

Title	生物活性物質を指向したテトラデヒドロ [10] アヌレンキノメチド類の合成と反応に関する研究
Author(s)	松本, 義則
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39061">https://hdl.handle.net/11094/39061</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="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 href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</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	まつもと よしのり 松 本 義 則
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 1 7 3 2 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 7 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科有機化学専攻
学 位 論 文 名	生物活性物質を指向したテトラデヒドロ [10] アヌレンキノメチド類 の合成と反応に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 植 田 育 男  (副査) 教 授 井 畑 敏 一    教 授 高 橋 成 年

### 論 文 内 容 の 要 旨

正宗らがアヌレン類の合成研究中に発見し、Bergman らにより、その反応中間体が 1, 4-ベンゼノイドジラジカルであることが明らかにされたシス-1, 5-ヘキサジーン-3-エン類の渡環・芳香環化反応は現在正宗-Bergman 反応と呼ばれている。

一方、1985年に江戸らにより構造決定がなされた強力な抗腫瘍性抗生物質、ネオカルチノスタチン-クロモフォア (NC S-chr) は、生体内のチオール求核攻撃が引き金となり生成するジラジカルが癌細胞の DNA 鎖を切断するというユニークな作用機作により、近年注目を集めている。

これらの知見から、筆者は [10] アヌレン類からのジラジカル生成と、その生物活性物質への応用に興味をもち、抗腫瘍活性を指向した新規 10 員環エンイン系化合物の合成を目的に本研究を開始した。

DNA 切断活性を指向した新規 10 員環エンイン系化合物の設計にあたり、抗生物質 NC S-chr および合成品ゴルフマイシン A に着目し、両者の有効部位を組み合わせることにより、6, 7-ベンゾビシクロ [8. 3. 0] トリデカ-1, 6, 10-トリエン-3, 8-ジーン-5-オンを設計した。

なお、今回設計したキノメチド体について半経験的分子軌道法を用いて計算をおこなったところ、チオールとの反応により十分にジラジカル生成が期待できた。

キノメチド体の合成のポイントは分子内閉環であったが、種々検討した結果、アルキニルよう素化合物を塩化クロム (II) と処理する分子内 Barbier 型反応により、95 : 5 という非常に高いジアステレオ選択性で閉環し、目的の 10 員環体を得ることができた (収率 41%)。この閉環体は X 線結晶構造解析を行うことにより、10 員環構造が確認され、また三つの不斉炭素の立体配置も明らかとなった。得られた閉環体を酸加水分解後、酸化してケトオール体とした後、メタンスルホニルクロリド、トリエチルアミンにより脱水し、目的のキノメチド体を得ることができた。しかしながら、キノメチド体は当初予測していた以上に不安定であり、neat の状態では、ただちに TLC で展開されない構造不明の物質を与え、溶液状態でも数時間しか存在しなかった。

キノメチド体は、チオールと速やかに反応し、正宗-Bergman 型芳香環化反応を経て生成したと考えられるフェナントレン誘導体を与えた。また、興味深いことに、キノメチド体の合成中間体であるジオール体、およびテトラヒドロピラニルエーテル体をメタンスルホニルクロリド、トリエチルアミンと反応させた後、水で反応を停止すると、正宗-Bergman 型の芳香環化を経て生成したと考えられる化合物が得られた。これらの結果は、反応の途中にジラジ

カル中間体が生成していることを示唆している。また、ケトオール体は、チオール、アミンなどの求核剤と非常に速やかに反応し、Michael 型の付加体を与えたことから考えて、DNA を容易にアルキル化するかもしれない。

これらの知見は、今回設計したキノメチド体、及びその合成中間体が抗癌剤の新しい母核になる可能性があることを示唆している。

#### 論文審査の結果の要旨

松本義則君は、大環状共役 $10\pi$ 電子系化合物のジラジカル生成と抗腫瘍活性の構造活性相関を明らかにする目的で $10\pi$ 系アヌレン誘導体の一つとして、テトラデヒドロ [10] アヌレンキノメチド類を設計・合成し、その性質を調べた。これら誘導体が Meyer-Schuster 型転位により渡環・芳香環化反応を経てジラジカルを生成し、抗腫瘍活性発現に関わる基本的特性を具備することを明らかにし、新規なクロモホアの構築に成功した。現在のところ有用なモデル化合物の創生に至っていないが、分子設計におけるアイデアの新鮮さとジラジカル生成と生物活性の相関に関し興味ある知見を得るなど、関連領域の基礎的研究として意義深く、よって、博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。