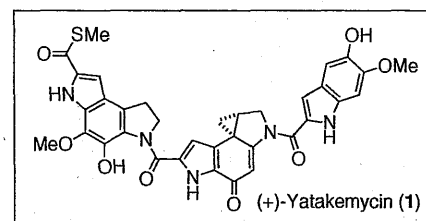
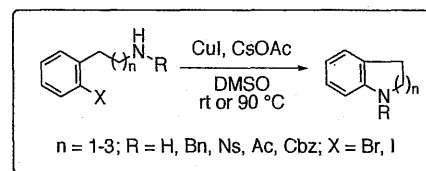


審査の結果の要旨

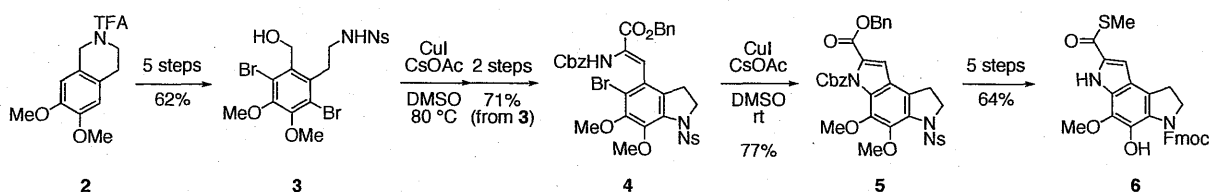
氏名 岡野 健太郎

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。最近になって、銅触媒を用いる穏和な芳香族アミノ化反応が注目を集めており、当研究室でも右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を独自に開発している。岡野は、本分子内反応をこれまで困難であった分子間反応に展開し、確立した方法論の有用性を示すことを目的として、抗腫瘍活性天然物 (+)-yatakemycin (**1**) の合成研究を行った。

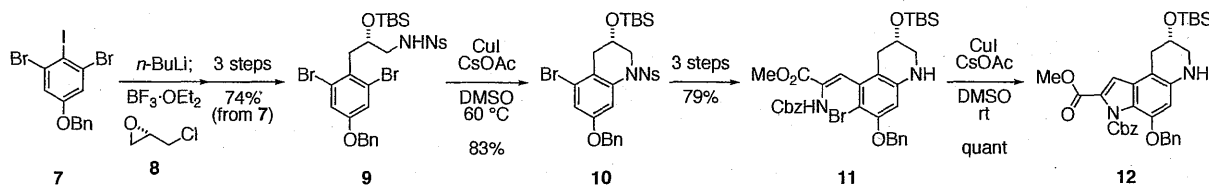


(+)-Yatakemycin (**1**) は 2003 年、富山県立大学の五十嵐らによって放線菌 TP-A0356 から単離された。**1** に含まれる活性化されたシクロプロパン環構造を有する化合物群は、核酸のアルキル化を作用機序とした強力な抗腫瘍活性を示すことが知られている。また、マウス白血病細胞 L1210 に対して、**1** は類縁化合物である CC-1065、duocarmycin 類をはるかに凌ぐ活性 ( $IC_{50} = 3-5 \text{ pM}$ ) を有することも報告されている。

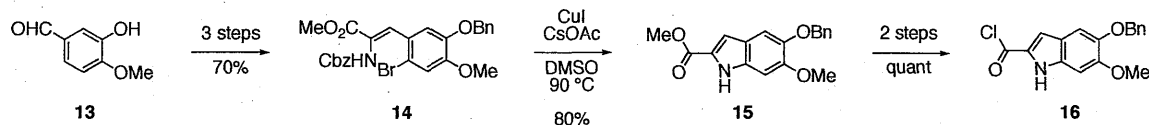
まず岡野は yatakemycin を 3 つのセグメントに分け、左セグメントの合成を開始した。文献既知のテトラヒドロキノリン **2** から 5 工程で合成した **3** に対し、加熱条件下でアミノ化反応を行い、プロモインドリンを得た。続いてデヒドロアミノ酸誘導体 **4** とした後、もう一度アミノ化反応の条件に付すことでジヒドロピロロインドール **5** へと導いた。さらに、チオールエステルの構築と位置選択的脱メチル化を経て左セグメント **6** の合成を完了した。



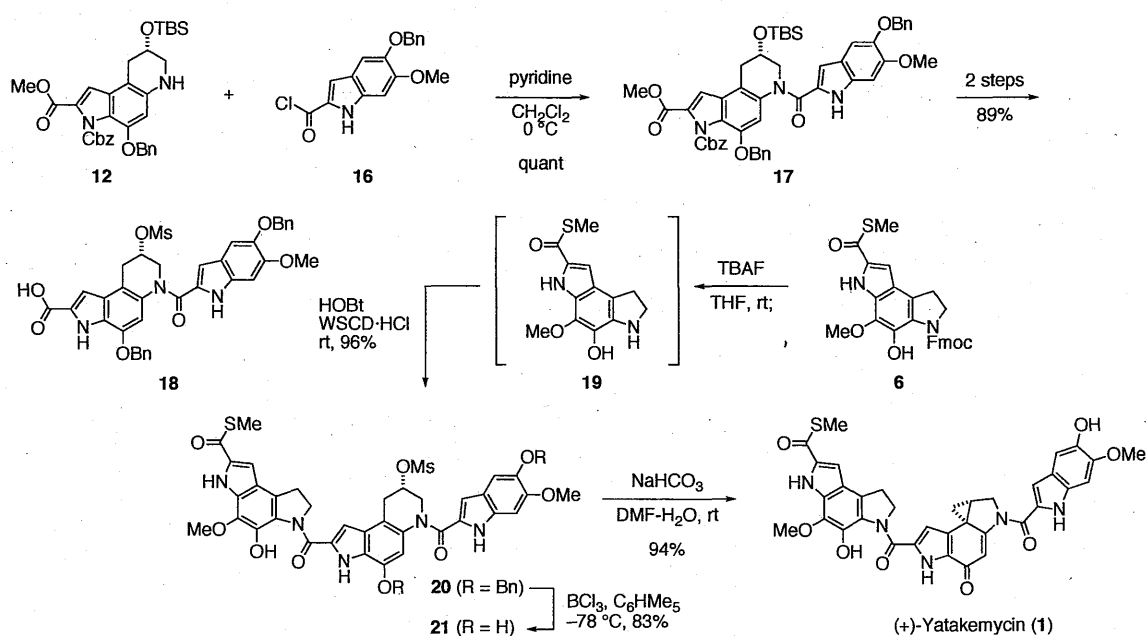
中央セグメントの合成では、2,6-ジブロモヨードベンゼン誘導体 **7** をヨウ素選択的にリチオ化した後、 $BF_3 \cdot OEt_2$  存在下で (*S*)-エピクロロヒドリン (**8**) に対する位置選択的開環反応を行った。得られたクロロヒドリンから窒素官能基の導入を含む 3 工程でノシルアミド **9** を合成した。これを前述したアミノ化反応の条件に付して、テトラヒドロキノリン誘導体 **10** とした。さらに、溝呂木-Heck 反応を含む 3 工程を経て **11** とし、再びアミノ化反応を行うことで中央セグメント **12** を合成した。



そして、右セグメントも本アミノ化反応を用いて合成した。即ち、イソバニリン(**13**)から3工程で合成されたアミノ化反応前駆体 **14** に対して、加熱条件下、反応を行ったところ、Cbz 基が除去されたインドール **15** を得た。次に、エステルの加水分解後酸クロリドとして右セグメント **16** へと導いた。



次に岡野は 3 つのセグメントの縮合を行った。塩基性条件下で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用いることとした。まず、中央セグメント **12** と右セグメント **16** を縮合させて **17** へ導いた後、2工程を経て **18** を合成した。鍵となる三成分カップリング反応は、**6** を TBAF で処理して **19** としたのち、**18** を縮合剤とともに加えることで、再現性よく、ほぼ定量的に望みの **20** 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 **21** 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、**21** を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に従って分子内渡環反応を行い、(+)-yatakemycin (**1**)の全合成を達成した。



岡野は、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した。また、本反応を用いて、**1** に含まれる 5 つのアリール炭素-窒素結合を効率的に構築した。さらに、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。以上により **1** を通算収率 16%、**2** から 17 工程にて効率よく合成することに成功した。本合成戦略は **1** に限らず、その他の含窒素環状構造を有する化合物群にも広く応用可能であると考えられ、薬学研究に寄与するところ大である。よって、博士(薬学)の学位を授与するに値すると認めた。