

エンジン系人工DNA切断分子の 設計・合成および Bergman-Masamune 渡環・芳香環化反応



技術解説

植田 育 男*

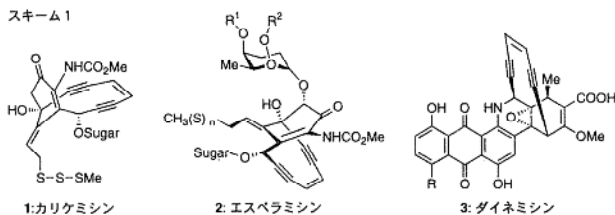
Design, Synthesis, and Bergman-Masamune Cycloaromatization of Artificial Eneidyne DNA Cleaving Molecules

Key Words : Eneidyne, DNA, Cycloaromatization, Antitumor agent

1. はじめに

医薬品研究開発における中心的課題はリード・リード化合物の発明発見とその最適化にある。特に、リード・リード化合物は偶発的に見いだされる例が多く、有機化学者およびメディシナルケミストにとってリード・リード化合物の創製は常に緊急の課題となっている。1980年後半にエンジン結合を骨格単位(コア)とする抗癌抗生物質(1, 2, 3)が相次ぎ発見された(スキーム1)¹⁾

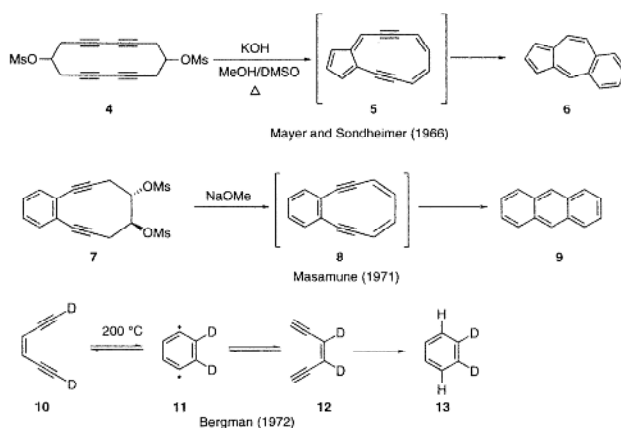
スキーム1



これらエンジン系抗癌抗生物質はコア部分の渡環・芳香環化反応により1, 4-ジデヒドロベンゼンジラジカル

(11) を生成し、これがDNA糖鎖から水素を引き抜きながらDNAに損傷を与え、抗腫瘍活性を示すことが示唆された¹⁾。この1, 4-ジデヒドロベンゼンジラジカルを經由する反応はエンジン系抗癌抗生物質の発見とは全く独立に見いだされていた(スキーム2)。即ち、構造有機化学、特に芳香族性に関する研究の過程で、既に1960年および1970年に Sondheimer²⁾, Masamune³⁾ および Bergman⁴⁾ らによって環状エンジン化合物が芳香族化合物に誘導されると言う興味ある研究成果が報告されていた。これらの反応機構は1972年、Bergmanにより(Z)-3-ヘキセン-1, 5-ジイン(10: エンジン)の渡環・芳香環化反応に関する詳細な検討から、一連の反応が中間に1, 4-ジデヒドロベンゼンジラジカル(11)を形成して進行することが明らかにされた⁴⁾。

スキーム2



*Ikuro UEDA

1939年9月28日生

1964年大阪大学大学院理学研究科
修士課程有機化学専攻修了現在、大阪大学産業科学研究所、
機能分子科学研究部門、合成医薬
品研究分野、教授、理学博士、有
機化学・メディシナルケミストリー

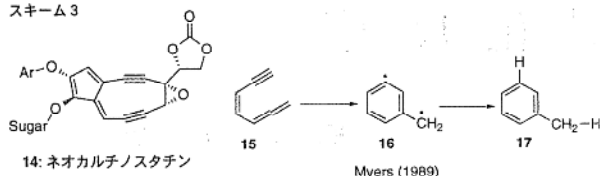
TEL 06-879-8470

FAX 06-879-8474

E-Mail ueda@sanken.osaka-u.
ac.jp

また, Myersは, ネオカルチノスタチン (14)¹⁾の作用が α , 3-ジデヒドロトルエンジラジカル (16)を経て発現されることを示唆した(スキーム3)⁵⁾.

スキーム3

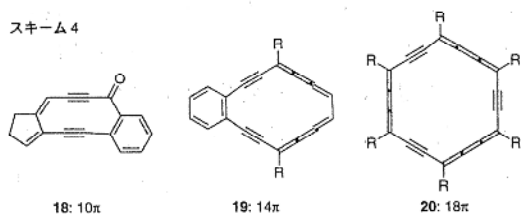


生体の巧妙なからくりの結果から, 全く異なる立場で展開された有機化学と創薬化学の研究が, ジラジカルと言う反応種によって連動され, これら二つの化学が互いに相補って新奇な反応および生物活性物質の創生へと発展している.

2. 大環状共役 π 電子系化合物の合成

このような背景のもとに, 私達は二つの観点から大環状共役 π 電子系化合物に興味をもった. 一つは構造有機化学上で新奇な芳香族化合物を求めること, 他の一つは生物活性物質のリード化合物としての可能性を知ることであった. 先ず, スキーム4に示す 10π , 14π , 18π 系アヌレン誘導体(18^{6a}, 19^{7a}, 20^{7b})が合成された. 18に関しては以下で概要を紹介する. ¹H-NMRスペクトルから, 19および20には強い反磁性環電流の誘起が観察されている.

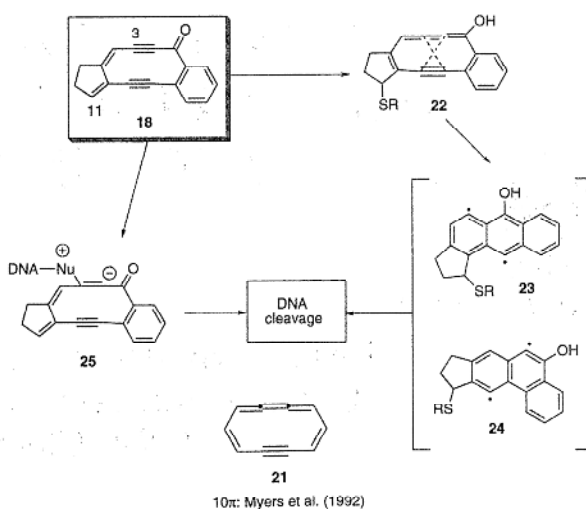
スキーム4



3. 生物活性物質を指向した 10π アヌレン誘導体の合成

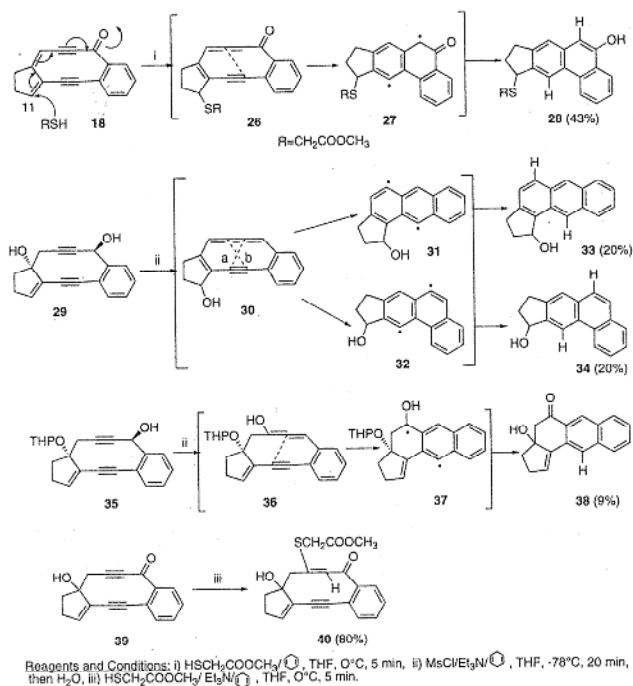
本報では分子設計の背景は述べないが(18)はテトラデヒドロ [10] アヌレンキノメチド骨格を有し, 2つの反応経路でDNAに損傷を誘起することが期待される. 即ち, (18)のエキソメチレン部分(C11)に求核剤の攻撃が起こり, Myersのテトラデヒドロ [10] アヌレン骨格(21)に相当する22が生成され, これが渡環・芳香環化反応によりジラジカル(23および

スキーム5



24)を与えてDNAを切断する反応経路と(18)のC3アセチレン結合に対するMichael型付加を経てDNAに損傷をもたらす反応経路⁸⁾とである. このような予測のもとに誘導体の合成が行われ, (18, 29, 35, 39)について渡環・芳香環化反応を試みた(スキーム6). 反応混合物を精査し, 生成物を単離・精製後, 構造決定を行った. 以下に示す渡環・芳香環化反応の機構は生成物の構造をもとに, これまでに報告された類似の反応との対比から考察されている.

スキーム6



(18)は溶液中では安定存在するが、油分として単離された(18)は不安定で、 -20°C 以下でも徐々に分解して構造不明の極性物質を与えた。渡環・芳香環化反応を検討する際、(39)から *in situ* で(18)を調製して反応した。この場合、エンインアレン結合を生成しながら、9-フェナントール誘導体(28)を与えることが示された。(18)の合成中間体の一つである(29)はトリエチルアミン存在下塩化メシル(MsCl)との反応では中間にMyersの1,6-ジデヒドロ[10]アヌレン(21)⁹と同様の骨格を生成しながら、アントラセン誘導体(33)とフェナントレン誘導体(34)とそれぞれ20%の収率で与えた。(29)の3級アルコールをTHP基で保護された(35)は同様の条件下で低収率で渡環・芳香環化反応生成物(38)を与えた。この反応はエンインアレン中間体(36)から α ,3-ジデヒドロトルエンジラジカル(37)を経由して生成されたものと考えられる。(39)をTHF中 0°C で、トリエチルアミン存在下、MsClと反応すると、(18)を与えるが、塩基存在下に2-メルカプト酢酸メチルとの反応ではMichael型付加反応生成物(40)を80%の高収率で与えた。

これまでに“エンジン系人工DNA切断分子の設計・合成とジラジカル生成”に関しては多くの研究がなされているが、私達の研究においても少し興味のある進展が見られてきている。

4. お わ り に

エンジン系人工DNA切断分子の研究の一端として、主にエンジンやエンインアレン結合を介して起こる反応の多様性について私達の研究例の一部を紹介した。生物学的興味からこの反応を見れば、ジラジカル生成を任意に調整し、さらにDrug Delivery Systemを具備させることにより標的組織への選択的薬物移送を可能とする分子の創製が可能になり、新奇な抗腫瘍剤への発展も期待できる。有機化学的には渡環・芳香環化反応を経て生成されるジラジカ

ルの化学は新奇でかつ異常な反応の発見に結び付く興味ある領域である¹⁰⁾。合成化学上、これらジラジカルを利用して、多環性芳香環化合物の合成が試みられている。また、これらジラジカル生成反応を応用して、複雑な構造をもつ天然物の合成も今後の興味ある研究と思われる。さらに、新奇な機能性分子としてテトララジカルやヘキサラジカルのようなポリラジカルをもつ分子の構築も可能となろう。

文 献

- 1) K. C. Nicolaou et al., "The Eneidyne Antibiotics" in "Modern Acetylene Chemistry" ed. by P. J. Stang, F. Diederich, VCH publisher, 1995, Chap. 7, 203-283.
- 2) F. Sondheimer et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 602-603.
- 3) S. Masamune et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1971, 1516-1517.
- 4) R. G. Bergman et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 660-661 and 1981, 103, 4082-4090.
- 5) A. G. Myers, *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 4493. (b) A. G. Myers et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8057-8059.
- 6) (a) I. Ueda et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3197-2300. (b) I. Ueda et al., *Ibid.*, 1995, 36, 5757-5760.
- 7) (a) I. Ueda et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 1892-1894. (b) I. Ueda et al., *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 119-122.
- 8) K. C. Nicolaou et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, 29, 1064-1068.
- 9) A. G. Myers et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 10986-10987.
- 10) K. K. Wang, *chem. Rev.*, 1996, 96, 207-222.