

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37052">https://hdl.handle.net/11094/37052</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

【 5 】

氏名・（本籍）	きり 桐	はら 原	まさ 正	ゆき 之
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	9 1 4 2	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-(trimethylsilyl) 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- $\alpha$ -L-daunosaminy1)-7-acetyl-5, 7, 10-tri-hydroxy-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- $\alpha$ -L-daunosaminy1)-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-trifluoroacetyl-daunomycin (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-trifluoroacetyl-daunomycin (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。