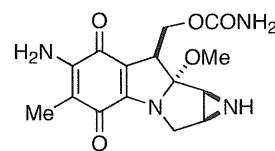


## 審査の結果の要旨

氏名 神戸 美香

マイトマイシン C (1, Figure 1) は、1958 年、協和発酵工業 (株) の若木らのグループにより *Streptomyces 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り、現在、臨床において用いられている抗がん剤の一つである。また 1 の構造は、低分子ながらも高度に官能基化された複雑な構造を有するため、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、岸らのグループ、及び当研究室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。そこで神戸は、効率的なマイトマイシン C (1) の不斉全合成を達成すべく検討を行った。

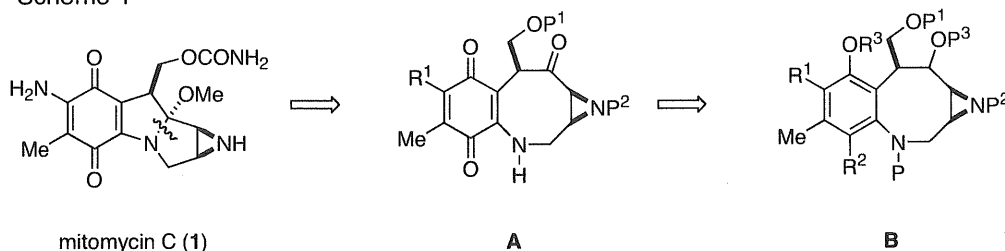
Figure 1



mitomycin C (1)

神戸はまず Scheme 1 に示したように 1 の構造に特徴的なキノン、アジリジン、ヘミアミンール、カルバモイル基等の官能基導入を合成の後半に行うことと、ヘミアミンール部分は 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

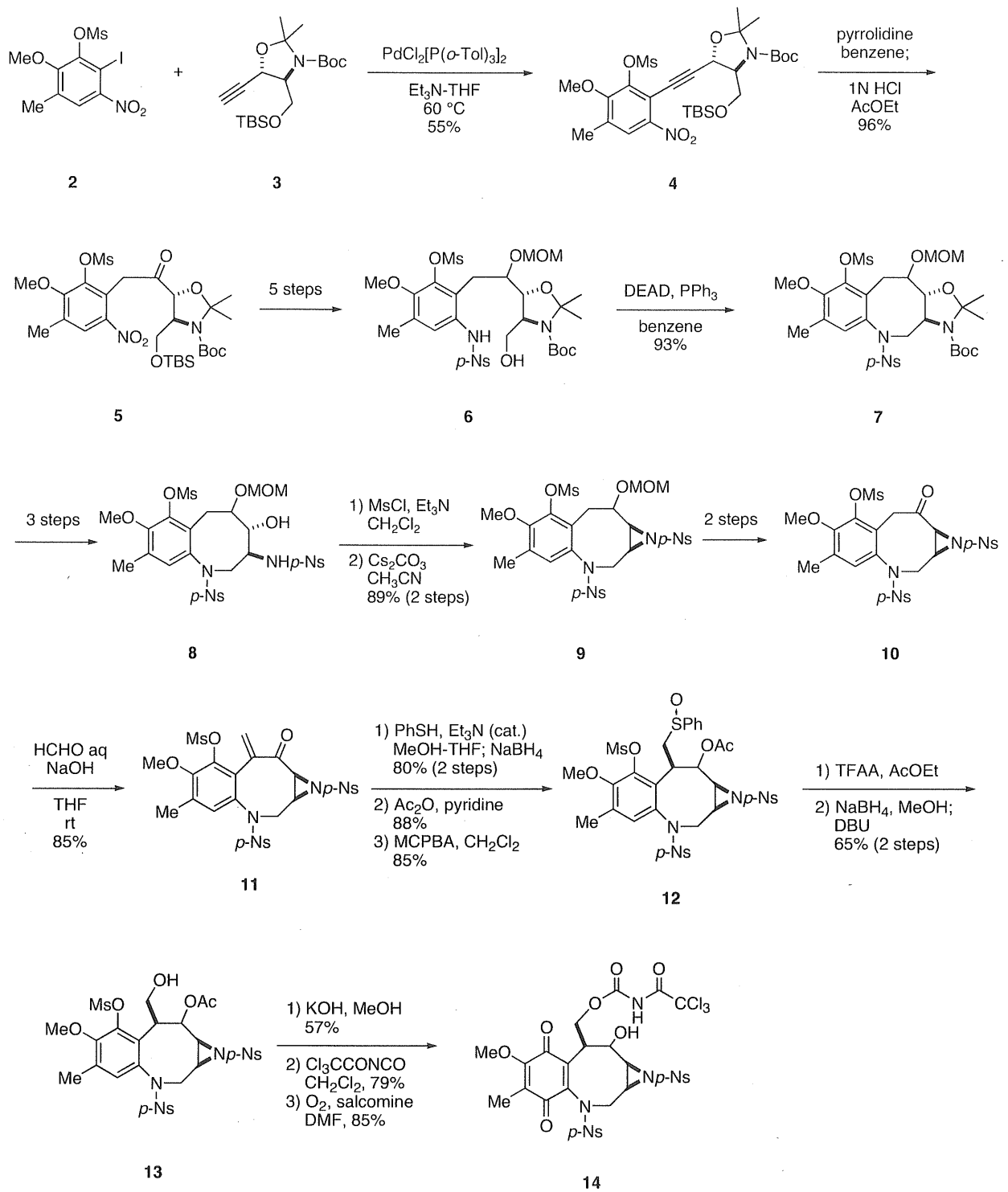
Scheme 1



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、本研究における大きな課題の一つとなった。

実際の合成にあたっては、まず *o*-ニトロヨードベンゼン誘導体 2 と L-セリンより誘導したアセチレン 3 の菌頭反応により置換アセチレン 4 を合成し、続いて、4 に対するピロリジンの共役付加を経たケトン 5 への変換を鍵反応として光延反応前駆体 6 を合成した (Scheme 2)。6 を光延反応条件に付すと、中員環構築にもかかわらず、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 7 が高収率で得られた。7 の保護されたアミノアルコール部位から *p*-Ns 基を用いたスルホンアミド 8 の  $S_N2$  反応によりアジリジン構築を行った。ベンゾアゾシン 10 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は、通常のアldール反応条件では、脱水縮合した  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン 11 が得られるのみであった。しかし、この  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン 11 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い、数段階後に得られたスルホキシド 12 に対して Pummerer 転位反応とそれに続く還元により、望む 1 級水酸基 13 へと変換することに成功し、重要中間体 B を合成するルートを確認した。さらに神戸は 13 よりフェノールの酸化を経てアジリジン、カルバモイル基を有するキノン 14 を光学活性体として合成することに成功した。

Scheme 2



以上、神戸はマイトマイシンCの全合成を目的として検討を行い、光学活性体の全合成及び類縁体合成への道を開いた。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。