

報告番号 ※乙-第 4716 号

主 論 文 の 要 旨

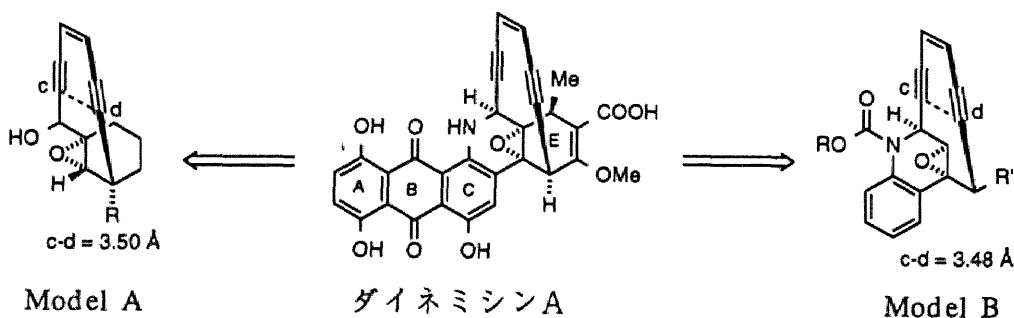
論文題目 Synthetic Studies on Cyclic Eneidyne Antibiotic, Dynemicin A
(環状エンジイン抗生物質ダイネミシンAの化学合成研究)

氏 名 西川 俊夫

論 文 内 容 の 要 旨

ダイネミシンAは、特異な共役エンジインとアントラキノン構造で特徴付けられる強力な抗腫瘍性抗生物質である。この化合物は、キノン部分が酵素によって還元され一旦エポキシドが開環すると、ラジカルを発生しDNAを切断することが明らかにされている。すなわち、エポキシドが開環すると共役エンジイン部分の歪みが増大し、Bergman反応と呼ばれる芳香化反応によって炭素ピラジカルを発生する。この活性な中間体が2本鎖DNAを酸化的に切断し、前例のない強力な抗腫瘍活性を示す。この様に、ダイネミシンAは強力な生理活性と特異な化学構造、興味深い活性発現機構を持つことから、現在世界的に注目を集めており、化学合成研究が非常に活発である。

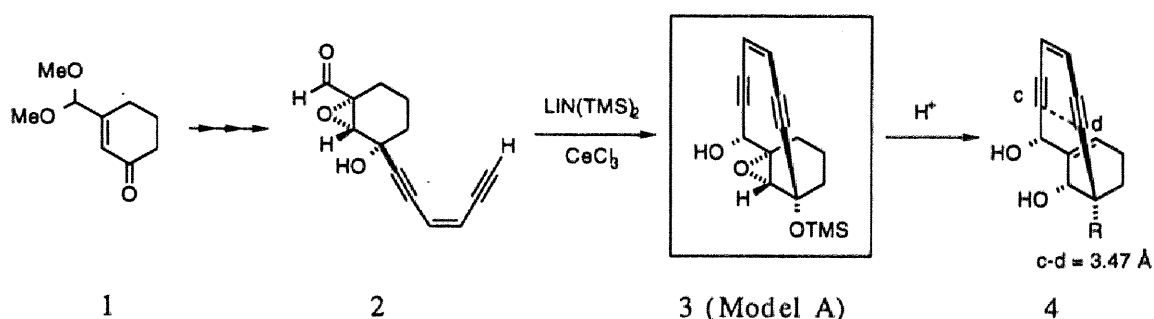
この論文は、ダイネミシンAの化学合成研究について述べたものである。すなわち、ダイネミシンA及び関連化合物の合成のための新規反応の開発とモデル化合物 (Model A, Model B) の化学合成と Bergman 反応についてである。



共役エンジイン化合物の Bergman 反応に対する反応性は、アセチレンの原子間距離 (c-d) と密接な関係があり 3.32 Å 以上であれば室温で安定であることが報告されていた。本研究では、モデル化合物、合成中間体などのアセチレン間の距離を分子力場計算によって求め、その安定性を評価した。

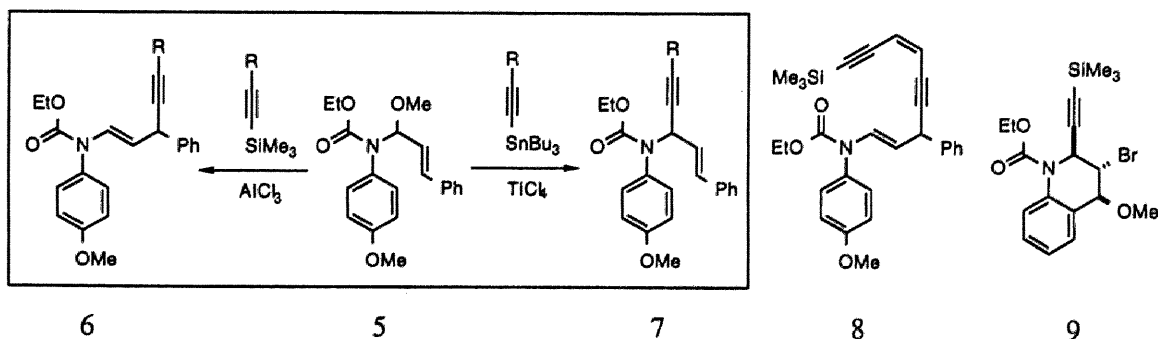
(注) ワープロ等で作成すること。外枠にかからないように作成すること。

まずダイネミシンAのE環とエポキシド、10員環エンジン骨格を有するModel Aを合成した(第3章)。Model Aのc-d間の距離は、分子力場計算より3.50 Åと算出され、室温で安定であることが予想された。出発原料に市販の3-エトキシ-シクロヘキセノンから調製したエノンアセタール1を選び、アセチリドの付加、立体選択的エポキシ化、パラジウム触媒によるカップリングを経て9段階で環化前駆体2を合成した。鍵反応である歪んだエンジン環の閉環は、塩化セリウム存在下リチウムアミドで処理し3を合成した。3を酸で処理したところエポキシドは開環したがBergman反応は進行せず、異性化したアリルアルコール4のみが得られた。4は、橋頭位に2重結合がありc-d間の距離は、分子力場計算で3.47 Åと求められ、室温でBergman反応しない。この化合物は別のエンジン系抗生物質エスペラミシン/カリケミシン型の炭素骨格と類似しており、その合成中間体にもなり得るものである。



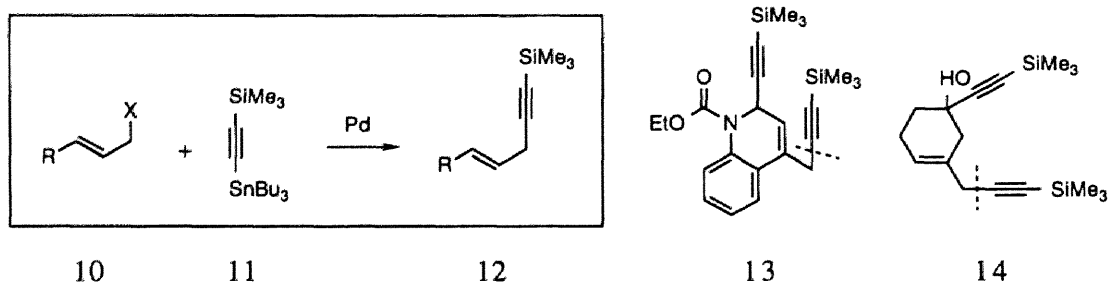
3のエポキシドの開環方向は、ダイネミシンAの場合とは逆であるので、エポキシドの位置選択的な開環反応を狙ってModel Bの合成を検討した。Model Bの合成にはダイネミシンAの合成に重要な10員環エンジン骨格形成反応が含まれている。そこで種々の10員環エンジンの閉環法を検討した。

まずアシルイミニウムカチオンに対するシリルアセチレンとスズアセチレンの付加反応を検討した(第4章)。アニシジンとシナムアルデヒドとから得られる α -エトキシカーバメート5は、ルイス酸条件下で容易にアシルイミニウムカチオンを発生し、シリルアセチレンと反応して1,4-付加体6を与え、またスズアセチレンと反応して1,2-付加体7を高選択的に与えた。この反応を利用して、8, 9を合成した。

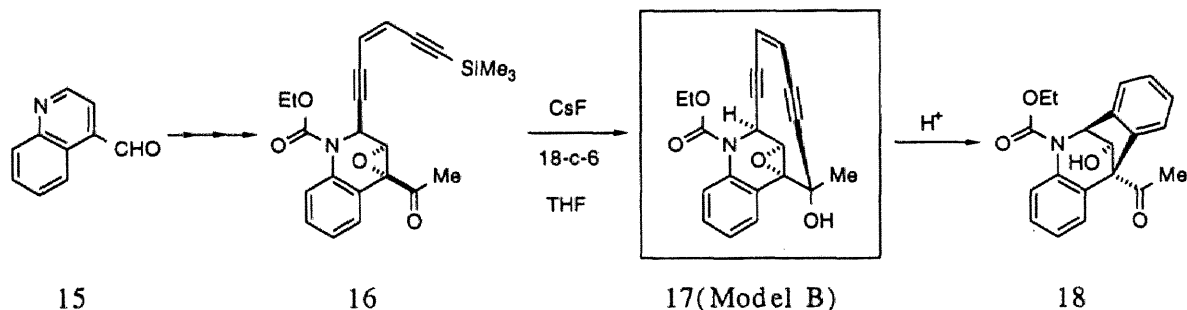


(注) ワーブロ等で作成すること。外枠にかからないように作成すること。

次にパラジウム触媒を用いた、アリル化合物 10 とスズアセチレン 11 との新しいカップリング反応を開発した (第 5 章)。実際にこの反応を用いて、合成中間体 13, 14 の合成を行なったが、10 員環エンジンの閉環には至らなかった。

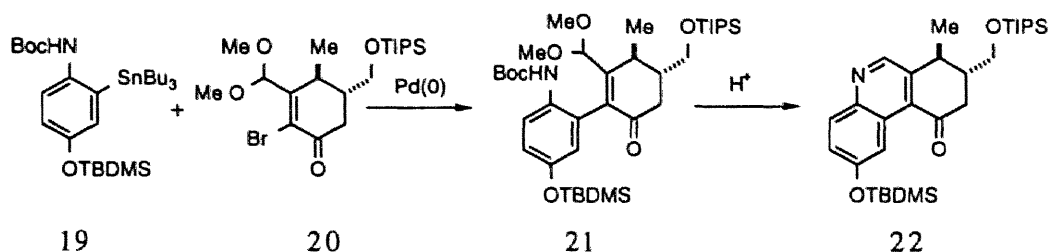


最終的には、以下のようにして Model B の合成に成功した (第 6 章)。すなわち 4-キノリンアルデヒド 15 を出発原料にして、アセチレンの導入、立体選択的なエポキシ化、パラジウムカップリングによるエンジンの合成を経て 8 段階で閉環前駆体 16 を合成した。10 員環の閉環反応は、クラウンエーテルの存在下でフッ化セシウムを用いて達成し、目的とする Model B を合成した。興味あることにこの閉環反応では、過剰のフッ化セシウムを用いると 17 がアセチル化されたものが主生成物になる。17 は、酸性条件下エポキシドが開環して Bergman 反応したベンゼン誘導体 18 を与えたが、これは Bergman 反応後ピナコール型転位したものであった。

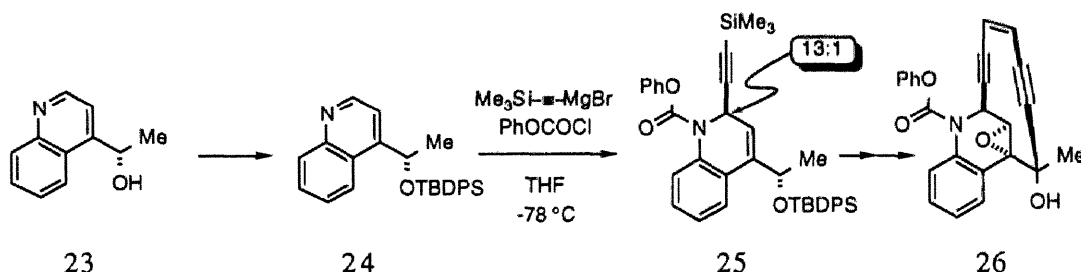


より修飾された Model B を合成するために、パラジウムカップリングを鍵反応としたキノリン類の新合成法を開発した (第 7 章)。すなわち芳香族スズ化合物 19 とビニルブロミド 20 をパラジウム触媒存在下カップリング後、21 を酸処理するとキノリン 22 を一気に合成できる。この方法を用いてダイネミシン A の E 環上のアセチレン以外の全ての炭素原子を有した化合物 22 の合成を行なった。この方法は、様々なダイネミシン A の類縁体の合成に有用である。

(注) ワープロ等で作成すること。外枠にかからないように作成すること。



最後に Model B の両鏡像体の合成を行なった（第 8 章）。ダイネミシン A の合成研究は、Nicolaou らの光学分割法による報告を除いてすべてラセミ体で行われていた。そこで鏡像体間での生物活性の違いと絶対配置決定の手がかりを得るために Model B の両鏡像体の合成を以下のように行った。まず原料 2 4 の側鎖上の不斉炭素を手がかりとした、キノリン 1 位へのアセチリドの高ジアステレオ選択的（13:1）な付加反応を新たに開発した。相対的な立体配置は、X 線結晶構造解析によって決定した。原料となる光学活性なアルコール 2 3 は、ラセミ体を有機溶媒中リパーゼを用いて光学分割し、シリルエーテル 2 4 に変換後、上の反応を用いて 2 6 の両鏡像体を合成した。



本研究で合成した化合物 Model B の DNA 切断活性について検討した。Nicolaou らの研究によると、アニリン窒素に安定な保護基が存在するダイネミシン類縁体は DNA 切断活性を示さない。しかしこの研究で合成した Model B は、中性条件下で実際に DNA を切断し、*in vitro* でガン細胞の増殖阻害活性を示すことが明らかになった。しかし Model B は中性緩衝溶液中で安定に存在する事から、Model B が Bergman 反応とは異なる機構で DNA 切断をしている可能性も示唆された。

以上のようにここで開発した合成法は、ダイネミシン A とその類縁体の化学合成に強力な手段を提供し、新たな DNA 切断分子の開発に重要な役割を果たすことが期待される。

(注) ワーブロ等で作成すること。外枠にかからないように作成すること。