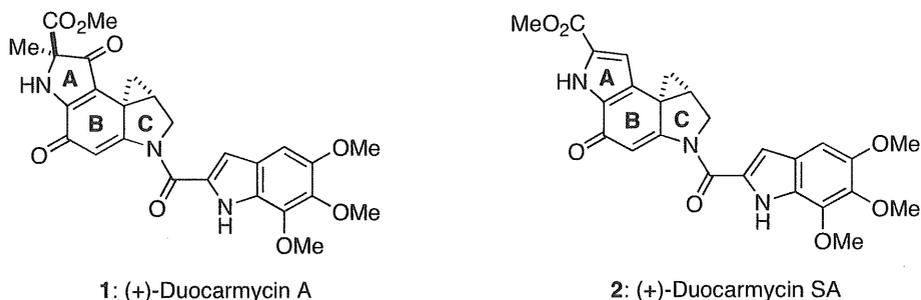


審査の結果の要旨

氏名山田 健

Duocarmycin 類は、協和発酵工業のグループによって単離・構造決定された抗腫瘍性抗生物質であり、DNA の配列特異的なアルキル化によってその機能を発現することが知られている (Figure 1)。なかでも最も複雑な構造を有する duocarmycin A (1) は、合成目標分子としても興味深い構造を有しており、過去の合成例からも、シクロプロパン部位に反映される立体を効率よく高い選択性で導入することが困難であると判断される。山田は、当研究室で開発された手法を応用して課題である立体制御を行い、1 の効率的な全合成を達成した。また、duocarmycin 類に特徴的なインドリン及びインドール骨格合成法を模索した結果、ヨウ化銅を用いた新規芳香族アミノ化反応を見出した。さらに、共通の中間体を用いた 2 の全合成にも成功し、広範な誘導体合成にも応用可能であることを実証した。

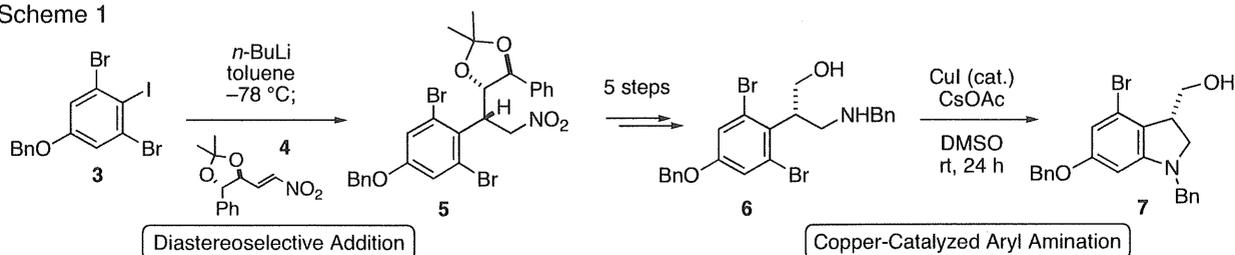
Figure 1



既に本研究室では 2,6-ジブロモヨードベンゼン誘導体をトルエン溶媒中 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて *n*-ブチルリチウムで処理すると、ヨウ素選択的にリチウム・ハロゲン交換反応が進行し、続いてニトロオレフィンと反応させると高収率で共役付加が進行することが見出されていた。山田はこの知見をもとに、*p*-ニトロフェノールより 6 工程で合成した 3 をヨウ素選択的にリチオ化し、続いて不斉補助基を有するニトロオレフィン 4 へと付加させることによって、10:1 のジアステレオ選択性で望みの付加体 5 を得た (Scheme 1)。

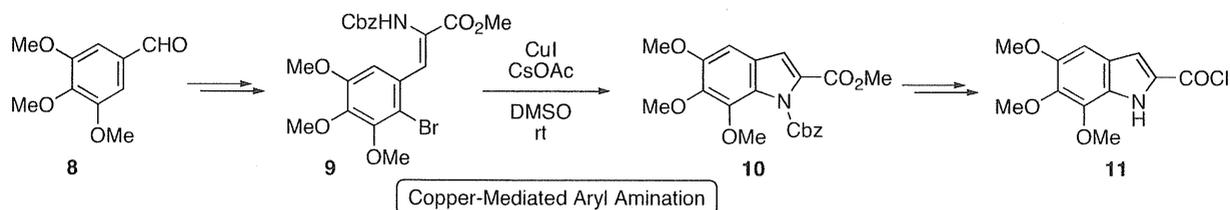
続いて 5 工程を経て付加体 5 を 6 へと変換し、分子内芳香族アミノ化反応を検討した。この際、パラジウムを用いた条件では脱プロモ体の生成などが伴い、環化体を収率よく得ることができなかった。そこで種々検討を行った結果、ヨウ化銅と酢酸セシウムを用いればアミノ化反応が室温で進行し、プロモ基を全く損なうことなく良好な収率にて 7 を与えることを見いだした。

Scheme 1



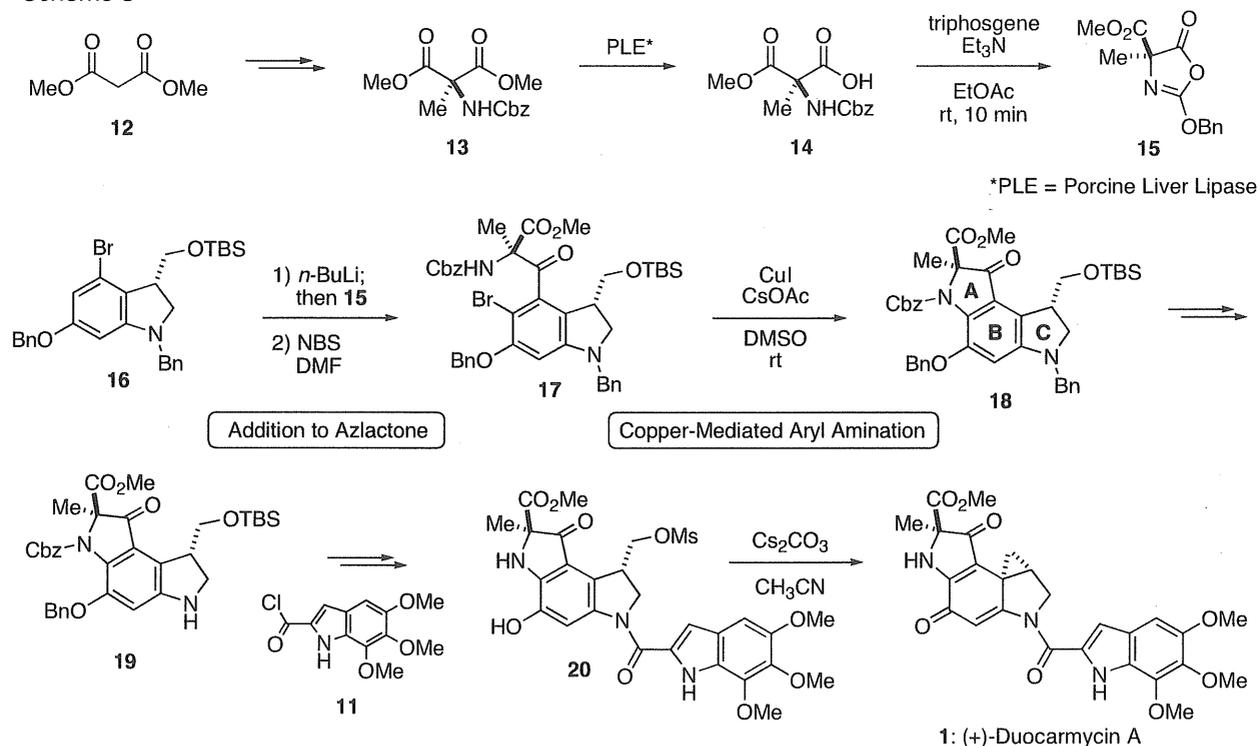
このアミノ化反応は、duocarmycin 類の下部インドールユニット **11** の合成にも適用されている

Scheme 2



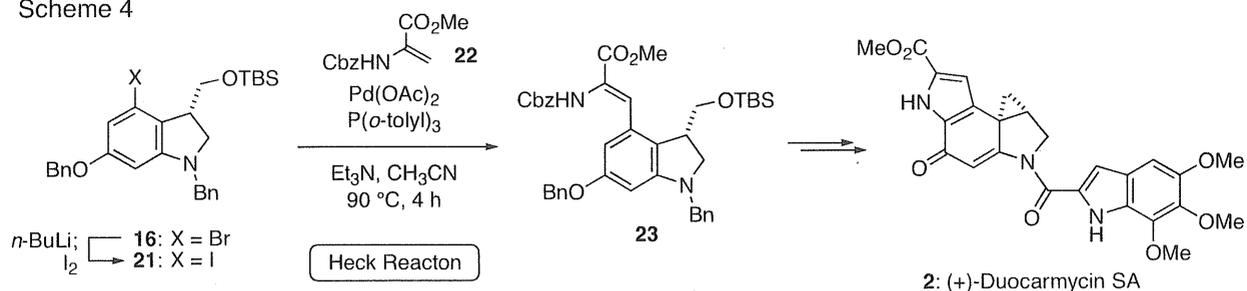
Duocarmycin A (**1**) のA環部位導入に用いるユニットとして、山田はアズラクトン **15** を設定した。まず、マロン酸ジメチル **12** より合成したメソ体のジエステル **13** を、PLE を用いてエナンチオ選択的に加水分解して **14** を得た後に、トリホスゲンによる脱水反応を行いアズラクトン **15** を合成した (Scheme 3)。これに対して、リチオ化したインドリン **16** を付加させ、必要な官能基全てを備えた側鎖を一挙に導入した。さらに、位置選択的なプロモ化反応によって得られた **17** に対し、ヨウ化銅を用いたアミノ化反応を適用してA環の構築を短工程にて完了し、**18** を得た。続いて、下部ユニット **11** とのカップリングを経て **1** の全合成を達成した。

Scheme 3



さらに、インドリン **16** より得られる **21** とデヒドロアラニン **22** との Heck 反応を鍵とした duocarmycin SA (**2**) の全合成にも成功している (Scheme 4)。

Scheme 4



以上のように、山田は duocarmycin 類の効率的な全合成経路を確立し、共通のインドリン中間体 **16** より種々の類縁体を効率的かつ立体選択的に合成する道を開いた。また、その過程に於いて見いだされた銅を用いる芳香族アミノ化反応は、多くの場面でパラジウム触媒を用いる同様の反応に対し相補的な役割を果たすこと、またその反応条件が極めて穏和で官能基共存性に優れていることなどからも、生理活性天然物合成および医薬品創製の分野に於けるアリール・窒素結合の有用な合成法として汎用されることが期待される。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。