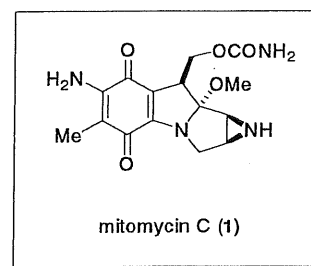


論文の内容の要旨

論文題目 マイトマイシン C の合成研究
氏 名 神戸 美香

【序】

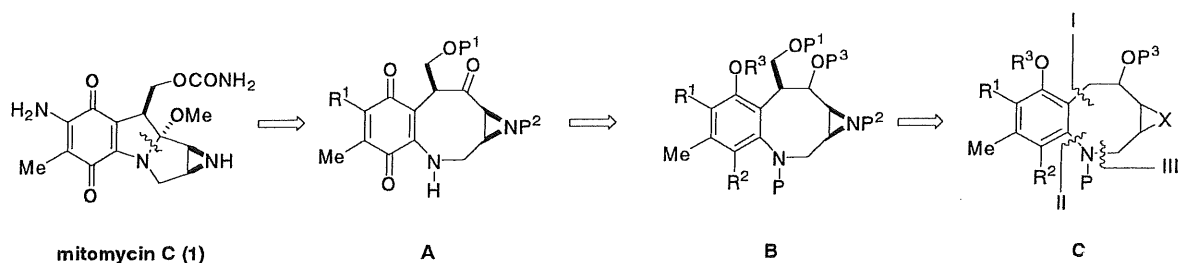
マイトマイシン C (1) は 1958 年、協和発酵工業 (株) の若木らのグループにより *Streptomyce caespitosus* の培養液から見出された優れた抗腫瘍性抗生物質である¹⁾。1 は、DNA アルキル化剤として知られ、がん治療上の重要な医薬品の一つである。また 1 は、ピロロ [1,2a] インドール骨格を母骨格とし、低分子ながらもその中に、キノン、アジリジン、ヘミアミナール、カルバモイル基等を含む高度に官能基化された複雑な構造を有する。そのため多くの有機合成化学者の興味を引き付け、現在までに幅広い合成研究がなされてきた。しかし、その全合成の報告は、岸ら²⁾ のグループ、及び当研究室³⁾ におけるラセミ体合成のみであり、その不斉全合成は未だに達成されていない。そこで筆者は、効率的なマイトマイシン C (1) の不斉全合成を目的として本研究に着手した。



【合成計画】

マイトマイシン C (1) の逆合成解析を Scheme 1 に示す。1 の構造に特徴的なキノン、アジリジン、ヘミアミナール、カルバモイル基等の官能基導入は、合成の後半に行うこととした。ヘミアミナール部分は、岸らの全合成²⁾と同様、8員環化合物 A の渡環反応により得る合成戦略をとることとし、ベンゾアゾシン B を重要中間体として設定した。そこで、比較的合成が困難な中員環を有する B をその後の変換に必要な官能基を備え、かつ光学活性体として合成することが、本研究における一つの大きな課題となった。

Scheme 1



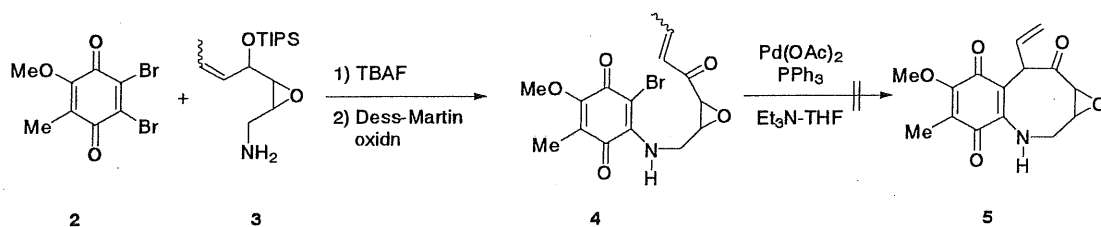
【ベンゾアゾシン骨格構築】

筆者は、8員環の3箇所（位置 I、II、III）で逆合成的に切断し（Scheme 1 化合物 C）、8員環構築反応を試みた。その検討結果の概略を以下に示す。

1. Heck 反応によるアプローチ

一つ目のアプローチとして、芳香環とベンジル位の位置（I）で逆合成的に切断し、Heck 反応を試みた（Scheme 2）。ジプロモキノロン 2⁴⁾ に対するアミン 3 の付加脱離反応により Heck 反応前駆体 4 を合成した。しかしながら、化合物 4 を Heck 反応条件に付したところ、望みとする 8員環化合物 5 を得ることはできなかった。

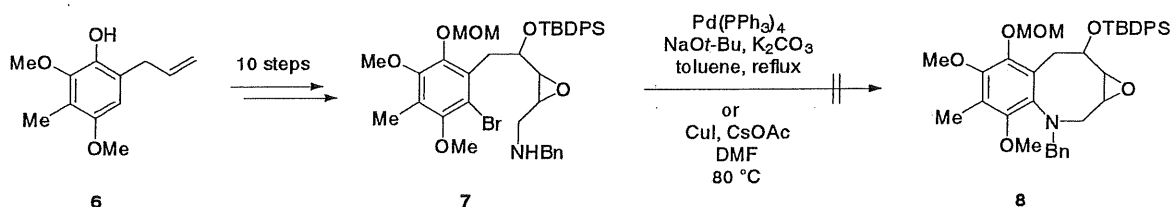
Scheme 2



2. 芳香環アミノ化反応によるアプローチ

二つ目のアプローチとして、芳香環とアミンの結合（II）を逆合成的に切断し、芳香環アミノ化反応を試みた（Scheme 3）。C-アリルフェノール 6 より、10 段階の変換によりアミノ化反応前駆体 7 を合成した。化合物 7 を芳香環アミノ化反応条件^{5,6)} に付したが、望みとする 8員環化合物 8 を得ることはできなかった。

Scheme 3



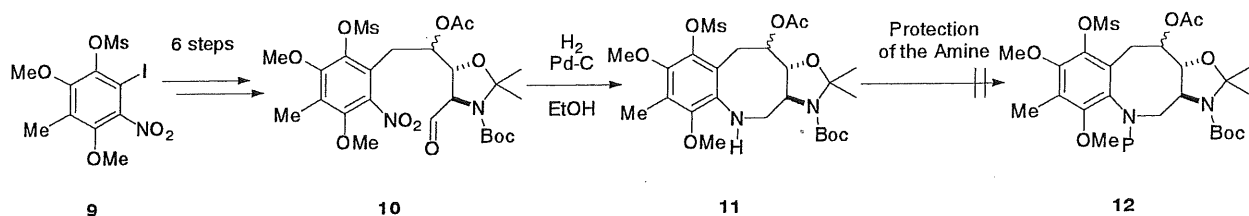
3. *N*-アルキル化反応によるアプローチ

三つ目のアプローチとして、*N*-C 結合（III）を逆合成的に切断し、*N*-アルキル化反応を試みた。*N*-アルキル化反応として還元的アミノ化反応、及び光延反応を行った。

3-1. 還元的アミノ化反応によるベンゾアゾシン骨格構築

多置換ニトロヨードベンゼン 9 より 6 段階を経て還元的アミノ化反応前駆体である 5-(2-ニトロフェニル)ペンタナール 10 を合成した。10 を Pd-C 存在下、水素添加反応を行ったところ、望みとする 8員環化合物 11 を得ることができた。次に、この後の官能基変換のため、アニリンのアミノ基に対して保護基を導入する必要があると考えたが、8員環構築後の保護基導入は困難であった。そこで、8員環構築前に、アニリンのアミノ基に保護基を導入しておく必要があると判断した。

Scheme 4

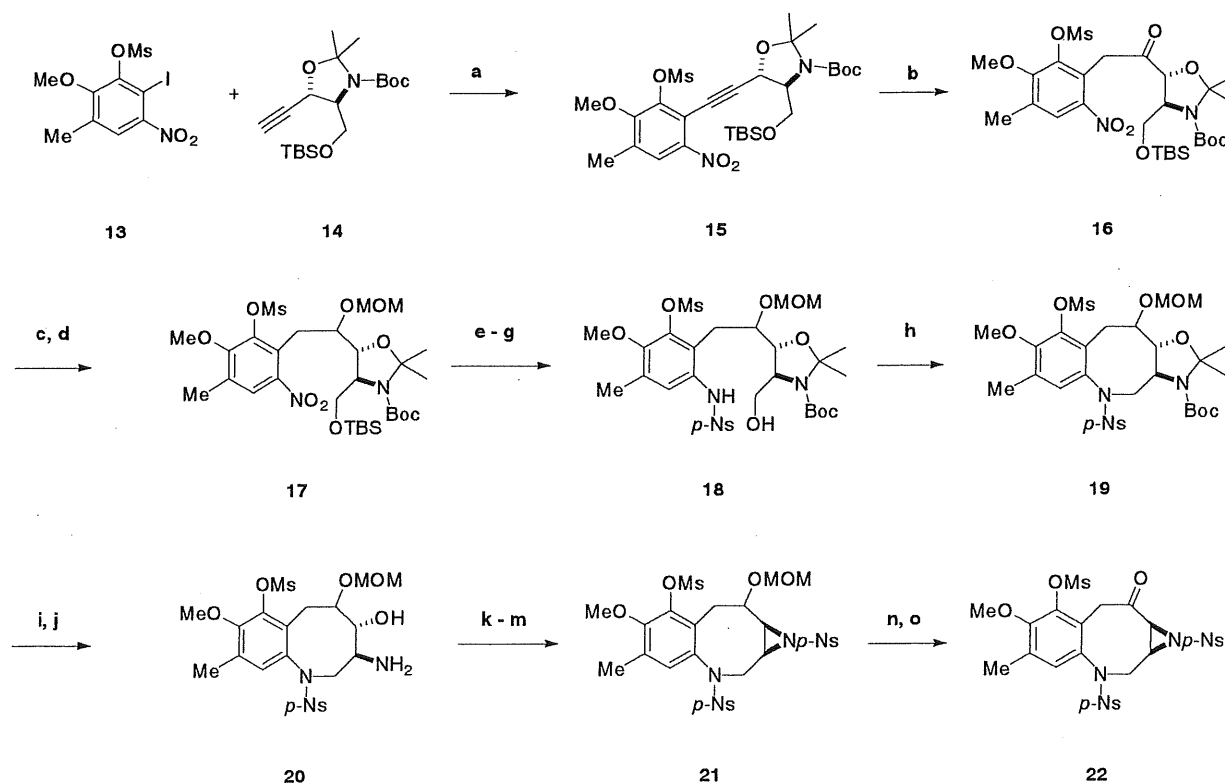


3-2. 光延反応によるベンゾアゾシン骨格構築

アミノ基に保護基を有する 8 員環化合物 19 は、当研究室にて開発されたニトロベンゼンスルホンアミドを用いた分子内光延反応により合成することができた (Scheme 5)。

光延反応前駆体は、*o*-ニトロヨードベンゼン誘導体 13 と L-セリンより合成したアセチレン 14 の菌頭反応により合成した置換アセチレン 15 に対して、ピロリジンの共役付加を経たケトン 16 への変換反応を鍵反応⁷⁾として合成した。ケトン 16 を還元、保護して 17 を得た。17 のニトロ基を還元、*p*-ニトロベンゼンスルホニル (*p*-Ns) 基を導入後、TBS 基を除去して光延反応前駆体 18 を合成することができた。18 を光延反応条件に付すと、反応は室温にて速やかに進行し、望むベンゾアゾシン誘導体 19 を高収率にて得ることができた。次に、19 の保護されたアミノアルコール部位からアジリジン構築を計画した。アミノアルコール部位の脱保護は、Boc 基に続いてアセトニドを段階的に除去することにより行った。得られたアミン 20 に官能基選択的に *p*-Ns 基を導入し、水酸基をメシル化した後、炭酸セシウムで処理するとアジリジン構築反応は速やかに進行し、望むアジリジン 21 を得ることができた。21 の MOM 基を除去、生じた水酸基を Swern 酸化にてケトンとし、ベンゾアゾシノン 22 を合成することができた。

Scheme 5

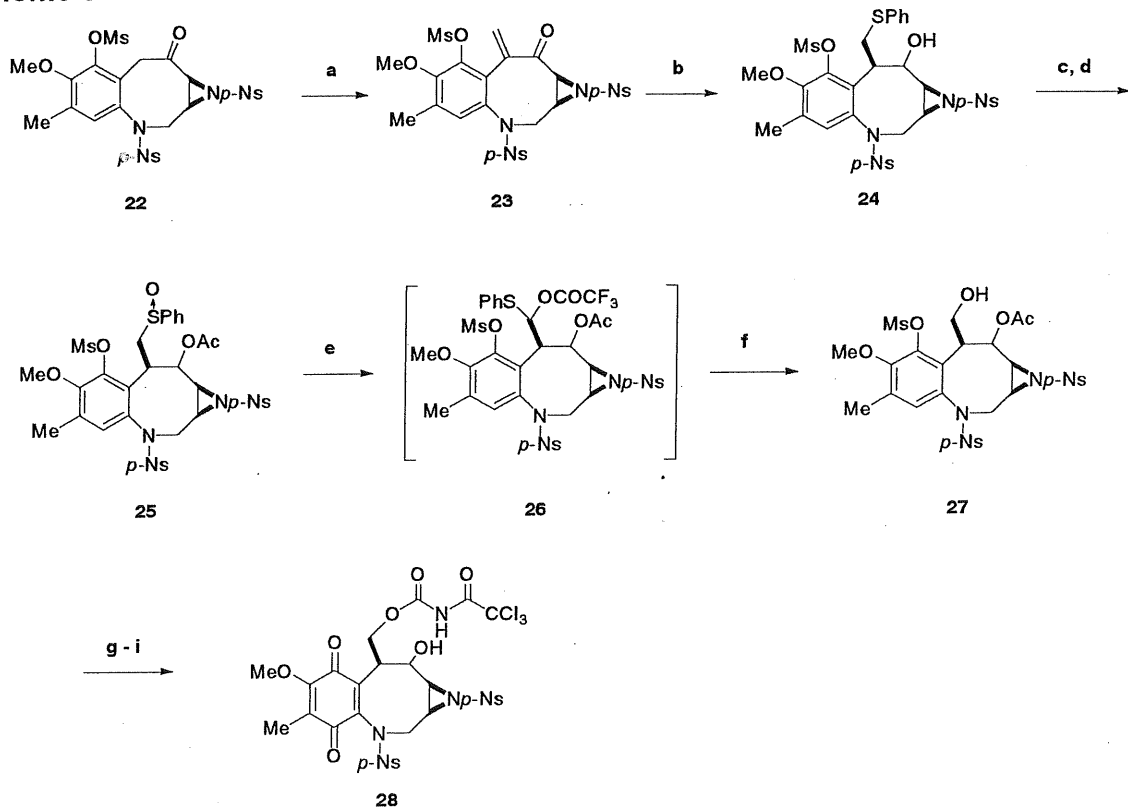


Reagents and conditions: a) PdCl₂[P(*o*-Tol)₃]₂, Et₃N, THF, 60 °C, 55%; b) pyrrolidine, benzene, rt; 1N HCl aq, AcOEt, 96%; c) NaBH₄, MeOH, 0 °C; d) MOMBr, *i*-Pr₂NEt, TBAI (cat.), DME, 60 °C, 97%; e) H₂, Pd-C, EtOH, rt; f) *p*-NsCl, Py, CH₂Cl₂, rt, 97% (2 steps); g) NH₂F·HF, DMF, 80 °C, quant.; h) PPh₃, DEAD, benzene, rt, 93%; i) TMSOTf, 2,6-di-*t*-BuPy, CH₂Cl₂, 0 °C; j) NH₂OH·HCl, AcONa, EtOH, CH₂Cl₂, rt; k) *p*-NsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 49% (3 steps); l) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C; m) Cs₂CO₃, CH₃CN, rt, 89% (2 steps); n) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C, 98%; o) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C; Et₃N, -78 °C to rt, 98%.

【重要中間体の合成】

次の課題は、22 のベンジル位への立体選択的なヒドロキシメチル基の導入である (Scheme 6)。22 に対してホルマリンを用いたアルドール反応によるヒドロキシメチル化を計画した。しかし、ホルマリンとの反応にて得られた化合物はアルドール反応に続いて脱水反応が進行した化合物 23 であった。そこで、エキソメチレン 23 に対して以下のようにして水酸基の導入を行った。まず、 α,β -不飽和ケトン 23 に対してフェニルチオレートの立体選択的な共役付加を行った後、ケトン還元してチオフェノール付加体 24 を得た。次に 24 の 2 級水酸基を保護し、スルフィドを酸化してスルホキシド 25 を得た。25 を酢酸エチル中、過剰の TFAA で処理することで、Pummerer 転位反応を行い、26 を得た。続いてヘミチオアセタール 26 の還元により、望みとする 1 級水酸基へと変換し、重要中間体 B に相当する化合物 27 を得ることができた。さらに、27 よりフェノールの酸化を経てキノン 28 を合成することができた。

Scheme 6



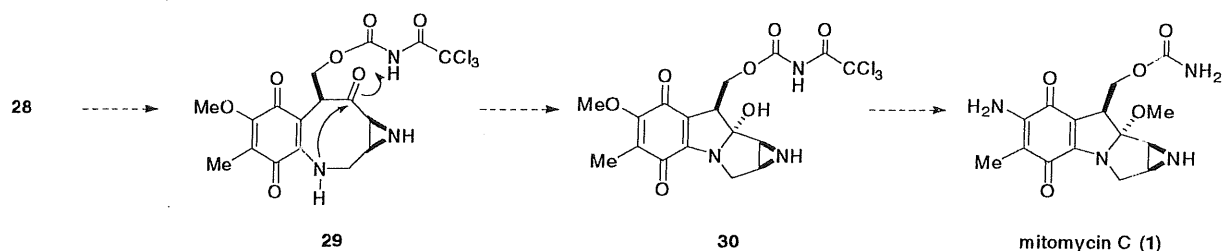
Reagents and conditions: a) HCHO aq, NaOH, THF, rt, 85%; b) PhSH, Et₃N (cat.), MeOH, THF, rt; NaBH₄, 0 °C, 80% (2 steps); c) Ac₂O, DMAP (cat.), Py, 60 °C, 83%; d) MCPBA, CH₂Cl₂, 0 °C, 85%; e) TFAA, AcOEt, rt; f) NaBH₄, MeOH, -78 °C; DBU, -78 to -20 °C, 65% (2 steps); g) KOH, MeOH, 60 °C, 57%; h) CCl₃CONCO, CH₂Cl₂, 0 °C, 79%; i) O₂, salcomine, DMF, rt, 85%.

【まとめと今後の展開】

筆者は、マイトマイシン C の合成研究において、キノン、アジリジン、カルバモイル基

を有する化合物 28 を、立体化学を制御し、光学活性体として合成することに成功した。今後、渡環反応 (29) によりヘミアミナル構造(30)の構築を行い、マイトマイシン C (1) の全合成を達成したいと考えている (Scheme 7)。

Scheme 7



【参考文献】

- 1) Wakaki, S.; Marumo, H.; Tomioka, K.; Shimizu, G.; Kato, E.; Kamada, H.; Kudo, S.; Fujimoto, Y. *Antibiot. Chemother.* 1958, 8, 288.
- 2) Nakatsubo, H.; Fukuyama, T.; Cocuzza, A. J.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8115. Fukuyama, T.; Nakatsubo, F.; Cocuzza, A. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* 1977, 4295. Kishi, Y. *J. Nat. Prod.* 1979, 42, 549.
- 3) Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 7881. Fukuyama, T.; Yang, L. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 8303.
- 4) Shaw, K. J.; Luly, J. R.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* 1985, 50, 4515.
- 5) Wolfe, J. P.; Rennel, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* 1996, 52, 7525.
- 6) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* 2002, 231.
- 7) Suzuki, M.; Kambe, M.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 4880.