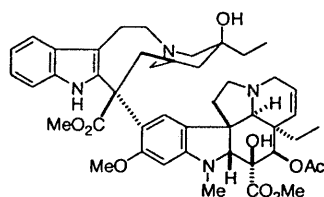


論文内容の要旨

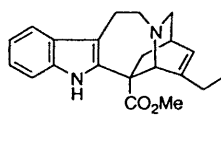
論文題名 (–)-ビンドリンの効率的全合成

氏名 小林聡

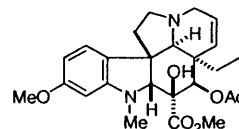
Vinblastine (1) は1958年にキョウチクトウ科の *catharanthus roseus* から単離されたアルカロイドで、強い制癌作用を有することから悪性リンパ腫、絨毛性腫瘍の治療薬として開発が行われイーライリリー社から市場に出されている。この化合物はその有用な生理活性の他に、非常に複雑な構造を有していること、また自然界からの取得量が微量であることから全合成研究の格好な標的化合物となり過去に幾つかのグループにより全合成が報告されている。生合成的には、vinblastine (1) はイボガ型アルカロイドである(+)-catharanthine (2) とアスピドスペルマ型アルカロイドである(–)-vindoline (3) が結合して合成されると考えられている。



Vinblastine (1)



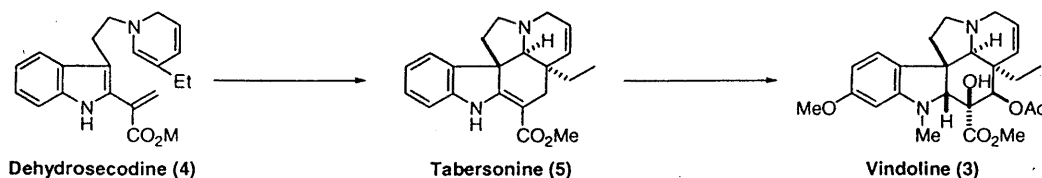
Catharanthine (2)



Vindoline (3)

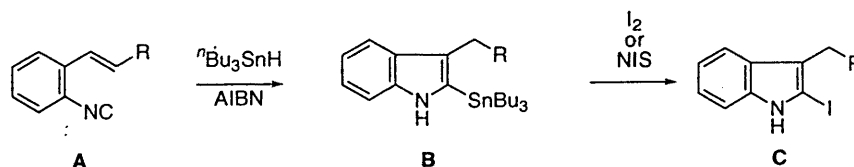
新しい医薬品の創製を目的としたビンカアルカロイド型化合物の探索、合成が盛んに行われているが(+)-catharanthine (2), (–)-vindoline (3), 2つのインドール化合物の効率的な全合成法は未だ確立されていない。誘導体の合成にも応用可能な効率的な(–)-vindoline (3) 合成法の確立は今後のビンカアルカロイド型医薬品の開発に有用な情報を多く提供するものと考えその全合成に着手した。

アスピドスペルマ型アルカロイドは secologanin と tryptamine との縮合によって得られる strictosidine から数工程を経て導かれる dehydrosecodine (4) の4+2型環化反応により生合成されると考えられており、tabersonine (5) は酸化



段階を経ることにより(-)-vindoline (3) へと誘導される。

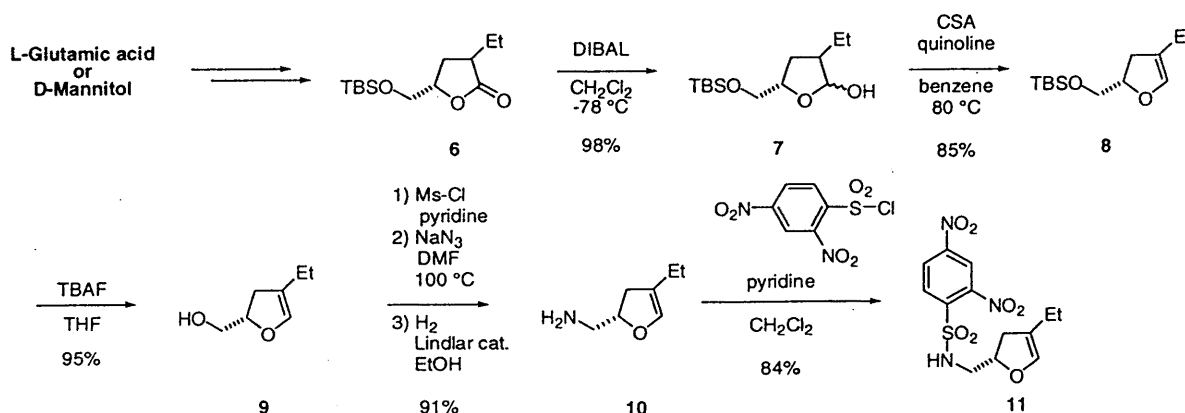
近年、福山等は *o*-位にオレフィンをもつイソニトリル化合物がスズラジカル存在下、容易に環化反応を起こしインドールを与える新規なインドールの合成法の開発に成功している。イソニトリル **A** はスズラジカルを作用させることで環化反応が進行しインドール **B** を与える。**B** は 2 位にスタニル基を有するために酸処理により 3-モノ置換インドールを、ハロゲン化合物との Stille カップリング反応により 2,3-ジ置換インドールを、更にヨウ素あるいは NIS との反応により 2-ヨウ化-3-置換インドール **C** をそれぞれ **A** から同一容器内で得ることが出来る。更にこのインドール合成法はインドール環上に位置選択的に様々な官能基を導入できる利点を有することから、前記の(-)-vindoline (3) の生合成前駆体である dehydrosecodine (4) およびその誘導体の合成に適していると考えられた。



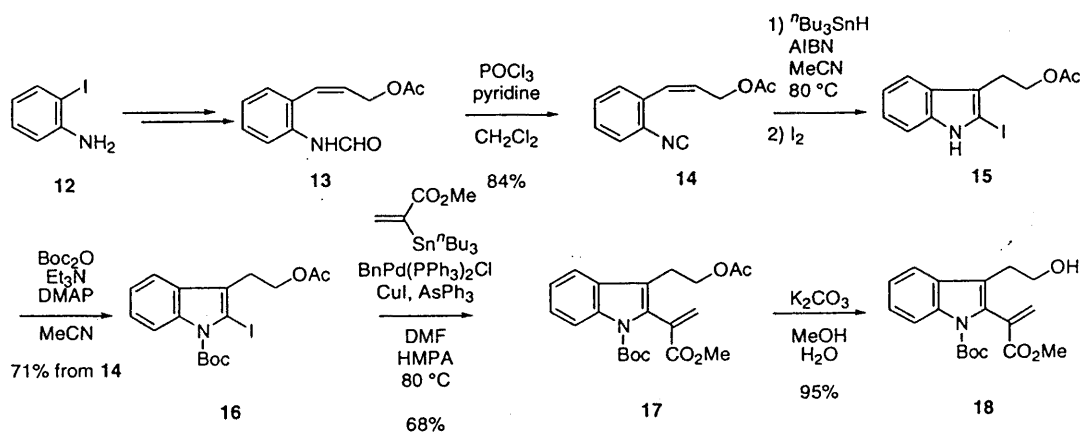
著者は以上の知見から本インドール合成法を利用した(-)-vindoline (3) の全合成を行った。また 3 の全合成に先立ち、モデル化合物として 3 の 11 位が水素に置換された(-)-vindorosine (26) の全合成を行った。

1) (-)-Vindorosine の合成

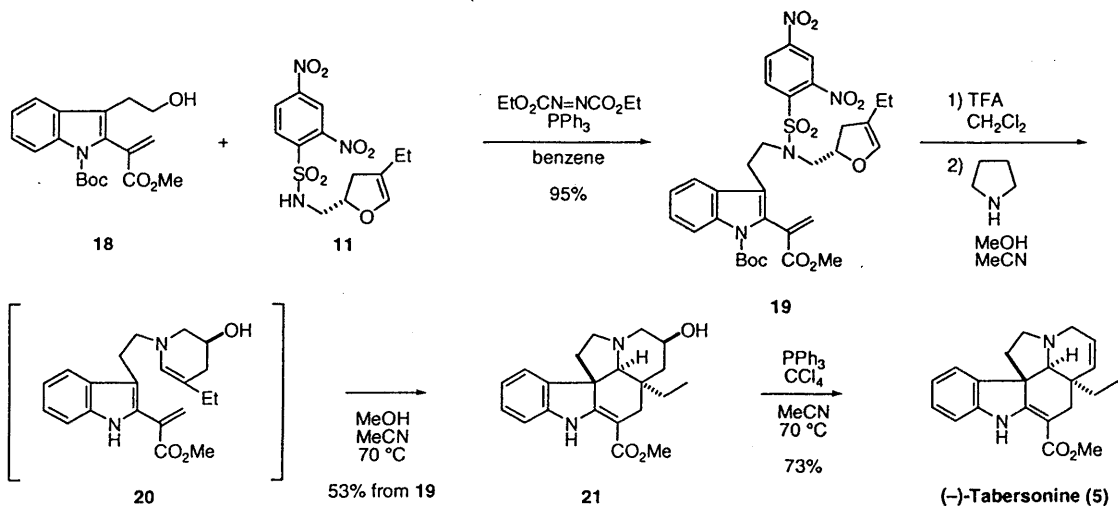
L-Glutamic acid あるいは D-mannitol を原料とし数工程を経て **6** とした。DIBAL により還元し **7** へ変換した後、CSA-キノリン存在下、加熱脱水反応を行い **8** へ導いた。TBS 基を脱保護し **9** を得た後、水酸基をメシル化、続いて NaN_3 による置換、最後に Lindlar 触媒を用いた接触還元によりアジド基の選択的還元を行った。得られた 1 級アミン **10** を 2,4-ジニトロベンゼンスルホン基により保護し **11** を得た。



市販の **12** から数工程で得られる **13** のホルムアミド基を脱水して **14** を得た。前述したラジカル的インドール合成法により **14** から **15** へ導いた後、インドール窒素を Boc 基で保護し **16** とした。Stille カップリング反応によりインドールの 2 位へアクリル酸エステル基を導入した後、アセチル基を脱保護し **18** を得た。

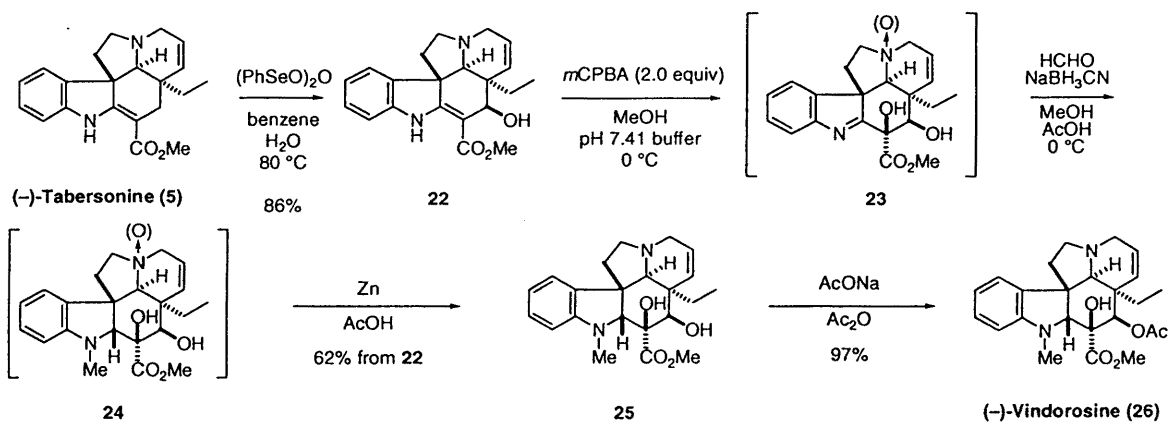


11 と **18** を光延反応により縮合し **19** とした後、TFA 処理、続いて MeOH/MeCN (5/1) 溶液中ピロリジンを用いてスルホンアミドを脱保護、更に加熱することにより **21** を **19** から 53% の収率で単一化合物として得ることができた。Kuehne 等の方法に従い **21** を脱水して 2 重結合を導入し(-)-tabersonine (5) を得た。



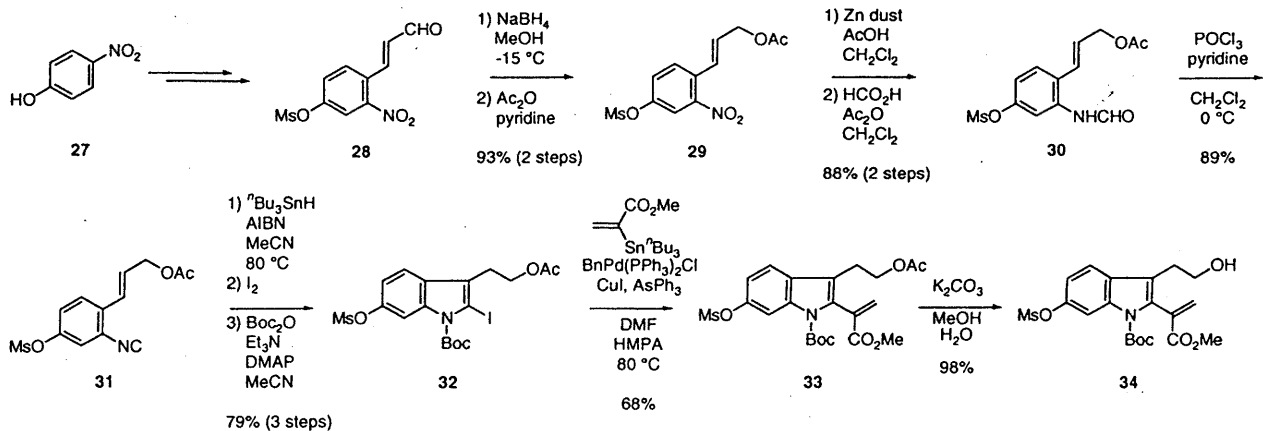
(-)-Tabersonine から(-)-vindorosine への変換は Danieli および Kuehne 等の 2つのグループにより報告されている。1984年に Danieli 等により報告された合成法は(-)-tabersonine から(-)-vindorosine を 5 工程という短工程で合成する優れたものであったが 1987 年, Kuehne 等の追試により本合成法では目的とする(-)-vindorosine は得られないと報告された。同報文中で Kuehne 等は Danieli 等の合成法を改良することにより(-)-vindorosine の合成に成功したと報告している。しかし Kuehne 等の改良法を追試したところ, その操作法には非常に不確実な要素が多く, 収率も 0~20% と低収率なものとなった。そこで(-)-vindorosine の高収率, かつ再現性の良い改良合成法の検討を行った。

(-)-Tabersonine (5) を Danieli 等の方法により酸化し **22** へ導いた後, 2 等量の *m*CPBA により酸化し **23** とした。この際一部 *N*-オキシドの副生が観察された。イミンの加水分解による副反応が収率の低下をまねいていると考え MeOH/リン酸緩衝液中で氷冷下酸化反応を行った。また, イミンの分解を防ぐため反応は **24** まで後処理, 単離することなく同一容器内で行った。反応液にホルマリン, NaBH₃CN を添加した後, pH を 3 に調整し, イミンの還元, 続いてメチル化を行った。活性亜鉛により副生した *N*-オキシドの還元を行ったところ **22** から 62%の収率で **25** を得ることができた。最後に 17 位水酸基を選択的にアセチル化し, (-)-vindorosine (**26**) の全合成を完了した。



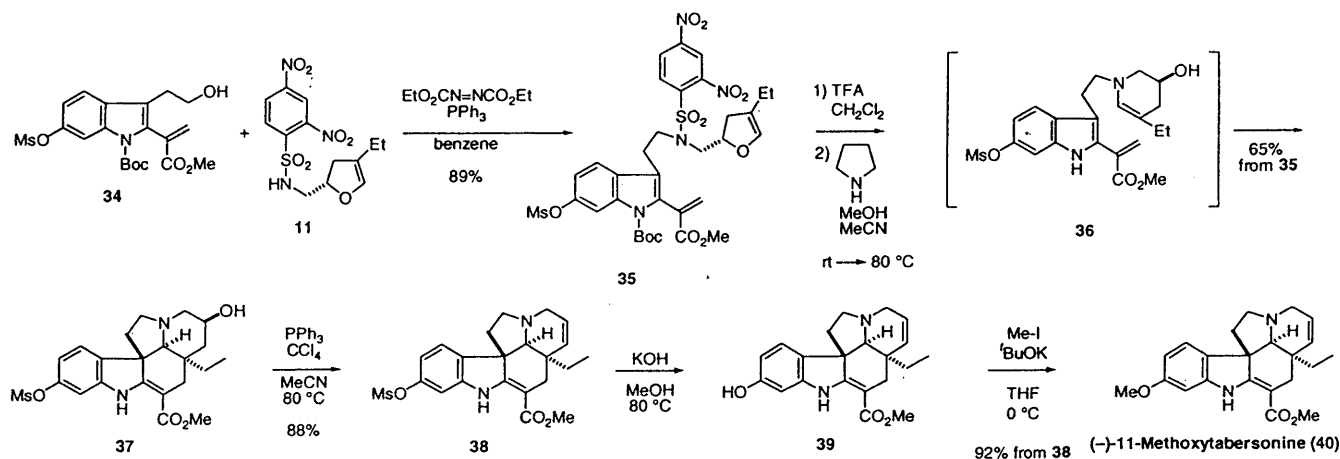
2) (-)-Vindoline の合成

続いて vinblastine の重要な合成中間体である(-)-vindoline の全合成に着手した。逆合成は(-)-vindorosine の合成を

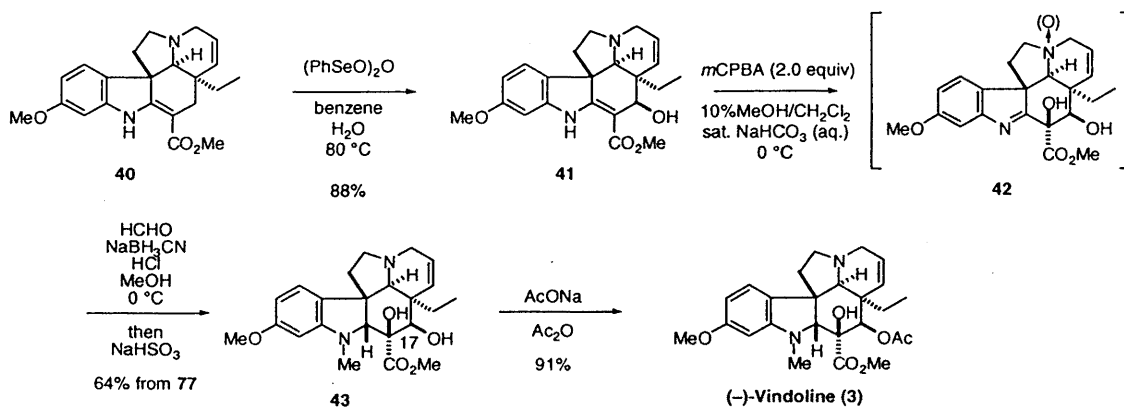


踏襲したものであるが(+)-catharanthine とのカップリングや誘導体の合成を考慮し、11位の水酸基を保護し全合成の後半、即ちアスピドスペルマ骨格の形成後にメトキシ基へ変換することとした。出発原料は4-ニトロフェノール **27** を選択した。数工程を経て **28** をとした後、低温下 NaBH_4 にて選択的にアルデヒドを還元し、続いて水酸基をアセチル基で保護し **29** とした。ニトロ基を還元した後ホルミル化し **30** とし、得られたホルムアミド基の脱水反応を行うことにより **31** を得た。ラジカル環化反応によりインドールを合成した後に2位をヨウ素化、続いてインドール窒素を Boc 基で保護し **32** とした。Stille カップリング反応により **33** へ導いた後、アセチル基を脱保護し **34** を得た。

スルホンアミド **11** との縮合により **35** へ導いた後、TFA 処理、続くスルホンアミドの脱保護、環化反応により **35** から 65%の収率で **37** を得ることが出来た。脱水反応を行い **38** とした後、メシル基を脱保護、続いて水酸基をメチル化し(-)-11-methoxytabersonine (**40**) を得た。



Danieli 等の方法により **40** を酸化し **41** とした後、(-)-vindorosine の合成と同様な操作で **43** への変換を行ったところ **43** と分離困難な副生物が生成した。そこで反応条件を検討したところ、以下のような改良法を確立することが出来た。(10%MeOH/ CH_2Cl_2)/飽和重曹水(3/2)溶液中、氷冷下 2 等量の *m*CPBA で酸化し **42** とした。同温で反応液にホルマリン、 NaBH_3CN を添加した後、反応液の pH を 10% HCl /MeOH により 3 に調整し、イミンの還元、続いて還元的メチル化を行った。反応の後処理操作において NaHSO_3 で還元することにより一部副生した *N*-オキシドを還元し **43** を 64%の収率で得た。**43** の 17 位水酸基を選択的にアセチル化することにより(-)-vindoline (**3**) を得た。合成した(-)-vindoline (**3**) の各種機器データは天然物の機器データと一致し、(-)-vindoline の全合成を完了した。



【結論】

以上、著者は現在臨床応用されている抗癌剤 vinblastine の重要合成中間体であり、そのものが天然物でもあるアスピドスペルマ型アルカロイド(-)-vindoline の効率的全合成ルートの開発に成功した。この合成ルートの開発は、単に(-)-vindoline を与えるだけではなく、その誘導体合成にも広く応用が可能であり、今後ビンカアルカロイド誘導体を合成していく上で多くの手法、情報等を提供するものと考えている。また、本合成に利用したスタニルラジカルを用いたインドールの合成法やアミンの保護基および 2 級アミン合成法としての 2,4-ジニトロベンゼンスルホン基の実用性の証明は今後更に様々な天然物、生理活性物質の合成への応用が可能であることを示唆していると考えている。