



Title	分子内環化反応を用いる制癌抗生物質フレデリカマイシンAの不斉全合成研究
Author(s)	飯尾, 清誠
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41352">https://hdl.handle.net/11094/41352</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">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	飯 尾 清 誠
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 4 5 6 6 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 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	分子内環化反応を用いる制癌抗生物質フレデリカマイシン A の不斉全合成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 北 泰行  (副査) 教 授 大森 秀信    教 授 今西 武    教 授 小林 資正

### 論 文 内 容 の 要 旨

フレデリカマイシン A は、1981 年 Pandey らによって放線菌 *Streptomyces griseus* より単離され、*in vitro* 及び *in vivo* の薬理試験において非常に強い制癌活性が認められた抗生物質である。例えば、P388 白血病細胞や L1210 細胞に対して、actinomycin D や adriamycin とほぼ同等の細胞毒性を示し、glioblastoma 細胞に対しては BCNU [1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea] の細胞毒性に匹敵する。また、白血病細胞や乳ガン細胞を接種したマウス腫瘍モデルに強い延命作用を示す。その作用機序として、DNA トポイソメラーゼ I、II 及び、DNA ポリメラーゼ  $\alpha$  に対する阻害が報告され、変異原性を持たないことから、癌化学療法剤開発のための重要な新規リード化合物として非常に注目を集めている。

その構造は、1982 年に決定され、従来の抗生物質には見られなかった特異な構造を有していることが明らかになった。すなわち、直線的に配列したペリヒドロキシ多環式芳香環構造を有する ABC 環と、同様の含窒素環を持つ DEF 環が、CD 環をつなぐスピロ結合炭素で直交している。このスピロ炭素は、唯一遠く離れた A 環にメトキシ基が置換しているために不斉点となっているが、その絶対配置は明らかにされていない。

このようにフレデリカマイシン A は、強い制癌活性と共に構造上の興味と相まって世界中で合成研究が活発に行われ、これまで 100 報近い研究報告がなされている。既に五つのグループによってラセミ体の全合成が報告されている。また、1995 年に Boger らは、特別に保護されたラセミ体をキラルカラムを用いる HPLC によって光学分割し、微量 (0.34 mg) の天然型フレデリカマイシン A を得ることに初めて成功したものの、不斉点の絶対配置を明らかにできなかった。

これらの全合成を含めこれまでのモデル化合物の合成法のほとんどは、先に ABC 環部と DEF 環部を合成し、最後にスピロ環化反応を行う方法である。ABC 環部が対称的な構造で、遠く離れた A 環のメトキシ基によってのみスピロ炭素が不斉点となっているため、これらの合成ルートでは、不斉スピロ炭素を構築する段階での不斉誘起が非常に困難で光学活性体の合成には有効ではない。

このようにフレデリカマイシン A の不斉全合成には、構築困難な不斉スピロ炭素を絶対配置の明らかな形でいかにして構築するかが鍵となる。この問題に対し著者らは、先に絶対配置の明らかな不斉四級炭素を構築して、その不斉を維持したまま全合成を完成させるため、分子内、及び分子間 [4 + 2] 環化付加反応の二通りの方法論でフレデリカマイシン A の不斉全合成研究を行っている。

これらの中で分子内環化反応によるアプローチとしては、寺島らによって先駆的な報告がある。すなわち、側鎖末

端にシリルアセチレン部を有するスチレン誘導体を180℃に加熱すると分子内環化反応と脱水素芳香化が進行し、B環部にシリル基を有するABCD環部が一挙に得られた。しかし、そのシリル基から水酸基への変換には成功していない。一方、著者の研究室では、ジェノフィル末端を有する*o*-アシルフェノール誘導体をジメチルジクロロシラン、トリエチルアミン、クロラニルと共に130-150℃に加熱すると、シリレンで架橋保護されたジヒドロキシスチレンが生じ、分子内のジェノフィル部との[4+2]環化反応と続く脱水素芳香化が一挙に進行して、B環部に一つ酸素官能基を有するABCD環部分構造の合成に成功している。しかし、この化合物のB環部の水酸基を利用して*p*-位酸化によりABCD環部分を完成すべく、種々の酸化剤を用いて検討したが達成できなかった。

このような問題を含んでいるが、これら問題点の解決も研究テーマに含め、著者は上記分子内環化反応によるフレデリカマイシンAの不斉全合成研究に着手した。本分子内ルートで全合成を達成するには、三つの解決すべき課題がある。すなわち、1)  $\alpha$ -ピリドン骨格を有するDEF環部の合成、2) B環部の*p*-位への水酸基の導入、及び3) D環上の不斉四級炭素の構築である。著者は、独自の新反応を見出し、1、2)の課題を解決し、フレデリカマイシンAの不斉全合成に応用しうる以下の(i)から(vi)の方法論を確立した。即ち、

(i) 側鎖末端に種々のアセチレン部を有する3-アシル-2-ピリドン類をジメチルジクロロシラン、トリエチルアミン、クロラニルと共に封管中加熱すると、シリレン体を経て酸化的分子内[4+2]環化付加反応が進行し、8-ヒドロキシイソキノロン類を高収率で与えることを見出した。

(ii) 上記(i)の方法を応用し、文献既知化合物から8工程、総収率35%でフレデリカマイシンAのDEF環部を合成することに成功した。

(iii) B環部の*p*-位への水酸基の導入について、新しい方法の開発のためにモデル実験を行った。アセチレン末端にフェニルチオ基を有する化合物の分子内[4+2]環化反応でフェニルチオ基を有する環化体を得、続く芳香族Pummerer型反応によって硫黄官能基を水酸基へ変換し、ペリヒドロキシ多環式ジヒドロキノ骨格の新規構築法を開発した。

(iv) 上記(iii)の方法を用いてフレデリカマイシンAのABCD環部の合成を検討した。分子内環化反応の原料化合物は多くの官能基を有し不安定であったのでアセチレン-コバルト錯体として合成し、そのまま環化させてスルホキシド体に至った。続いてスルホキシド体の1-エトキシビニルエステルを用いる芳香族Pummerer型反応により、ABCD環の合成を完成した。

(v) 著者の研究室で最近開発されたジオールの酵素的な不斉非対称化法で得られた、絶対配置の明らかな不斉四級炭素を有する光学的に純粋な塩を出発原料として用い、上記(iv)の方法を応用して、不斉を全く損なうことなく光学活性なフレデリカマイシンAのアナログであるABCDE環の合成に成功した。

(vi) 以上の方法論をフレデリカマイシンAの不斉全合成に適用するため、まずラセミ体の合成を検討した。上記(ii)で合成したDEF環部から分子内[4+2]環化反応と芳香族Pummerer型反応を経て、すべての酸素官能基が導入された6環性化合物を合成することができ、全骨格合成での問題点はすべて解決できた。

## 論文審査の結果の要旨

フレデリカマイシンA(1)は、1981年 *Streptomyces griseus* より単離され、強い細胞毒性を示し、変異原性を持たないので、癌化学療法研究開発の重要な新規リード化合物として注目を集めている。これまで、世界中で競って本化合物の合成研究が行われているが、ラセミ体の1の全合成と、キラルカラムを用いた光学分割法により天然型の1を得たという報告はあるが、極微量(0.34mg)でかつ不斉スピロ炭素の絶対的配置も明らかではなかった。

飯尾君は、分子内環化反応による1の不斉全合成研究に着手し、i) 1のDEF環ならびにABCD環の合成およびii) 酵素的な不斉非対称化法により絶対配置の明らかな不斉四級炭素を有する光学的に純粋な出発原料より、1のアナログであるABCD環の不斉全合成に成功した。続いて、1の不斉全合成研究を行い、1の合成上で考える全ての問題点を解決した新合成手法を確立した。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。