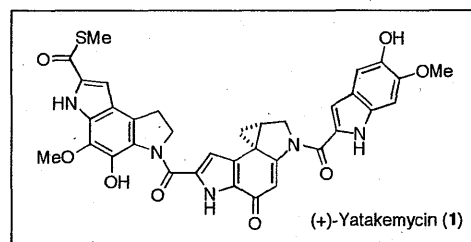
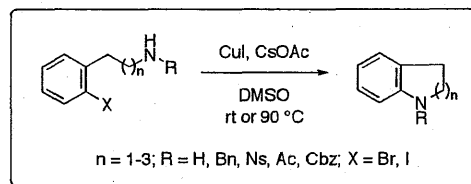


論文の内容の要旨

論文題目 Enantioselective Total Synthesis of (+)-Yatakemycin
Based on CuI-Mediated Aryl Amination
(ヨウ化銅を用いる芳香族アミノ化反応を基盤とした
(+)-ヤタケマイシンの不斉全合成)

氏名 岡野 健太郎

【背景・目的】アリール炭素-窒素結合は医薬品や重要な生理活性を示す天然物に多く含まれているため、古くからその構築法の開発が行われてきた。芳香族ハロゲン化物のアミノ化反応もその一つとして挙げられるが、古典的な Ullmann-Goldberg 反応¹では一般的に高温、無溶媒といった過酷な反応条件を必要とするため適用範囲が限られていた。近年、Buchwald や Hartwig によりパラジウム触媒を用いる穏和な芳香族アミノ化反応が報告されている。²最近、安価な銅触媒が見直され、穏和な条件下で進行する芳香族アミノ化反応が Buchwald や Ma により報告されている。³一方、当研究室でも図に示すヨウ化銅と酢酸セシウムを組み合わせる分子内芳香族アミノ化反応⁴を独自に開発しており、これを用いて

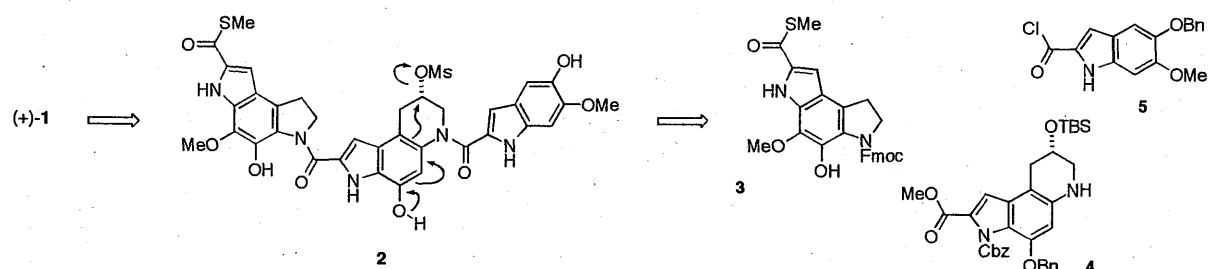


duocarmycin 類の全合成を達成している。⁵本反応の特徴は、立体的に込み入った基質においても円滑に反応が進行する点であり、配位子を添加する必要がないことから実用性に優れている。

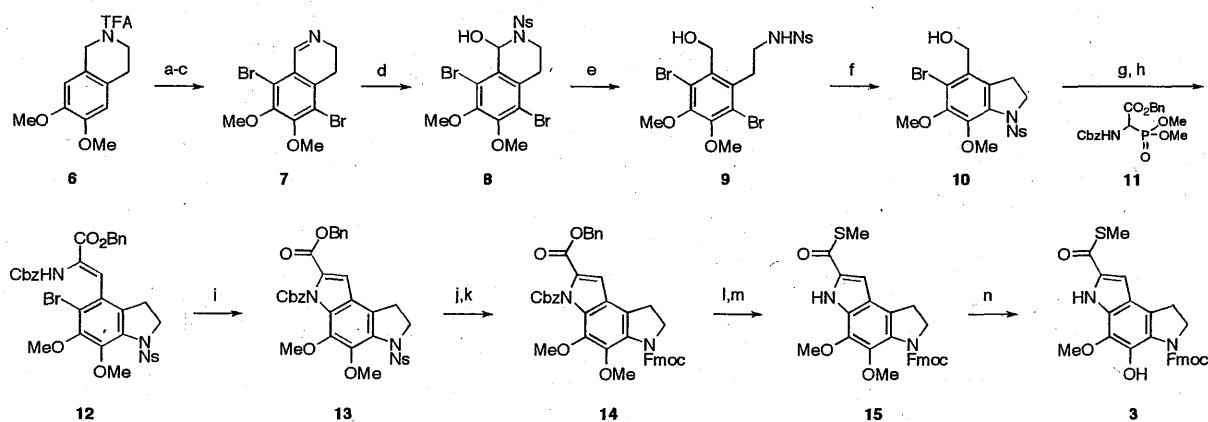
本博士論文では、本分子内アミノ化反応をこれまで困難であった分子間反応に展開し、^{6a}触媒化に関する検討も行った。^{6b}また、確立した方法論の有用性を示すことを目的として、放線菌から単離・構造決定された新規抗腫瘍性化合物 (+)-yatakemycin (1)⁷の合成研究に着手した。

1に含まれる活性化されたシクロプロパン環を有する化合物群は DNA のアルキル化を作用機序としてマウス白血病細胞 L1210 に対して強力な抗腫瘍活性を示すため、精力的に合成研究が行われてきた。⁸1は類縁化合物である CC-1065、duocarmycin 類の中で最強の活性(IC₅₀ = 3-5 pM)を示し、Boger らにより構造訂正を含む不斉全合成が達成されるなど、⁹注目を集めている化合物である。

【逆合成解析】最も不安定であると考えられるシクロプロパン環は、合成の最終段階で以下に示す分子内渡環反応¹⁰により構築することとした。また、2は下に示す左セグメント3、中央セグメント4、右セグメント5を別途合成し、収束的に縮合させることで合成可能であると考えた。

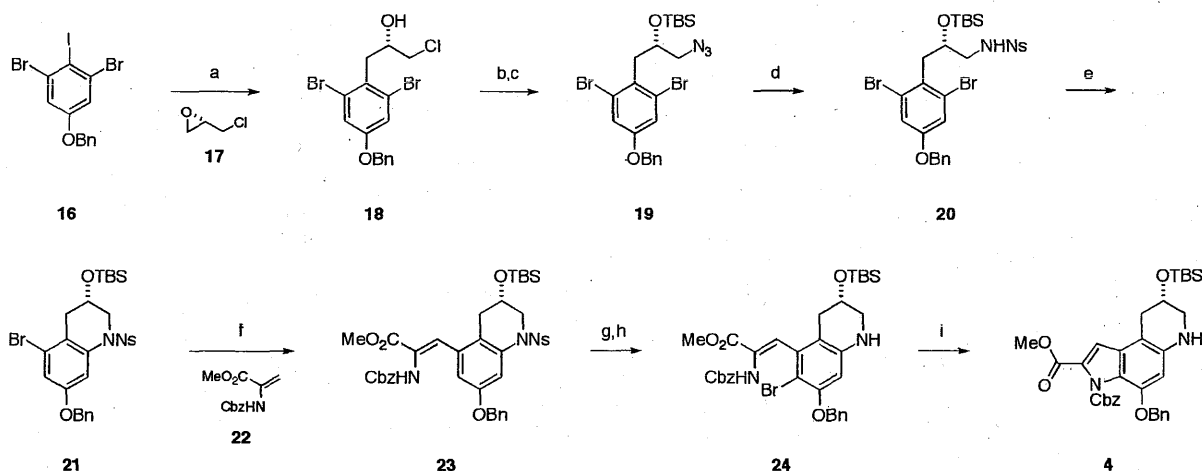


【左セグメント合成】文献既知のテトラヒドロイソキノリン 6¹¹ に対して、塩化鉄存在下でのジブロモ化¹²を含む三工程でジヒドロイソキノリン 7 とした。さらに、7 をヘミアミンール 8 へと変換した後、水素化ホウ素ナトリウムにより還元的に開環させることでアミノ化反応前駆体 9 を得た。9 に対して加熱条件下アミノ化反応を行うことで、ブロモインドリン 10 へと導いた。ベンジルアルコールの酸化と Horner-Wadsworth-Emmons 反応により、デヒドロアミノ酸誘導体 12 とした後、もう一度アミノ化反応を行うことでジヒドロピロインドール骨格を構築できた。ここから Ns 基を Fmoc 基へと変換し、ベンジルエステル 14 をチオールエステル 15 へと導いた。最後に、三塩化ホウ素を用いて Fmoc カーバメートの隣接基効果を利用した位置選択的な脱メチル化反応¹³を行い、左セグメント 3 の合成を完了した。



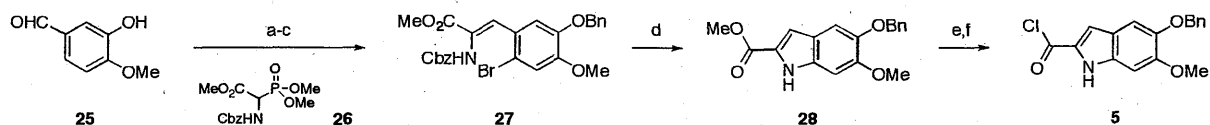
Reaction conditions: (a) Br₂, FeCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min, 88%; (b) K₂CO₃, MeOH, rt, 6 h; (c) MnO₂, CH₂Cl₂, rt, 18 h, 90% (2 steps); (d) NsCl, THF, 0 °C, 5 min; rt, 1 h; NaHCO₃ aq., rt, 30 min; (e) NaBH₄, MeOH, 0 °C, 1 h, 78% (2 steps); (f) CuI (10 mol%), CsOAc (2.5 equiv), DMSO, 80 °C, 24 h; (g) TPAP, NMO, MS 4Å, CH₂Cl₂, rt, 1 h, 85% (2 steps); (h) 11, 1,1,3,3-tetramethylguanidine, CH₂Cl₂, rt, 6 h, 84%; (i) CuI (1.0 equiv), CsOAc (5.0 equiv), DMSO, rt, 12 h, 77%; (j) PhSH, Cs₂CO₃, MeCN, rt, 3 h, 95%; (k) FmocCl, NaHCO₃, THF-H₂O (3:1), rt, 10 min, 91%; (l) H₂ (1 atm), Pd/C, THF-EtOH (1:1), rt, 3 h; (m) MeSH, WSCD-HCl, DMAP, DMF, 0 °C, 3 h, 76% (2 steps); (n) BCl₃, CH₂Cl₂, 0 °C, 20 min, 97%.

【中央セグメント合成】2,6-ジブロモヨードベンゼン誘導体 16⁵ をヨウ素選択的にリチオ化した後、BF₃·OEt₂ 存在下で(S)-エピクロロヒドリン(17)に対する位置選択的開環反応を行い、¹⁴ 光学活性クロロヒドリン 18 を高収率で得た。続いて、アジド基の導入と Staudinger 反応を経てアミノ化反応前駆体 20 を合成した。これを前述したアミノ化反応の条件に付して、テトラヒドロキノリン誘導体 21 とした。さらに、残されたブロモ基を足がかりとして溝呂木-Heck 反応を行い、デヒドロアミノ酸部位を構築した。この変換ではリン配位子の適切な選択がきわめて重要であり、さまざまな配位子を検討した結果、2-di(*t*-butyl)phosphino-1,1'-biphenyl が最も良い結果を与えた。ここから、インドール環構築に必要なブロモ基を位置選択的に導入して 24 とし、再びアミノ化反応により中央セグメント 4 を合成した。



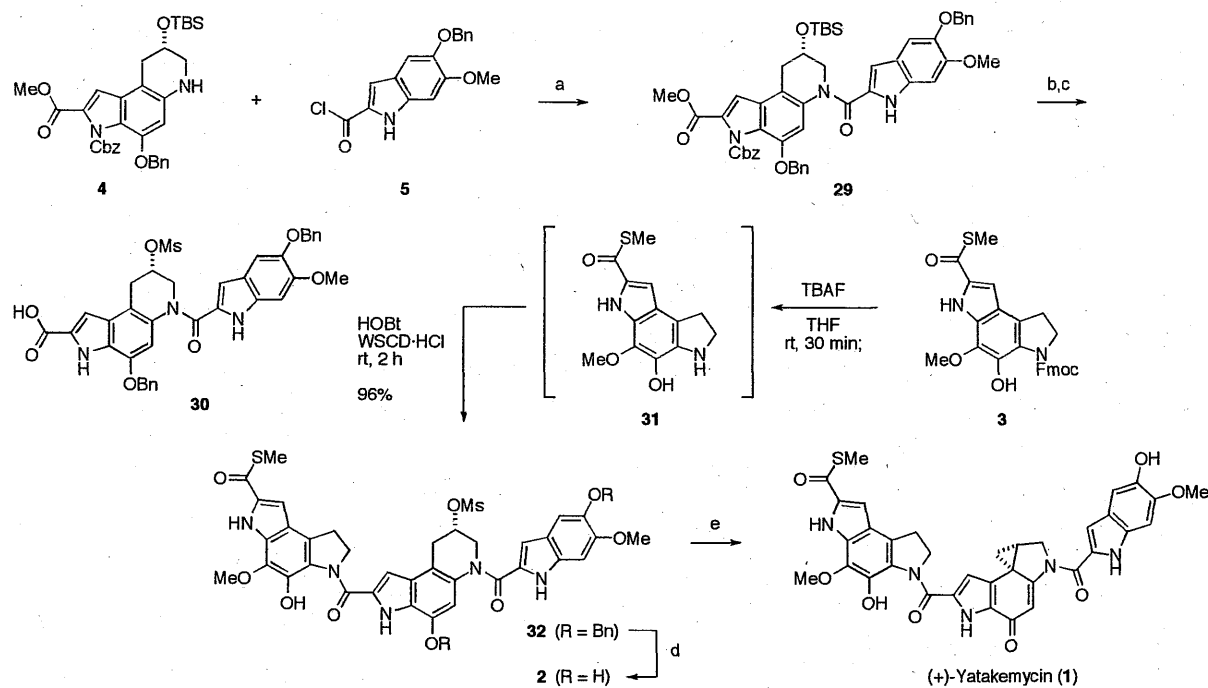
Reaction conditions: (a) *n*-BuLi (1.0 equiv), toluene, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 10 min; $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, **17**, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 5 min, 93%; (b) NaN_3 , DMF, $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 9 h; (c) TBSCl, imidazole, DMAP, DMF, $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 6 h, 99% (2 steps); (d) $\text{P}(n\text{-Bu})_3$, THF, rt, 30 min; H_2O , rt, 2 h; *o*-NsCl, NaHCO_3 aq., rt, 24 h, 89%; (e) CuI (0.5 equiv), CsOAc (5.0 equiv), DMSO, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 h, 83%; (f) **22**, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mol%), 2-di(*t*-butyl)phosphino-1,1'-biphenyl (20 mol%), Et_3N , LiCl , DMF, $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 1 h, 89%; (g) PhSH, Cs_2CO_3 , MeCN, rt, 30 min, 99%; (h) NBS, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 20 min, 90%; (i) CuI (1.0 equiv), CsOAc (2.5 equiv), DMSO, rt, 12 h, quant.

【右セグメント合成】 本アミノ反応は右セグメント合成においても有用であった。イソバニリン(**25**)からフェノール性水酸基の保護、位置選択的ブロモ化、Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりアミノ化反応前駆体 **27** を合成し、加熱条件下でアミノ化反応を行ったところ、Cbz 基が脱保護されたインドール **28** を得た。最後に、メチルエステルを加水分解し、酸クロリドとして右セグメント **5** へと導いた。



Reaction conditions: (a) BnBr , K_2CO_3 , MeCN, reflux, 1 h; (b) Br_2 , CH_2Cl_2 -MeOH (1:1), $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ to rt, 2 h, 86% (2 steps); (c) **26**, 1,1,3,3-tetramethylguanidine, CH_2Cl_2 , rt, 2 h, 81%; (d) CuI (5 mol%), CsOAc (2.5 equiv), DMSO, $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 24 h, 80%; (e) LiOH , 1,4-dioxane- H_2O (2:1), $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 h, quant; (f) SOCl_2 , CH_2Cl_2 , reflux, 30 min.

【各セグメントの縮合と全合成の達成】 以上のように合成した 3 つのセグメント (**3-5**) の縮合を行った。塩基性条件に不安定なチオールエステル部位を有する左セグメントは最後に縮合させることとした。まず、中央セグメント **4** と右セグメント **5** をピリジン存在下、カップリングさせて定量的に **29** を得た。続いて、水酸基の保護基を TBS 基からメシル基へと変換し、さらにメチルエステルの加水分解と Cbz 基の脱保護を同時に行い、**30** を合成した。鍵となる三成分カップリング反応は、**3** を TBAF で処理して **31** としたのち、**30** を縮合剤とともに加えることで、再現性よく、ほぼ定量的に望みとする **32** を得られることがわかった。続いて、水素添加による脱ベンジル化を行ったが、対応する **2** は全く得られなかった。そこで、酸性条件下での脱保護を検討したところ、低温で三塩化ホウ素を作用させ、ルイス塩基性を持たないカチオン捕捉剤としてペンタメチルベンゼンを過剰量添加することで、**2** をサブグラムスケールにおいても再現性よく、良好な収率で得ることに成功した。最後に、Boger らが報告している条件^{9b}を用いて分子内渡環反応を行い、(+)-yatakemycin (**1**) の全合成を達成した。得られた **1** の旋光度を含む各種スペクトルデータは天然物と完全に一致した。



Reaction conditions: (a) pyridine, CH_2Cl_2 , 0 °C, 5 min, quant; (b) TBAF, THF, rt, 30 min; evaporation; MsCl, pyridine, CH_2Cl_2 , rt, 4 h, 97%; (c) LiOH, THF- H_2O (3:1), rt, 18 h, 92%; (d) BCl_3 (4 equiv), C_6HMe_5 (10 equiv), CH_2Cl_2 , -78 °C, 15 min, 83%; (e) NaHCO_3 , DMF- H_2O (2:1), rt, 2 h, 94%.

【結語】 本博士論文では、当研究室で開発されたヨウ化銅と酢酸セシウムを組み合わせる分子内芳香族アミノ化反応をこれまで適用困難であった分子間反応へと展開し、触媒化に成功したことで、本アミノ化反応の一般性を確立できた。反応条件の最適化で得られた知見により、(+)-yatakemycin (1) に含まれる 5 つのアリール炭素-窒素結合全てを効率的に構築できた。また、(S)-エピクロロヒドリン (17) の位置選択的開環反応により、1 に含まれるシクロプロパン部位の立体化学を完全に制御することが可能になった。さらに、改良合成において、アリールベンジルエーテルを官能基選択的に脱保護できる穏和な反応条件を開発した。¹⁵ 以上により 1 を通算収率 16%、6 から 17 工程にてサブグラムスケールで合成することに成功した。¹⁶

References

- (1) For a review, see: Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400. (2) For a review, see: Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046. (3) (a) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 793. (b) Cai, Q.; Zhu, W.; Zhang, H.; Zhang, Y.; Ma, D. *Synthesis* **2005**, 496. (4) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 231. (5) Yamada, K.; Kurokawa, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6630. (6) (a) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4987. (b) Kubo, T.; Katoh, C.; Yamada, K.; Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11230. (7) Igarashi, Y.; Futamata, K.; Fujita, T.; Sekine, A.; Senda, H.; Naoki, H.; Furumai, T. *J. Antibiot.* **2003**, *56*, 107. (8) For a recent review, see: Boger, D. L.; Boyce, C. W.; Garbaccio, R. M.; Goldberg, J. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 787. (9) (a) Parrish, J. P.; Kastrinsky, D. B.; Wolkenberg, S. E.; Igarashi, Y.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10971. (b) Tichenor, M. S.; Kastrinsky, D. B.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8396. (c) Tichenor, M. S.; Trzupek, J. D.; Kastrinsky, D. B.; Shiga, F.; Hwang, I.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15683. For a review, see: (d) Tichenor, M. S.; Boger, D. L. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 220. (10) (a) Aristoff, P. A.; Johnson, P. D.; Sun, D.; Hurley, L. H. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1956. (b) Boger, D. L.; McKie, J. A.; Nishi, T.; Ogiku, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2301. (c) Muratake, H.; Okabe, K.; Takahashi, M.; Tonegawa, M.; Natsume, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 799. (11) Venkov, A. P.; Lukanov, L. K. *Synthesis* **1989**, 59. (12) Kelly, T. R.; Chandrakumar, N. S.; Saha, J. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 980. (13) Rawal, V. H.; Cava, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2110. (14) Hsin, L.-W.; Dersch, C. M.; Baumann, M. H.; Stafford, D.; Glowa, J. R.; Rothman, R. B.; Jacobson, A. E.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1321. (15) Okano, K.; Okuyama, K.; Fukuyama, T.; Tokuyama, H. *Synlett* **2008**, 1977. (16) (a) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7136. (b) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 296.