アントラサイクリン系抗生物質の合成研究

—ホモフタル酸無水物および関連化合物の環化付加反応—

田村 恭光*・北 泰行*

Synthesis of Anthracycline Antibiotics.

—Cycloaddition Reaction of Homophthalic Anhydrides and Their Related Compounds.—

Yasumitsu TAMURA* and Yasuyuki KITA*

Anthracycline antibiotics are important antitumor agents in clinical use and much attention has been paid to the synthesis of these antibiotics and related compounds. In this article, authors explain new and facile cycloadditions of homophthalic anhydrides and application of these reactions to highly regiospecific syntheses of naturally occurring anthracycline antibiotics and related anthracyclines. This review contains the following items with 57 references; [1] Cycloaddition of homophthalic anhydrides; a) thermal cycloaddition, b) strong base-induced cycloaddition. [2] Synthesis of anthracyclines; a) 4-demethoxydaunomycin and daunomycin, b) 11-deoxydaunomycin, c) adriamycin-type anthracycline, d) optically active anthracyclinone, e) amino sugars. [3] Synthesis of D-ring heteroaromatic analogues of anthracyclines.

1. はじめに

ダウノマイシン (ダウノルピシン) (1), アドリアマイシン (ドキソルピシン) (2) に代表されるアントラサイクリン [7, 8, 9, 10-tetrahydro-5, 12-naphthacene-quinone のグリコシド (Brockmann)] は、強力な抗腫瘍活性を有し、白血病、悪性リンパ腫、乳がん、各種の肉腫など広範囲のがんに有効な放線菌によって生産される抗生物質である¹⁾。これらは1970年頃から医療に用いられているが、心毒性 (心筋障害)、骨髄抑制、脱毛、口内炎などの副作用が実用上の大きな障害となっている。しかしながら、アグリコン (アントラサイクリノン) や糖部分の僅かな構造修飾により、これらの副作用の軽減や抗腫瘍活性の増大がもたらされることが次第に明らかとなった。即ち、1, 2 などの第一世代アントラサイクリン類が1970年、1975年に市場に出て以来、B環の11位が無置換となったアクラシノマイシン A (3), 11-デオキシダウノマイシン (4), 11-デオキシアドリアマイシン (5), ノガラマイシン (6) などが天然より産

生し、これらは、1, 2 に比べて毒性が低いことが報告され、第二世代アントラサイクリン類として注目されている²⁾。さらにD環の4位が無置換となった1, 2および4の4-デメトキシ体 (7³⁾, 8³⁾ および9⁴⁾ が合成され、これらは元の4-デメトキシ体よりも抗腫瘍活性が増大することが示された。また、アントラサイクリンと同等の制がん活性を有しながら心毒性を現さない薬剤を志向する中で、スクリーニングによりミトザントロン (10), アメタントロン (11) などのアントラサイクリン関連化合物も開発されている (図1)。

一方、糖部分も制がん活性に大きく影響を及ぼし、ダウノサミン以外に4'-エピダウノサミン (アコサミン), 4-O-テトラヒドロピラニルオキシダウノサミン, 3'-N-トリフルオロアセチルダウノサミン, 3'-デアミノ-3'-モルフォリニルダウノサミンなどのアミノ糖のほか、中性糖とのグリコシド体も優れた制がん活性を示すことが報告されている⁵⁾。

このように、アントラサイクリン類の合成研究が近年非常に活発に行われてきたが⁶⁾、それは以下の理由によると要約できる。即ち、i) アグリコンや糖部分の僅かな構造修飾により制がん活性の増大や副作用の軽減が期待できる、ii) アグリコン部の合成には peri-位に OH

* 大阪大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University ()

Fig. 1

基が連なる peri-ヒドロキシアントラキノン骨格の位置選択的な合成と共に, 7, 9-シス-ジオールの立体選択的な合成を必要とし合成化学的に興味深い, iii) アントラサイクリン自身の強い抗菌活性のために発酵法による生

産収率が悪く非常に高価であり, さらに誘導体や類縁体に至っては発酵では入手し難い, iv) 制がん活性の発現には光学活性なグリコシドを必要とし, そのため光学純度の高いアグリコンや糖の入手または合成が不可欠である, などである。

我々は, ホモフタル酸無水物およびその誘導体が強塩基の存在下, 種々の電子求引性基を有するオレフィンやアセチレンと容易に位置選択的に反応して収率良く環化付加体を与えることを見出し, この反応を応用してアントラサイクリンおよび関連化合物の位置選択的な合成に成功した。

本稿では, まず本環化反応の応用や反応機構の考察などの基礎研究について述べ, 次いで本反応を利用するアントラサイクリンおよび関連化合物についての著者らの研究を紹介したい。

2. ホモフタル酸無水物の環化付加反応

2.1. 熱環化付加反応 ホモフタル酸無水物 (12) が C=O や C=N 結合のような極性二重結合と反応し環化付加体を与えることは知られており⁷⁾, 天然物合成の重要な synthon として使用されていたが, オレフィンやアセチレン類との反応は全く知られていなかった。著者らは, インデンが 140°C 以上で *o*-xylylene 構造をとり, Diels-Alder (以下 D.A. と略す) 型の反応を起こすこと⁸⁾ にヒントを得, 12 も高温では *o*-xylylene 型構造のヒドロキシジエン (12a) を生じ, これが OH 基の寄与により位置選択的にジエノフィル類と D.A. 反応し得るのでは

Fig. 2

ないかと予想し、長時間高温加熱条件下で C-C 不飽和結合を有する化合物と反応させたところ、位置選択的に対応する環化付加体を与えることを見出した⁹⁾。例えば、**12** と dimethyl acetylenedicarboxylate のトルエン溶液を封管中 150°C で 24 時間加熱すると 65% の収率でナフトール (**13**) が得られ、**12** と methyl propiolate との反応では methyl 1-hydroxy-2-naphthalenecarboxylate (**14**) が位置選択的に得られた。本反応の機構としては、形式的には **12a** が D.A. 型の付加体を与えた後脱炭

酸する経路 (ルート a) か、あるいは **12** が先に脱炭酸してベンゾシクロブテノン (**15**)¹⁰⁾ を生じ、**15** より生成する *o*-xylylene 型中間体 (**15a**)^{11,12)} との D.A. 反応による経路 (ルート b) が考えられる。そこで、別途に **15** を合成し **15** と種々のジエノフィル類との反応挙動を検討した結果、**12** の場合とは異なることと、**12** 自身は高温での熱分解で **15a** の生成が報告されているが¹⁰⁾、ジクロロベンゼン中で長時間加熱しても **15** やその二量体を全く与えず、**12** を回収するのみで **15a** を生成しな

Table 1 Cycloaddition reaction of homophthalic anhydrides with various dienophiles.

Homophthalic anhydride	Dienophile	Product	NaH/THF 0°C, 20min→r. t.	Thermal conditions
12			94%	toluene/150°/ 24h (65%)
	50%	toluene/150°/ 24h (19%)
	88%	dichlorobenzene /200°/7h (44%)
	90%	bromobenzene/ 120°/1h (39%)
	73%	—
	E-PhCOCH=CHCOPh		83%	no reaction
	85% ^{a)}	dichlorobenzene 200°, 2h (39%)
MeO ₂ CC≡CCO ₂ Me		79%	—
	82%	dichlorobenzene 180°, 7h (42%)

a) The reaction was carried out with 3eq. of NaH.

いことから、ルートbの可能性が低いことが判った。さらに、12と*N*-phenylmaleimideとの反応で1:2付加体(16)を与えることから中間にヒドロキシジエン体(16a)の生成が示唆され、このことは12からも12aを生成し得ることを支持し、D.A.型の付加反応を経るルートaの可能性が高いことを示している(図2)。

2.2. 強塩基存在下の環化付加反応 2.1.の環化反応をリチウムジイソプロピルアミド(LDA)やNaHのような強塩基の存在下で行うと、低温で反応が容易に進行するようになり収率も著しく向上することが判った^{13,14)}。代表的な例を熱および強塩基の存在下での反応結果と比較して表1に示した。

12のアルカリ塩(17)とC-C不飽和結合化合物を用いる付加反応の機構は、形式的には*o*-xylylene型の活性種(17A)とC-C不飽和結合が協奏的にD.A.型の付加反応をする経路(ルートc)と、活性種(17A-C)からC-C不飽和結合へのMichael付加反応を起こし、次いで分子内閉環する段階的な経路(ルートd)が考えられる(図3)。

Fig. 3

しないと考えられていた[3,3] sigmatropic シフト¹⁷⁾, [1,3] sigmatropic シフト¹⁸⁾, vinylcyclopropane 転位¹⁹⁾, retro-D.A. 反応²⁰⁾等の pericyclic 反応がオキシアニオンの関与により低温でも容易に進行することが明らかにされつゝあることと、12自身の熱環化付加反応がD.A.型の反応(ルートa)で進行していることなどを考えあわせると、確証は得られていないが本環化反応はルートcのD.A.型付加反応²¹⁾で進行している可能性が高いと考えている。17Aは*o*-キノジメタン型のケテンアセチルアニオン(25)がカルボニル基で固定された型とみなすことができる。一方、固定していない系とみなせるジエステル体(26)のLi塩と18との強塩基存在下の反応を検討したところ、26はケテン体を生じ18の4位カルボ

そこで、反応機構を明らかにすべく17とクロロキノアセチル体(18)での環化付加体生成反応について詳細に検討を行い、以下の結果を得た。17はジエノフィル類とはD.A.型の付加体を与えたが、Michael反応受容体として知られている種々のシクロヘキセン誘導体(19a-d)とは本反応条件下(LDAまたはNaH, -78°C~室温)では反応しなかった。一方、18は、2-トリメチルシロキシブタジエンとは加熱条件下で容易にD.A.付加体を与えたが、Michael反応を起こすことが知られているフタリド(20)や2-メチル安息香酸メチル(21)のLi塩¹⁵⁾とは反応しなかった。また、中間体として*o*-xylylene構造を取り得ない無水物(22)のNa塩も18とは全く反応しなかった。即ち、17と18はいずれもD.A.反応に適したジエンならびにジエノフィルと考えられる。さらに、17と*Z*-および*E*-オレフィン(23a,b)との反応では各々異なった付加体(24a,b)を主生成体として与えた¹⁶⁾。以上の事実はルートcを支持するものである。しかし、D.A.型反応がこのような低温で進行する点に疑問は残るが、従来高温条件下でしか進行

ニル部位に[2+2]付加したと考えられる27を与え、D.A.型の環化付加体(27')を全く与えなかった。

このように、17は高い反応性と位置選択性で環化付加体を与えることが明らかになったが、その理由は次のように考えている。即ち、17においてはi) C₁位のオキシアニオンのためにジエンのHOMOエネルギーとC₄-HOMO係数が増大されている、ii) D.A.反応付加体(28)からretro-D.A.反応による脱CO₂の過程でC-O開裂反応がC₁位のオキシアニオンにより著しく促進される位置にある(Carpenter's rule²²⁾、iii) 脱CO₂, 脱HXまたは脱水素により生成する化合物が安定な芳香化体として得られるために反応が促進される(RajanBabu²³⁾、ことなどによるものであろう(図4)。

Fig. 4

2.3. ホモフタル酸無水物関連化合物の環化付加反応

著者らはアレンジカルボン酸エステルへのD.A.反応, 1,3-双極子付加反応ならびにMichael反応を用いてホモフタル酸のベンゼン環がヘテロ環に置き換わったジカルボン酸の新合成法を開発し²⁴⁾, さらにトリメチルシリルエトキシアセチレンを用いるジカルボン酸類の優れ

た無水物化法を確立した²⁵⁾。これらの方法で合成したヘテロホモフタル酸無水物も, 12の場合と同様に反応することが判った。即ち, ベンゼン環がインドール^{26,27)}, ペンゾフラン^{26,27)}, チオフェン環²⁷⁾に置き換わった無水物(29-31)の場合も強塩基の存在下で種々のジエノフィル類と反応し, 他の方法では得難い対応するperi-ヒドロキシヘテロ芳香族化合物類が一挙に得られることを明らかにした(図5)。

3. アントラサイクリンの合成

アントラサイクリンの合成研究については既に優れた総説が数多く出されている⁶⁾ので, ここでは紙面の都合もあり著者らの研究成果のみについて述べたい。

3.1. 合成計画 アントラサイクリン類の合成にはAB環とCD環をFriedel-Crafts反応ならびにD.A.反応を鍵工程として構築する方法と, BCD環のB環へ1,2-および1,4-付加反応を鍵工程としてA環を構築する方法が効果的な方法としてよく用いられている。著者らも2.2.で確立したD.A.型の環化付加反応を応用し, まずホモフタル酸無水物部分をCD環, ハロキノンアセタール部分をAB環とする4-デメトキシダウノマイシン(7)およびダウノマイシン(1)などの11位にOH基を有するアントラサイクリンの合成(ルートe)を, 次いでテトラヒドロホモフタル酸無水物部分をAB環, ナフトキノン部分をCD環とする4-デメトキシ-11-デオキシ-(9)および11-デオキシダウノマイシン(4)などの11-デオキシアントラサイクリンの合成(ルートf)を計画した(図6)。

3.2. 4-デメトキシダウノマイシン(7)の合成 著者らは, 合成計画(ルートe)に基づき12と2位およ

Fig. 5

Fig. 6

a) i) 2-trimethylsiloxybutadiene, C₆H₆, Δ, ii) ethylene glycol, cat. c. HCl, Et₂O; b) Et₃N, Et₂O; c) i) 3.2 eq LDA, -78°C, ii) TMS-Cl, r.t., iii) Pb(OAc)₄, C₆H₆; d) TMS-≡-OEt; e) LDA or NaH, THF; f) Pb(OAc)₄, CH₂Cl₂, AcOH; g) CF₃CO₂H-H₂O, 50°C; h) TMS-≡-CeCl₂, THF, 78°C; i) HgO, d. H₂SO₄; j) i) Br₂, AlBN, CCl₄, ii) AgO₂CCF₃, DMSO, r.t., iii) CF₃CO₂H

Fig. 7

び3位にクロル基を有するナフトキノンアセタール体 (18, 32) との強塩基存在下の環化付加反応を利用して、反応工程が短く収率の良い4-デメトキシダウノマイシノン (33) の合成法を確立した (図7)。

18, 32 は市販の2, 6-および2, 5-ジクロロベンゾキノンより3工程で各々65%および56%の収率で合成した。12と18または32との反応はLDAを用いた場合には-78°Cで反応後室温に戻し, NaHを用いた場合は

0°Cで反応後室温にするという条件下で行われ、いずれの場合も高収率で環化付加体 (**34**, **35**) を与えた。**34**, **35** を CH_2Cl_2 -酢酸混液中 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ で酸化しアセトキシ体 (**36**, **37**) とし、80% $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ で処理すると、脱アセタール、脱アセチルおよびケト・エノール異性化を起こし同一ケトン体 (**38**) を与えた。**38** は **18** または **32** のいずれとの付加反応を経ても **12** より 60~65% の全収率で得られる。しかし、この方法でスケールを大きくすると、**34**, **35** の $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ を用いる酸化工程の収率が低下した。この問題は、前もって4位に AcO 基を有するホモフタル酸無水物 (**39**) を用いて環化付加反応を行うことにより解決できた²⁸⁾。即ち、**12** と3当量の LDA との反応によりトリアニオン体を生成させ、クロロメチルシランで処理しシリルケテンアセタール体とした後にこれを単離しないで $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ と反応させると、2位に AcO 基が導入されたホモフタル酸を生じる。これをトリメチルシリルエトキシアセチレンで処理し²⁵⁾、**12** より定量的に **39** を得た。**39** を NaH 存在下 **18** と反応させると **36** が収率良く得られ、この方法はスケールを大きくしても問題はない。**38** より4-デメトキシダウノマイシノン (**33**) への変換は既に Gupta²⁹⁾ や Kende³⁰⁾ らにより行われているが、その中で Grignard 試薬による **38** の9位カルボニル基へのエチニル基導入の収率が20%前後と低かった。これは塩基性の強い Grignard 試薬のために9位ケトンがベンジル位方向へエノール化したことに起因すると考えられ、今本らにより開発された塩基性の弱い有機セリウム試薬³¹⁾を用いることにより、ヒドロキシトリメチルシリルエチニル体 (**40**) を収率良く得ることが出来た³²⁾。**40** は酸化第二水銀-希硫酸存在下、THF 中で加熱すると一挙にヒドロキシアセトン体 (**41**) を与えた。**41** は NBS または Br_2 を用いて7位をブロム化してから OH 基を導入する方法で

33 に変換されている³⁰⁾。**33** のグリコシル化反応は既にグリカルを用いる方法³³⁾やトリフルオロメタンスルホン酸銀と1-ハロ糖を用いる方法³⁴⁾が知られていたが、最近になって寺島らは N -トリフルオロアセチル-1,4-ジ- O -アシルダウノサミンを TMSOTf で活性化後 **33** と反応させる方法で立体選択的に α -グリコシドを得、これを順次脱保護して4-デメトキシダウノマイシン・塩酸塩 [(+) -**7**· HCl] に収率良く変換した³⁵⁾。この方法で高選択的に α -グリコシドが生成するのは、この反応条件下で**42**を生成し、 β -グリコシド形成が抑えられるためと説明されている (図8)。

Fig. 8

3.3. ダウノマイシン (1) の合成 **3.2.** で **17** の環化付加反応が高い位置選択性で進行することが明らかとなったので、これを8-メトキシホモフタル酸無水物³⁶⁾に応用し、短工程で位置選択性に富む優れたダウノマイシノン (**43**) の合成法を確立した (図9)。即ち、ホモフタル酸より **33** の合成の場合と全く同様の反応により3-メトキシホモフタル酸より4-アセトキシ-8-メトキシホモフタル酸無水物を得、これと **18** との環化付加反応を利用し、3-メトキシホモフタル酸より7工程、31%の全収率でヒドロキシアセトン体 (**44**) を得た²⁸⁾。**44** より **43** への変換は常法により50%の収率で行われている³⁰⁾。**43** は Acton³⁷⁾ や Arcamone³⁸⁾ により L -ダウノサ

a) i) 3.2 eq LDA , THF , -78°C ; ii) TMSCl , r.t., iii) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, C_6H_6 , iv) $\text{TMS}-\text{E}-\text{OEt}$; b) NaH , THF , 0°C ; c) i) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{H}_2\text{O}$, 50°C , ii) $\text{TMS}-\text{E}-\text{CeCl}_2$, THF , -78°C , iii) HgO , $d.\text{H}_2\text{SO}_4$; d) i) Br_2 , AIBN , CCl_4 , ii) AgO_2CCF_3 , DMSO , r.t., iii) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$

Fig. 9

ミンの1-ハロ誘導体とシアン化水銀(Ⅱ)を用いるいわゆる Koenigs-Knorr 反応によってダウノマイシン・塩酸塩 [(+) -1·HCl] に導かれている。

3.4. 11-デオキシダウノマイシン (4, 9) の合成

合成計画(ルート f)に基づき, 強塩基存在の環化条件下では安定で, かつ環化後に A 環部の 9 位が望む官能基 (OH と CH₃CO 基) に変換し得るように >CYZ がアセタールやエチニカルピノールとなったテトラヒドロホモフタル酸無水物 (45, 46) を, アレンジカルボン酸エステルよりいずれも 6 工程で, 各々 40%, 32% の全収率で合成した。45, 46 と 2-プロモナフトキノン類との環化付加反応を利用し, 反応工程が短く収率の良い 11-デオキシアントラサイクリノン (47, 48) の合成法を確立した^{32,39,40)} (図10)。

Fig. 10

ことが出来た。この方法が首尾よく進行したのは以下の理由によると考えている。即ち, i) 49, 50 をアセタール化することにより 7 位以外の 10 位, 14 位への Br 化が抑えられること, ii) 先に生じる 7-プロモ体が弱酸性条件下で容易にベンジルカチオン体 (57) を与え, この 57 への水の攻撃が 9 位の axial OH 基との水素結合により axial OH 基と同じ側より起こってシス-ジオールが選択的に生成すること, さらに, iii) このようにして得た cis:trans=15:1 のジオール体を PhB(OH)₂/CF₃CO₂H で処理した場合, 少量混入しているトランス-ジオール体も CF₃CO₂H 酸性条件下で同様なベンジルカチオン中間体を経てエピマー化を起こし, 完全にシス

47, 48 の合成の際の鍵中間体 (49, 50) の 7 位への OH 基導入は, 7 位 Br 化後酸処理しても行い得るが⁴¹⁾, シス-ジオールの生成比も収率も悪い。著者らはシス-ジオールの固定に phenylboronate を用いる Broadhurst 法⁴²⁾を応用し, 立体選択的に収率良く 49, 50 より 47, 48 を合成した⁴⁰⁾。即ち, 49, 50 の 13 位のアセタール体 (51, 52) を N-bromosuccinimide (NBS) で Br 化後, 氷冷下シリカゲル/含水 THF で Br を OH 基に変換し, 15:1 以上の立体選択性でシス-ジオール体 (53, 54) を得た。これらをトルエン中 PhB(OH)₂/CF₃CO₂H と反応させると, シス-ジオールの phenylboronate 体 (55, 56) が定量的に得られた。55, 56 を CH₂Cl₂-アセトン中 2-メチル-2, 4-ペンタンジオール/酢酸で処理し, 7 位のエピマー化を伴わずに純粋な 47, 48 を得る

-boronate 体 (55, 56) に変換されること, などによるも

Fig. 11

のであろう(図11)。

47は既に梅沢⁴⁾によりグリカル/*p*-TsOHとの反応で α -および β -アノマーの4種のグルコシド体の混合物を与え、この中から目的の天然型の(7*S*, 9*S*)の絶対配置をもつ α -アノマー(58)が19%の収率で得られることが報告されている。58は順次脱保護されて収率良く(+)-9を与えている。ここで47のグリコシル化に寺島らの方法³⁵⁾を適用すると α -グリコシド(58, 59)のみが高収率(95%, 約1:1のジアステレオ混合物)で得られることが判った⁴⁰⁾。

一方, 11-デオキシダウノマイシン [(+)-4] については, これまで天然からの単離以外に全く得られたことがなく, またアグリコン(48)のグリコシル化に関する報告も皆無であった。著者らは48のグリコシル化を

種々検討したが, 48は殆どどの有機溶媒に不溶のために48はもちろんのこと48の*O*-シリル体やアシル体を用いてもグリコシル化が進行しないことが判り, アグリコンを合成しても必ずしもグリコシドの合成に至るとは限らないことを痛感した。種々検討を重ね結局, 48に導く以前の13位アセタール(54)に寺島法によるグリコシル化を行ない α -グリコシドのジアステレオ混合物(60, 61)を得た。このうち天然と同じ絶対配置(7*S*, 9*S*)を持つ60を順次脱保護し, 54より約22%の収率で11-デオキシダウノマイシン [(+)-4] を合成することが出来た⁴⁰⁾ (図12)。さらにこのルートは他のアミノ糖や中性糖類とのグリコシド体合成にも適していることが判った。

Fig. 12

3.5. 14位側鎖へのヒドロキシル基の導入 (アドリマイシン型アントラサイクリンの合成)

これまで14位側鎖へのOH基導入法としては13位ケトンを利用して14位Br体とし, これをOH基に変換する方法がとられているが, 反応工程の長さ, 収率, 副生成物の生成といった問題点が残っている。著者らはケトンから容易に得られるエチニルカルビノール体が高原子価ヨード化合物との反応により一挙にジヒドロキシアセトン体を与えることを見出したので⁴³⁾, これを用いてアドリマイシン型のアントラサイクリン類合成のモデル実験を行

Fig. 13

った。その結果, 4環性のエチニルカルビノール体(62)を含水溶媒中PhI(OCOCF₃)₂(PIFA)と反応させると, 一挙に収率良くジヒドロキシアセトン体(63)が得られることが判った(図13)。今後, この方法を応用する2や5および8の簡便な合成法の確立が可能であろう。

3.6. 光学活性アントラサイクリノンの合成 アントラサイクリノンの合成に関する研究は莫大にあるが, 光学活性体の合成研究は少ない。しかし, ラセミのアントラサイクリンを用いてグリコシル化を行うと必ずジアステレオ混合物を生じるために, 複雑で無駄な分離過程を必要とし, 貴重なアミノ糖も浪費してしまう。こういった点をさけると共に新しい不斉合成法の開発という興味からも, 最近になって光学活性アントラサイクリン類の合成研究が活発に行われるようになった⁴⁴⁾。

著者らは, 最近, C₂対称性光学活性ジオール由来の光学活性ケトアセタールに対する有機金属試薬の高ジアステレオ選択的な付加反応を利用して, 光学活性3級アルコール類の不斉合成法を開発したので⁴⁵⁾, この不斉反応をアントラサイクリノンのAB環に相当する2-テトラロン-1-アセタール体(64)に適用した。即ち, 64に

THF 中 $\text{TMS-C}\equiv\text{MgCl}$ を -23°C で反応させると、100% の d.e. かつ 98% の高い化学収率でホモベンジル位のエチルカルビノール体 (**65**) を得、これより (–)-プロモキノン体 (**66**) を得た。(–)-**66** は 3.3. で記述した 1 の合成法に準じて 8-メトキシホモフタル酸無水物と環化付加後、光学活性な (–)-**44** ($[\alpha]_D^{20} -88.0^\circ$ (文献⁴⁶) -88.9°) を経て、(+) -1 に収率良く変換することに成功した¹⁷⁾ (図 14)。この方法では 9 位へのアルキル側鎖 (メチル基やエチル基) の直接導入が可能であり、また 10 位アセタール基はケトンや OH 基に変換できるので、本稿で記した以外のアントラサイクリン類合成への応用が可能な有用な方法と言えよう。

Fig. 14

リボース類 (**70**) 等の優れた不斉合成法を確立した⁵¹⁾ (図 15)。糖部分の僅かな構造変化がアントラサイクリンの制がん活性や副作用に大きく影響を及ぼすことが知られているので、現在この方法を応用し、天然には存

3.7. アミノ糖ならびに中性糖の不斉合成 アントラサイクリンの構成糖として重要な化合物である L-ダウノサミン (**67**) や L-アコサミン (**67** の 4-エピマー) 等の 2-デオキシアミノ糖の合成研究が、近年、活発に行われている⁴⁸⁾。著者らはシリルケテンアセタールが $\text{C}=\text{O}$ や $\text{C}=\text{N}^+(\text{R})-\text{O}^-$ 等の極性官能基と CH_3CN 中触媒量の ZnI_2 存在下で容易に反応し、酸素原子にシリル基がトランスファーした O-シリル-1, 2-ならびに、1, 3-付加体を収率良く与えることを見い出したが⁴⁹⁾、これらの反応を L-酒石酸エステルより得られるキラルなニトロン体 (**68**) やキラルなアルデヒド体 (**69**) に適用し、L-ダウノサミン (**67**)⁵⁰⁾ や 2-デオキシ-(2-C-アルキル)-D-

在しない光学活性アミノ糖や中性糖の不斉合成研究を行っている。紙面の都合もありこのことについては別の機会に詳述したい。

Fig. 15

4. D 環がヘテロ芳香環に置き換わったヘテロアントラサイクリン類の合成

はじめにも記したようにアントラサイクリン類のアグ

リコン部位で D 環の 4-デメトキシ体が元の 4-メトキシ体よりも抗腫瘍活性が増大するという事実^{3,4)}と、生理活性物質のベンゼン環をヘテロ芳香環に置き換えることにより、幾つかの優れた医薬品が開発されてきた⁵²⁾ことな

どからアントラサイクリン類のD環をヘテロ芳香環に置き換えたヘテロアントラサイクリンの制がん剤としての可能性に興味を抱いた。しかし、真性のアントラサイクリン類においても、全合成が行われるようになったのは極く最近のことであり、このようなヘテロアントラサイクリン類の合成はさらに困難と思われる。これまでにD環ヘテロアントラサイクリンの合成研究に関しては、Kendeらにより1のD環が対称なヘテロ環となった位置選択的な合成を必要としないヘテロアントラサイクリンの合成が特許請求されている⁵³⁾。しかし、実施例としてはD環がチオフェン環となった1のアナログの分離不可能な位置異性体(71, 72)の混合物が得られてい

るだけである。ほかにはD環 α -ピリドン⁵⁴⁾、ピリジン^{54,55)}、フラン⁵⁵⁾、ピロール環⁵⁵⁾となったヘテロアントラサイクリンの合成検討が行われているが、全合成には程遠い初期の鍵中間体の合成にすぎない。

著者らは3.2.-3.4.の方法を適用し、D環がチオフェン環の(+)-71, (+)-72⁵⁶⁾およびD環がインドール環の(+)-73をいずれも位置選択的に合成することができた⁵⁷⁾(図16)。D環ヘテロアントラサイクリン類[(+)-71-73]の制がん剤としての有用性は今後の*in vivo*での詳細な研究を要するが、*in vitro*でL1210ならびにP388に対して強い細胞毒性を示していることは興味深い。

Fig. 16

5. おわりに

以上、著者らは新しい合成反応や反応剤を開発し、これらを利用して制がん活性の強く副作用の少ないアントラサイクリン類および関連化合物を合成しようという立場から、著者らの研究を中心に紹介した。アントラサイクリンについては、ますます多岐にわたる研究が展開され、多くの優れた総説も出されているので¹⁻⁶⁾、参照されたい。

終わりに、本研究の一部は文部省科研費の助成によってに謝意を表します。さらに本稿で述べた著者らの研究は、和田昭盛博士(現北陸大学・薬)、佐生 学博士(現エーザイ・中研)、赤井周司博士(現大阪大学・薬・日本学振特別研究員)、津越光喜博士(現尼崎化学・研)、桐原正之修士(大阪大学・薬・博士課程)のほか、それぞれの報文の共著者である数多くの共同研究者の努力の賜物であり、深く感謝致します。

(昭和62年7月13日受理)

文 献

- 1) F. Arcamone, "Topics in Antibiotic Chemistry," Vol. 2, ed by P. G. Sammes, Ellis Horwood, Chichester, England, 1978, p99-239; 沖俊一, 竹内富雄, 有合化, **40**, 2 (1982); H. S. El Khadem, "Anthracycline Antibiotics," Academic Press, New York (1982);

- F. Arcamone, *Med. Res. Rev.*, **4**, 153 (1984)
- 2) T. Oki., Y. Matsuzawa, A. Yoshimoto, K. Numata, I. Kitamura, S. Hori, A. Takamatsu, H. Umezawa, M. Ishizuka, H. Naganawa, H. Suza, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **28**, 830 (1975); S. Hori, M. Shirai, S. Hirano, T. Oki, T. Inui, S. Tsukagoshi, M. Ishizuka, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Gann*, **68**, 685 (1977); 藤田浩, ファルマシア, **15**, 297 (1979); M. Ogawa, J. Inagaki, N. Horikoshi, K. Inoue, T. Chinen, H. Ueoka, E. Nagura, *Cancer Treat. Rep.*, **63**, 931 (1979)
- 3) F. Arcamone, L. Bernardi, P. Giardino, B. Patelli, A. DiMarco, A. M. Casazza, G. Pratesi, P. Reggiani, *Cancer Treat. Rep.*, **60**, 829 (1976); F. Arcamone, *Lloydia*, **40**, 45 (1977); S. Neidle, *Nature*, **268**, 195 (1977)
- 4) H. Umezawa, Y. Takahashi, M. Kinoshita, H. Naganawa, K. Tatsuta, T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **33**, 1581 (1980)
- 5) D. Horton, W. Priebe, O. Varela, *J. Antibiot.*, **37**, 853 (1984); Idem, *ibid.*, **37**, 1635 (1984); G. Cassinelli, F. Arcamone, A. M. Casazza, *GP*, **3**, 233, 898 Al (1983); T. Tsuchiya, Y. Takagi, K. Ok, S. Umezawa, T. Takeuchi, N. Wako, H. Umezawa, *J. Antibiot.*, **39**, 731 (1986); cf. 中島祥八, 化学と工業, **38**, 888 (1985)
- 6) 寺島孜郎, 有合化, **40**, 20 (1982); *Tetrahedron*

- Symposia-in-Print Number 17, "Recent Aspects of Anthracyclinone Chemistry," ed. by T. R. Kelly, *Tetrahedron*, **40**, 4537-4793 (1984); M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, G. J. Thomas, *Chem. Ind. (London)*, **1985**, 106; K. Krohn, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **25**, 790 (1986); 木村芳一, 寺島孜郎, "抗生物質研究の最先端" 大野雅二・大村智編, 現代化学・増刊9, p303 (1987)
- 7) M. A. Haimova, N. M. Mollov, S. C. Ivanova, A. I. Dimitrova, V. I. Ognyanov, *Tetrahedron*, **33**, 331 (1977); M. A. Haimova, V. I. Ognyanov, N. M. Mollov, *Synthesis*, **1980**, 845; M. Cushman, F. W. Dekow, *Tetrahedron*, **34**, 1435 (1978); T. R. Govindachari, P. Chinnasamy, S. Rajeswari, S. Chandrasekaran, M. S. Premila, S. Natarajan, K. Nagara-jan, B. R. Pai, *Heterocycles*, **22**, 585 (1984); M. Cushman, E. J. Madaj, *J. Org. Chem.*, **52**, 907 (1987) and references cited therein.
- 8) J. A. Berson, G. B. Aspelin, *Tetrahedron*, **20**, 2697 (1964); W. E. Noland, L. L. Landucci, V. Kameswaran, *J. Org. Chem.*, **45**, 3456, 4564 (1980); R. Subramanyam, P. D. Bartlett, G. Y. M. Iglesias, W. H. Watson, J. Galloy, *ibid.*, **47**, 4491 (1982)
- 9) Y. Tamura, A. Wada, M. Sasho, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4283 (1981); Idem, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2691 (1983)
- 10) R. J. Spangler, J. H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1249
- 11) T. Laduranty, L. Lepage, Y. Lepage, *Can. J. Chem.*, **58**, 1161 (1980)
- 12) T. Kametani, K. Fukumoto, *Heterocycles*, **8**, 519 (1977); W. Oppolzer, *Synthesis*, **1978**, 793; R. L. Funk, K. P. C. Vollhardt, *Chem. Soc. Rev.*, **9**, 41 (1980); J. J. McCullough, *Acc. Chem. Res.*, **13**, 270 (1980); R. S. Spangler, B. G. Beckmann, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2517; J. Afzal, M. Vairamani, B. G. Hazra, K. G. Das, *Synth. Commun.*, **10**, 843 (1980)
- 13) Y. Tamura, A. Wada, M. Sasho, K. Fukunaga, H. Maeda, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **47**, 4376 (1982)
- 14) Y. Tamura, M. Sasho, K. Nakagawa, T. Tsugoshi, Y. Kita, *ibid.*, **49**, 473 (1984); Y. Tamura, F. Fukata, M. Sasho, T. Tsugoshi, Y. Kita, *ibid.*, **50**, 2273 (1985)
- 15) G. A. Kraus, H. Sugimoto, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2263; F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.*, **43**, 178 (1978); F. M. Hauser, S. Prasanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6378 (1981); J. H. Dodd, R. S. Garigipati, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **47**, 4045 (1982); F. M. Hauser, S. Prasanna, D. W. Combs, *ibid.*, **48**, 1328 (1983)
- 16) 田村恭光, 佐生学, 深田文男, 津越光喜, 中川聖美, 北泰行, 第10回反応と合成の進歩シンポジウム講演要旨集, p106 於東京 (1983)
- 17) D. A. Evans, A. M. Grob, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 4765 (1975); D. A. Evans, D. J. Baillargeon, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3319; D. A. Evans, J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 774 (1980); 中井武, 三上幸一, 有合化, **38**, 381 (1980)
- 18) R. W. Thies, E. P. Seitz, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 846; B. Franzus, M. L. Scheinbaum, D. L. Waters, H. B. Bowlin, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1241 (1976); R. W. Thies, E. P. Seitz, *J. Org. Chem.*, **43**, 1050 (1978)
- 19) R. L. Danheiser, C. M. Davila, J. M. Jr. Morin, *J. Org. Chem.*, **45**, 1340 (1980)
- 20) O. Papies, W. Grimme, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2799 (1980); A. Ichihara, *Synthesis*, **1987**, 207
- 21) 北泰行, 田村恭光, 有合化, **42**, 860 (1984)
- 22) B. K. Carpenter, *Tetrahedron*, **34**, 1877 (1978)
- 23) T. V. RajanBabu, D. F. Eaton, T. Fukunaga, *J. Org. Chem.*, **48**, 652 (1983)
- 24) Y. Tamura, T. Tsugoshi, Y. Nakajima, Y. Kita, *Synthesis*, **1984**, 930; Y. Tamura, T. Tsugoshi, S. Mohri, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **50**, 1542 (1985); Y. Tamura, T. Tsugoshi, S. Mohri, Y. Nakajima, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3257 (1985)
- 25) Y. Kita, S. Akai, M. Yoshigi, Y. Nakajima, H. Yasuda, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 6027 (1984); Y. Kita, S. Akai, N. Ajimura, M. Yoshigi, T. Tsugoshi, H. Yasuda, Y. Tamura, *J. Org. Chem.*, **51**, 4150 (1986)
- 26) Y. Tamura, S. Mohri, H. Maeda, T. Tsugoshi, M. Sasho, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 309 (1984)
- 27) Y. Kita, S. Mohri, T. Tsugoshi, H. Maeda, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4723 (1985)
- 28) Y. Tamura, M. Sasho, S. Akai, H. Kishimoto, J. Sekihachi, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 195 (1986); Idem, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 1405 (1987)
- 29) D. N. Gupta, P. Hodge, N. Khan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 689
- 30) A. S. Kende, Y. -g. Tsay, J. E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1967 (1976); A. S. Kende, D. P. Curran, Y. -g. Tsay, J. E. Mills, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3537
- 31) T. Imamoto, Y. Sugiura, N. Takiyama, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4233 (1984)
- 32) Y. Tamura, M. Sasho, H. Ohe, S. Akai, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1549 (1985); 寺島らも同様な変換に成功している; M. Suzuki, Y. Kimura, S. Terashima, *Chem. Lett.*, **1984**, 1543; Idem, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 1531 (1986)

- 33) F. Arcamone, L. Bernardi, B. Patelli, A. Di Marco, *Ger. Offen.*, **2**, 601,785 (1976)
- 34) F. Arcamone, L. Bernardi, B. Patelli, P. Giardino, A. Di Marco, A. M. Casazza, C. Soranzo, G. Pratesi, *Experientia*, **34**, 1255 (1978); N. Tanno, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 821 (1983)
- 35) Y. Kimura, M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe, S. Terashima, *Chem. Lett.*, **1984**, 501; Idem, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 423 (1986)
- 36) K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3486 (1981); S. Wagatsuma, S. Higuchi, H. Ito, T. Nakao, Y. Naoi, K. Sakai, T. Matsui, Y. Takahashi, A. Nishi, S. Sano, *Org. Prep. Proced. Int.*, **5**, 65 (1973); Y. Arai, T. Kamikawa, T. Kubota, Y. Masuda, R. Yamamoto, *Phytochemistry*, **12**, 2279 (1973); Y. Tamura, F. Fukata, T. Tsugoshi, M. Sasho, Y. Nakajima, Y. Kita, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3259 (1984)
- 37) E. M. Acton, A. N. Fujiwara, D. W. Henry, *J. Med. Chem.*, **17**, 659 (1974); T. H. Smith, A. N. Fujiwara, W. W. Lee, H. Y. Wu, D. W. Henry, *J. Org. Chem.*, **42**, 3653 (1977)
- 38) F. Arcamone, S. Penco, A. Vigevani, *Cancer Chemotherapy Rep., Part 3*, **6**, 123 (1975)
- 39) Y. Tamura, S. Akai, M. Sasho, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 1167 (1984)
- 40) Y. Tamura, S. Akai, H. Kishimoto, M. Kirihara, M. Sasho, Y. Kita, *ibid.*, **28**, 4583 (1987); Idem, submitted.
- 41) S. D. Kimball, D. R. Walt, F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1561 (1981); J. -P. Gesson, M. Mondon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 421
- 42) M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, G. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 2239; K. Ravichandran, F. A. J. Kerdesky, M. P. Cava, *J. Org. Chem.*, **51**, 2044 (1986)
- 43) Y. Tamura, T. Yakura, J. Haruta, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 3837 (1985)
- 44) N. Tanno, S. Terashima, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 821 (1983); K. Tamoto, M. Sugimori, S. Terashima, *Tetrahedron*, **40**, 4617 (1984); J. S. Swenton, J. N. Freskos, G. W. Morrow, A. D. Sercel, *ibid.*, **40**, 4625 (1984); M. J. Broadhurst, C. H. Hassall, G. J. Thomas, *ibid.*, **40**, 4649 (1984); A. V. R. Rao, J. S. Yadav, K. B. Reddy, A. R. Mehendale, *ibid.*, **40**, 4643 (1984); R. G. Gupta, P. A. Harland, R. J. Stoodley, *ibid.*, **40**, 4657 (1984); M. Suzuki, T. Matsumoto, R. Abe, Y. Kimura, S. Terashima, *Chem. Lett.*, **1985**, 57; M. Suzuki, Y. Kimura, S. Terashima, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6481 (1985); M. Sodeoka, T. Imori, M. Shibasaki, *ibid.*, **26**, 6497 (1985)
- 45) Y. Tamura, T. Ko, H. Kondo, H. Annoura, M. Fuji, R. Takeuchi, H. Fujioka, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2117 (1986)
- 46) R. A. Russell, A. S. Krauss, R. N. Warrenner, R. W. Irvine, *ibid.*, **25**, 1517 (1984)
- 47) Y. Tamura, H. Annoura, H. Yamamoto, H. Kondo, Y. Kita, H. Fujioka, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5709 (1987)
- 48) T. Mukaiyama, Y. Goto, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1983**, 671; P. DeShong, J. M. Leginus, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1686 (1983); C. H. Heathcock, S. H. Montgomery, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 4637 (1983); T. Hiyama, K. Nishide, K. Kobayashi, *ibid.*, **25**, 569 (1984); Idem, *Chem. Lett.*, **1984**, 361; Y. Hamada, A. Kawai, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5409 (1984); M. Hirama, T. Shigemoto, S. Ito, *ibid.*, **26**, 4137 (1985); A. Warm, P. Vogel, *ibid.*, **26**, 5127 (1985); F. M. Hauser, S. R. Ellenberger, *Chem. Rev.*, **86**, 35 (1986); M. Hirama, I. Nishizaki, T. Shigemoto, S. Ito, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 393; Y. Kimura, T. Matsumoto, M. Suzuki, S. Terashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **59**, 663 (1986); H. Iida, N. Yamazaki, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **51**, 4245 (1986); A. Warm, P. Vogel, *ibid.*, **51**, 5348 (1986)
- 49) 北泰行, 薬学雑誌, **106**, 269 (1986); Y. Kita, J. Segawa, J. Haruta, H. Yasuda, Y. Tamura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1099
- 50) Y. Kita, F. Itoh, O. Tamura, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1431 (1987)
- 51) Y. Kita, H. Yasuda, O. Tamura, F. Itoh, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *ibid.*, **26**, 5777 (1985); Y. Kita, O. Tamura, F. Itoh, H. Yasuda, H. Kishino, Y. Y. Ke, Y. Tamura, *J. Org. Chem.* in press.
- 52) D. Lednicher, L. A. Mitscher, "The Organic Chemistry of Drug Synthesis," Vol. 3, John Wiley & Sons, New York, 1984
- 53) A. S. Kende, H. Newman, *Eur. Pat. Appl.*, 0017469/1980
- 54) N. Oda, K. Kobayashi, T. Ueda, I. Ito, *Heterocycles*, **15**, 857 (1981)
- 55) M. F. Harper, J. O. Morley, P. N. Preston, *J. Chem. Res. (M)*, **1985**, 3533
- 56) Y. Tamura, M. Kirihara, J. Sekihachi, R. Okunaka, S. Mohri, T. Tsugoshi, S. Akai, M. Sasho, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3971 (1987)
- 57) Y. Tamura, M. Kirihara, M. Sasho, S. Akai, J. Sekihachi, R. Okunaka, Y. Kita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1474