環やD環のベンゼン環を電子吸引性や電子供与性のヘテロ芳香環に変換すると，キノンのredox potential を変えることができるということと，また，生理活性物質のベンゼン環をヘテロ芳香環に置き換えることによりこれ迄多くの有用な医薬品が開発されてきたという事実から，B環部やD環部をヘテロ芳香環に置換したヘテロアントラサイクリン類が制癌活性並びに副作用に及ぼす効果について強い興味を抱いた。

当研究室では既に，daunomycin類並びに11−deoxydaunomycin類の優れた合成法を確立しているので，著者はこれらの方法を応用してD環がヘテロ芳香環となったヘテロアントラサイクリンの合成研究に着手した。

まず，(2−carboxythiophene−3−yl)acetic acid より得られたシリルケテンアセタール中間体を，四酢酸鉛（LTA）で酸化して2−acetoxy−〔2−carboxy−5−(trimethylsiyl) thiophene−3−yl〕acetic acid とし，これよりアセトキシヘテロホモフタル酸無水物

(2−acetoxy−〔2−carboxy−5−(trimethylsilyl) thiophene−3−yl〕acetic acid

anhydride及び2−acetoxy−（2−carboxythiophene−3−yl）acetic acid anhydride）を合成した。これらの無水物と，クロロキノンアセタールとの位置選択的な環化付加反応によって得られた環化付加体からD環がチオフェン環に置換されたdaunomycin類縁体である(+)−（7S，9S）−9−O−(3'−N−trifluoroacetyl−α−L−daunosaminyl)−7−acetyl−5, 7, 10−trihydroxy−6, 7, 8, 9−tetrahydroanthra〔2, 3−b〕thiophene−4, 11−dione(**1**)を位置選択的に合成することに成功した。同様にして**1**の位置異性体の合成，及びLのC−2位トリメチルシリル体の合成に成功した。

また，methyl(3−methoxycarbonyl−1−methylindol−2−yl)acetateの高原子価ヨウ素化合物による酸化を用いてmethyl 2−methoxy−2−(3−methoxycarbonyl−1−methylindol−2−yl)acetateを合成し，これより得られたメトキシヘテロホモフタル酸無水物（4−methoxy−5−methylpyrano〔4, 3−b〕indole−1, 3(4H, 5H)−dione）と，クロロキノンアセタール体と位置選択的な環化付加反応させ，得られた環化付加体からD環がインドール環に置換されたdaunomycin類縁体である(+)−（9S，11S）−11−O−(3'−N−trifluoroacetyl−α−L−daunosaminyl)−9−acetyl−7, 9, 12−trihydroxy−5−methyl−8, 9, 10, 11−tetrahydro−5H−naphtho〔2, 3−b〕carbazole−6, 13−dione(**2**)の合成に成功した。

更に，テトラヒドロホモフタル酸無水物類とハロヘテロキノン類との反応は進行しなかったが，無置換ヘテロキノン類との反応では位置選択的に反応した環化付加体である1−aza−8, 8−ethylenedioxy−11−hydroxy−7,8,9,10−tetrahydronaphthacene−5,12−dione, (±)−1−aza−8−ethynyl−8,11−dihydroxy−7,8,9, 10−tetrahydronaphthacene−5,12−dione，及び(±)−1, 4−diaza−9−ethynyl−6,9−dihydroxy−2, 3−dimethyl−7,8,9,10−tetrahydronaphthacene−5, 12−dioneを与え，これらを用いてD環がピリジン環に置換された11−deoxy−daunomycin類縁体である4−aza−4−demethoxy−11−deoxy−3'−N−trifluoroacetyldaunomycin(**3**)の合成，並びにD環がピラジン環に置換された11−deoxydaunomycin類縁体である1, 4−diaza−4−demethoxy−2, 3−dimethyl−11−deoxy−3'−N−trifluoroacetyldaunomycin(**4**)の合成に成功した。

論文の審査結果の要旨

アトラサイクリン系抗生物質は最も広く臨床に用いられている制癌剤であるが種々副作用を有し，その軽減ならびに活性の増大のため活発に関連化合物の合成研究が行われている。

本論文ではD環がチオフェン環およびインドール環に置換されたダウノマイシン類縁体さらにD環がピリジン環およびピラジン環に置換された11−デオキシダウノマイシン類縁体の合成に成功し，この合成ルートは他のヘテロアントラサイクリンの合成に適用できる有用なものである。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。