マイトマイシン関連物質の合成

大 沼 毅*・伴 義 雄*

Syntheses of Mitomycins and Related Compound.

Takeshi OHNUMA* and Yoshio BAN*

This review describes the synthetic studies on mitomycins and the related compounds especially through 1-benzazocinone derivatives, which are proposed hypothetically as key intermediates of the biosynthesis. The articles of this paper are constructed as follows: i) biological activity, ii) biosynthetic studies, iii) total synthesis, iv) synthesis of eight-membered ring system.

1. はじめに

Mitomycins は、グラム陽性および陰性菌に対し強い活性を示すアルキル化抗生物質として知られており、また種々のがんに対して顕著な制がん作用を示す¹⁾。一連の mitomycins の中で、1956 年 Hata らは²⁾、最初に *streptomyces caespitosus* より mitomycin A, B を単離し、その後 Wakaki ら³⁾により mitomycin C, 引き続き porfiromycin⁴⁾ および mitiromycin⁵⁾ が単離された。この中でも mitomycin C は、無視できない副作用があるにもかかわらず種々のがんに対して強い制がん活性を示すことから化学療法剤として広範に現在まで使用されている。

酸およびアルカリに対して極度に不安定な官能基をもつ極めてユニークな mitomycins の構造決定に関しては、1962 年 Webb ら⁶⁾ および Tulinsky⁷⁾により X 線結晶解析と詳細な化学的相互変換により mitomycin A, C および porfiromycin の絶対構造式が決定された。mitomycin B については、A, C とは異なる絶対式が Yahashi ら⁸⁾により最近提出され、mitiromycin は、カーバメイト側鎖が環化した興味深い構造をもつ⁹⁾。

mitomycin 類の生合成経路に関して 2 つのグループが興味ある研究を行っており、この生合成仮説が以後の全合成研究に少なからずヒントを与えたものと思われるので簡潔に紹介したい。

Hornemann ら¹⁰⁾は、多種に亘るアミノ酸および糖の標識化合物を用いて *S. verticillatus* を媒体として mito-

mitomycin A: $X = OCH_3, Z = H$

mitomycin C: $X = NH_2, Z = H$

porfiromycin: $X = NH_2, Z = CH_3$

mitomycin B

mitiromycin

Fig. 1

mycins への取り込み実験を詳細に検討した結果、D-glucose と ribose は、化合物 4 の A 環、D-glucosamine は、C および D 環の構築に寄与していることが判明した。さらにメチル化剤としての L-methionine の働き、および citrulline によるカーバメイト側鎖の形成も明らかとなった。この基礎実験をもとに Lown ら¹¹⁾は、以下の興味ある生合成仮説を提案した。すなわち、D-glucose および D-glucosamine により導かれた化合物 1 が閉環して得られる hexahydrobenzazocinone 2 は、transannular 閉環により基本骨格 3 を形成するとともに不安定な $C_{9\alpha}$ -酸素官能基の起源となることを想定した。

以上述べたように mitomycins は、顕著な生物活性を有することおよびその特異な構造であるがゆえに多く

* 北海道大学薬学部薬品製造学教室 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University ()

Fig. 2

の合成化学者達の絶好のターゲットとなった。この10数年間にわたり、類縁化合物の合成とその生物活性の探索が行われるとともに、全合成アプローチに関する研究はぼう大な数にのぼる¹²⁾。紙面の関係上全ての合成研究を紹介することはできないので、前述の生合成仮説に登場した8員環化合物2型を経由した2, 3の合成研究に焦点を絞り筆者らの合成アプローチと合わせて記述したい。

2. Lown らの合成研究¹¹⁾

Lown らは、彼らが提案した生合成仮説に従って1-

benzazocin-5-one 誘導体を合成し、transannular 閉環体 15 を得るべく実験を行った。化合物 5 を4工程によりエステル体 6 に導いた後、ethyl γ -bromobutyrate を用いてアルキル化を行ってジエステル 7 を合成し、Dieckmann 縮合により、1-benzazocin-5-one 8, 9, 10 をそれぞれ与えた。8 を液安ナトリウムにてトシル基を除去すると 14 $\rightarrow$ 15 を経由し 11 を与えた。同様に 9, 10 より 12, 13 を与える。目的とする化合物 15 を得るには至らなかったが、1-benzazocin-5-one 型化合物は容易に transannular 閉環を起すことがわかり、合成戦略上重要な示唆を与えた。

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

3. Kishi らの mitomycin A, C および porfiromycin の全合成¹³⁾

Kishi らは、初めて鮮かにその全合成に成功した。すなわち、必要な官能基で修飾した8員環キノンの trans-annular 閉環を行い C_{9a}-メトキシ基を導入することが

できた。簡潔にその合成ルートを述べる。

出発物質に 2,6-dimethoxytoluene **16** を用い 9 工程によりエポキシド **17** へ導き、炭素側鎖を伸長したニトリル体 **18** を合成し、チオケタール体 **19** を経てケタール体 **20** へ導いた。次にオレフィン **21** を合成した後、エポキシド **22** よりアジド **23** を経てアジリジン体 **24** の合成に成功した。さらにメチル体 **25** を用いて、ベンジル基を除去した後、酸素酸化により末端アミノ基の Michael 型付加反応により 8 員環化合物 **26** を経由して、酸化成績体であるキノン **27** が得られた。最後のキーステップである transannular 閉環は、酸触媒として Ph_3CBF_4 , HBF_4 , HClO_4 を用いる反応条件下で目的とする **28** を高

収率で得ることに成功した。側鎖をカーバメイトに変えた後、アミノ基の導入により porfiromycin を合成した。

さらに mitomycin A, C の全合成は、以下の合成ルートが用いられた。化合物 **25** を用いてアジリジン環を 3-アセトキシプロピル基（その他の保護基は良い結果を与えない）にて保護し、次に脱ベンジル化後、酸素酸化により 8 員環化合物 **31** を与え、 HBF_4 処理により transannular 閉環体 **32** を合成した。カーバメイト **33** のアジリジン環の保護基を除去することにより mitomycin A に導き、さらに mitomycin A より C への変換は既知であるので、この段階で両者の全合成が完成された。

Fig. 6

4. Kametani らの合成研究¹²⁾

出発原料に 4-methylbenzaldehyde **34** を用いて 5 工程によりブロム体 **35** を合成し、ニトリル **36** へ導き 2-methoxy-*N'*-pyrroline との縮合後、copper (I) bro-

Fig. 7

imide を用いて閉環し、部分還元によりアルデヒド **37** を合成した。さらにベンゼン環を酸化することにより *p*-キノン体 **38** へ導き、側鎖をカーバメイトに変え既知物質である **39**¹⁴⁾ を合成した。

ここで得られた **38** を用いて 1-benzazocinone 誘導体を合成するために以下の実験を行った。キノン **38** を還元、アセチル化後、脱ホルミル化を行い接触還元により

indoline **40** へ誘導した。**40** を von Braun 反応へ供することにより目的とする 8 員環化合物である 5-bromo-1-cyano-1-benzazocine **41** が生成された。また、別途に **40** を無水トリフロロ酢酸中 160℃ に加熱することにより 1-benzazocine **42** を得た。さらに 1-benzazocinone **43** より 8 員環キノン **44** を合成するとともに、indoloquinone **45** へ導かれた。

Fig. 8

5.1. 筆者らの合成研究 筆者らも同様に前述の生合成仮説に登場する 1-benzazocinone 誘導体が全合成のための重要な中間体であると設定し合成ルートを企画した。一般に benzazocinone 型化合物の合成例は比較的少なく、また、既知の方法も工程の長さおよび収率上難点がある。そこで次式に示す新しい合成法を計画した。すなわち toluquinoneimide **46** と 2-methylcyclopentane-1,3-dione **47** とにより Michael 付加体 **48** を合成し、次に酸または塩基触媒により閉環体 **49** に導き、引き続き ring strain のために容易に retroaldol 型の開環が起り一挙に目的とする化合物 **50**, **51** が得られるのではないかと予想し、以下の合成ルートを検討した。

5.2. 種々の toluquinoneimides の合成および **47** との付加反応¹⁵⁾ 安価に入手できる 5-nitro-2-amino-toluene **52** を出発原料として用いて、3 通りのルートによ

Fig. 9

Fig. 10

りそれぞれ 53~56 を合成し, Pb(OAc)₄ 酸化¹⁶⁾ により 4 種のイミド 57~60 を 52 から 47~69% の収率で得た。

次にイミド 57~60 に対しジケトン 47 の Michael 付加反応について考察すると, 付加位置は, 57~60 の C₃, C₄ および C₆ の 3 ケ所の可能性がある。しかしながら C₆ に関しては, 立体的に最も込む位置なので大きな nucleophile が付加する可能性を考慮する必要がないと思われる。一方, C₃, C₄ に関しては, C=X と >=NR に基づく電子吸引性の差および立体環境に起因する nucleophile の近づき易さに左右されるのでその付加位置を予測する

ことができない。そこで 4 種のイミドを用いて各々の付加位置を検索した。モノイミド 57 は, C₃ 付加体 65 を与える。さらに構造確認のために酢酸中加熱することにより 66 を経由して benzofuran 67, 68 に導いた。ジイミド 58~60 は, 位置特異的に目的とする C₄ 付加体 69~71 をそれぞれ高収率で与えた。69 からは酢酸-酢酸ソーダにて加熱することによりインドール 72 を単一生成物として得られた。

以上の結果, モノイミド 57 の場合は, 目的とする位置の付加体を得るには至らなかった。しかし, ジイミド

Fig. 11

Fig.12

58~60 は、スルホンの立体障害により C_3 位がおおわれているために目的の C_4 付加体を位置特異的に得ることができた。以後これらを用いて mitomycin 骨格合成へアプローチする。

5.3. 新型環化反応による mitomycin 基本骨格および関連物質の合成¹⁷⁾ 5.2. で得られた Michael 付加体 70, 71 を脱カーボベンゾキシ化し得た粗成物を THF 中室温で NaH にて処理すると, aniline 73 が閉環後 74 を与え, 次に retroaldol 型開環反応により 75, さらに transannular 閉環により C_{9a} のエピマー混合物である 76, 77 をそれぞれ高収率で一挙に得ることに成功した。76 および 77 は, 酸に非常に鋭敏で酢酸中でも室温で容易に脱水体 78 を与える。さらに構造確認のため既知物質¹⁸⁾ である 80 へ導き同定した。

上記の環化反応は, 模式図 81 で表示でき結果的に十字交差の開環閉環反応が起きている。そこで筆者らは, この新しいタイプの環化反応を“crisscross annulation”反応と命名した。一般式で書き表わすと図 13 となり, その応用例として種々のタイプのラクタム類の簡便合成が可能となる。筆者らは, 現在その具体例を検索しているが, 一例を紹介する。ジケトン 47 より導かれた 82 をアルカリ処理することにより, 同様の反応機構によりピロリジジナルカロイドの基本骨格である 84 が合成できた。また, ベンジル体 83 を同様にアルカリにて加熱することにより 8 員環ラクタム 85 を得ることができた¹⁹⁾。

Fig. 13

5.4. 1-Benzazocinone 誘導体の合成 短い工程により mitosane⁶⁾ 型化合物 77, 78 の合成には成功したが, 中間体として存在すると思われる benzazocinone 75 を捕捉するには至らなかった。そこで *N*-アルキル体 86 よ

Fig. 14

り 8 員環化合物 87 の合成を試みるために, 70 および 71 のアルキル化を種々検討したが 86 を得ることができなかった。

次に 5.3. で得られた 76 を用いて酸化的開環反応を検討し, 安定な benzazocinone 型化合物の合成を試みた。76 を塩化メチレン中 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ と室温にて反応後, 濃硫酸-メタノールを反応液に加えることにより, 中間体 88 および 89 を経てジメトキシ体 90 を与えた。90 をさらにメタノール中 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 酸化を行ったところ 8 員環化合物を得るかわりに酸化に伴い脱トシル化を起したトリメトキシ体 91 を与え, NaBH_4 にて還元することによりフェノール 92 が得られた。そこで C_{9a} を水酸基に変えた化合物 93 の酸化を行ったところ目的とする 8 員環化合物 94 を得ることに成功した。しかしながら 94 は非常に不安定なためにケタール体 95 に誘導すべく種々検討を行ったが, 残念ながら得ることができなかった。

5.5. ヒドロキノン誘導体の合成²⁰⁾ 5.4. で述べたように安定な 8 員環化合物を得ることができなかったので, 8 員環化合物を経由するアプローチを断念せざるをえなかった。それゆえ, 5.3. で得られた化合物 79 からの合成ルートを計画した。ところで 79 より標的物質合成のためには矢印で示すように $\text{C}_{1,2}$ へ二重結合の導入, C_5 , C_8 , C_{10} , C_{9a} の酸素官能基の導入, および C_7 のトシル基の除去と難問が山積している。そこでこれらの問題点を一つ一つ解決するために以下の実験を行った。

インドール 79 を酢酸-ジオキサン中二酸化セレンと室温にて反応させたとところ C_1 -酸化成績体であるアセトキシ体 96 (50%) およびケトン 97 (25%) を与えた。ここで得た 96 を用いて DDQ 酸化²¹⁾ することにより C_{10} -酸化成績体 98 が 53% の収率で得られた。98 のベンゼ

Fig. 15

Fig. 16

ン環を酸化するために酢酸中 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ にて処理することにより目的の C_8 -アセトキシ体 **99** を 55% の収率で得た。さらにアルカリ加水分解後、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 酸化を繰り返えし、シリカゲルクロマトグラフィー精製によりオルトキノ **100** を得た。**100** を、無水酢酸- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ と反応させることによりテトラアセトキシ体 **101** (61%) が得られた。

以上少なからず曲折があったが、出発原料 **52** より 15 工程を経てヒドロキノ誘導体 **101** が合成できた。現在、さらに残された問題を解決するために研究を行っている。

6. おわりに

最初にことわったように mitomycin に関してぼう大な合成研究の中から一部を紹介したにとどまったが、本天然物の全合成研究に見られるように生成仮説で提唱された 1-benzazocinone 誘導体の一つの重要な合成中間体であることが証明された。この種の中員環化合物は、ピロリジジナルカロイドなど他の天然物合成のための中間体として重要な役割を果たすと同時に薬理的にも興味深く思われるので、今後さらに展開してゆきたい。また、臨床上用いられている mitomycin C の副作用の問題点を少しでも緩和するためには、合成中間体の薬理テストを調査する必要がある、そして薬物の生体内代謝機構解明のためにも量的な確保が必要である。今後さらに能率の良い合成法により標的物の合成研究が行われることが期待される。

本稿中第 5 章で述べた筆者らの研究は、関根康雄博士（現・田辺製薬（株）有機化学研究所）の協力に負うところが非常に大きかったものであり深く感謝する。また、有益なるご助言を賜りました当薬品製造学教室の諸氏に厚く感謝する。

（昭和 55 年 7 月 21 日受理）

文 献

- 1) K. Nakano, *Heterocycles*, **13**, 373 (1979) and references cited therein
- 2) T. Hata, Y. Sano, R. Sugawara, A. Matsumae, K. Kanamori, Y. Shima, T. Hoshi, *J. Antibiotics*, **9**, 141, 146 (1956)
- 3) S. Wakaki, K. Marumo, G. Tomioka, E. Simizu, H. Kato, H. Kamata, S. Kudo, Y. Fugimoto, *Antibiotics and Chemotherapy*, **8**, 228 (1958)
- 4) R. R. Herr, M. E. Ebbel, H. K. Jahnke, *Antimicrobial Agents Ann.*, **17**, 23 (1960)
- 5) D. V. Lefemine, M. Dann, F. Barbatschi, W. K. Hausmann, V. Zbinovsky, P. Monnikendam, J. Adam, N. Bohonos, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3184 (1962)
- 6) J. S. Webb, D. B. Cosulich, J. H. Mowat, J. B. Patrick, R. W. Broschard, W. E. Meyer, R. P. Williams, C. F. Wolf, W. Fulmor, C. Pidacks, J. E. Lancaster, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 3185, 3187 (1962)
- 7) A. Tulinsky, *ibid.*, **84**, 3188 (1962)
- 8) R. Yahashi, I. Matsubara, *J. Antibiotics*, **29**, 104 (1976). Corrections, *ibid.*, **84**, No. 6 (1978)

- 9) G. O. Morton, G. E. VanLear, W. Fulmor, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 2588 (1970)
- 10a) U. Hornemann, J. C. Cloyd, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1971**, 301
- b) U. Hornemann, M. J. Aikman, *ibid.*, **1973**, 88
- c) U. Hornemann, J. P. Kehrner, J. H. Eggert, *ibid.*, **1974**, 1045
- d) U. Hornemann, J. P. Kehrner, C. S. Nunez, R. L. Ranieri, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 320 (1974)
- e) U. Hornemann, J. E. Eggert, *J. Antibiotics*, **28**, 841 (1975)
- 11) J. W. Lown, T. Itoh, *Can. J. Chem.*, **53**, 960 (1975)
- 12a) T. Kametani, K. Takahashi, *Heterocycles*, **9**, 293 (1978)
- b) K. Takahashi, T. Kametani, *ibid.*, **13**, 411 (1979) and references cited therein
- 13a) F. Nakatsubo, A. J. Kocuzza, D. E. Keeley, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 4835 (1977)
- b) F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A. J. Kocuzza, Y. Kishi, *ibid.*, **99**, 8115 (1977)
- c) T. Fukuyama, F. Nakatsubo, A. J. Kocuzza, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4295
- 14) G. R. Allen, Jr., J. F. Poletto, M. J. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3877 (1964)
- 15) T. Ohnuma, Y. Sekine, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2533
- 16) R. Adams, A. S. Nagarkatti, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 4601 (1950)
- 17) T. Ohnuma, Y. Sekine, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2537
- 18) T. Takada, M. Akiba, *Chem. Pharm. Bull. Jpn.*, **20**, 1785 (1972)
- 19) 大沼 毅, 椎谷恵子, 関根康雄, 伴 義雄, 日本薬学会第100年会講演要旨集(1980, 於東京)
- 20) 関根康雄, 北海道大学薬学博士論文(1980年3月)
- 21) Y. Oikawa, O. Yonemitsu, *J. Org. Chem.*, **42**, 1213 (1979)

次 号 予 定

総 説

固相の光反応	青 山 弘
炭素官能基供与剤としての有機スズ化合物	小 杉 正 紀 右 田 俊 彦
最近の合成ピレスロイドとその立体異性体の化学と作用	吉 岡 宏 輔
DDQ などのキノン類によるベンジル位酸化	H. D. Becker A. B. Turner (訳者) 及 川 裕 二 米 光 幸
含硫黄脱離基を活用する新有機合成	藤 田 栄 一 長 尾 善 光

資 料

グリニャール反応の応用	梅 野 正 行 浜 田 三 夫
第1回日中米有機金属化学セミナー(1980年6月, 北京において)報告	石 井 義 郎
「専門基礎としての有機化学教育について」のパネル討論会報告	山 下 雄 也 磯 口 昇 次 磯 部 裕 稔

新しい試薬

ドデカカルボニル三鉄を用いる合成反応	大 辻 吉 男
ベンゼンセレン酸無水物	岡 崎 廉 治 姜 敬 泰

REVINDEX, 新しい合成, 第38巻総目次, 他