

## ストレプトニグリンとラベンダマイシン

日比野 侑

## Streptonigrin and Lavendamycin

Satoshi HIBINO

**ABSTRACT** Streptonigrin (1) is produced from cultures of *Streptomyces flocculus*, which is of interest as a potential antitumor antibiotic agent since it exhibits a broad spectrum of inhibition of various bacterias and tumors. During the last twenty five years streptonigrin (1) has been the subject of intensive study regarding its use as an anticancer drug, its cytotoxic mechanism of action, its laboratory synthesis, and its biosynthesis. On the other hand, a new metabolite which is closely related to streptonigrin (1) has recently been isolated from *Streptomyces lavendulae* and has been named lavendamycin (2). The present review contents isolation and structure determination, total synthesis, and biological study including structure activity relation.

## 1. はじめに

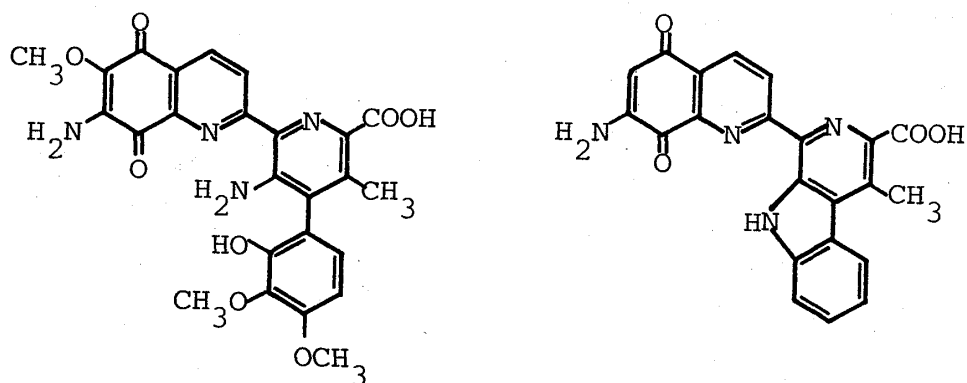
1959年<sup>1)</sup>に単離された抗生物質の streptonigrin (1)は、測定機器の不十分な今から 20 数年前に Woodwardらに<sup>2)</sup>より化学的手段をもとに複雑な構造が決定されたことは驚異的なことである。その後、亀谷らを始め数多くの研究者の標的化合物として頂上を極めようとの努力がなされ<sup>3)</sup>、単離以来20数年を経て、三グループにより相ついで全合成された<sup>4)</sup>。

この特異な構造の生合成経路は、本章では省略するが、Gouldら<sup>5)</sup>により精力的に検討され全容が解明されてきている。

一方、抗菌、抗腫瘍性抗生物質としての効果の面も早くから検討され、試験的に使用されてきた。しかし、重とくな副作用も見のがされてはいない。金属イオンを介してのDNAとの相互作用

の研究や streptonigrin ヒドロキシラジカルが DNA の鎖切断を起すことなどの作用機構の解明と共に、Rao, Lown らを始め多くの研究者により部分構造の合成、簡単な構造修飾とそれらの構造活性相関も研究されてきた。

Scheme 1



1: Streptonigrin

2: Lavendamycin

1981年、streptonigrin (1) の生合成経路の中間体と考えられている  $\beta$ -カルボリン構造を有する lavendamycin (2) が発見され、streptonigrin (1) のファミリーが誕生した。streptonigrin (1) ほどの薬効はないようである。本化合物の全合成は二グループにより行われ、一グループにより elegant なアプローチが報告されている。構造活性相関は今のところ行われてはいない。

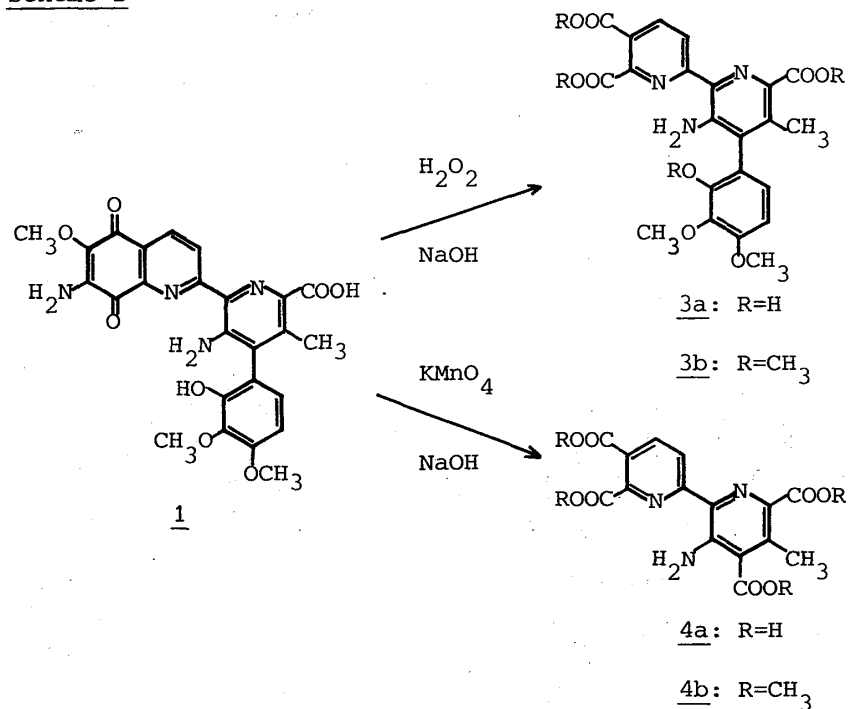
このような内容を中心に1984年末までの論文をまとめてみた。

## 2. 単離と構造

Streptonigrin (1) は、1959年アメリカの Charls-Pfizer 社および Sloan-Kettering 研究所の研究グループ<sup>1)</sup>により *Streptomyces flocculus* から単離されたものである。数年後同一物質がソビエト連邦<sup>6)</sup> (from *Actinomyces albus* var *bruneomycini*) およびフランス<sup>7)</sup> (from *S. rufochromogenes* and *S. echinatus*) で発見され、さらに日本でも単離されている<sup>8)</sup>。この物質は bruneomycin (ソ連) あるいは rufochromomycin (仏) などとも呼ばれている。

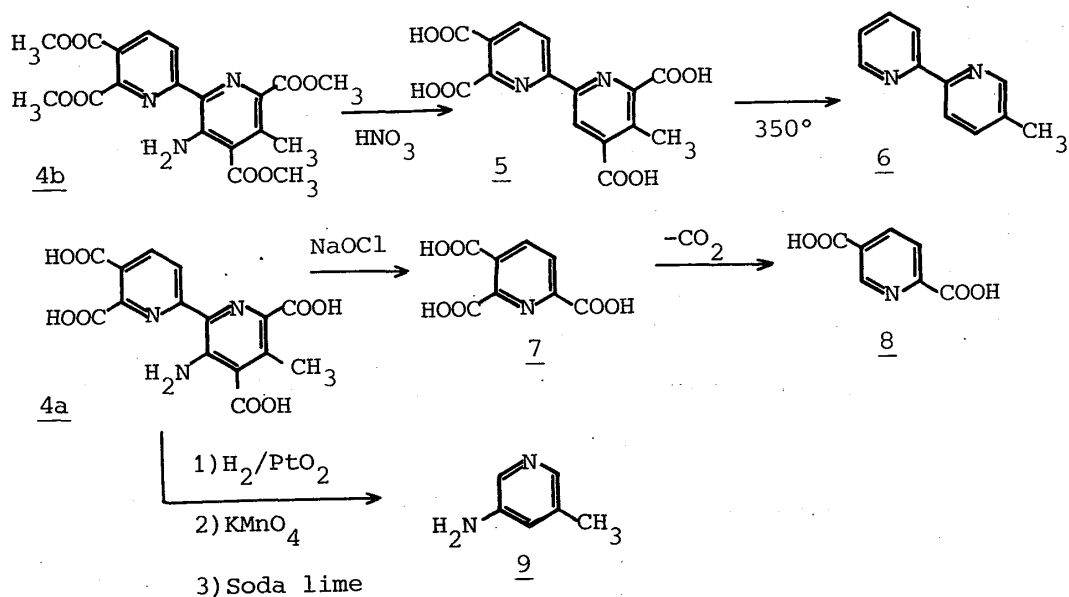
Streptonigrin (1) は 248 nm ( $\epsilon$  38400) および 375~380 nm ( $\epsilon$  17400) に紫外部極大吸収を有する一塩基酸であり、pKa は 6.2~6.4 (ジオキサン:水=1:1) である。その構造は1963年 Woodward ら<sup>2)</sup>により化学的、物理的手段を駆使し解明された。

Scheme 2



Streptonigrin (1)を塩基性条件下で過酸化水素酸化すると streptonigrin acid (3a) が得られ、一方、塩基性条件下での過マンガン酸カリウムによる酸化から streptonigrinic acid (4a) が得られてくることから、A環にキノンあるいはキノンイミン構造、およびD環にジメトキシフェノールの存在を推定した。すでにキノイド構造を有することは各種呈色反応により確認されていることである<sup>1)</sup>。(4a)のメチルエステル(4b)の<sup>1</sup>H-NMRは第一級アミノ基の存在を示し、硝酸処理により脱アミノ化されたピリジンカルボン酸(5)に導かれ、脱炭酸を行うことにより 5-methyl-2, 2'-bipyridyl (6)が得られ、標品との比較により同定された。

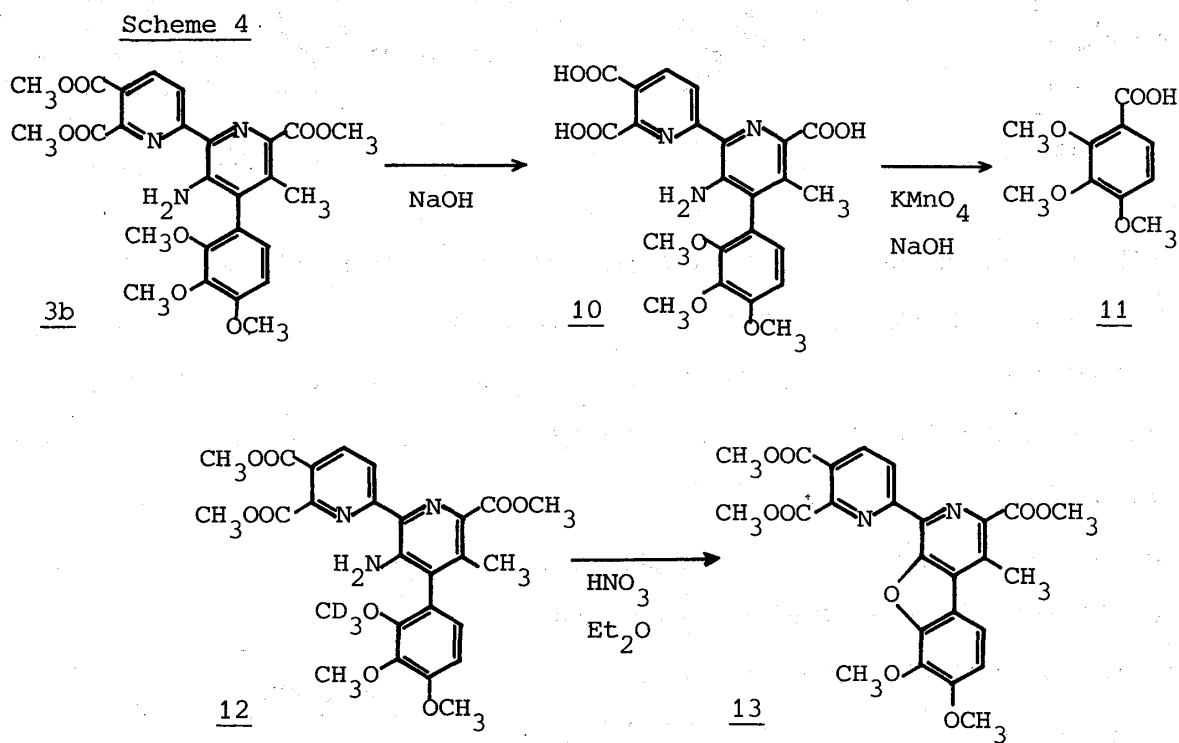
Scheme 3



Streptonigrinic acid (4a) は過塩素酸ナトリウム酸化により 2, 3, 6-pyridine tricarboxylic acid (7) となり, 脱炭酸させることで既知の 2, 5-pyridine dicarboxylic acid (8) に導き同定している。一方 (4a) はまた, 3 行程で 3-amino-5-methylpyridine (9) に導かれることなどから二つの隣接した芳香族水素の存在が明らかとなった。

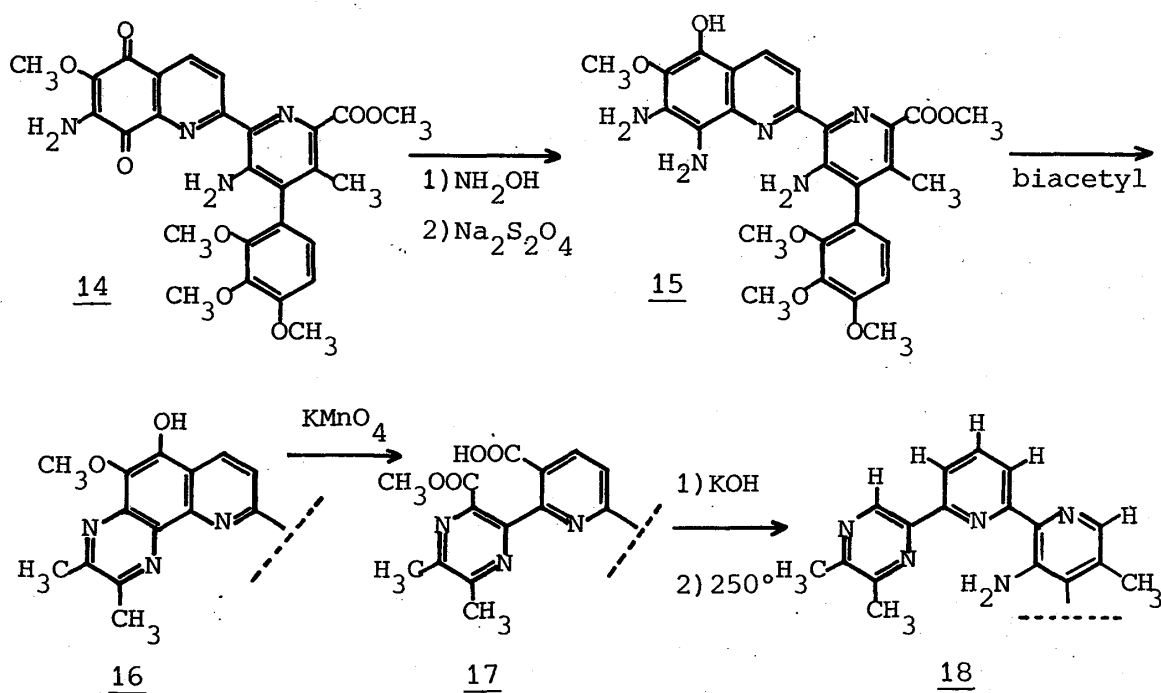
Streptonigrinic acid (3a) をメチル化し (3b) としたのち, エステルだけを加水分解しトリカルボン酸 (10) とし, 熱時塩基性過マンガン酸カリウム酸化することにより 2, 3, 4-trimethoxybenzoic acid (11) に導かれる。

続いて, streptonigrin の D 環のフェノール性水酸基の位置は streptonigrinic acid (3a) から得られる CD<sub>3</sub> エーテル体 (12) を硝酸処理によりベンゾフラン体 (13) に変換することにより決められた。



アミノキノン構造を確認するために, streptonigrin (1) を O-メチルエーテル, さらにメチルエステル (14) とし, これにヒドロキシルアミンを作用させ  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  にて還元し, o-ジアミノ体 (15) に導き, biacetyl との反応によりキノキサリン体 (16) とした。続いて, 過マンガン酸カリウムにより酸化しカルボン酸 (17) に誘導し, エステル加水分解, さらに脱炭酸により (18) とし, (18) の NMR から芳香族水素の帰属がなされ, streptonigrin の構造が解明された。今から 20 数年前の研究であり, 見事である。

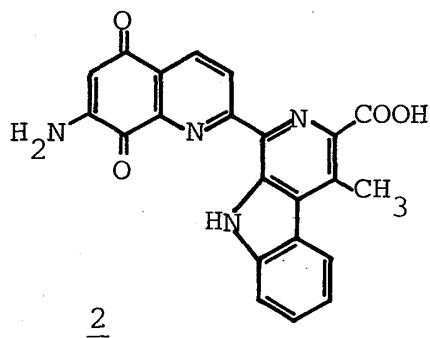
Scheme 5



1975年になり、Lipscombら<sup>9)</sup>によりX線結晶解析が行われ、Woodwardらの提出した構造が、完全に確かめられた。結晶状態においては、ABC環はほぼ平面をとり、D環は他の環の平面に対してほぼ直交していることも明らかとなった。ABC環の平面構造はC環のアミノ基とB環のN原子との間の水素結合に基づいている。しかし溶液中で同じコンホメーションを維持するかどうかは不明である。

1981年に至り、Doyleら<sup>10)</sup>らにより streptonigrin と極めて似た構造を有する代謝産物が streptomyces lavendulae から単離され、lavendamycin と命名された。C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> の組成を有し、融点は300°以上である。紫外部極大吸収は234, 246, 391 nm にあり、<sup>1</sup>Hおよび<sup>13</sup>C-NMRにより(2)の構造と決定された。

Scheme 6



### 3. 合成研究

特異な構造を有することと、抗生物質であると同時に多種の官能基を有する streptonigrin は合成化学者にとって魅力を秘めた標的化合物であった。過去20年にわたってKametani始め多くの研究陣がチャレンジし、様々なアプローチが試みられてきた<sup>3,4)</sup>。すなわち、ABC環のキノリンキノン部分への合成研究が初期の主な目標となり、さ

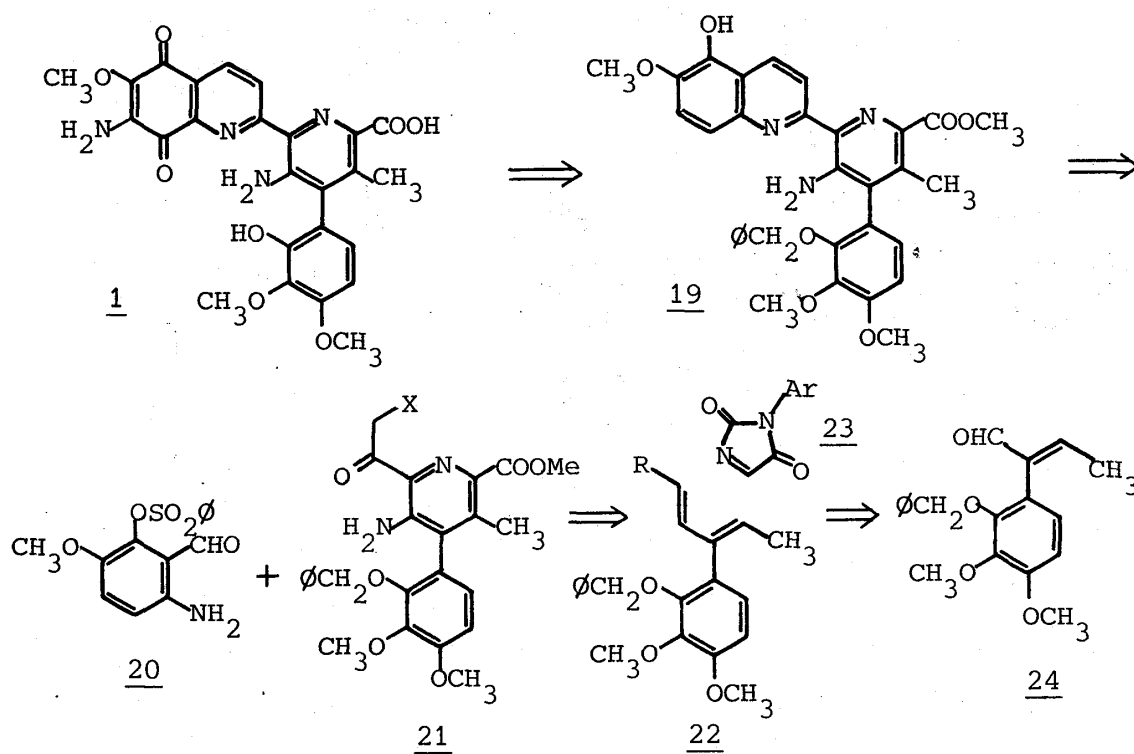
らにはC環のピリジン核上にすべての官能基を整えるための研究が主体であった。勿論、それぞれがアプローチへの成功例ではあったが、それ以上の進展はみられなかった。近年、著者らのグループ<sup>11)</sup>およびKendeら<sup>13)</sup>のグループがそれぞれ独自に全合成に成功し、Bogerら<sup>14)</sup>が形式的全合成を達成した。ここでは、これらの研究について述べる。

一方、近縁の抗生物質であるlavendamycinの合成研究も進展し、Kendeら<sup>15)</sup>の全合成、著者ら<sup>16)</sup>の形式的全合成、Bogerら<sup>17)</sup>のアプローチを紹介する。

### 3.1 Streptonigrin

Weinrebおよび著者らのグループはstreptonigrin(1)の合成に対し、Scheme 7に示すretrosynthetic planをたてた。すなわち、アミノキノン部分を最後に完成すべく、A環部分とAB環を構築しうる条件をそなえ、ほぼ完成されたCD環とのpartに分け、CD環はimino Diels-Alder反応<sup>18)</sup>により合成する計画でスタートした。AB環およびCD環の合成に対してはモデル実験で検討済である<sup>12)</sup>。

Scheme 7

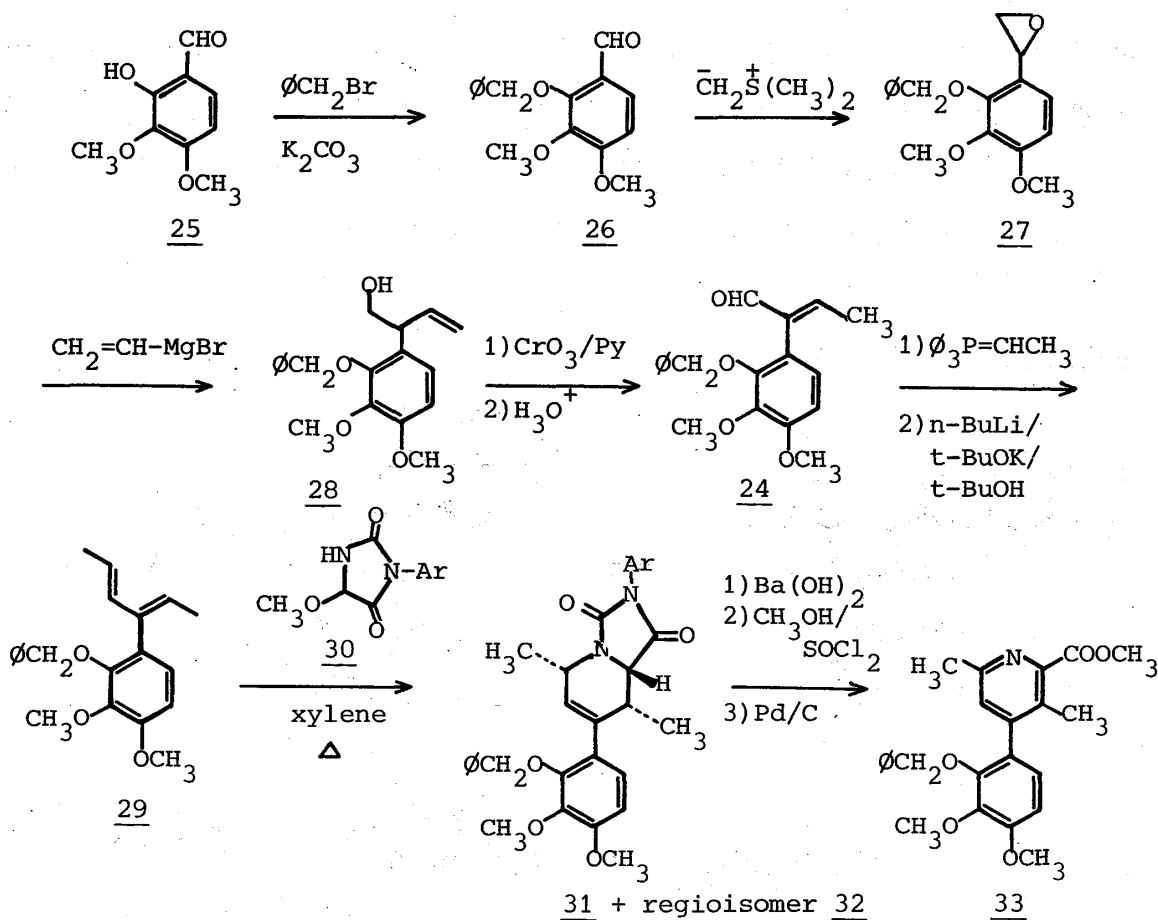


CD環を構築するためのジエン(29)は3,4-dimethoxy-2-hydroxybenzaldehyde(25)を出発原料とし、O-ベンジル化後 dimethylsulfonium methylidによりオキシラン(27)を得、これに vinylmagnesium bromideを反応させることによりホモアリールアルコール(28)に導いた。続いて、CrO<sub>3</sub>-ピリジン酸化し、酸処理することによりジエン前駆体の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒド

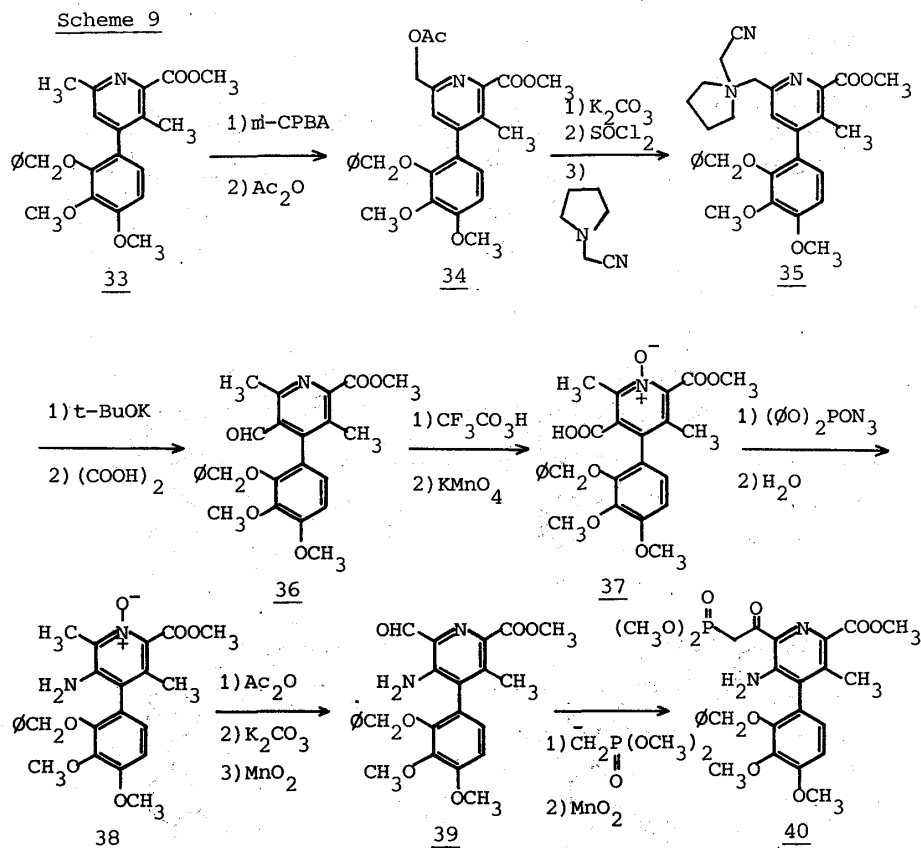
(24) が得られ, Schlosser 改良の Wittig 反応<sup>19)</sup>によりジエン部分(29)を合成した(*trans/cis* = 2.5/1)。

次にジエン(29)とヒダントイン(30)との imino Diels-Alder 反応は付加体(31)とその regioisomer(32)が3:1の割合で得られてきた。両者混合物のまま水酸化バリウムで加水分解し, エステル化後5% Pd-Cにより芳香化し, 少量の分離可能な3-フェニルピリジン体と共に目的の4-フェニルピリジン体(33)が得られ, C D環の構築に成功した。

Scheme 8



続いて, ピリジン核の5位にアミノ基を導入すればC D環のすべての置換様式を満足させることになる。すなわち, ピリジン体(33)を常法によりN-オキシドとし, 無水酢酸中転位を行い, アセテート(34)に導き, 加水分解, クロル化を経てクロリドと cyanomethylpyrrolidine を DM SO中反応させ四級塩(35)に誘導し, [2,3]-シグマトロピー転位により5位にシアノメチルピロリジル基を導入し, 加水分解することによりアルデヒド体(36)が得られる。アルデヒド体(36)はトリフルオロ過酢酸を使用し, 先にN-オキシドとし, 過マンガン酸カリウムによりカルボン酸(37)に変換した。さらに山田ら<sup>20)</sup>の Curtius 転位の変法を利用し, 5位へのアミノ基の導入を完成させた(38)。



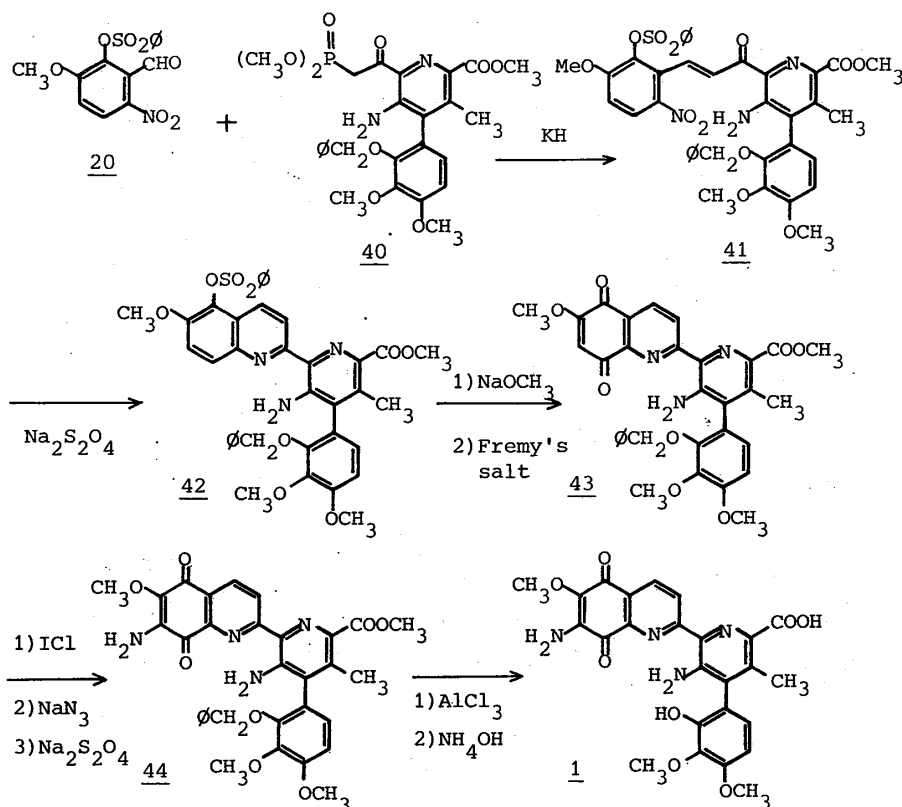
次に、A B環の構築と共に、最終段階のアミノキノン部分へと進行する。ピリジンN-オキシドを転位させ、炭酸カリウムにより加水分解を行ってアルコール体とし、活性二酸化マンガンによる酸化でアルデヒド体(39)が得られた。これに dimethyl (lithiomethyl) phosphonate を反応させ、 $\beta$ -ヒドロキシホスホネートを得、二酸化マンガンによる酸化は見事に進行し、 $\beta$ -ケトホスホネート(40)が得られ、A B環構築の足がかりが達成できた。

ニトリアルデヒド(20)と $\beta$ -ケトホスホネート(40)のWadsworth-Emmons-Horner縮合は、Scheme 7に示すルートを逆にたどっていることになる。この反応もスムーズに進行し、ニトロキラルコン(41)が得られ、ニトロ基の還元と共に環化し、必要なすべての環形成が達成されたことになる。

さて、A環の官能基をすべて整えるために、脱ベンゼンスルホニル後Fremyの塩により酸化しキノン体(43)とし、ヨー化アジド、続いてアジ化ナトリウムによりアジドキノン体に導き、還元することによりアミノキノン部分の最終段階を越えた。最後に、塩化アルミニウムによる脱ベンジル化、エステル加水分解の行程を経て streptonigrin(1)に到達し、最初の全合成に成功した。



Scheme 10



一方、Kendeら<sup>13)</sup>は出発原料を Liaoら<sup>21)</sup>の合成したケトエナミン(45)に求め、C D環の構築と共に Friedlander の変法により全環形成を目ざした。

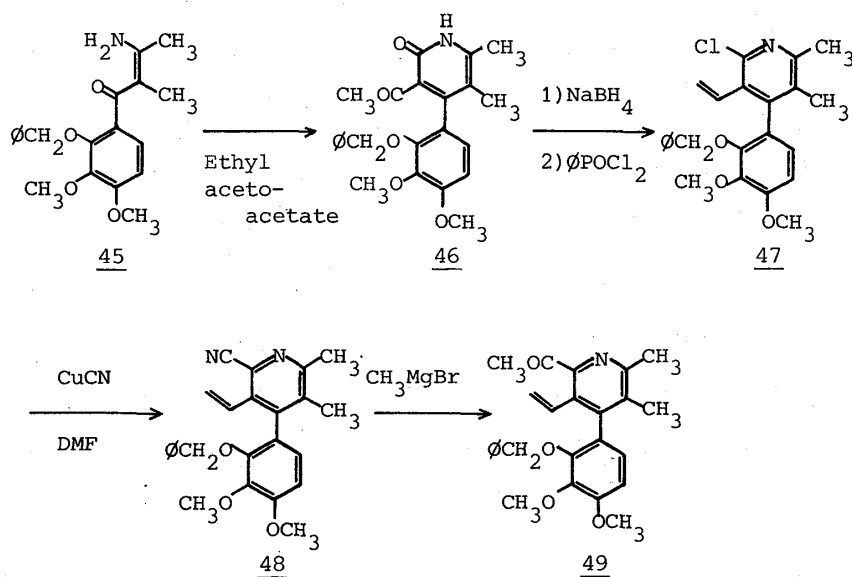
ケトエナミン(45)とアセト酢酸エチルとの縮合反応は高収率でアシルピリドン体(46)を与え、還元後ジクロロフェニルホスフィンオキシドにより脱水と同時にクロル化が進行し、クロロピリジン体(47)に誘導した。さらに、シアン化銅によりシアノピリジン(48)とし、メチルマグネシウムブロミドと反応させアセチルピリジン体(49)に導いている。

B環形成への足がかりを持ったC D環の構築が達成されたのち、Kendeらは Borsche の Friedlander 変法を利用したキノリン骨格の形成へと進行した。すなわち、A環前駆体(51)は 3-hydroxy-2-nitrobenzaldehyde(50)から3行程で合成し、先に合成したアセチルピリジン体との縮合反応によりキノリン体(52)が得られ、A B C D環の形成を遂げた。

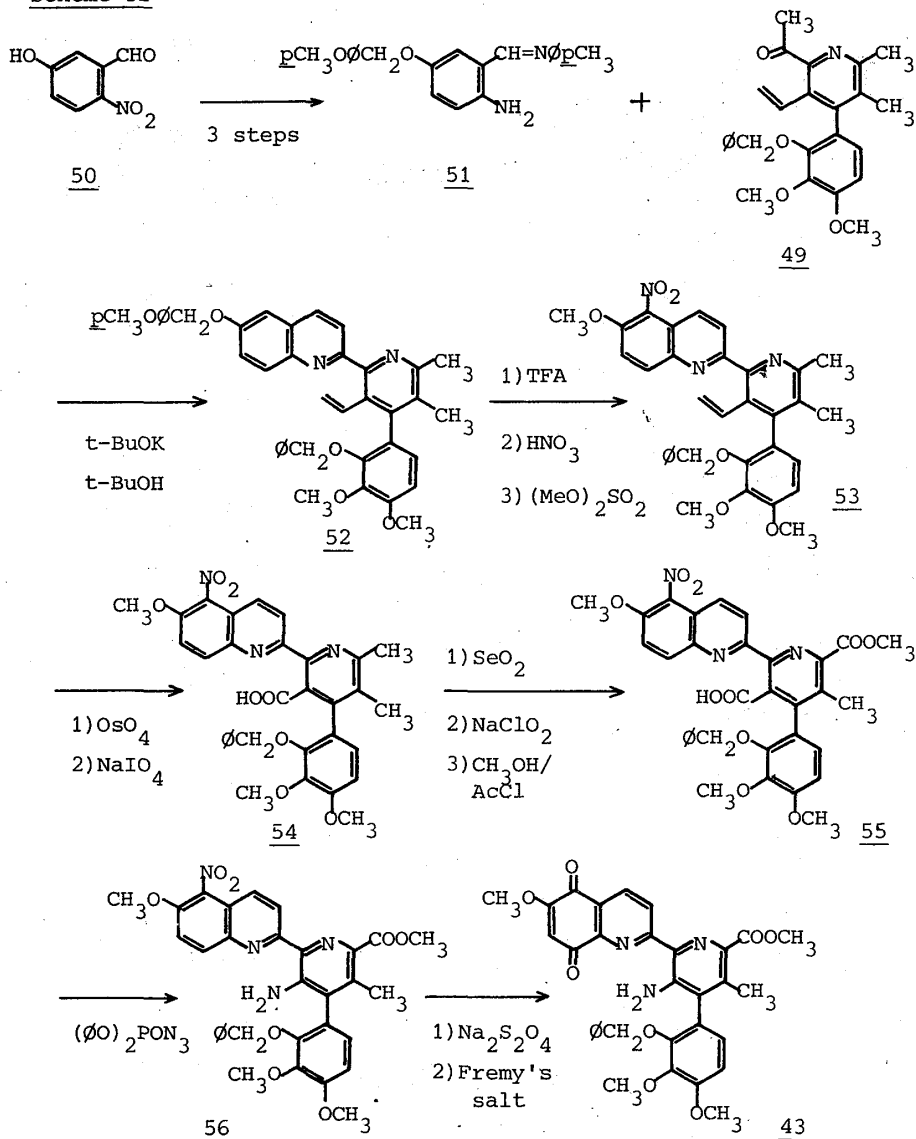
続いて、A環のベンジルエーテルをトリフルオロ酢酸により選択的に開裂し、ニトロ化後ジメチル硫酸によりメチルエーテル(53)に導いた。ピリジン環の5位のビニル基は、オスミウム酸化、さらに過ヨウ素酸酸化を経てカルボン酸(54)に変換された。

ピリジン環の2位のメチル基のカルボン酸への変換は、二酸化セレンにより選択的に2位のメチル基が酸化され、さらに2, 5位のカルボン酸の2位のカルボン酸のみを選択的にエステル化

Scheme 11



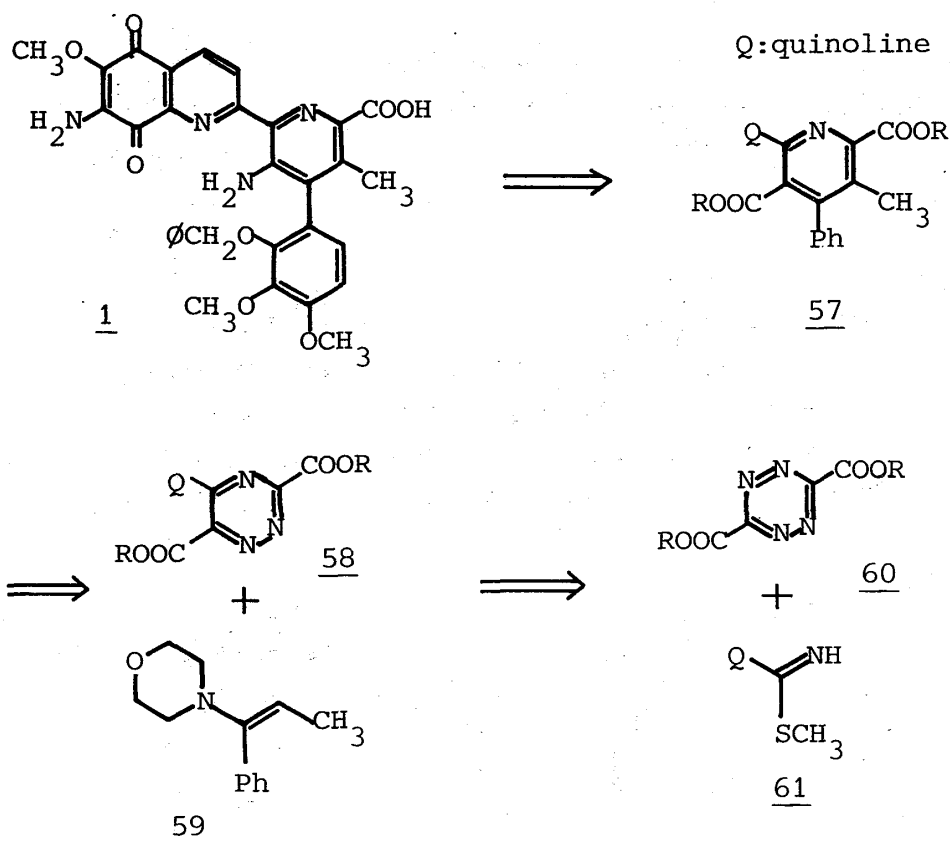
Scheme 12



しジカルボン酸モノエステル体 (55) に誘導した。ピリジン環の 5 位のカルボン酸は前グループ同様 Curtius 転位によりアミノ基に変換した。このようにして得られたニトロ体 (56) は、まずアミノ基に還元し、Fremy の塩により酸化しキノン体 (43) に誘導し、前グループによるものと一致し、ここに Kende らの全合成が完了した。

Boger ら<sup>14)</sup> は Scheme 13 に示した retro synthesis を計画した。Boger らは inverse electron-demand Diels-Alder 反応<sup>14a)</sup> を 2 度巧みに利用している。すなわち、最初には 1, 2, 4, 5-テトラジン (60) と S-メチルチオイミデート (61) との反応により A B C 環の構築の前駆体を得るためと、次には 1, 2, 4-トリアジン (58) とモルホリーノエナミン (59) との Diels-Alder 反応により A B C D 環の合成への利用との二度であるが、ピリジン核合成に新規性を打ち出している。

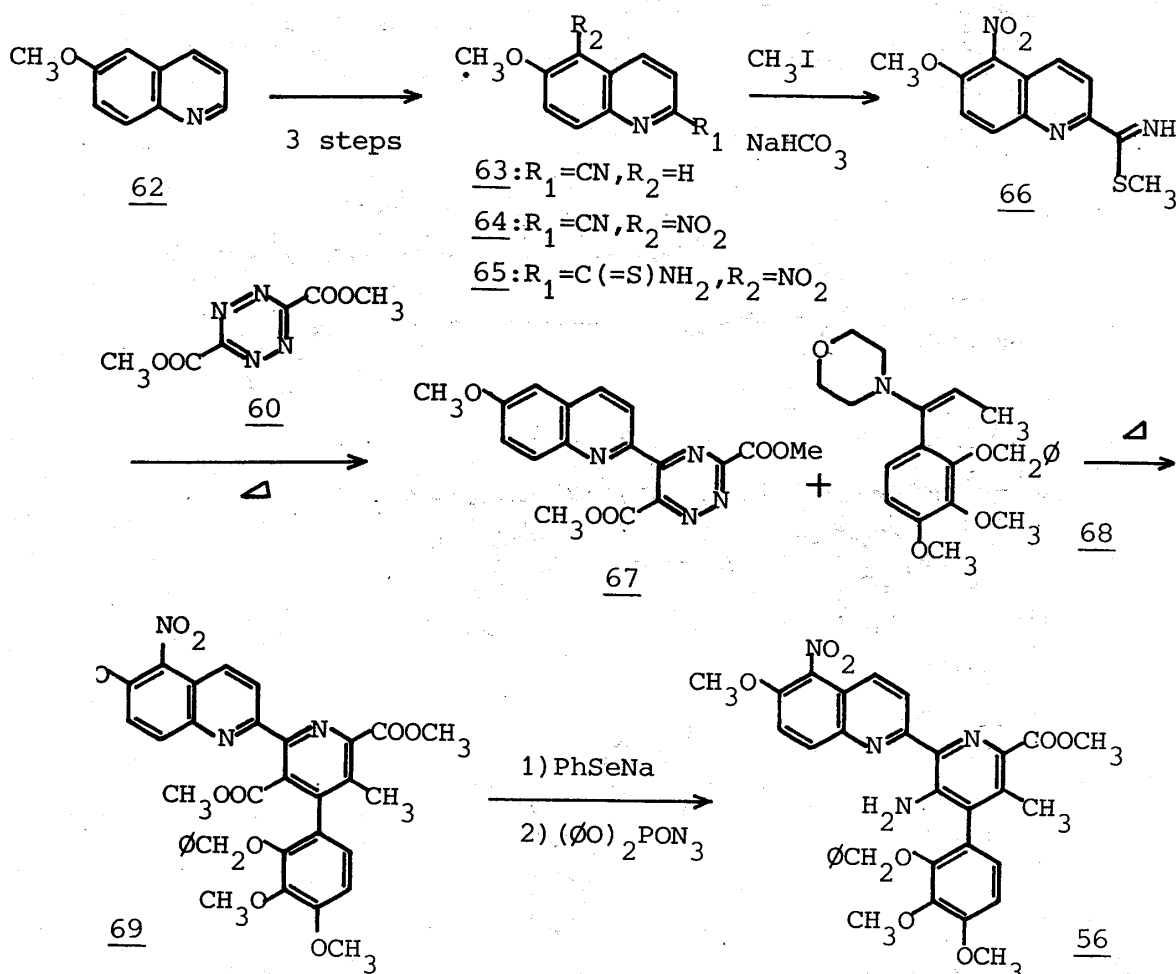
Scheme 13



最初の Diels-Alder 反応に必要な S-メチルチオイミデート (66) は 6-methoxyquinoline (62) を原料とし、Reissert 反応により 2-シアノ体 (63) を得、ニトロ化後、このニトロ体 (64) を硫化水素で処理しチオアミド (65) を経て S-メチルチオイミデート (66) に導いた。一方の 1, 2, 4, 5-tetrazine-3, 6-dicarboxylate (60) は known 化合物であり、S-メチルチオイミデート (66) との Diels-Alder 反応は 72% の収率で 1, 2, 4-トリアジン体 (67) が得られる。こ

れでC環合成に足がかりを有したことになる。1, 2, 4-トリアジン体 (67) はプロピオフェノンのモルホリンエナミン (68) と Diels-Alder 反応を行い, 全合成に必要な置換基を有した A B C D 環の合成を達成したことになる。この際, 逆に環化付加した regioisomer も得られている (4 : 1)。ここに得られた (69) は 3 行程でアミノエステル体に変換され, Kende らの中間体 (56) と一致し, 形式的全合成を完成させた。

Scheme 14



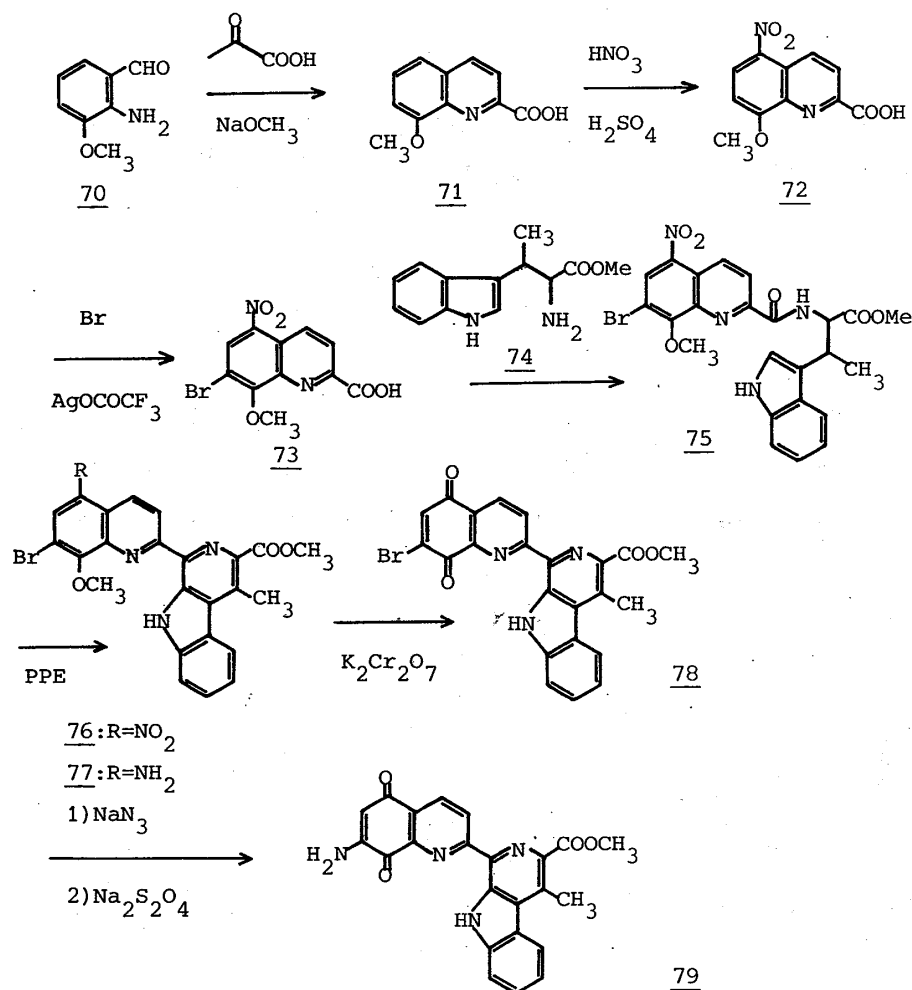
### 3.2 Lavendamycin

Kendeら<sup>15)</sup>は2-amino-3-methoxybenzaldehyde (70) と pyruvic acid との Friedlander 反応により 8-methoxyquinoline-1-carboxylic acid (71) を合成し, 原料とした。このカルボン酸 (71) をニトロ体 (72) とし, さらにトリフルオロ酢酸銀存在下ブrom化し, brom体 (73) に導いた。このカルボン酸 (73) と  $\beta$ -methyltryptophan methyl ester (74) と反応させアミド体 (75) に誘導し, PPE による Bischler-Nepieralski 反応に付し,  $\beta$ -カルボリン体 (76) を 31% の収率で得ている。続いて, ニトロ基を還元し, アミノ基としたのち, ジクロロメタン/5%硫酸の二相系で重クロム酸カリウムによってプロモキノン体 (78) が得られる (50~55%)。この酸化は,

regioselective に進行し, *p*-キノンが得られている。

さらに, アジ化ナトリウムで臭素を置換し, アジドを還元することにより lavendamycin methyl ester (79) に導き, 一方 lavendamycin (2) よりメチルエステル体とすることによって同定し, 全合成を完結させた。

Scheme 15

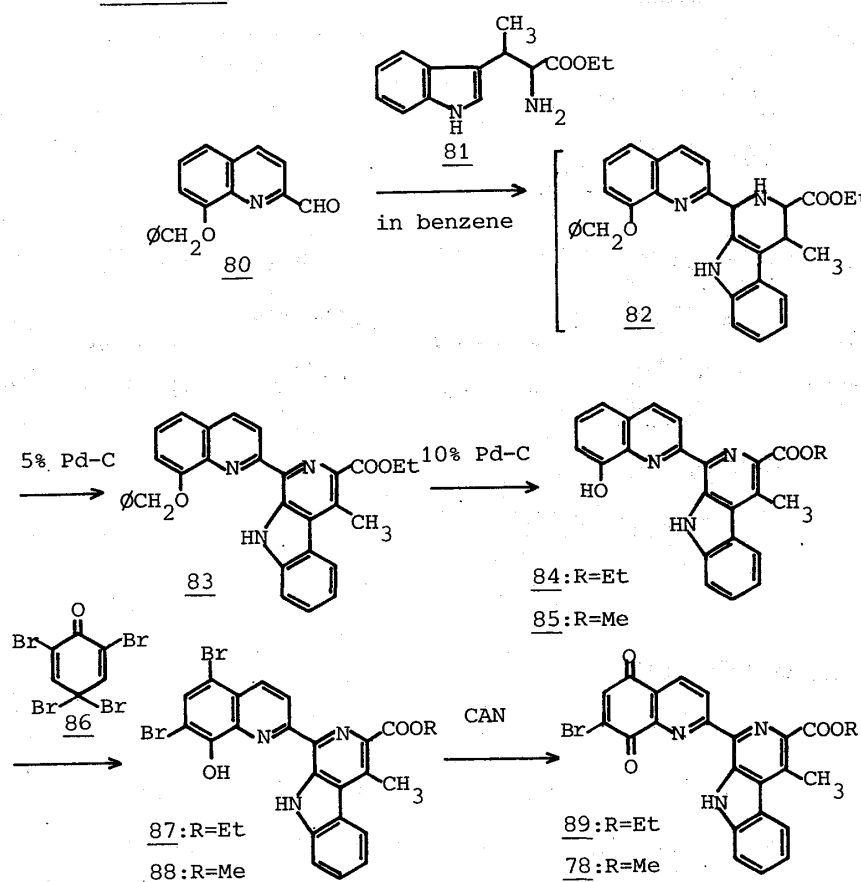


一方, 著者らは<sup>16)</sup> Scheme 16 のように, 8-benzyloxyquinoline-1-aldehyde (80) を出発原料とし, Pictet-Spengler 反応を利用した。また, この原料は 5 行程で 8-hydroxy-2-methylquinoline から誘導した。

アルデヒド (80) と  $\beta$ -methyl tryptophan ethyl ester (81) とにより Schiff 塩基を経由する Pictet-Spengler 反応により環化を行い, テトラヒドロ体 (82) を単離せずに芳香化し,  $\beta$ -カルボリン体 (83) に導いた (75%)。10% Pd-C 存在下還元的にベンジルエーテルを開裂し, フェノール性誘導体 (84) に導いた。このフェノール性の  $\beta$ -カルボリン体 (84) を確認するために, エチルエステルをメチルエステルとし既知のメチルエステル体 (85) と一致し確認した。(84) および (85) の両エステル体を 2, 2, 4, 4-tetrabromocyclohexadien-1-one (86) でジブロム

体 (87) および (88) に誘導し, それぞれ硝酸セリウムアンモニウムにより酸化すると regioselective に反応が進行し, ブロモキノンの両エステル体 (89) および (78) が 30% 程度の収率で得られ, ブロモキノン (78) は, Kende らの合成中間体 (78) と一致し, 形式的全合成を達成した。また (89) も合成中間体として確認されたことになる。

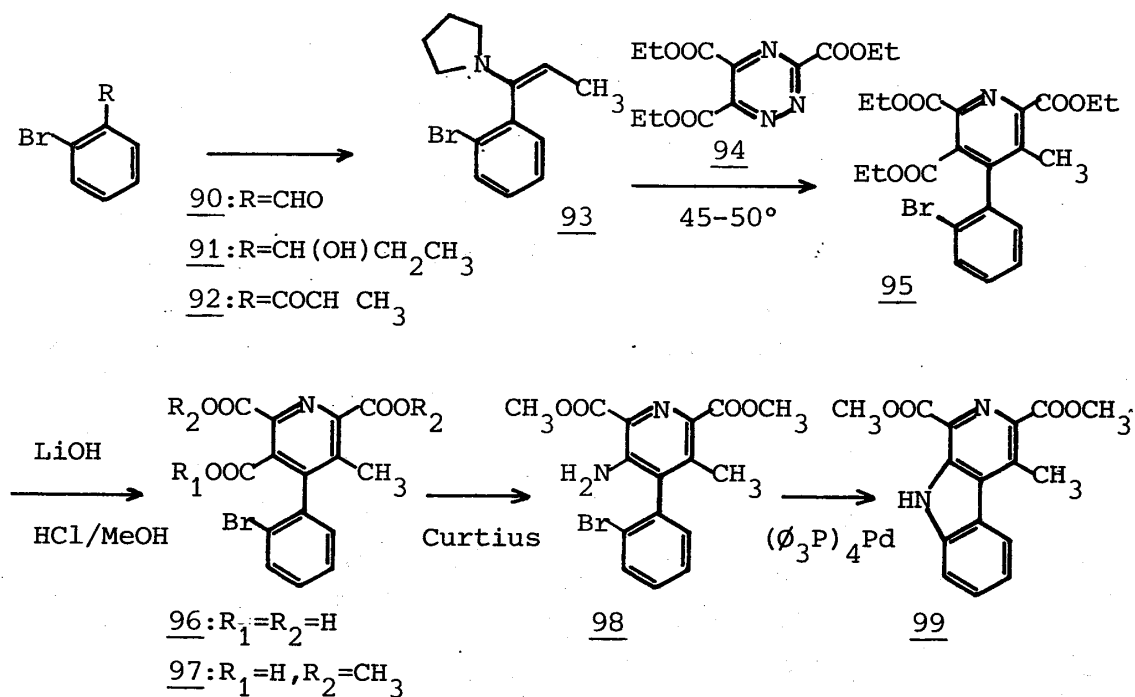
Scheme 16



Boger ら<sup>17)</sup> は streptonigrin の形式的全合成に用いた inverse electron demand Diels-Alder<sup>14)</sup> 反応を利用しピリジン環を形成し, さらに O 価のパラジウムを利用し  $\beta$ -カルボリンへの環化に成功した C D E 環へのアプローチである。

*o*-Bromobenzaldehyde (**90**) から 3 行程で得られる *o*-ブロモプロピオフェノンのピロリジンエナミン (**93**) と トリアジン (**94**) との反応によりピリジン骨核 (**95**) を形成し, エステル加水分解後選択的再エステル化を行い (**97**) に導いた。ピリジン環の 3 位のカルボン酸は Curtius 変法によりアミノ基に変換され, O 価のパラジウムを利用した  $\beta$ -カルボリン (**99**) の合成に成功し, 新しい合成法を確立している。

Scheme 17



#### 4. 生物活性及び構造活性相関

Streptonigrin (1) は化学療法剤として極めて興味のある化合物であり、古くから多くの研究者の研究対象となっている。グラム陽性、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌活性を示す一方、sarcoma 180, carcinoma 755, Lewis lung carcinoma, Walker 256 carcinosarcoma, Ridgway osteogenic sarcoma あるいはある種の lymphoma などの腫瘍に対して有効であるという報告がある<sup>22-25)</sup>。このような前臨床段階において良好な抗腫瘍活性がみられたことから、比較的早くから臨床にも使用されてきた。1969年、慢性の lymphocytic leukemia の治療に対して chlorambucil と streptonigrin (1) の比較がなされ、同等の効果が観察されたが毒性も又重度であったことが報告されている<sup>26)</sup>。

他の化学療法剤との併用例もアメリカでみられ、lymphosarcoma や reticulum cell sarcoma の治療に対して vincristine, predonisone あるいは breomycin などが用いられている<sup>27, 28)</sup>。このような事例は、ヨーロッパでもみられ、初期の malignant melanoma<sup>29)</sup> や non-Hodgkin lymphoma の治療に対しても効果を示したといわれている。しかし、骨髄機能抑制という副作用が本格的な使用に対して大きな障害となっている。

一方、streptonigrin (1) の有効性に対するメカニズムの研究も数多く報告されているが、そ

のほとんどが *in vitro* 実験で DNA との interaction に的がしぼられている。たとえば、生細胞で RNA および DNA 合成を阻害するという報告、*in vitro* で DNA と結合しその  $T_m$  を上昇させ、RNA および DNA polymerase 反応を阻害するという報告がある<sup>31)</sup>。また、DNA と streptonigrin (1) とを水素化ホウ素ナトリウムを含んだ溶液中でインキュベートすると DNA の一本鎖切断が認められ、 $O_2$  を除くと streptonigrin (1) の阻害作用は弱められ、シアンを加えると強められることなどから、NADPH および NADH により還元をうけた streptonigrin (1) と  $O_2$  によってできる過酸化

化物あるいはラジカルとが DNA と反応すると推定されている。このヒドロキシラジカル (100) は *in vivo* および *in vitro* で ESR により検出され、ラジカルスクベンジャーあるいはカタラーゼや、superoxide dismutase によって選択的に抑制されるなどの報告がある<sup>32, 33)</sup>。

Lown らは  $O_2$  の消費を実験的に示すと共に、従来からの redox scheme において、還元された streptonigrin の自動酸化から生成する  $O_2^{\cdot -}$  の還元型が細胞毒性に関与するのではないかと述べてい

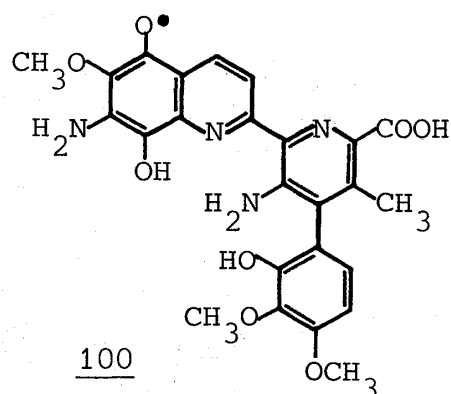
る。また、このような DNA 合成阻害を引き起こす活性な酸素種に興味を注がれているようである。

Streptonigrin (1) と DNA との interaction の研究に併って、必然的に多種の金属イオンとの配位も検討され、 $Cu^{2+}$ 、 $Zn^{2+}$ 、 $Mn^{2+}$ 、 $Cd^{2+}$  および  $Fe^{3+}$  などは顕著に配位がみられるが、 $Ca^{2+}$ 、 $Mg^{2+}$  は配位しないと報告されている。 $Zn^{2+}$  の存在における DNA と streptonigrin (1) との complex は非常に強い結合がみられ、安定であるといわれている (St :  $Zn^{2+}$  : DNA = 1 : 7 : 25)<sup>33)</sup>。streptonigrin (1) と  $Cu^{2+}$  や  $Zn^{2+}$  との 1 : 1 complex は 1 当量のプロトンを放出し、その際の、 $pK_a$  は 2.3 ( $Zn^{2+}$ ) および 3.3 ( $Cu^{2+}$ ) とにそれぞれ低くなっている<sup>33d)</sup>。

Streptonigrin (1) の構造活性相関は、定量的には行われていない。Kremer<sup>34)</sup> らは (1) を、isopropylideneazastreptonigrin (108) および streptonigrin methyl ester (111) に誘導し、抗腫瘍活性を報告している。それによると前者は不活性で、後者は活性が維持されたが *in vivo* で加水分解を受け幾分 streptonigrin (1) に変換されるためと解釈している。

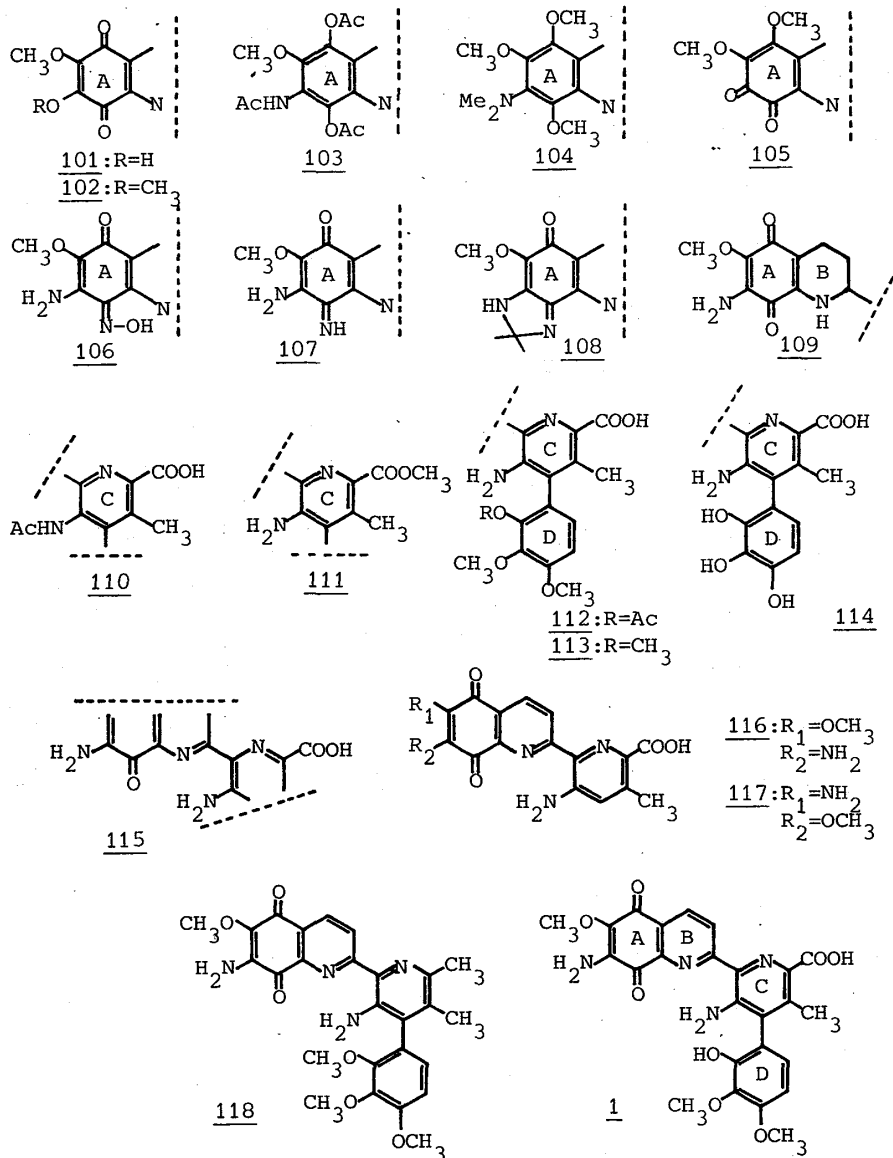
Rao<sup>35)</sup> は比較的系統的に研究し、一つの仮説を提出している。すなわち、まず A 環のアミノキノン部分のアミノ基を水酸基あるいはメトキシ基に変えた (101) および (102) はいずれも不活性であったこと、さらにヒドロキノンへ還元しアセチル化した (103) やメチル化した (104)、あるいは *o*-キノン体 (105) も同様に不活性であったことを確かめている。streptonigrin のモノオキ

Scheme 18





Scheme 19



シム (106) はわずかに活性であるが、キノンモノイミン (107) は streptonigrin (1) と同等であり、さらに Kremer らの合成した isopropylideneazastreptonigrin (108) についても検討し、活性であったが、臨床的には無効であったと報告している。

次に、B環を水素化したテトラヒドロ体 (109) は不活性で、C環のアミノ基をアセチル化した (110) も不活性であったと報告している。また、C環のカルボン酸のエステル体 (111) も検討し、Kremer らの結果と一致したと述べている。最後に、D環のフェノール性水酸基のアセチル体 (112) およびメチルエーテル体 (113) は共に活性を維持したが、D環の脱メチルエーテル体 (114) は不活性であった。これらの結果から、活性を示すための essential なものとして (115) に表わした部分構造を提出するに至ったわけである。

部分構造 (115) は、アミノキノン構造が必要で、しかもイソキノリンの7位にアミノ基がある

ごと、またピリジン環上にアミノ基、カルボン酸も又必須であることを意味し、Raoは<sup>35c)</sup>この自説を証明するために、ピリジンの4位のフェニル基のない化合物(116)、イソキノリンの6位のメトキシ基と7位のアミノ基が入れ変わった化合物(117)を合成し、*Bacillus subtilis* に対する抗菌テストを行ったところ、前者は streptonigrin(1)の2倍の活性があり、後者は同等であったと述べ、抗菌性に関しては、仮説が立証されたことになるが、抗腫瘍性に対しては結果がまだ報告されていないので不明である。

一方、Kendeら<sup>13a)</sup>の合成した(118)はKB cell に対して不活性であったこともこのRaoの仮説を支持するものではあるが、結論を導き出すには不十分である。

近縁の lavendamycin(2)については streptonigrin(1)に比し、その効力は低いという報告があるが<sup>10b)</sup>、構造活性相関などは今のところ行われていない。

## 5. おわりに

本稿では、streptonigrinと lavendamycinというタイトルとしたが、後者は歴史が浅く、前者が中心となった。内容については、単離と構造、全合成研究、生物活性及び構造活性相関について述べたが、過去25年にわたって研究されてきた業績をすべて網羅するには不十分であった。割愛したが、streptonigrinの生合成中間体が lavendamycinタイプのトリプトファン由来の $\beta$ -カルボリンであるという見事な生合成研究があり、数多くの合成アプローチも時代の流れがにじみでている。

著者がこの天然物を知ったのは、もう15年以上も前のことで、当時亀谷研(東北大・薬)でもこの合成研究に何人かの院生・研究生が携わり、その前約10年にわたって計10報の合成研究を報告しているが全合成の夢は果たせなかった。その後、恩師の計らいで留学する機会を得、streptonigrinに関与できたことは、幸いであったと共に、Weinreb教授(現ペンシルバニア州立大)に感謝する次第である。

臨床に利用されているインドールキノンの mitomycinとは絶えず比較されてきたが、今後、streptonigrinは臨床に利用されることはまれであろう。しかし、研究対象としては今後も続くであろうし、医薬品創製に対しても貴重な情報を提供してくれるであろう。

一方、lavendamycinも合成的には終わったが、構造活性相関と共に作用面にも迫りたいと考えている。

終りにのぞみ、lavendamycinの合成に際し、本学薬学部、市川、佐藤両教授はじめ有機系の諸氏のご協力に深謝する次第である。

## 文 献

- 1) K.V. Rao, and W.P. Cullen, *Antibiot. Annu.*, 950 (1959–1960).
- 2) K.V. Rao, and R.B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2532 (1963).
- 3) S. Hibino, *Heterocycles*, **6**, 1485 (1977).
- 4) S.J. Gould, and S.M. Weinreb, *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, **41**, 77 (1982).
- 5) (a) S.J. Gould, and C.C. Chang, *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 1624 (1978). (b) *idem. ibid.*, **102**, 1702 (1980). (c) S.J. Gould, C.C. Chang, D.S. Darling, J.D. Roberts, and M. Squillacote, *ibid.*, **102**, 1707 (1980).
- 6) (a) E.S. Kudrina, O.L. Olkhovatova, L.I. Muravéva, and G.F. Gauze, *Antibiotiki*, **11**, 400 (1966). (b) M.G. Kovsharova, E.B. Kuglyak, and V.V. Proshlyakova, *Antibiotiki*, **13**, 99 (1968).
- 7) Brit. Pat. 872, 261, July 5, 1961; *Chem. Abstr.*, **55**, p.25158a (1961).
- 8) M. Nishio, A. Kuroda, M. Suzuki, K. Ishimaru, S. Nakamura, and R. Nomi, *J. Antibiotics*, **36**, 761 (1983).
- 9) Y.-Y. Chiu, and W.N. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 2525 (1975).
- 10) (a) T.W. Doyle, D.M. Balitz, R.E. Brulich, D.E. Nettleton, S.J. Gould, C.-H. Tan, and A.E. Moews, *Tetrahedron Lett.*, 4595 (1981). (b) D.M. Balitz, J.A. Bush, T.W. Doyle, F.A. O'Herron, and D.E. Nettleton, *J. Antibiotics*, **35**, 259 (1982).
- 11) (a) F.Z. Basha, S. Hibino, D. Kim, W.E. Pye, T.-T. Wu, and S.M. Weinreb, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3962 (1980). (b) S.M. Weinreb, F.Z. Basha, S. Hibino, N.A. Khatri, D. Kim, W.E. Pye, and T.-T. Wu, *ibid.*, **104**, 536 (1982).
- 12) (a) S. Hibino, and S.M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **42**, 232 (1977). (b) D. Kim, and S.M. Weinreb, *ibid.*, **43**, 121 (1978). (c) *idem. ibid.*, **43**, 125 (1978).
- 13) (a) A.S. Kende, and P.C. Naegely, *Tetrahedron Lett.*, 4775 (1978). (b) A.S. Kende, D.P. Lorah, and R.J. Boatman, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1271 (1981).
- 14) (a) D.L. Boger, and J.S. Pannek, *J. Org. Chem.*, **47**, 3763 (1982). (b) *idem. ibid.*, **48**, 612 (1983).
- 15) A.S. Kende, and F.H. Ebetino, *Tetrahedron Lett.*, 923 (1984).
- 16) (a) S. Hibino, M. Okazaki, K. Sato, I. Morita, and M. Ichikawa, *Heterocycles*, **20**, 1957 (1983). (b) S. Hibino, M. Okazaki, M. Ichikawa, K. Sato, and T. Ishizu, *ibid.*, **23**, 261 (1985).
- 17) D.L. Boger, and J.S. Panek, *Tetrahedron Lett.*, 3175 (1984).
- 18) S.M. Weinreb, and J.I. Levin, *Heterocycles*, **12**, 949 (1979).
- 19) M. Schlosser, and K.F. Christman, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **708**, 1 (1967).

- 20) T. Shioiri, K. Ninomiya, and S. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 6203 (1972).
- 21) T.K. Liao, P.J. White, C.C. Cheng, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1283 (1976).
- 22) J.J. Olson, L.A. Caldrella, A.R. Reith, R.S. Thie, and I. Toplin, *Antibiot. Chemother. (Basel)*, **11**, 158 (1961).
- 23) H. Reilly, K. Sugiura, *Antibiot. Chemother. (Basel)*, **11**, 174 (1961).
- 24) M.M. Cohen, M.W. Shaw, and A.P. Craig, *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, **50**, 16 (1963).
- 25) K.V. Rao, *Cancer Chemother. Rep.*, **4**, 11 (1974).
- 26) (a) D.T. Kuang, R.M. Whittington, H.H. Spencer, and M.E. Patno, *Cancer*, **23**, 597 (1969).  
(b) *idem. ibid.*, **23**, 1280 (1969).
- 27) N.I. Nissen, T.F. Pajak, O. Glidewell, H. Blom, M. Flaherty, D. Hayes, O.R. McIntyre, and J.F. Holland, *Cancer Treatment Report*, **61**, 1097 (1977).
- 28) R.J. Forcier, O.R. McIntyre, N.I. Nissen, T.F. Pajak, O. Glidewell, and J.F. Holland, *Med. and Pediatr. Oncol.*, **4**, 351 (1978).
- 29) P. Banzet, C. Jaquillat, J. Civatte, A. Puissant, J. Marel, C. Chastang, L. Israel, S. Belaich, J.C. Jourdan, M. Weil, and G. Auclerc, *Cancer*, **41**, 1240 (1978).
- 30) M. Gout-Lemerie, C. Rodary, and D. Sarrazin, *Arch. Fr. Pediatr.*, **33**, 527 (1976).
- 31) (a) N.S. Mizuno, *Biochim. Biophys. Acta*, **108**, 395 (1965). (b) N.S. Mizuno, and D.P. Gilboe, *Biochim. Biophys. Acta*, **224**, 319 (1970).
- 32) (a) H.L. White, and J.R. White, *Mol. Pharmacol.*, **4**, 549 (1968). (b) K. Ishizu, H. Dearman, M.T. Huang, and J.R. White, *Biochim. Biophys. Acta*, **165**, 283 (1968). (c) J.R. White, H.H. Dearman, *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, **54**, 887 (1965). (d) J.W. Lown, S.-K. Sim, and H.-H. Chen, *Can. J. Biochem.*, **56**, 1042 (1978). (e) N.R. Bachur, S.L. Gordon, M.V. Gee, and H. Kon, *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*, **76**, 954 (1979).
- 33) (a) K.V. Rao, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 853 (1979). (b) R. Cone, S.K. Hassan, J.W. Lown, A.R. Morgan, *Can. J. Biochem.*, **54**, 219 (1976). (c) J.R. White, *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **77**, 387 (1977). (d) J. Hajdu, and E.C. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 232 (1981). (e) J.W. Lown, S.-K. Kim, *Can. J. Biochem.*, **54**, 446 (1976).
- 34) (a) W.B. Kremer, and J. Laszlo, *Cancer Chemother. Rep.*, **51**, 19 (1967). (b) *idem.*, *Biochem. Pharmacol.*, **15**, 1111 (1966).
- 35) (a) K.V. Rao, *Cancer Chemother. Rep. part 4*, **4**, 11 (1974). (b) *idem.*, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 725 (1975). (c) *idem. ibid.*, **14**, 653 (1977).