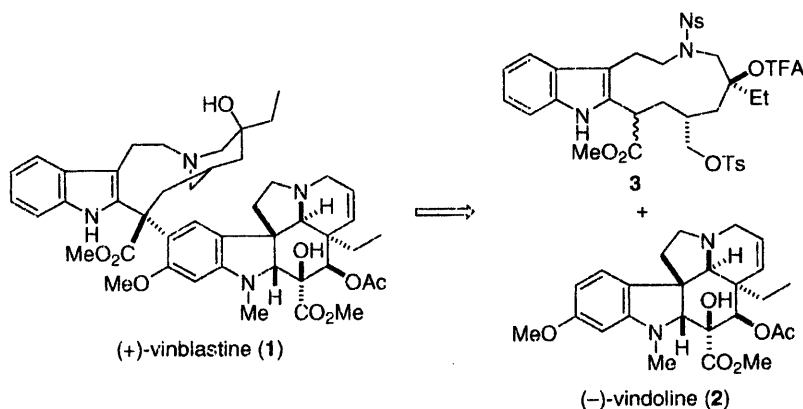


審査の結果の要旨

氏名 横島 聡

ビンブラスチン (1) は、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。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きた。しかしながら、幅広い誘導体合成に適用可能な全合成法は皆無であった。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、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。横島はビンブラスチンの上部ユニット 3 を合成し、共同実験者により合成されたビンドリン (2) と立体選択的なカップリングを行うことによりビンブラスチンの全合成を達成した。

図 1



まず横島は次のようにして上部ユニット 3 の立体選択的合成を行った (図 2、3)。市販の *n*-ブチルアルデヒド 4 より 4 段階で合成したイミド 5 に対し、ジアステレオ選択的にシアノエチル基の導入を行った。オキシム 7 に変換した後、次亜塩素酸ナトリウムで処理しニトリルオキシドを発生させ、分子内 1,3-双極子環化付加反応を行い、2 環性のイソキサゾリン 8 を単一異性体として得た。N-O 結合の還元的開裂の後、得られたケトン 9 を Baeyer-Villiger 反応に付しラクトン 10 とし、開環、保護を経てエステル 11 へと導いた。このようにして合成したエステル 11 のエノラートをイソチオシアネート 12 に対して付加し、チオアニリド 13 を得た。13 を当研究室で開発されたインドール合成法の条件、すなわちラジカル条件に付し、インドール 14 へと変換した。続いて保護、脱保護を行いトリオール 15 を得た。次にこれら 3 つの水酸基を巧みに区別し、11 員環化合物 18 へと導いた。まず 15 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 16 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 17 とした後、炭酸カリウム存在下、加熱条件に付すことにより 11 員環化合物 18 を得た。続いて脱保護、保護を行い上部ユニット 3 へと変換した。

図 2

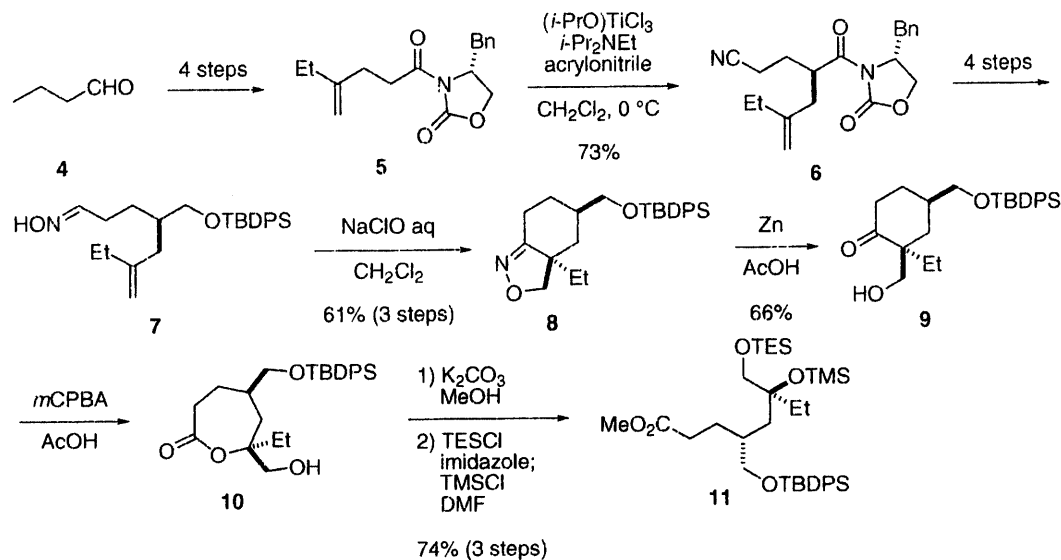
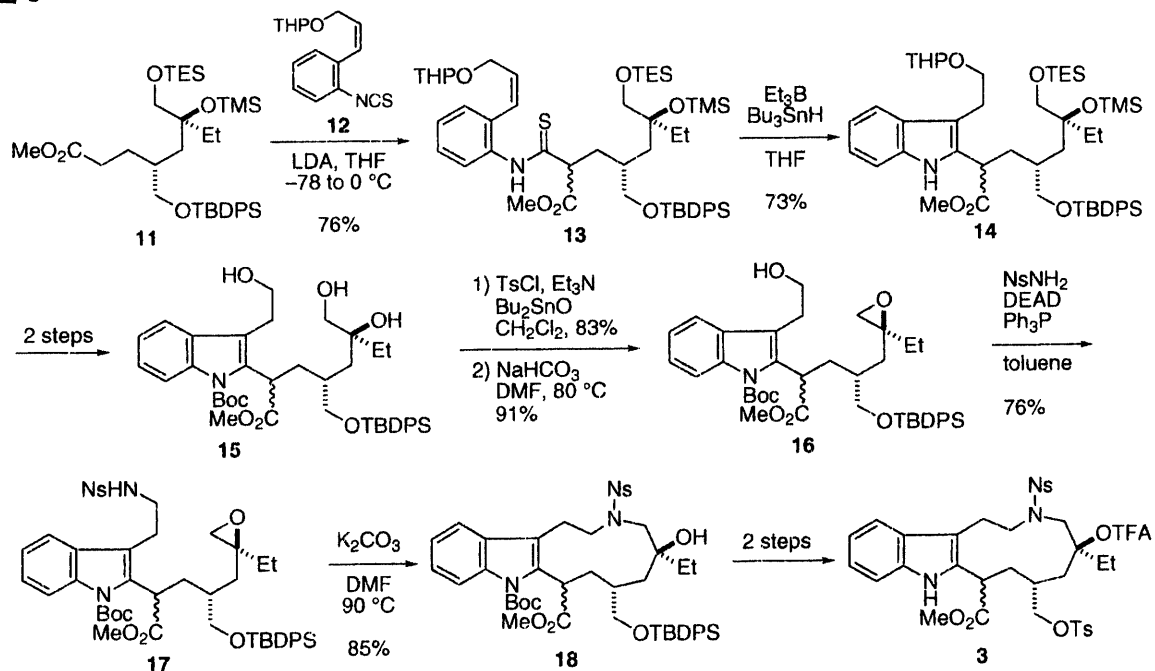
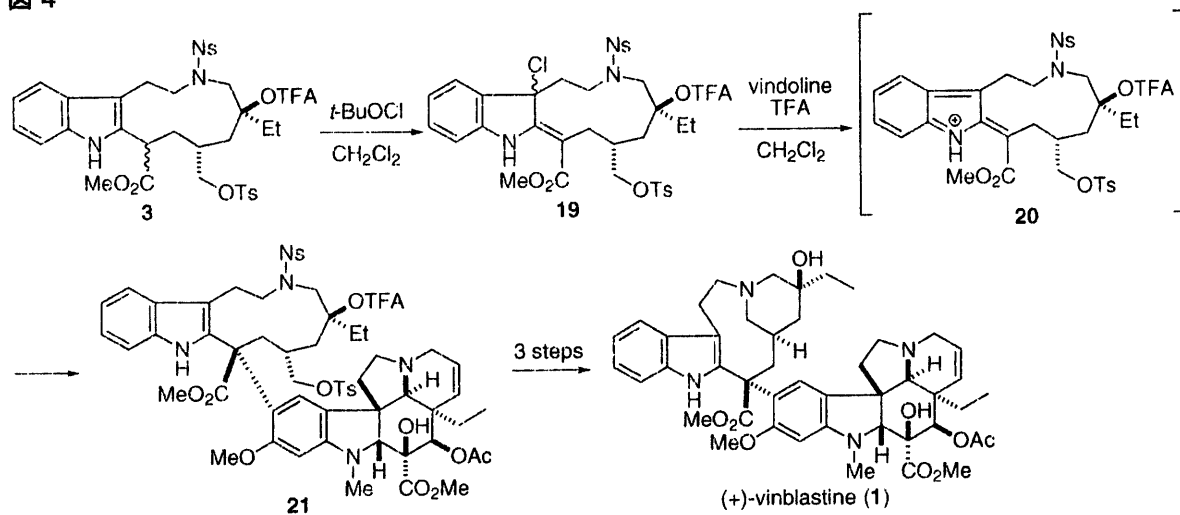


図 3



以上のようにして合成した上部ユニット **3** に対して、次のようにして(-)-ビンドリン (**2**) を導入した (図 4)。まず ϵ -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 **19** 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 **21** を、単一異性体として得ることに成功した。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。

図 4



以上のように、横島はビンブラスチンの効率的全合成を達成することにより、広汎な誘導体合成への道を開いた。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認めた。