

抗腫瘍性ラベンダマイシンの合成研究：

デメチルラベンダマイシンメチルエステ

ルの合成

日比野 侑, 岡崎美子, 佐藤浩一, 森田いつ子, 市川正孝

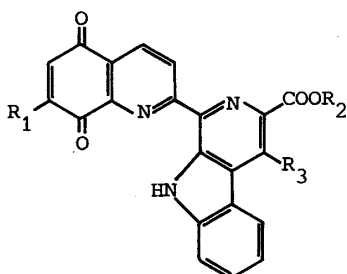
Heterocycles, 20 (10), 1957–1958 (1983)

Synthetic Approach to the Antitumor Antibiotic Lavendamycin:

A Synthesis of Demethyllavendamycin Methyl Ester

Satoshi Hibino, Miko Okazaki, Kohichi Sato,
Itsuko Morita, and Masataka Ichikawa

ABSTRACT Lavendamycin, a new antitumor antibiotic isolated from *Streptomyces lavendulae*, strain C22030, was determined by spectroscopic evidences to have structure 1. This structure was similar to that of antitumor antibiotic streptonigrin. We have attempted to develop a total synthesis and syntheses of its congeners and synthesized demethyllavendamycin methyl ester 2 as follows. Initial study was aimed at the formation of pyridine ring, which was successfully prepared from 8-benzyloxyquinoline-2-aldehyde with tryptophan methyl ester by a non-acidic Pictet-Spengler cyclization followed by aromatization with palladium catalyst. Then benzyloxy was hydrogenated to give 8-hydroxyquinoline, followed by bromination to have the desired dibromo-compound. In many oxidizing agents, we have found that cerium ammonium nitrate was extremely effective for the oxidation of quinoline to bromoquinolinequinone 4. Replacement of bromine with sodium azide gave azidoquinone 3, and reduction of the azide group with sodium hydrosulfite afforded demethyllavendamycin methyl ester 2.

1 : R₁ = NH₂, R₂ = H, R₃ = Me2 : R₁ = NH₂, R₂ = Me, R₃ = H3 : R₁ = N₃, R₂ = Me, R₃ = H4 : R₁ = Br, R₂ = Me, R₃ = H

抄録 ラベンダマイシン(1)は、1981年 *Streptomyces lavendulae* から単離され、各種の機器スペクトルから構造決定された抗生物質である。その構造は、抗腫瘍性のストレプトニグリンに極めて似ており、生合成的にもルーツは同じである。この化合物の全合成および近縁化合物の合

成を目的とし、原料的に簡単に手に入り、比較的容易に合成可能な、また作用的にもかわらないと考えられるデメチルラベンダマイシンメチルエステル(2)の合成を計画した。まず、8-ベンジルオキシキノリン-2-アルデヒドとトリプトファンメチルエステルの **Pictet-Spengler** 反応を利用した環化反応、続いて芳香化を行ない β -カルボリン誘導体に導いた。この基本骨格のパラジウム触媒による脱ベンジル化、2,4,4,6-テトラブロモ-2,5-シクロヘキサジエン-1-オンによるブロム化は高収率であった。つぎの重要なキノリンキノンへの酸化は、硝酸セリウムアンモニウムによって首尾よく *p*-キノン体(4)への酸化が進行した。このブロモキノリンキノン(4)の臭素原子を NaN_3 にて置換し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ にて還元することによりアミノキノリンキノン構造に誘導し、初期の目的であるデメチルラベンダマイシンメチルエステル(2)の合成に成功した。