



Title	Oxaunomycin及びその親水性を増大させた誘導体の合成研究
Author(s)	前田, ひろし
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38182">https://hdl.handle.net/11094/38182</a>
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=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>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 前田 ひろし  
 博士の専攻分野の名称 博士(薬学)  
 学位記番号 第10711号  
 学位授与年月日 平成5年3月25日  
 学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
 薬学研究科薬品化学専攻  
 学位論文名 Oxaunomycin 及びその親水性を増大させた誘導体の合成研究  
 論文審査委員 (主査) 教授 北泰行  
 (副査) 教授 今西武 教授 岩田 宙造 教授 北川勲

## 論文内容の要旨

Anthracycline系抗生物質を代表する daunomycin, adriamycin 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、肺癌など広範囲にわたって有効な、現在世界的に最も広く臨床に用いられている制癌剤である。しかし、一方でこれらの抗生物質は心臓毒性、骨髄機能抑制、口内炎、脱毛などの副作用を示し、これが安全使用の重大な障害となっており、このような問題点を解決するために、各種関連化合物の合成研究が活発に行われてきた。一方、更に強い抗腫瘍活性と低毒性を目指して天然から新規 anthracycline 類の抽出も盛んに行われており、最近になって oxaunomycin が単離され、adriamycin の約100倍の細胞毒性を有することが報告された。

また、実用的な医薬品の開発にあたり、化学修飾によって化合物の親水性を増大させることは、体内吸収や安全性の面から極めて重要な課題であり、 $\alpha$ -tocopherol, hydrocortisone や taxol などでは元の化合物の水酸基をヘミエステル構造に変換して親水性を増大させた化合物が合成されている。

著者は oxaunomycin の誘導体から抗腫瘍活性の強い有望な化合物が見出される可能性が高いので、まず oxaunomycin 自身の全合成を行い、つぎに、親水性の増大を目指して、アグリコン並びに糖部へ親水性基を導入した誘導体の合成を目的として本研究に着手した。

当研究室では既にホモフタル酸無水物が強塩基存在下で、キノンなどと収率良く環化付加反応を起こすことを見出しているので、(2R)-2-ethyl-2-hydroxy-5,8-dimethoxy-1-oxotetralin から二工程で合成した新規キラル AB-シントン (5R, 6R)-6-ethyl-5,6-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-1,4-naphthoquinone と 4-acetoxy-5-methoxyhomophthalic anhydrideとの位置選択的な環化付加反応により、四環性骨格を一挙に構築し、 $\gamma$ -rhodomycinone を経て  $\beta$ -rhodomycinone を合成することができた。 $\beta$ -Rhodomycinoneへの直接的グリコシル化は7, 10位の水酸基の両方にグリコシル化反応を起こすので、10-O-acetyl- $\beta$ -rhodomycinone に導くことによって、7位水酸基に選択的に L-daunosamine でグリコシル化し、続く脱保護によって oxaunomycin の全合成を完成した。また、Koenigs-Knorr 反応により中性糖をグリコシル化することもできた。さらに、7,9-O-phenylboronyl- $\beta$ -rhodomycinone の10位水酸基への選択的グリコシル化を行い、類縁体合成も行った。

つぎに、oxaunomycin の親水性を増大させるため、10位水酸基のアシリ化反応により、O-ヘミエステル化を試みたが、通常のアシリ化の方法では良い結果が得られなかった。著者は二種の方法で新規イソプロペニルエステル型

アシル化試薬を合成し、これが触媒量の酸存在下で、特に嵩高いアルコール類を収率良くアシル化するのに優れた反応剤となることを見出し、この方法で末端エステル保護基を選択的に脱保護（ベンジルエステルの場合には接触還元、2-トリメチルシリルエチルエステルの場合にはtetrabutylammonium fluorideによる処理、メチルエステルの場合には加水分解）することによって、アルコール類のO-ヘミエステル体を得る簡単な方法を開発した。ついで、本方法を7,9-O-phenylboronyl- $\beta$ -rhodomycinoneに適用し、収率良く目的のoxaunomycin 10-O-ヘミエステル体の一般合成法を確立することができた。

さらに、oxaunomycinの糖3'位アミノ基を利用して、末端に親水性のカルボキシル基を有するアミド体を合成するためにイソプロペニルエステル反応剤よりもさらに反応性が高く、アミン類とも容易に反応するアシル化剤である1-エトキシビニルエステル型試薬の合成法を確立し、それらのアミンやアルコール類との反応性を明らかにした。すなわち、これまでこの型の試薬は毒性の強い水銀触媒存在下、カルボン酸のエトキシアセチレンへの付加反応によって合成されていたが、著者はルテニウム触媒 [RuCl<sub>2</sub>(*p*-cymene)]<sub>2</sub>を用いて目的を達成した。この方法は末端に種々のエステル保護基を有する複雑なカルボン酸類の場合でも良好な収率で1-エトキシビニルエステル反応剤を合成することができる。これらはアミン類をジクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどの溶媒中、攪拌するだけで収率良くアミド体を与える、また、アルコール類に対しても触媒量の酸存在下、対応するアシル体が良好な収率で得られることを明らかにした。本方法を用いてoxaunomycinの3'位アミノ基のみを選択的に高収率でアシル化し、続いて末端メチルエステルを加水分解後、目的とする親水性基を導入した化合物を得ることに成功した。

### 論文審査の結果の要旨

ダウノマイシン、アドリアマイシンなどのアントラサイクリン系抗生物質は、広く臨床に用いられている制癌剤であるが、種々の副作用を有するため、副作用の軽減並びに制癌活性の増大のために各種関連化合物の合成研究が活発に行われている。

前田君は、最近単離され、アドリアマイシンの約100倍の細胞毒性を有するアントラサイクリンであるオキサウノマイシンの最初の全合成に成功し、さらに親水性の増大を目指してオキサウノマイシンのアグリコン並びに糖部への親水性基を導入した誘導体の合成を行った。このアグリコン及び糖部への親水性基の導入法としてイソプロペニルエステル型及び1-エトキシビニルエステル型新規アシル化剤の合成法を確立、また、これらの反応剤がアルコールやアミンなど活性水素を有する化合物の緩和な条件下で進行するアシル化剤として優れていることを示した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。