

氏名・(本籍)	くり はら ひで し 栗 原 英 志
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	理 第 7 4 3 号
学位授与年月日	昭 和 58 年 11 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最終学歴	昭和50年 3 月 東北大学大学院理学研究科 (修士課程) 化学第二専攻修了
学位論文題目	イソキノリンキノン系抗生物質の合成研究
論文審査委員	(主査) 教 授 伊 東 徹 教 授 高 瀬 嘉 平 教 授 吉 越 昭

## 論 文 目 次

第一章 序論

第二章 Mimosamycin の合成

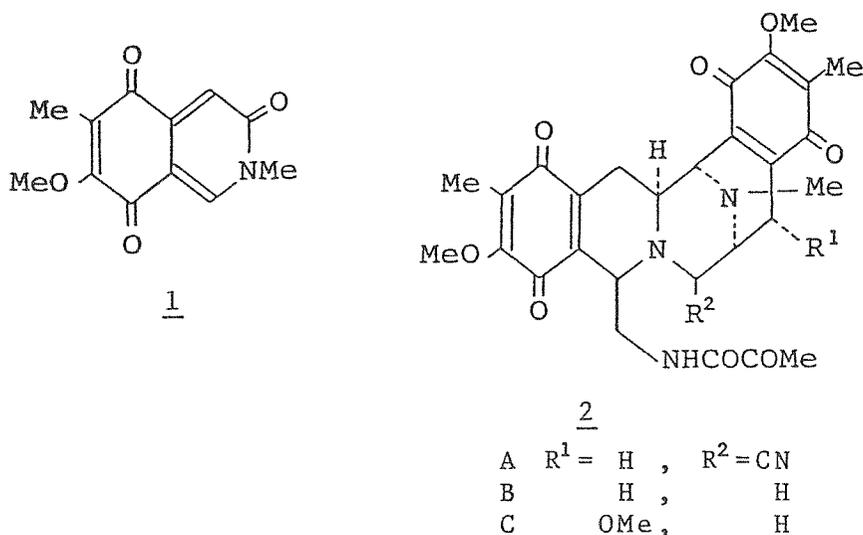
第三章 Hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine-7,10-dione 類の合成

# 論文内容要旨

## 第一章 序論

イソキノリンキノン構造を有する天然有機化合物—mimosamycin(1), saframycin(2), naphthyridinomycin などが、微生物あるいは海洋生物の二次代謝産物として単離同定されている。これらの化合物は、フェニルアラニンを前駆物質として生合成され、構造は多岐にわたると共に、制がん作用など幅広い生物活性を示す。

本論文は、*Streptomyces lavernulae* No.314 株の代謝産物の合成研究で、第二章は normimosamycin の合成、第三章は saframycin の全合成を指向した1,5-imino-3-benzazocine-7,10-dione 類の合成を記述する。



## 第二章 Mimosamycin の合成

Mimosamycin(1)は、イソキノリン-3,5,8-トリオンを基本骨格とする特異な共役構造を有している。合成原料の有利性から6位メチル基を欠く normimosamycin(7)を1のモデルとして合成研究の対象とした。

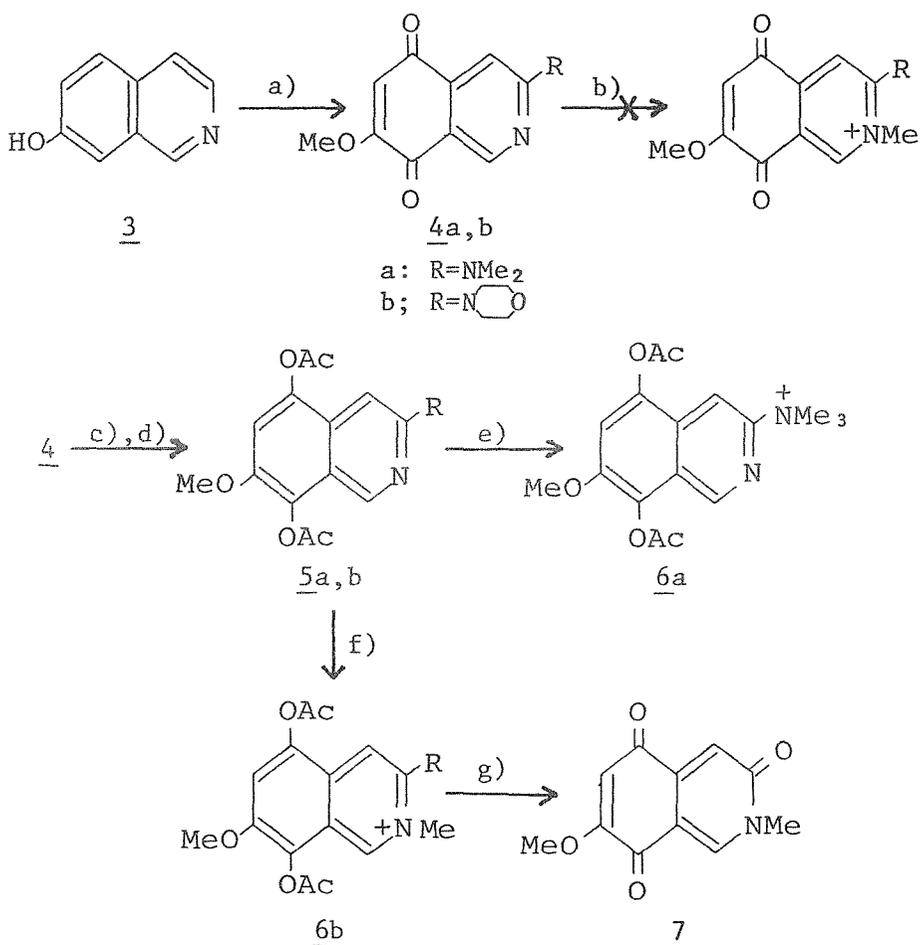
7の合成では、イソキノリンの3,5,7および8位に酸素官能基を導入する方法と順序が key point である。7位のフェノール性水酸基を利用して、銅塩の存在下、3,5,8位に酸素あるいは、潜在的酸素官能基を1工程で導入可能な Tsizin の酸素酸化が適当であると判断した。

7-ヒドロキシイソキノリン(3)を Cu(OAc)<sub>2</sub> とモルフォリンまたはジメチルアミンの存在下、酸素酸化し、パラキノン(4 a, b)に誘導した。キノン(4)の3位の窒素官能基の水酸基への変換と2位のメチル化に必要な四級化のために弱塩基性物質の4を Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> で還元、アセチル化し、ヒドロキノンジアセテート(5)を得た。5 a, b は CH<sub>3</sub>I によりメチル化され、四

級塩(6 a, b)を生成した。5 a の場合には3位のジメチルアミノ基がメチル化され6 a となり、一方、5bでは2位の核窒素がメチル化され6 b となった。これは、3位アミノ基の立体的因子と反応温度の相違により、kineticまたはthermodynamic controlの支配を受け、メチル化の位置が異ってくるためと考えられる。

四級塩(6 b)をメタノールに溶解し、 $K_2CO_3$ の存在下、空气中で攪拌すると、1)ジアセテートの加水分解、2)パラキノンへの酸化、3)3位のモルフォリル基の水酸基への変換、の三段階の反応が一挙に進行し、normimosamycin(7)が得られた(Fig. 1)。7-ヒドロキシイソキノリン(3)より7の5工程の収率は20%である。

Mimosamycin(1)は、7-ヒドロキシ-6-メチルイソキノリンを原料とし、normimosamycin(7)の合成に準拠し、効率良く合成された。また、7の合成中間体のメチル化によって1への中間体が生成することも確かめられた。



a) Tsizin's procedure, b) MeI, TsOMe, or  $FSO_3Me/DMF$ ,  
 c)  $Na_2S_2O_4$ , d)  $Ac_2O/AcONa$ , e) MeI, r.t., f) MeI/DMF,  
 100°, g)  $K_2CO_3/MeOH, air, r.t.$

( Fig. 1 )

### 第三章 Hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine-7,10-dione 類の合成

Saframycin は、ピペラジン環を含むピシクロ〔3,3,1〕系を有する特異な構造を持つ。この部分構造を含む saframycin の右半分(8 a, b, c)を、以下の様に合成した。

まず、8 の基本骨格、hexahydro-1,5-imino-3-benzazocine(12) (以下、イミノベンゾアゾシンと略記)の新規合成法を開発した(Fig. 2)。すなわち、アミノ基を保護した  $\alpha$ -アミノ酸(9)を N-メチルアミノアセタールと縮合してアミド(10)とした。10a, b のアセタールを塩酸にて加水分解すると、アルデヒドはカルバメート窒素と閉環反応を起こし、11a, b を定量的に生成した。これは、一般的な3,4-ジヒドロピラジノンの最も簡易な合成法である。11a, b を  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  中にて還流すると、 $\alpha$ -アシルイミニウムイオンを経由して閉環し、定量的にイミノベンゾアゾシン誘導体(12a, b)を生成した。また、アミド(10)を直接  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  で還流すると、二重閉環反応が進行し、一挙に12が得られた。同様の方法にて、二級ラクタム(13)およびラクトン(14)も合成可能である。

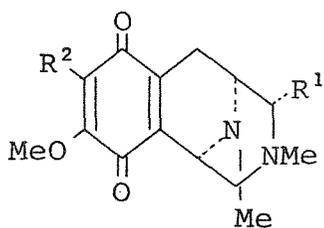
以上の様にイミノベンゾアゾシン骨格をわずか3工程で生成する新規合成法を確立したので、saframycin の右半分である 8 a, b の合成に移った(Fig. 3)。 $\alpha$ -アミノ酸(15a, b)を出発原料とし、前述の方法によりアミド(16)を経由して好収率でイミノベンゾアゾシン誘導体(17)を得た。17の2つのカルボニル基は、 $\text{LiAlH}_4$ にて同時に還元され、ジアミン(18a, b)が生成した。ヒドロキノンジメチルエーテルを一挙にキノンに酸化する酸化的脱メチル化反応に利用される数種の反応試薬の中から、酸性水溶液中にて反応を行う硝酸を選択した。18a, b の硝酸塩水溶液に濃硝酸を加えると  $\text{N}_2\text{O}_4$  を発生しつつ反応が進行し、目的の 8 a, b の二硝酸塩が好収率(8 a : 75%, 8 b : 71%)で得られた。硝酸塩を中和して得られる遊離の塩基の構造は各種スペクトルデータにより支持された。

アミノ酸(15a, b)より 8 a, b の5工程の収率は50%である。

Saframycin A(2 A)は、他の saframycin 類と比較し、その制がん活性が50~100倍強いことが知られている。そこで2 A の右半分を合成した(Fig. 4)。

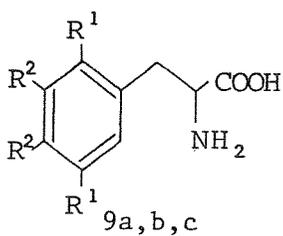
8 b の合成中間体(17b)を DIBAH にて還元して得られたアルキロールを HCN にて処理すると定量的に  $\alpha$ -アミノニトリル(19)が生成するので、この方法を N-メチル体に利用して4位にシアノ基を導入した。17b のメトキシカルボニル基を NaOMe にて除去、HCHO/ $\text{HCO}_2\text{H}$  にてメチル化しメチルアミン(20)を得た。20を DIBAH にて還元してアルキロール(21)とし、前述の硝酸による酸化的脱メチル化を行なうと、インモニウム塩(22)が得られた。22の水溶液に KCN を加え、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液にて中和すると、目的のキノン(8 c)と(8 d)が得られた。8 d は、 $\text{CH}_2\text{N}_2$  にてメチル化すると定量的に 8 c を生成する。

アミノ酸(15b)より 8 c の9工程の収率は30%である。制がん活性試験の結果では、8 c は 8 a, b と比較し4倍の効果増強が認められたが、saframycin A の1/10倍の活性を示したに過ぎなかった。



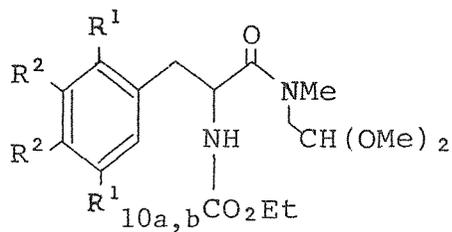
8a, b, c

a:  $R^1 = H, R^2 = H$   
 b:  $R^1 = H, R^2 = Me$   
 c:  $R^1 = CN, R^2 = Me$



9a, b, c

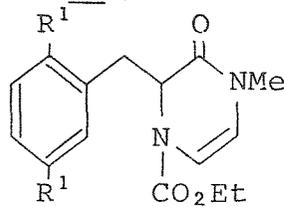
a), b), c)



10a, b

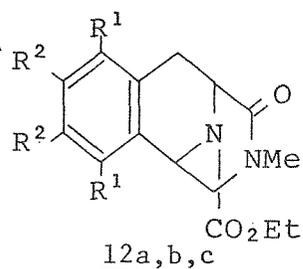
10a, b, c

d)



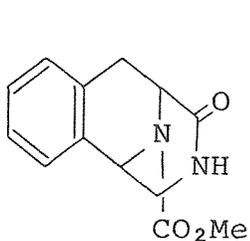
11a, b

e)

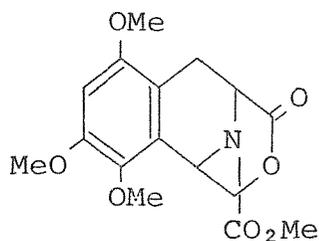


12a, b, c

a:  $R^1 = H, R^2 = H$   
 b:  $R^1 = OMe, R^2 = H$   
 c:  $R^1 = H, R^2 = OMe$



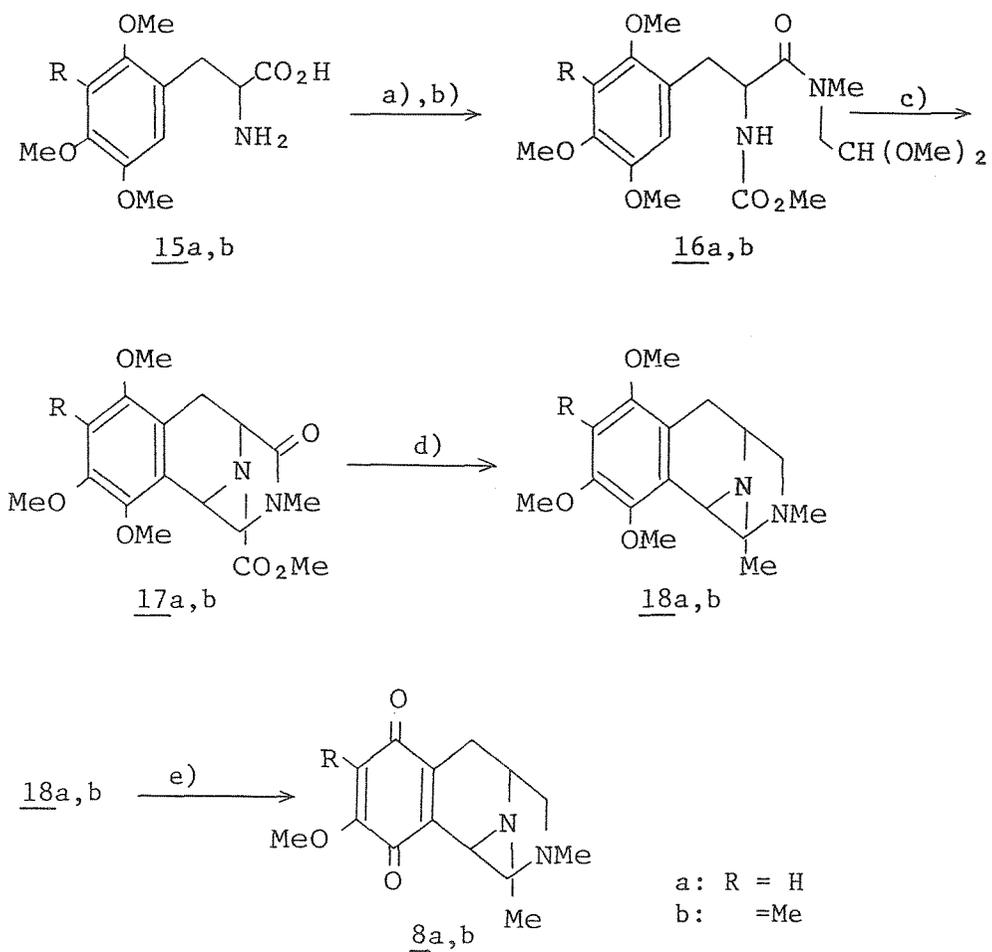
13



14

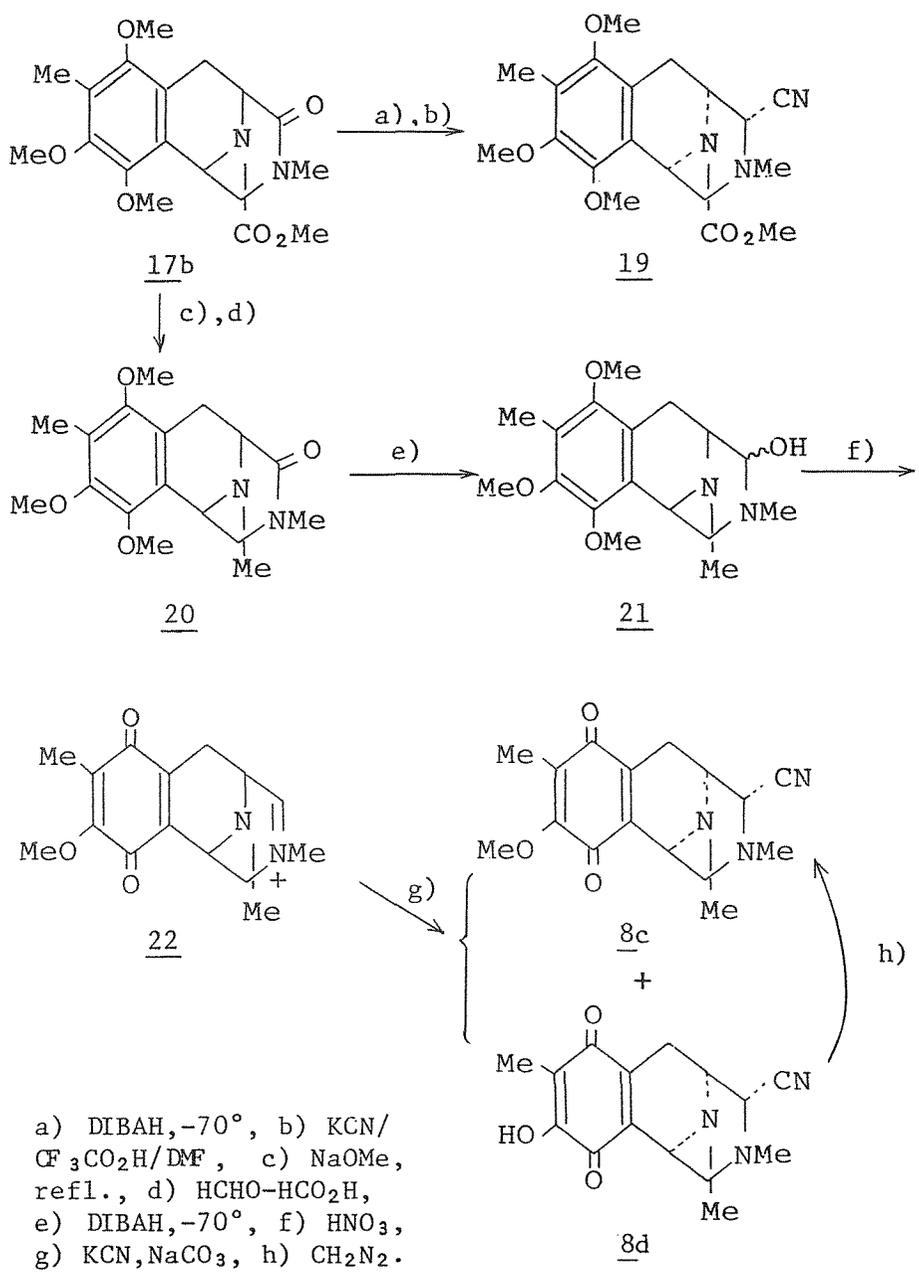
a)  $ClCO_2Et/K_2CO_3$ , b)  $ClCO_2i-Bu/Et_3N$ , c)  $MeNHCH_2CH(OMe)_2$ ,  
 d) cat.  $HCl$ , e)  $CF_3CO_2H$ .

( Fig. 2 )



a)  $\text{ClCO}_2\text{Me}/\text{K}_2\text{CO}_3$ , b)  $\text{MeNHCH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2, \text{DCC-DMAP}$ ,  
 c)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , d)  $\text{LiAlH}_4/\text{ether}$ , e)  $\text{HNO}_3, \text{r.t.}$

( Fig. 3 )



( Fig. 4 )

## 論文審査の結果の要旨

イソキノリンキノンは微生物または海洋生物の二次代謝産物として単離され、制がん作用等の幅広い生物活性を示す。

本論文は *Streptomyces lavendulae* の生産する抗生物質であり、抗結核作用を有するミモサマイシン、抗がん活性を有するサフラマイシン類の全合成を目的とする研究を取扱っており、三章より成る。

第一章に於てイソキノリンキノン系抗生物質を概観し、それらの合成研究の歴史をたどった後、第二章に於てミモサマイシンの基本骨格であるノルミモサマイシンの合成について詳述している。7-ヒドロキシイソキノリンから出発し、これを *Tsizin* の方法でモルホリノキノンに導き、還元、アセチル化後、高温でメチル化することによりメチルピリジニウム塩とし、塩基存在下に空気酸化することにより一挙にノルミモサマイシンを得ている。五段階、通算20%に達する有効な方法である。ミモサマイシンは上記と全く同様な方法で著者等により7-ヒドロキシ-6-メチルイソキノリンから合成されているが、著者はさらにノルミモサマイシンへの中間体からメチル化してミモサマイシンに到る経路を開発した。

第三章では、さらに複雑で特異な構造を持つサフラマイシンの合成に利用できる反応を開発し、これを利用してサフラマイシンの右半分の構造をもったジアザビシクロ〔3,3,1〕ノナン系を含むキノンを合成した。著者が開発した一般法は、フェニルアラニンのアミノ基を保護し、カルボン酸部をメチルアミドとしこれを酸で処理することにより一挙に目的の骨格をもつ3級ラクタムに導く方法である。最後の段階はジヒドロピペリジノンの生成とその閉環という二段階で行うこともでき、この方法は3級ラクタムのみならず、2級ラクタム、ラクトンの合成にも利用できることを実証した。また各段階について著者はくわしい考察を加えている。このように目的の骨格をわずか三段階で合成する方法を開発したので、これを用いてサフラマイシンの右半分の合成を行った。適当に官能基をもつフェニルアラニン誘導体から上記の骨格を形成し、ラクタムを還元し、硝酸酸化によりベンゼン環をキノンとすると同時にイモニウム塩とし後者にシアン化水素を付加して目的物を得た。この合成は九段階通算30%である。また同時に、夫々の中間体から類似物質を導き、これらを薬理試験に供した。

以上の成果は天然物合成という化学の分野の進展に大きく貢献するものであり、著者が独立して研究活動を行うために必要な高度の研究能力と学識を有することを明示している。

よって栗原英志提出の論文は理学博士の学位論文として合格と認める。