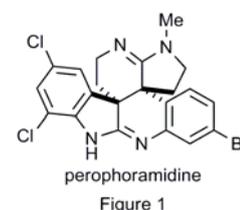


(続紙 1)

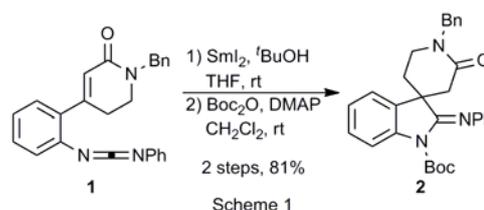
京都大学	博士 (薬学)	氏名	石田 貴之
論文題目	ペロフォラミジンの全合成研究		

ホヤから単離されるアルカロイドは、その複雑かつ特異な構造的特徴のみならず、エクテナサイジン743の抗癌作用に代表される強力な生物活性が薬学的観点から興味を集め、これまで盛んに合成研究がなされてきた。ペロフォラミジン(Figure 1)は2002年に単離・構造決定・生物活性が報告された海産アルカロイドである。*Perophora Namei*より単離されたこの天然物は、二連続全炭素四級炭素を含む六環性ビスアミジン骨格と芳香環上に塩素および臭素原子を有し、ヒト結腸癌細胞に対して細胞毒性を示すことが明らかとなった。この天然物の類を見ない構造と生物活性は多くの合成研究につながったが、既存の全合成はラセミ体一例と光学活性体二例のみであり、いずれも下部アミジンをアミナルの酸化によって合成している。筆者は天然物の中心骨格である2-イミノインドリンの合成法と多環性アミジンへの変換法を開発することで、効率的な全合成経路の確立が可能になると期待して本研究に着手した。

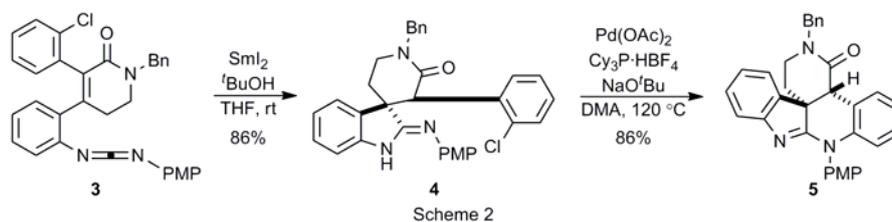


1. ヨウ化サマリウム(II)による還元的環化反応を鍵反応とする骨格構築

第一世代の合成戦略では、2-イミノインドリン合成法の開発と五環性アミジン骨格の構築を達成した。著者はカルボジイミド**1**に対して室温条件下でヨウ化サマリウムを作用させることで2-イミノインドリン**2**を合成できることを見出し(Scheme 1)、この還元的環

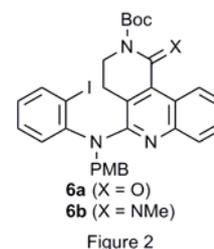


化反応の基質一般性を検討した。またペロフォラミジンの多環性骨格構築を目的として基質**3**に対して本反応を適用し、高収率で2-イミノインドリン**4**を合成することができた。化合物**4**は続く分子内環化反応により α 位の異性化を伴いながら五環性アミジン**5**へ誘導した(Scheme 2)。

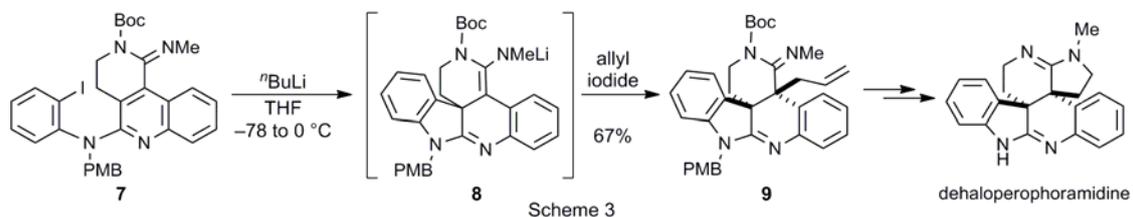


2. 脱芳香族共役付加反応を鍵反応とする骨格構築

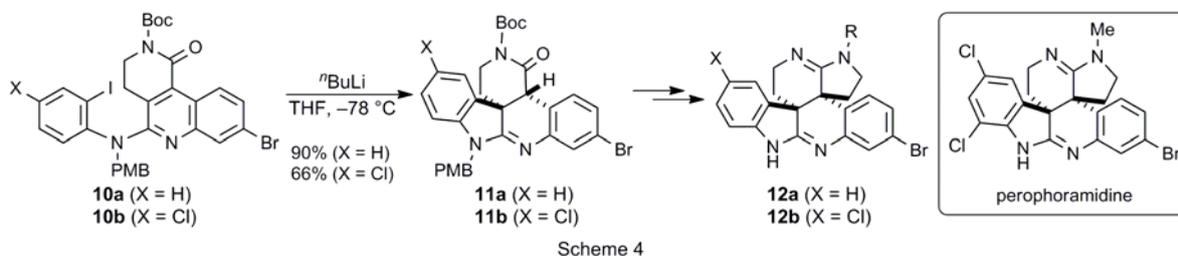
より効率的な骨格構築法の確立を目指して、第二世代の合成戦略では2-アミノキノリンへの脱芳香族共役付加反応による合成を試みた。既知の α -ブromoラクタムより合成したアミドあるいはアミジンを有する基質**6a,6b**(Figure 2)に対して*n*-ブチルリチウムによるリチウム-ハロゲン交換反応と続く環化反応を検討した結果、いずれにおいても良好な収率でそれぞれ目的の五環性アミジン**7**を単一のジアステレオマーとして得た。このうち五環性ビスアミジン**7**を原料とする脱芳香族共役付加反応については、反応の結果生じるアザエノラ



ート**8**をワンポットでアリル化することで、ジアステレオ選択的な二連続全炭素四級炭素の構築を実現した(Scheme 3)。アリル化体**9**は続く四工程で、ペロフォラミジンの脱ハロゲン化体であるデハロペロフォラミジンへ誘導した。この合成法は既知の α -ブロモラクタムより17工程、通算収率9.5%であり、Rainierらの合成法(18工程、通算収率7.5%)よりも優れたものであった。



続いて筆者はキノリン7位に臭素原子を有するラクタム**10a,10b**の合成法を確立し、本反応がハロゲン原子の存在下でも適用可能であることを見出した(Scheme 4)。鍵反応によって得られた五環性アミジン**11a,11b**を誘導化することで、臭素原子を導入した六環性ビスアミジン**12a**および、加えて塩素原子を導入した六環性ビスアミジン**12b**の合成にも成功した。



(論文審査の結果の要旨)

申請者は、2002年に*Perophora Namei*より単離され、二連続四級炭素を含む六環性ビスアミジン骨格と芳香環上に塩素および臭素原子を有し、ヒト結腸癌細胞に対して細胞毒性を示すペロフォラミジンの全合成研究を行った。すでにラセミ体一例と光学活性体二例の全合成が報告されているが、いずれも合成戦略が類似していること、さらに下部アミジンをアミナルの酸化によって合成している点で改善の余地がある。そのような背景の下、申請者は中心骨格である2-イミノインドリンの合成法と多環性アミジンへの変換法を独自で開発することで、効率的な全合成経路の確立を目指した。

第一世代の合成戦略では、ヨウ化サマリウムの一電子還元能を活用したカルボジイミドと不飽和ラクタムとの分子内還元的環化反応を独自で開発し、2-イミノインドリン体の合成法を確立した。その後、パラジウム触媒を用いた分子内アリアルアミノ化反応により五環性アミジン体への変換に成功した。しかし、アミジン部の保護基の脱保護条件を見つけることができず、この合成ルートは断念した。

第二世代の合成戦略では、より効率的な骨格構築法の開発を目指し、2-アミノキノリンへの脱芳香族共役付加反応による合成を試みた。既知の α -ブプロラクタムより合成したアミドあるいはアミジン体に対して、*n*-ブチルリチウムによるリチウム-ハロゲン交換反応と続くキノリン環への分子内脱芳香族環化反応により、良好な収率で目的の五環性アミジンを立体選択的に合成する手法を確立した。また反応の結果生じるアザエノラートをワンポットでアリル化することで、ジアステレオ選択的な二連続四級炭素構築へと展開し、続く4工程でデハロペロフォラミジンへ誘導した。さらに本手法を適用して、臭素原子を導入した六環性ビスアミジンおよび臭素と塩素原子を導入した六環性ビスアミジンの合成にも成功した。

よって、本論文は博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成26年2月28日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(当分の間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降