

3,3' -(フェニルホスホリル) ビス(1,3-チアゾ  
リジン-2-チオン)を用いるストレプトニグリン  
2-アミド誘導体の合成

宮坂 忠与, 日比野 俐, 井上 義雄\*,  
中村 昭四郎\*

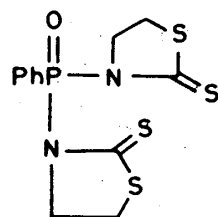
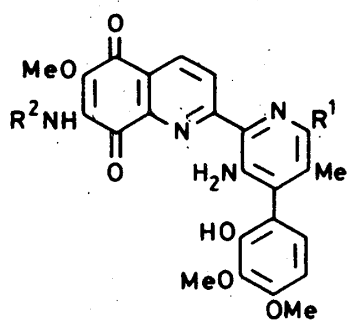
*Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions. I, 479-482(1986).*

Synthesis of Novel Streptonigrin 2-Amide Derivatives with  
3,3' -(Phenylphosphoryl)bis(1,3-thiazolidine-2-thione)

Tadayo MIYASAKA, Satoshi HIBINO, Yoshio INOUE\*, and Shoshiroh NAKAMURA\*

**ABSTRACT:** Novel streptonigrin 2-amide derivatives have been efficiently synthesized without protection by using 3,3' -(phenylphosphoryl)bis(1,3-thiazolidine-2-thione) (PPBTT) as a chemoselective condensing agent.

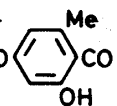
抄録 抗菌および制癌作用を示す streptonigrin(1) の作用機構は DNA と結合して DNA 鎖切断を起し, DNA および RNA 合成を阻止すると考えられている。streptonigrin(1) の methyl ester については臨床試験が行なわれ白血病や悪性リンパ腫に効果が認められたことが報告されている。しかし, その他の誘導体に関してはわずかにアミド誘導体(3)が微生物を用いて酵素的に合成されているにすぎない。そこで streptonigrin(1) のプロドラッグの合成ならびに静電的又はインターカレーションによって DNA に結合する binding unit を streptonigrin の 2 位のカルボン酸へ導入するため, アミノ基やフェノール性水酸基を保護しない one step 合成法について検討した。そこでまず, 酸クロライドを用いる Schotten-Baumann 法(Method C)と PPBTT(4) の反応において Et<sub>3</sub>N を 2 当量以上用いると活性アミド(7) が高収率で得られることを見出した。そこで(7)を用いて (Method D-E) 各種 2-アミド誘導体(6)を容易に合成することが出来た。



(4) PPBTT

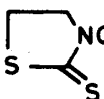
Streptonigrin (1)  $R^1 = \text{CO}_2\text{H}$ ,  $R^2 = \text{H}$

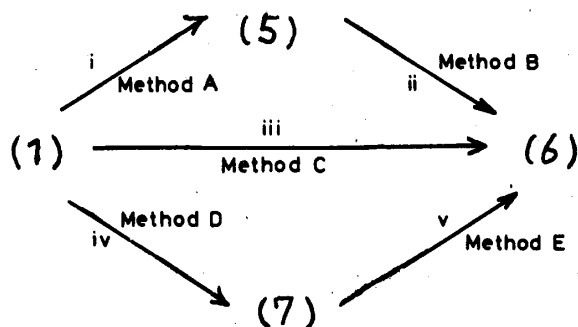
(2)  $R^1 = \text{CO}_2\text{Me}$ ,  $R^2 = \text{H}$

(3)  $R^1 = \text{CO}_2\text{H}$ ,  $R^2 = \text{HO}$  

(5)  $R^1 = \text{COCl}$ ,  $R^2 = \text{H}$

(6)  $R^1 = \text{CONHR}$ ,  $R^2 = \text{H}$

(7)  $R^1 = \text{NCO}$ ,  $R^2 = \text{H}$  



**Scheme 1. Reagents:** i,  $\text{SOCl}_2$ , DMF, reflux; ii,  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{THF-O}_2$ ; iii, PPBTT (4),  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN, reflux; iv, PPBTT (4),  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN, reflux; v,  $\text{RNH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

\* Institute of Pharmaceutical Science, Hiroshima University School of Medicine,  
広島大学医学部総合薬学科