The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗腫瘍活性抗生物質Azinomycin類の合成研究
Author(s)	山口, 卓男
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49174
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【18】

氏　　名	山　口　卓　男（やま　ぐち　たか　お）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　２１９６３　号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年３月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第４条第１項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学　位　論　文　名	**抗腫瘍活性抗生物質 Azinomycin 類の合成研究**
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　今西　　武 （副査） 教　授　田中　徹明　　教　授　北　　泰行　　教　授　村上　啓寿

論　文　内　容　の　要　旨

Azinomycin A および B は 1986 年に放線菌 *Streptomyces griseofuscus* S42227 の培養液から単離された抗腫瘍活性抗生物質である。本化合物は、他の天然物に例のない 4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造を有し、グラム陽性菌・陰性菌に対する優れた抗菌活性とマウス白血病細胞に対する強い細胞毒性、マイトマイシン C 以上の抗腫瘍活性を有していることから注目を集めている。このような生物活性は、アジリジン環とオキシラン環の開環に伴う DNA 二重鎖のアルキル化（interstrand cross-link）に起因することが明らかになっている。しかしながら、アジリジン環を含む 1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造の化学的不安定性のため、本化合物の臨床開発は現在中断を余儀なくされている。

合成研究においても、不安定な本構造をいかに構築するかが大きな問題となっている。すでに報告された本構造の構築法は、二通りに分類できる。すなわち、Armstrong らや Coleman らはアジリジン誘導体からピロリジン環を形成することにより、一方、寺島らや Shipman らはピロリジン誘導体からアジリジン環を形成することにより 1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造の構築に成功している。しかし、いずれにおいてもビシクロ構造の構築後は化学的に非常に不安定であることから、全合成は困難を極め、唯一 Coleman らのグループが azinomycin A の全合成に成功しているのみである。

一方、当研究室では 4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造と 3,4-エポキシピペリジン構造が相互変換可能ではないかという独自の仮説をもとに、3,4-エポキシピペリジン誘導体を新規 DNA アルキル化剤として設計・合成・評価し、本誘導体が DNA 切断活性を有することを明らかにしている。DNA 切断の詳細なメカニズムに関しては未だ不明であるが、各種誘導体を用いた検討の結果、エポキシド構造とピペリジン窒素原子の存在が必須であり、なおかつピペリジン窒素原子はアミンである必要があることから、仮説どおりに 3,4-エポキシピペリジン誘導体は 1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造経由で DNA をアルキル化したものと考えられる。一方、ピペリジン窒素原子が塩基として DNA を活性化し、直接エポキシドの開環反応によりアルキル化が進行した経路も考えられるが、いずれにしても 3,4-エポキシピペリジン誘導体は DNA アルキル化能を有しているものと推察できる。

以上のような背景下、著者は不安定な 1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造の代わりに 3,4-エポキシピペリジン構造を有する azinomycin 類縁体に興味を持ち、本類縁体の合成研究を行うこととした。DNA の切断が、1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造を経由する場合、本類縁体は azinomycin へと変換可能であり、新たな合成経路の開発につ

ながるものと考えた。また、本類縁体は azinomycin の安定なプロドラッグとなることも期待できる。さらに、DNA の切断機構が 1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造を経由しない場合であっても、本類縁体は新たな DNA クロスリンク化合物になるものと考えた。

目的類縁体は、エポキシピペリジン構造をもつデヒドロアミノ酸誘導体にアミン誘導体とナフタレンカルボン酸誘導体を順次縮合することで合成できると考えた。また、エポキシピペリジン構造を有するデヒドロアミノ酸誘導体は、チオイミダート体と活性メチレン化合物のカップリング反応によって合成することとし、三個の不斉炭素をもつチオイミダート体は D-アラビノースから誘導することとした。以上の合成計画のもと、著者はエポキシピペリジン構造を有する azinomycin 類縁体の合成研究を行い、以下の成果を得た。

1) D-アラビノースより三個の不斉炭素をもつチオイミダート体の立体特異的合成に成功した。また、チオイミダート体とアズラクトンのカップリング反応を行い、ピペリジン構造を有するデヒドロアミノラクトン誘導体の合成に成功した。
2) アミン誘導体でデヒドロアミノラクトン誘導体のラクトン部位を開環させ、デヒドロペプチド骨格を構築後、3,4-エポキシピペリジン構造への誘導に成功した。さらに、上部エポキシド構造を導入した後、ナフタレンカルボン酸誘導体との縮合を行い、目的類縁体の鍵前駆体合成を達成した。
3) 目的類縁体の部分構造に相当するデヒドロアミノ酸誘導体を合成・評価し、本誘導体が期待通り DNA 切断活性を有することを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

Azinomycin A および B は、ある種の放線菌の培養液から見出された DNA クロスリンクに基づく抗腫瘍活性を有する抗生物質であり、アジリジン環を含む特異な 4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造を有し、また、抗腫瘍活性作用が非常に強いことから、本抗生物質の合成研究が盛んに行われている。しかし、この特異なビシクロ構造の化学的不安定性が azinomycin 類の合成を大変困難にしている。

申請者は、化学的により安定な 3,4-エポキシピペリジン構造が 4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造と等価体であるとの仮説に基づき、azinomycin の 4-ヒドロキシ-1-アザビシクロ［3.1.0］ヘキサン構造部分を 3,4-エポキシピペリジン構造に置換した azinomycin 類縁体の合成およびそのものから azinomycin への変換を意図した合成研究を展開した。その結果、目的類縁体の重要鍵前駆体の合成を達成するとともに、3,4-エポキシピペリジン環をもつ合成中間体が期待通り DNA 切断活性を有していることを明らかにした。

以上の研究成果は、博士（薬学）の学位論文として相応しい内容であると判断致します。