含窒素キノン系抗癌物質の合成研究

福 山

透*

Synthetic Studies of Quinone Antitumor Antibiotics.

Tohru FUKUYAMA*

Total syntheses of the nitrogen-containing quinone antitumor antibiotics saframycin B (2), cyanocycline A (3), and mitomycin C (6) are described. Brief retrosynthetic analyses of these challenging molecules are provided to show our basic synthetic strategy.

1. はじめに

窒素を持った天然のキノン系化合物には興味深い生理活性を有するものが多い。本稿では筆者の研究室で近年扱ってきた主要テーマのうち、特にユニークで挑戦的な構造を持った抗癌物質である saframycin B (2), cyanocycline A (3), および mitomycin C (6) の全合成について簡単な逆合成的考察をまじえて紹介したい(図1)¹⁾。

Fig. 1

2. Saframycin B の全合成²⁾

Saframycins は *Streptomyces lavendulae* によって生産される特異な構造を持った二量体キノン化合物で、中でも saframycin A (1) は顕著な抗癌活性を有している³⁾。面白いことに類似の構造を持った renieramycins が海綿から単離されている⁴⁾。この一連の化合物については、新井、久保による成書に詳細に記述されている⁵⁾。Saframycin B (2) はその中でも最も簡単な構造を有し、抗癌活性は低い⁶⁾が saframycin A (1) および renieramycins 全合成研究のモデル化合物として最適であるために第一の合成目標として選んだ。なお、最近筆者らに続いて久保らが 2 の合成に成功している⁶⁾。

紙面の都合上詳細な逆合成的分析は記せないが、図 2

Fig. 2

* 米国ライス大学化学部

* Department of Chemistry, Rice University ()

のように2の合成計画を簡略化した。A) 反応性に富むキノンの芳香環による保護, B), C) 逆 Pictet-Spengler 反応, D) ジケトピペラジン環の形成, E) C-C 結合の切断によって簡単なアルデヒド(7)とグリシン無水物(8)にまで単純化する。

実際に合成に使ったアルデヒド(10)は、市販の2,6-ジメトキシトルエン(9)から次のように簡単に得られる(図3)。

初期のモデル実験の結果、トランス体(11)で容易に進行するアシルイミニウムイオン環化⁷⁾が、期待するシス体(13)では全く起こらないという重要な知見が得られた(図4)。そこで、環化の際の立体障害を減らすために二重結合を導入することにし(15)、合成計画を図5のように修正した。

勿論アミノアルデヒド(16)の合成は事実上不可能であるので、その等価体である18およびアミノ酸誘導体(19)を Schöllkopf のイソニトリルを用いた方法⁸⁾を利用して10より合成した(図6)。

DCC を使った常法で18と19を縮合し4種類のジアステレオマーの複雑な混合物(20)を得た。この混合物を

Fig. 3

Fig. 4

分離することなくアセチル化し、さらに二重結合を注意深くオゾン開裂したところ、部分的な環化によってより複雑な混合物(21, 22)が生じた。しかしながら、この分離精製不可能に見える混合物を DBU で脱酢酸後に蟻酸処理したところ、アシルイミニウムイオン環化が容易に起こり、求めるビシクロ体(23)が主生成物として20から72%の高収率で得られた。酸性条件下でエナミドへ

Fig. 5

Fig. 6

Fig. 7

する抗腫瘍抗生物質で¹¹⁾, naphthyridinomycin (4) を NaCN で処理することによっても得られる¹²⁾。4 は緊密な分子の中に8個の不斉中心を持ち、それに加えて反応性の高いキノン、アミナル、オキサゾリジン環を有した6環性の化合物である。合成有機化学者にとっては悪夢に近いものと言え、未だに誰も合成に成功していない。より安定な cyanocycline A (3) の合成は、筆者らと Evans らが成功している¹³⁾。完成までに6年の歳月を費やしたが、正直に言って最初の4年間は暗中模索の時期で、少なくとも10通りの合成ルートを試みた。ここではスペースの都合で成功したルートのみを紹介するが、初期の様々な失敗経験が大いに役立ったのは言うまでもない。

4 の逆合成的考察を図11に示した。A) 反応性に富むキノン環の保護およびアミナル環の開裂, B) オキサゾリジン環のラクタムへの変換, C) 逆 Pictet-Spengler 反応, D) アンモニア脱離によるオレフィンの生成, E) エナミドの加水分解, F) *cis*-ピロリジン環の脱水素, G) 逆アルドール反応。このように複雑な4の合成を比較的簡単なアルデヒド(33)とピロリン(34)にまで単純化して考えることができる。

アルデヒド(33)としては saframycin B の合成に用いた大量合成の容易な10を使うことにし、ピロリン(34)

Fig. 11

(a) Ph_3P , toluene, 0°C ; (b) MeCOCO_2Et , toluene, reflux; (c) *t*-butyl acetoacetate, NaOEt, EtOH, 60°C ; (d) *p*-TsOH, quinoline, toluene, reflux; (e) LiEt₃SiH, THF, 0°C (45% overall yield from 35).

Fig. 12

の等価体(36)を図12のようにして *t*-ブチルアジドホルメート(35)から通算収率45%で合成した。

36 とアルデヒド(10)との反応では、低温でまず速度論的に有利な α -付加体(37)が生じ、温度上昇と共に平衡によって熱力学的に有利な γ -付加体(38)のみを得ることが出来た。この際、付加後の環化等による副反応を防ぐために亜鉛エノレートを用いるのが有効である。次の問題は38の4置換オレフィンの接触還元で、Pt, Pd系の触媒は全く役に立たないことが判った。ラネーニッケルは有効ではあるが再現性に問題があり、Rh系の触媒が最も効果的であるという結論に達した。ただRh触媒はベンジル基の芳香環を還元してしまうので、まずPd/Cを使って除去しておく必要がある。こうして得られた混合物(39)を40に変換したところ単一の化合

(a) LDA (2.5 eq), THF, -78°C ; ZnCl_2 (2 eq), THF, -78°C ; 10, -78 to 0°C (77%); (b) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH (96%); (c) H_2 (1500 psi), 5% Rh/C, EtOAc, 80°C (63%); (d) PhCH_2Br , K_2CO_3 , acetone; (e) Jones oxidation; (f) MeI, K_2CO_3 , acetone (80% from 39); (g) 2% $\text{CF}_3\text{COOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, reflux (83%).

Fig. 13

物であることが判かった。従ってオレフィンの還元は期待どおり 5 員環の立体障害の少ない α -側から特異的に進行したのと考えられる。次に 40 の Boc 基を選択的に除去してアミン(41)を得た(図 13)。

既にこの時点で *N*-カルボエトキシ体を使ったモデル実験からアミンの保護基は強酸、強塩基、およびラネーニッケルによる還元条件に耐え、なおかつ温和な条件下で脱保護可能なものが望ましいことが判かっていた¹⁴⁾。既存の保護基でこの目的に叶ったものは見いだせなかったので種々検討した結果、クロルホルメート(42)を開発することが出来た。アミンの保護の後、43 の *t*-ブチルエステルを常法によってアミド(44)に変換した。次段階のケトン-アミドの脱水環化は最も重要な反応の一つであるが、幸いにもピリドンに芳香環化することなく求めるエナミド(45)が高収率で得られた。この反応性に富んだオレフィン(45)は低温で塩化ニトロシルと容易に反応し、不安定な α -クロロオキシム(46)を与える。46 を単離することなく直ちに NaBH_3CN で還元したところ、求めるオキシム(48)が主生成物として 64% の収率で得られた。これは中間体であるニトロソオレフィン(47)の立体障害の少ない α -側から 1,4-還元が起きたためと考えている。オキシム(48)のラネーニッケルによる接触還元は予想どおり α -側から立体特異的に起こり、求める脱ベンジル化した β -アミン(49)のみが得られた(図 14)。

49 のアルデヒド(50)による Pictet-Spengler 反応は予想以上の好結果を与え、求める 52 がほぼ単一物として 92% の収率で得られた。これは中間体であるイミンが立体反発の少ない *E*-型で 51 のような立体配座を経て環化するためと思われる。次にフェノールを保護し、メチルエステルのアルデヒドへの部分還元を試みたが痕跡程度にしか求めるアミナル(54)が得られなかった。そこで先ず LiEt_3H でアルコール(53)にし、次いで Swern 酸化することによって 54 を得た。この不安定なアミナルエピマーの混合物(54)を直ちに $\text{Me}_3\text{SiCN}-\text{ZnCl}_2$ で処理することによって、安定なアミノニトリル(55)を単一物として得た(図 15)。

ベンジル基の接触還元による脱保護は、アミノニトリルおよびオキサゾリジン存在下では不可能であることが判かったので、55 の段階で BCl_3 を用いて脱保護し、次いで酢酸エステル(56)によって保護することにした。56 のラクタムは Lawesson 試薬を用いて先ずチオラクタム(57)に変換し、さらに多少不活性化させたラネーニッケルで注意深く脱硫して比較的安定なイミン(58)を得た。このイミンはエチレンオキシドと加熱することによってほぼ定量的にオキサゾリジン(59)を与えた¹⁵⁾。この段階

(a) $1-\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C (92%); (b) TFA, 23°C ; (c) ClCO_2Et , Et_3N , 0°C ; NH_3 , 0°C (94% from 43); (d) camphorsulfonic acid (CSA) (0.6 eq), quinoline (1.2 eq), benzene, reflux (85%); (e) NOCl , MeCN , CH_2Cl_2 , -35°C ; (f) NaBH_3CN , MeOH , MeCN , CH_2Cl_2 , -20°C (64% from 45); (g) H_2 (1500 psi), Ra-Ni (W-2), Et_3N , EtOH , 100°C (72%).

Fig. 14

(a) BnOCH_2CHO (50), AcOH (2 eq), MeOH , 60°C (92%); (b) PhCH_2Br , K_2CO_3 , DMF (92%); (c) LiEt_3H , TMEDA , THF , 0°C (76%); (d) $(\text{COCl})_2$, DMSO , -78°C ; Et_3N , -78 to 0°C (85%); (e) Me_3SiCN , ZnCl_2 , CH_2Cl_2 , 23°C (89%).

Fig. 15

で今まで役に立ってきたアミンの保護基を除去することにし、先ずアセテートを加水分解してから *t*-BuOK と 18-crown-6 で処理したところ求めるアミン (60) が定量的に得られた。オキサゾリジンのために常法である還元的メチル化は出来なかったが、ヨウ化メチルを用いて *N*-メチル体 (61) を得ることが出来た。最終段階のフェノール (61) から *p*-キノンへの選択的酸化は saframycin B 合成の時以上に難航したが、種々の酸化剤を検討した結果、酢酸マンガ (Ⅲ) が 55% の収率で求めるラセミ体の cyanocycline A (3) を与えることを見いだした。合成品 (3) の構造は最終的には X 線解析によって確認した (図 16)。

(a) BCl_3 , CH_2Cl_2 , 0°C ; (b) Ac_2O , Py (71% from 55); (c) Lawesson's reagent, benzene, 80°C (85%); (d) Ra-Ni (W-2), acetone, 23°C (87%); (e) ethylene oxide, MeOH , 60°C (99%); (f) 3N NaOH , MeOH ; (g) $t\text{-BuOK/t-BuOH}$ (3 eq), 18-crown-6 (1 eq), THF, 0°C (100% from 59); (h) MeI , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, MeCN , 60°C (77%); (i) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$, 0.3% $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{MeCN}$, 23°C (55%).

Fig. 16

現在、筆者の研究室では α -グルタミン酸を出発物にした光学活性な naphthyridinomycin (4) 合成が進行中で、種々の面白い結果が得られている。

4. Mitomycin C の全合成¹⁶⁾

Mitomycin C (6) は強力な抗癌活性を有し、現在臨床的に使用されている代表的な化学療法剤の一つである。他の抗癌剤同様毒性が強いため様々な誘導体の合成研究がなされてきたが、6 に勝るものはまだ得られていない。6 は特に酸性および還元条件下で不安定なため、根本的な母核修飾は効率良い全合成法の確立に待たなければならない。諸国の合成有機化学者の長年の努力にもかかわらず、現在のところ岸らと筆者らが合成に成功しているのみである¹⁷⁾。全合成上の最大の問題点は、如何にしてメタノールの脱離による mitosene (62) の生成を防ぐにある。6 の電子吸引性キノン環は窒素の孤立電子対がメタノールの脱離に使われるのを防いでいるが、反応性の高いキノンを合成の初段階から維持するのは至難の技である。岸らは 8 員環キノン (63) の transannular 環化によってこの困難を巧妙に克服している (図 17)。

Fig. 17

最近協和発酵で mitomycin 合成の概念を一変させる重要な事実が発見された。Mitomycin A (5) とその培養液から単離された微量異性体である isomitomycin A (65) および albomitomycin A (66) がいわゆる“マイトマイシン転位”によって平衡関係にあり、さらに 5 が平衡下での主要異性体であるということである¹⁸⁾。一方、5 はアンモニア処理で容易に 6 を与えることが知られている¹⁹⁾。従って isomitomycin A (65) は mitomycin C (6) の等価体であると言える (図 18)。そこで筆者らは 65 の合成に焦点を絞り図 19 のような逆合成的考察を行った。A) キノンの保護および逆アジド-オレフィン環化、B) ピロールに芳香環化するのを防ぐためのカルボニル基の導入、C) さらに C-C 結合生成反応の容易なブテノライドへ変換することによって比較的簡単な 67 にまで合成を単純化することが出来る。早速図 20 に示したようなモデル実験を行ったところ良好な結果が得られたので、本格的に

Fig. 20

カルコン (68) とフラン誘導体 (69) の溶液に低温で SnCl_4 を加えると速やかに付加反応が進行し、シリエノールエーテルの酸性加水分解後求める付加体 (71) がほぼ定量的に得られた。71 の ^1H NMR スペクトルは 2:1 の混合物であることを示唆したが、トルエン中で加熱することにより単一の 4 環性化合物 (72) を生成することから回転異性が存在していることが判かった。72 の側鎖

Fig. 21

Fig. 22

3,4-ジメトキシベンジルエーテルはラクタムをアミン

(a) 73 (1.6 eq), CH₂Cl₂, 40°C, 1 hr (87%); (b) MeI, t-BuOK/t-BuOH, THF (79%); (c) NaBH₄, MeOH; (d) SOCl₂, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, 23°C; (e) DBU, LiBr, DMSO, 80°C (77% for the three steps); (f) O₃, MeOH, -78°C; NaBH₄, 23°C (79%); (g) ClCO₂Ph, Py, NH₃, MeOH, 23°C (80%).

Fig. 23

に還元した後では脱保護不可能であることが判かったので、78の段階でDDQを用いてアルコール(79)にした。このため次段階のDIBALによるラクタム還元がオキサジン(80)で停滞してしまうという不都合を生じたが、メタノール添加後 NaBH₃CN でさらに還元することによって求めるアミン(81)を得ることが出来た。81のベンジル基を接触還元で除去し、低温でフェノールをDDQ酸化したところ期待する

-

キノン(82)が77%の収率で得られた。この場合

-

キノンと

-

キノンの生成比は溶媒の極性および反応温度に依存し、-78度で水-DMSO-アセトン(1:5:40)中で酸化した時が最も良い結果を与えた。ここで最終段階であるアミンの保護基除去のために82をSwern酸化によりアルデヒド(83)に導いた(図24)。

83の逆マイケル反応によるアミンの脱保護は筆者が以前 mitomycin A (5) のアジリジンを脱保護したときに用いた HClO₄-N,N-ジメチルアニリンという温和な条件を試みたが¹⁷⁾, isomitomycin A (65) は5以上に不安定であるため痕跡程度にしか目的とする65が得られなかった。そこでもっと中性に近い条件を模索した結果、エナミンを中間体とすればより温和な条件で脱保護出来るのではないかという結論に達した。早速83を5当量のピロリジンと10当量の酢酸で処理したところ、期待どおりラセミ体の65が70%の収率で得られた。この合

(a) DDQ, H₂O, CH₂Cl₂, 23°C (97%); (b) DIBAL, THF, 23°C; NaBH₃CN, MeOH, THF, 23°C (68%); (c) H₂ (1 atm), EtOH, 23°C (100%); (d) DDQ (1.5 eq), H₂O-DMSO-acetone (1:5:40), -78°C (77%); (e) (COCl₂), DMSO, CH₂Cl₂, -78°C; Et₃N, -78 to 0°C (90%).

Fig. 24

(a) pyrrolidine (5 eq), AcOH (10 eq), CH₂Cl₂, 23°C, 3 hr (70%); (b) Al(OPr-i)₃ (1 eq), MeOH, 23°C, 2 d (91%); (c) NH₃, MeOH, CH₂Cl₂, 23°C (75%).

Fig. 25

成 isomitomycin A (65) のメタノール溶液に1当量の Al(OPr-i)₃ を加えて二日間室温放置したところ91%の収率で mitomycin A (5) を単離することが出来た²¹⁾。5はさらにアンモニアで処理することによって容易に mitomycin C (6) を与えた(図25)。

上述の合成ルートは側鎖の修飾およびアミノ基の保護等に問題点があるのでさらに改良を加えた結果、次のような効率の良いルートを完成することが出来た²²⁾。まず68と69の付加反応で、シリルエノールエーテルの加水分解を防ぐためにピリジンを加えてから後処理して付加体(84)を得た。84をトルエン中で加熱して得られた85をDIBALで部分還元してラクツールにし、さらにアセ

(a) SnCl_4 (0.1 eq), CH_2Cl_2 , -78°C ; Py (95%); (b) toluene, 110°C (86%); (c) DIBAL, THF, -78°C (99%); (d) Ac_2O , Py (100%); (e) RuO_2 , NaIO_4 , EtOAc , H_2O , 23°C (84%); (f) NaBH_4 , MeOH, 23°C (97%); (g) CCl_3CONCO , CH_2Cl_2 , 23°C ; Al_2O_3 (79%).

Fig. 26

テートで保護することによって 86 を高収率で得た。この段階で二重結合を開裂する条件を検討した結果、四酸化ルテニウムによる酸化がアルデヒド(87)を高収率で与えることを見いだした。勿論スルフィドはこの条件下ではスルフィンにまで酸化される。得られたアルデヒド(87)は常法によってカルバメート(88)に変換した(図 26)。

88 を室温でアンモニア処理した後 NaBH_4 還元を行ない求めるアミナル(90)を得た。この反応ではまずアセテートの加アンモニア分解に続いてラクツールの開裂によるエチルスルフィン酸の脱離が起き、生じたケト-アルデヒドにアンモニアが付加して不安定な中間体(89)を生成するものと考えている。90 の水酸基は橋頭位に位置しているにもかかわらず、メタノール中で注意深く弱酸処理することによって求めるメトキシ体(91)を与えた。次いで接触還元による脱ベンジル化後、DDQ によるフェノール酸化で isomitomycin A (65) を得ることが出来た(図 27)。

このようにラセミ体の合成法としてはかなり満足できる成果を上げることが出来たので、次の課題として光学活性体を如何にして効率良く合成するかを目下検討中である。

(a) NH_3 , MeOH, 23°C ; NaBH_4 , MeOH (78%); (b) p-TsOH (PPTS), MeOH, 23°C (60%); (c) H_2 (1 atm), 10% Pd/C, EtOH (100%); (d) DDQ, H_2O -acetone (1:20), -78°C (77%).

Fig. 27

5. おわりに

以上、著者の研究室で一連のキノン系天然物合成の成功例のみを手短に紹介してきたが、本稿が読者諸氏の有機合成概念に多少なりとも寄与することがあれば望外の幸せである。

最後に、大学院生として惜しめない努力をしてくれた、R. Keith Frank, Richard A. Sachleben, Alison A. Laird 博士ならびに李樂平、楊立虎両君、および研究費を提供していただいた米国公衆衛生局(NIH)と Welch 財団に心から感謝します。

(昭和 63 年 2 月 8 日受理)

文 献

- 1) 筆者らの研究も含めたイソキノリン系抗生物質合成の総説が最近報告されている。久保陽徳、斎藤直樹、有合化, 46, 121 (1988)
- 2) T. Fukuyama, R.A. Sachleben, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 4957 (1982)
- 3) T. Arai, K. Takahashi, S. Nakahara, A. Kubo, *Experientia*, 36, 1025 (1980)
- 4) J.M. Frincke, J.D. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 265 (1982)
- 5) T. Arai, A. Kubo, "The Alkaloids", Vol.21, ed. by A. Brossi, Academic Press, New York, 1983, pp.55-100

- 6) A. Kubo, N. Saito, R. Yamauchi, S. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2158 (1987); 栗原らの研究も注目に値する。
H. Kurihara, H. Mishima, M. Arai, *Heterocycles*, **24**, 1549 (1986)
- 7) W.N. Speckamp, H. Hiemstra, *Tetrahedron*, **41**, 4367 (1985)
- 8) U. Schöllkopf, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **16**, 339 (1977)
- 9) MM 2 による概算では 23 は 24 よりも約 3 kcal/mol 安定である。
- 10) T. Fukuyama, L.-P. Li, A.A. Laird, R.K. Frank, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 1587 (1987)
- 11) T. Hayashi, T. Noto, Y. Nawata, H. Okazaki, M. Sawada, K. Ando, *J. Antibiot.*, **35**, 771 (1982)
- 12) M.J. Zmijewski, Jr., M. Goebel, *ibid.*, **35**, 524 (1982)
- 13) D.A. Evans, C.R. Illig, J.C. Saddler, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2478 (1986); 他に Danishefsky らが合成を試みている。
S. Danishefsky, B.T. O'Neill, J.P. Springer, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 4203 (1984)
- 14) T. Fukuyama, A.A. Laird, *ibid.*, **27**, 6173 (1986)
- 15) S.W. Pelletier, J. Nowacki, N.V. Mody, *Synth. Commun.*, **9**, 201 (1979)
- 16) T. Fukuyama, L.-H. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7881 (1987)
- 17a) F. Nakatsubo, T. Fukuyama, A.J. Cocuzza, Y. Kishi, *ibid.*, **99**, 8115 (1977)
b) T. Fukuyama, F. Nakatsubo, A.J. Cocuzza, Y. Kishi, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 4295 (1977)
- 18) M. Kono, Y. Saitoh, K. Shirahata, Y. Arai, S. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 7224 (1987)
- 19) 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. Pidachs, J.E. Lancaster, *ibid.*, **84**, 3185 (1962)
- 20) Y. Oikawa, T. Tanaka, K. Horita, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5393 (1984)
- 21) 詳しい実験条件を知らせていただいた協和発酵の河西政次, 平田正剛博士に感謝します。
- 22) T. Fukuyama, L.-H. Yang, 投稿準備中。

勤務先・住所などの変更についてお願い

住所、勤務先などに移動のあった場合は下記ひな型に従い「はがき」でご連絡下さるようお願い致します。変更通知のない場合は当協会からの諸通知や、会誌などが届きません。会員諸氏のご協力をお願い申し上げます。

会 員 No.	氏 名	
新・勤務先(所在地) ✧ 郵便番号ならびに電話番号	旧	
新・住 所(自宅) ✧ 郵便番号ならびに電話番号	旧	
◎連絡先は○を付けご指定下さい。		

あて先 有機合成化学協会 会員係 106 東京都港区麻布台 2-2-12 三貴ビル
特にお願ひ!!

会社の寮、公営・(集合)住宅等の入居者は名称、棟号、室番号まで住所を明記して下さい。