

ラベンダマイシン類縁体の突然変異性と *in vitro* 酸化的代謝実験について

日比野 俐, 岡崎 美子, 市川 正孝*
佐藤浩一, 元島 愛一郎, 植木 寛

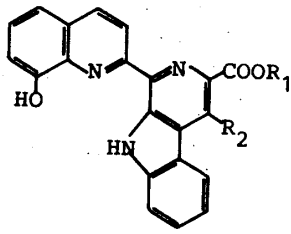
Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 34(3) 1376~1379 (1986)

In vitro Oxidation of the 8-Hydroxyquinoline Moiety with Metabolic Activation System to a Mutagenic Quinoloquinone Compound of Lavendamycin Analogs

Satoshi HIBINO, Miko OKAZAKI, Masataka ICHIKAWA*,
Kohichi SATO, Aiichiro MOTOSHIMA, and Hiroshi UEKI

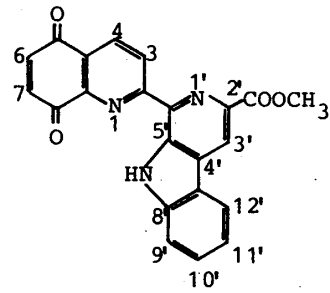
ABSTRACT Intermediary products in the synthesis of lavendamycin were tested for mutagenic activities in *Salmonella typhimurium* TA 98 and TA 100 with and without a metabolic activation system. Lavendamycin analogs having a methyl group at the 3' position showed a significant mutagenicity to TA 100 after the metabolic activation using S9 mix prepared from rat liver homogenate. Oxidative products of the 8-hydroxyquinoline derivatives were mutagenic without the metabolic activation. Of these oxidative products, desamino-desmethyllavendamycin methyl ester was identified as a metabolic product obtained by the incubation of the 8-hydroxyquinoline derivative with mouse liver homogenate.

抄録 抗腫瘍、抗菌性抗生物質ラベンダマイシンの合成研究過程で得られた中間体 (I) などの突然変異性を検討したところ、TA98に対しては殆んど突然変異性を示さず、TA100に対して、特に S9-mix によって処理した代謝活性体が突然変異性を示した。フェノール性化合物 (Ia) は S9 存在下サルモネラ菌に対する強い毒性 (0.5 μ g/plate) が認められた。ところが、Ib のようにメチル基が存在するときには、毒性が軽減され、突然変異性が発現するようになった。そこで、毒性発現を起すフェノール性化合物 (Ia) の代謝物の検索のため、Ia をマウス肝ホモジネートで処理したところ、代謝活性体と思われる化合物を単離することに成功し、各種機器データより、キノン型に酸化された II であることが判明した。



I a: $R_1 = \text{CH}_3, R_2 = \text{H}$

I b: $R_1 = \text{C}_2\text{H}_5, R_2 = \text{CH}_3$



II

* Department of Hospital pharmacy, Nagasaki University Hospital, School of Medicine. 長崎大学医学部附属病院薬剤部