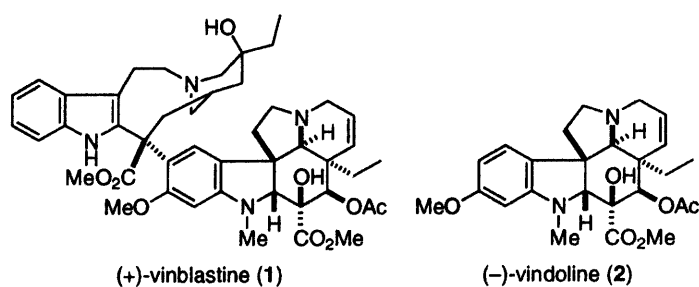


論文の内容の要旨

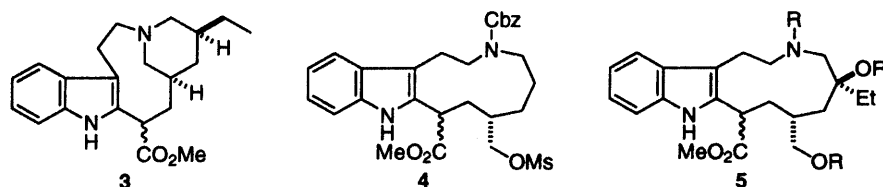
論文題目 Total Synthesis of (+)-Vinblastine
(和訳：(+)-ビンブラスチンの全合成)
氏名 横島 聡

ビンブラスチン (1) は *Catharanthus roseus* から見いだされたアルカロイドであり、現在、悪性リンパ腫、絨毛性腫瘍の有効な治療薬として使用されている¹。またビンブラスチンは、上下2種類の異なるインドールユニットが結合した特異な構造を有することから、合成化学的にも非常に興味深い化合物であり、多くの合成研究が行われている²。しかしながら下部ビンドリノ部位でさえも、これまで報告されている全合成法はビンブラスチン合成研究への化合物供給という意味では不十分であった。したがって、数例達成されているビンブラスチンの合成はいずれも天然物であるビンドリノ (2) を原料として用いている。優れた薬効が期待されるビンブラスチンをリード化合物とした新規医薬品の創製のためには、系統的な誘導体合成は有効な手段であり、そのためにもビンドリノをも含めたビンブラスチンの全合成は合成化学者が解決すべき重要な課題である。今回、当研究室で開発された *o*-アルケニルチオアニリドのラジカル環化反応を用いた新規 2,3-二置換インドール合成法³ を用いて、ビンブラスチンを構成する上下2つのインドールユニットを合成し、それらをカップリングすることにより(+)-ビンブラスチンの全合成を達成した。下部ビンドリノの合成に関しては共同研究者らにより既に報告がなされている⁴。私は上部ユニットの合成およびビンドリノとのカップリングに関して検討を行った。



ピンドリンの導入における立体化学

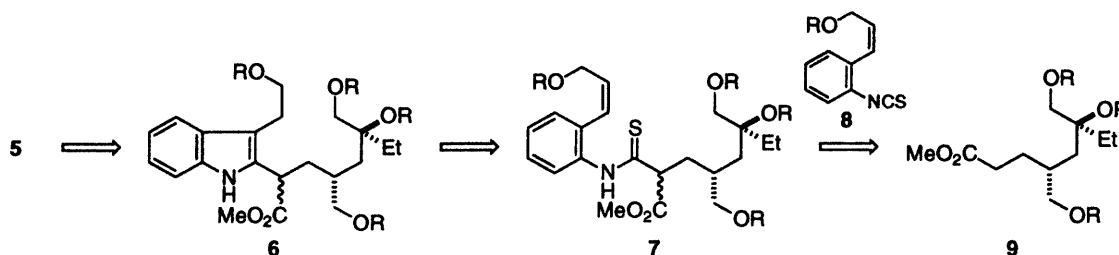
上部インドールユニットとピンドリンとのカップリング反応において、2つのインドールユニットの結合の立体化学の制御が重要な問題となる。例えば**3**に対してピンドリンを導入すると、望みとは逆の立体選択性で反応が進行することが知られている^{2d}。そのため望みの立体化学でピンドリンを導入するためには、上部ユニットの骨格を適当な形へと変換し、ピンドリンを導入しなくてはならない。計算化学的な考察を行った結果、**4**のような11員環化合物は、その安定コンフォメーションにおいて、紙面下側の方が空いていることが明かとなった。また Schill らは**4**に対するピンドリンの導入は、望みの立体化学で進行することを報告している⁵。そこで私は**5**のような11員環化合物を合成し、ピンドリンとのカップリング反応を試みることにした。



上部インドールユニットの合成

5を合成するにあたって、次のような逆合成解析を行った (Scheme 1)。11員環形成を合成の終盤で行うとすると、**6**のような2,3-二置換インドールが前駆体となる。このインドールは当研究室のインドール合成法を用いると**7**のようなチオアニリドから合成でき、**7**はイソチオシアネート**8**に対するエステル**9**のエノラートの付加により得ることができる。そこでまず**9**を次のように合成した (Scheme 2)。

Scheme 1

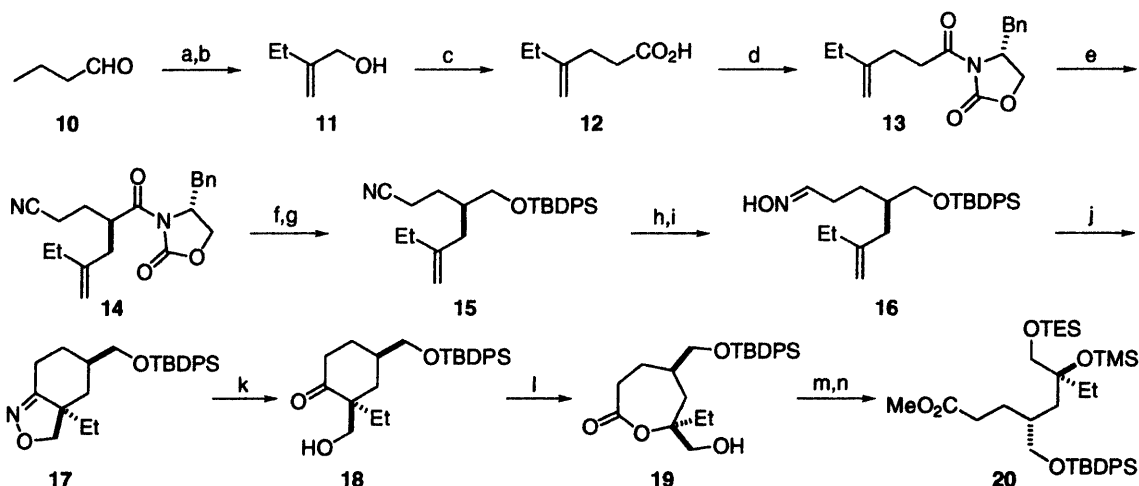


ブチルアルデヒド (**10**) から2工程で得られるアルコール **11** を、Claisen-Johnson 反応を用いて増炭し、続いて加水分解を行いカルボン酸 **12** を得た。**12** に対しオキサゾリジノン型不斉補助基を導入し、得られたイミド **13** を不斉 Michael 反応の条件に付したところ、反応は高ジアステレオ選択的に進行し、**14** を与えた⁶。不斉補助基の還元的除去、生じた水酸基の保護の後、**15** を水素化ジイソブチルアルミニウムを用いて還元し、得られたアルデヒドをオキシム **16** へと変換した。**16** を次亜塩素酸ナトリウムで処理したところ、ニトリルオキシドの生成、引き続き分子内1,3-双極子付加環化が進行することにより、イソキサゾリン **17** を単一異性体として与えた。**17** の N-O 結合を還元的に開裂しヒドロキシケトン **18** とし、続いて Baeyer-Villiger 反応を行いラクトン **19** を得た。ラクトン環を開裂した後、水酸基を保護し目的とするエステル **20** を得た。

このようにして合成したエステル **20** のエノラートをイソチオシアネート **21** に対して付加し、チオアニリド **22** を得た (Scheme 3)。**22** のラジカル環化反応は室温下速やかに進行し、インドール **23** を与え、続いて保護、脱保護を行いトリオール **24** へと導いた。11員環の構築に関しては、2-ニトロベンゼンスルホンアミド (Ns アミド) のアルキル化反応を用いる中大員環合成法が有効であった⁷。まず **24** の1,2-ジオールの1級水酸基を選択的にトシル化し、加熱することによりエポキシド **25** へと変換した。残った1級水酸基に対し光延反応により Ns アミドを導入し環化前駆体 **26** へと導いた。**26** を炭酸カリウム存在下、加熱条件に付したところ、位置選択的に中員環形成反応が進行し、11員環化合物 **27** を与えた。続いて脱保護、保護を行いカップリング前

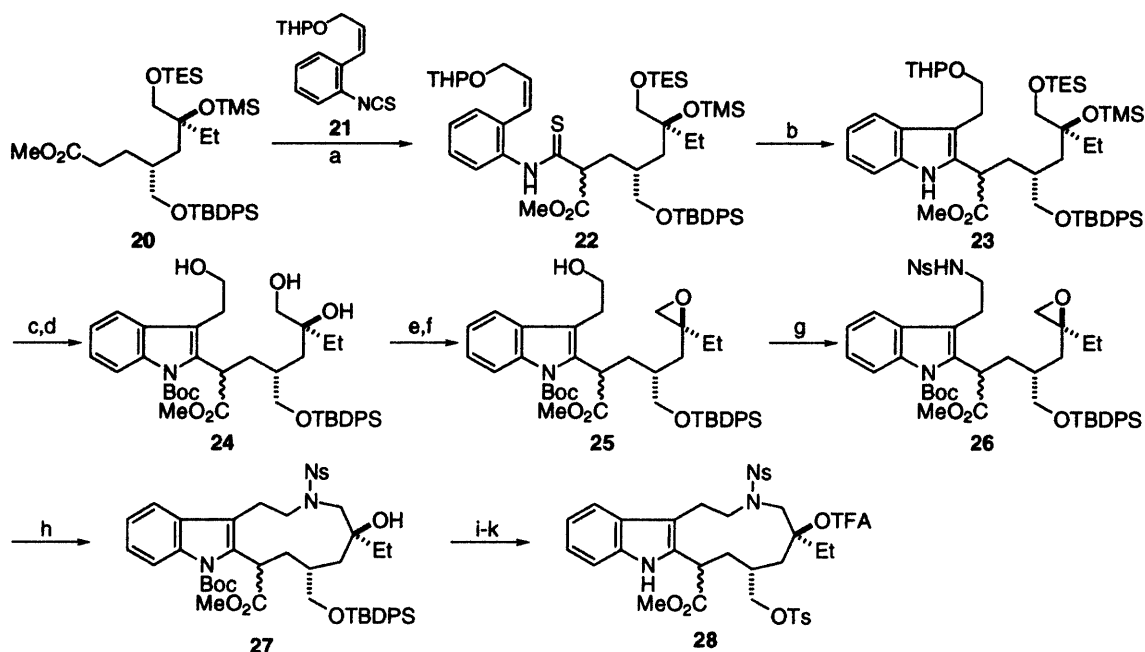
駆体 28 へと導いた。

Scheme 2



Reagents and conditions: (a) formalin, $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$, Et_3N , H_2O , 60°C , 60%; (b) LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 81%; (c) $\text{CH}_3\text{C}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , 135°C ; KOH , $\text{EtOH}\text{-H}_2\text{O}$, rt, 83%; (d) PivCl , Et_3N , Et_2O , 0°C ; $n\text{-BuLi}$, (*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone, THF, -78°C , 89%; (e) (*i*-PrO)TiCl₃, *i*-Pr₂NEt, acrylonitrile, CH_2Cl_2 , 0°C , 73%; (f) NaBH_4 , THF- H_2O , rt, 92%; (g) TBDPSCl, imidazole, DMF, rt, 92%; (h) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C ; (i) $\text{H}_2\text{NOH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc, EtOH, rt; (j) NaClO aq, CH_2Cl_2 , rt, 61% (3 steps); (k) Zn, AcOH, 66%; (l) *m*CPBA, AcOH, rt; (m) K_2CO_3 , MeOH, rt, 80% (2 steps); (n) TESCl, imidazole, DMF, rt; TMSCl, rt, 92%.

Scheme 3

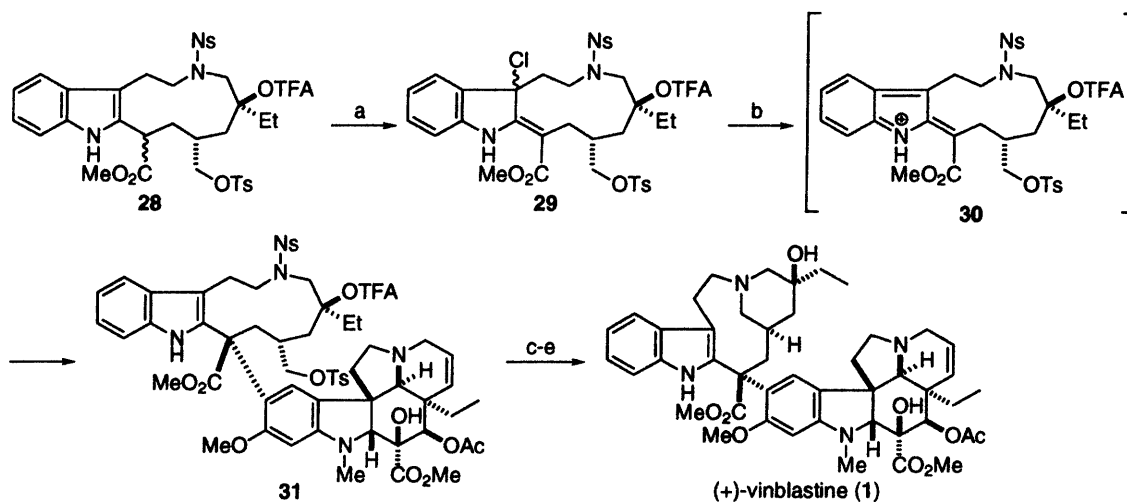


Reagents and conditions: (a) LDA, THF, -78°C ; 21, -78 to 0°C , 76%; (b) Bu_3SnH , Et_3B , THF, rt, 73%; (c) Boc_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 87%; (d) AcOH- H_2O (95:5), 80°C , 63%; (e) TsCl, Bu_2SnO , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 83%; (f) NaHCO_3 , DMF, 80°C , 91%; (g) NsNH₂, DEAD, Ph_3P , toluene, rt, 76%; (h) K_2CO_3 , DMF, 90°C , 85%; (i) TFA, CH_2Cl_2 , rt, 68%; (j) TsCl, $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{NMe}_2$, CH_3CN -toluene, rt, 85%; (k) TFAA, pyridine, CH_2Cl_2 , rt, 88%.

ビンドリンの導入および全合成の完遂

28 に対して、次のようにして(-)-ビンドリン (2) を導入した (Scheme 4)。まず *t*-ブチルハイポクロライトを用いてインドールの3位を塩素化しクロロインドレニン 29 とした後、ビンドリン存在下、トリフルオロ酢酸で処理することにより、望みの立体化学でビンドリンが導入された 31 を、単一異性体として得ることに成功した。クロロインドレニン 29 の酸処理により活性な中間体 30 を与え、立体的に空いている下側からビンドリンが反応することにより、31 が得られたものと考えられる。続いてトリフルオロアセチル基、2-ニトロベンゼンスルホニル基 (Ns 基) を除去し、最後にピペリジン環の構築を行うことにより(+)-ビンブラスチン (1) の全合成を達成した。得られた 1 の各種スペクトルデータは、天然物のものと一致した。

Scheme 4



Reagents and conditions: (a) *t*-BuOCl, CH₂Cl₂, 0 °C; (b) (-)-vindoline (2), TFA, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 80%; (c) Et₃N, MeOH, rt, quant.; (d) HSCH₂CH₂OH, DBU, CH₃CN, rt, 76%; (e) NaHCO₃, *t*-PrOH-H₂O, rt, 66%.

参考文献

- 1) a) Noble, R. L.; Beer, C. T.; Cutts, J. H. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1958**, *76*, 882. b) Svoboda, G. H.; Neuss, N.; Gorman, M. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* **1959**, *48*, 659.
- 2) a) Mangeney, P.; Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2243. b) Kutney, J. P.; Choi, L. S. L.; Nakano, J.; Tsukamoto, H.; McHugh, M.; Boulet, C. A. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1845. c) Kuehne, M. E.; Matson, P. A.; Bornmann, W. G. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 513. d) Magnus, P.; Mendoza, J. S.; Stamford, A.; Ladlow, M.; Willis, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10232.
- 3) Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M. T.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3791.
- 4) Kobayashi, S.; Ueda, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2000**, 883.
- 5) Schill, G.; Priester, C. U.; Windhovel, U. F.; Fritz, H. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 438.
- 6) Evans, D. A.; Urpí, F.; Somers, T. C.; Clark, J. S.; Bilodeau, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8215.
- 7) Fujiwara, A.; Kan, T.; Fukuyama, T. *Synlett* **2000**, 1667.