

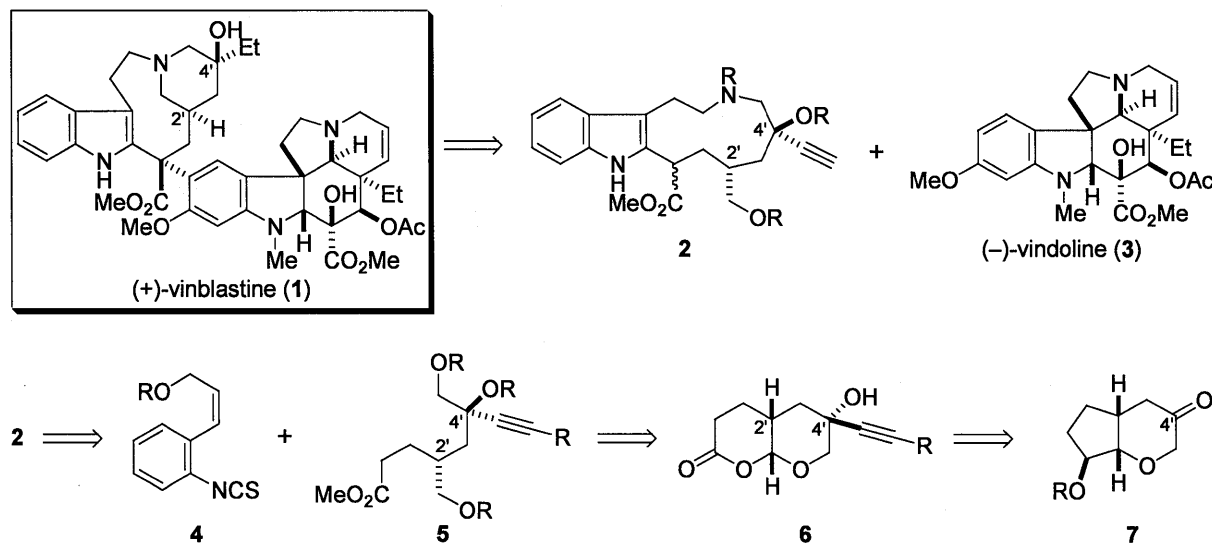
## 論文の内容の要旨

論文題目 誘導体合成を指向した  
抗腫瘍活性物質(+)-ビンブラスチンの合成研究

氏名 宮崎 徹

【背景・目的】ビンブラスチン(1)は *Catharanthus roseus* から単離されたビンカアルカロイドの一種であり<sup>1</sup>、チューブリン重合阻害作用を示すことから、悪性リンパ腫等の治療薬として幅広く臨床応用されている化合物である<sup>2</sup>。その臨床的有用性と構造上の複雑さから、多くの合成化学者の興味を集め、2002年に当研究室で達成した全合成を含めて5例の合成例がこれまでに報告されている<sup>3</sup>。今回我々は、当研究室で行われたビンブラスチンの全合成研究より得られた知見を生かし、チューブリンとの結合に重要であると報告されているビンブラスチン上部ピペリジン環の4'位に<sup>4</sup>、様々な官能基を導入可能とする新規合成経路の開発を行うこととした。

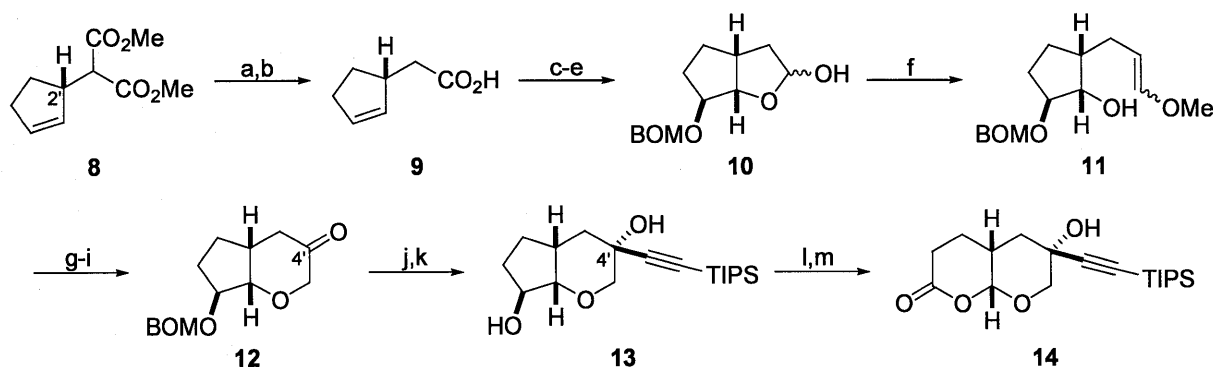
Scheme 1



【逆合成解析】 合成の終盤において様々な官能基変換が可能であると考えられるエチニル基を、4'位に配した化合物 **2** を設計した(Scheme 1)。当研究室での全合成経路に基づくと、ビンプラスチン(**1**)はエチニル基を有する 11 員環化合物 **2** とビンドリン(**3**)より導くことが可能である。さらに **2** は、イソチオシアナート **4** と鎖状エステル **5** へと分解可能であると考えられる。そこで今回、エチニル基を有する鎖状エステル **5** に対して新たな逆合成解析を行った。**5** は **6** のような二環性ラク톤の開環と続く還元によって導かれると考えた。また 4'位へのエチニル基の導入は、シスに縮環した二環性ケトン **7** のコンベックス面側から立体選択的に行うことを計画した。

【結果・考察】 Trost らによって報告されているパラジウム触媒を用いた不斉アルキル化反応によって 2'位に不斉導入を行い<sup>5</sup>、光学活性マロン酸エステル付加体 **8** (96% ee) を得た(Scheme 2)。**8** は 2 工程を経てカルボン酸 **9** へと変換した後に、酸化的ラクトン化によりビシクロ[3.3.0]骨格を構築し、その後ラクトール **10** へと導いた。次に **10** に対して Wittig 反応を用いて開環とともに 1 炭素増炭を行い、得られたエノールエーテル **11** を酸性条件下再び環化させることにより、エチニル基導入前駆体である、シスに縮環したビシクロ[4.3.0]骨格を有するケトン **12** を合成した。続く **12** に対する TIPS アセチリドの付加反応は低温下、二環性骨格のコンベックス面側から高立体選択的に進行し、4'位の立体化学を構築することができた。得られたアセチレン付加体は酸性条件下 BOM 基の除去を行いジオール **13** へと導いた。なお、この段階で再結晶を行うことで光学的に純粋な **13** を得ることができた。その後二級水酸基を酸化し、続いて *m*CPBA を用いた Baeyer-Villiger 酸化を行ったところ、位置選択的に環拡大が進行した二環性ラクトン **14** を得た。

Scheme 2

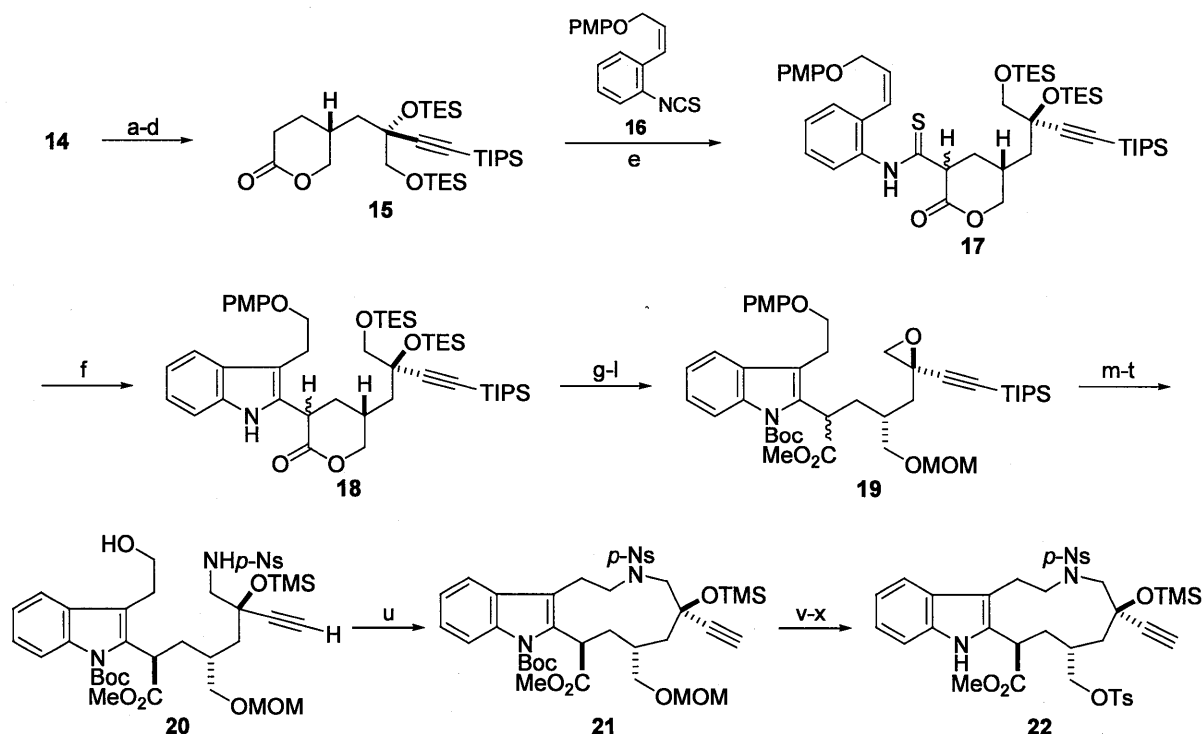


**Reagents and conditions:** (a) NaCl, H<sub>2</sub>O, DMSO, 160 °C, 81% (b) aq. KOH, MeOH, 60 °C, 95% (c) H<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> (cat.), aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, *i*-BuOH, 80 °C, 71%; (d) BOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, TBAI (cat.), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 93%; (e) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (f) MeOCH<sub>2</sub>PPh<sub>3</sub>Cl, NaHMDS, THF, 0 °C to rt, 93% (2 steps); (g) CSA, 2,4,6-collidine, toluene, reflux, 86%; (h) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, THF, rt; aq. NaOH, aq. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, rt; (i) TPAP (cat.), NMO, MS4A, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 80% (2 steps); (j) TIPS acetylene, *n*-BuLi, LiBr, THF, -78 °C (dr=98:2); (k) conc. HCl (cat.), MeOH, reflux, then recrystallization, 87% (2 steps), >99% ee; (l) TPAP (cat.), NMO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt; (m) *m*CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C to rt, 78% (2 steps).

**14** は 4 工程を経てラクトン **15** へと変換後、塩基処理によってエノラートとし、イソチオシアナート **16** への付加反応を行った(Scheme 3)。続いて得られたチオアニリド **17** を、ラジカル条件に付すことでインドール環を構築し **18** を得た<sup>6</sup>。その後 6 工程でトシラートを経由してエポキシド **19** へと変換し、アジ化ナトリウムによるエポキシドの開環反応によって、立体障害の大きい 4 置換炭

素の  $\alpha$  位へ窒素原子の導入を行った。導入したアジド基はアミノ基へと還元後、*p*-Ns 基の導入を行った。その後 PMP 基及び TIPS 基の除去を行い、3 級水酸基のみを選択的に TMS 化することで環化反応前駆体 **20** を得た。鍵となる環化反応は、**20** を角田らによって開発された光延反応条件に付すことで円滑に進行し<sup>7</sup>、得られた環化体 **21** は 3 工程を経てビンドリリン(**3**)とのカップリング前駆体である **22** へと導いた。

Scheme 3

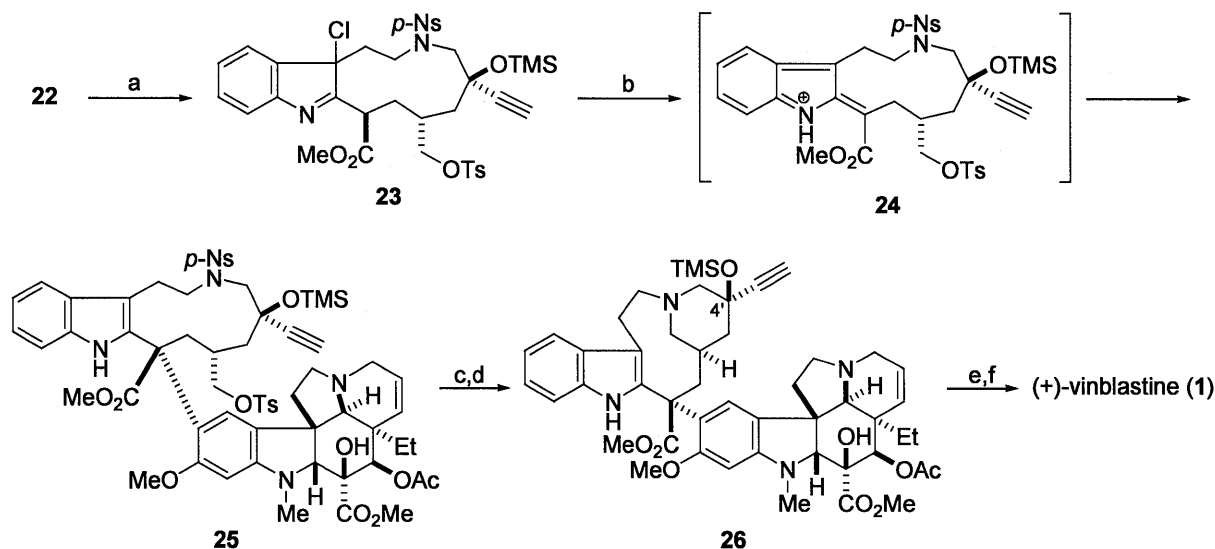


**Reagents and conditions:** (a)  $K_2CO_3$ , EtOH, rt; (b)  $NaBH_4$ , EtOH-EtOAc, 10 °C; (c) CSA (cat.),  $CH_2Cl_2$ , rt, 93% (3 steps); (d)  $TESCl$ , imidazole, DMF, 90 °C, 92%; (e)  $KHMDS$ ; **13**, THF-HMPA, -78 °C, 88%; (f)  $n-Bu_3SnH$ ,  $Et_3B$  (cat.), DMF, rt, 77%; (g)  $Et_3N$ , MeOH- $CH_2Cl_2$ , 0 °C, 93%; (h)  $MOMCl$ ,  $i-Pr_2NEt$ , TBAI (cat.),  $CH_2Cl_2$ , rt, 98%; (i)  $Boc_2O$ ,  $Et_3N$ , DMAP (cat.),  $CH_3CN$ , rt; (j) CSA (cat.), MeOH- $CH_2Cl_2$ , rt, 90% (2 steps); (k)  $TsCl$ ,  $Me_2N(CH_2)_3NMe_2$ ,  $CH_3CN$ , rt; (l)  $K_2CO_3$ , MeOH, 0 °C; (m)  $NaN_3$ ,  $NH_4Cl$ , DMF, 80 °C; (n)  $DBU$ , toluene, reflux, 74% (4 steps); (o)  $SnCl_2$ ,  $PhSH$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_3CN$ , rt; (p) *p*-NsCl,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , rt, 89% (2 steps); (q)  $CAN$ , THF- $H_2O$ , 0 °C; (r)  $TBAF$ , THF, rt, 78% (2 steps); (s)  $TMSCl$ ,  $Et_3N$ , DMF, rt; (t)  $K_2CO_3$  (cat.), MeOH, 0 °C, 93% (2 steps); (u)  $TMAD$ ,  $n-Bu_3P$ , toluene, 35 °C; (v)  $BF_3 \cdot OEt_2$ ,  $EtSH$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C to rt; (w)  $TsCl$ ,  $Me_2N(CH_2)_3NMe_2$ ,  $CH_3CN$ , rt; (x)  $TMSOTf$ , 2,6-lutidine,  $CH_2Cl_2$ , rt, 81% (4 steps).

引き続き当研究室で開発された手法に従い、ビンドリリン(**3**)とのカップリングを行った(Scheme 4)。インドール **22** を *t*-ブチルハイポクロライトで処理することでクロロインドレニン **23** へと変換した。その後ビンドリリン存在下トリフルオロ酢酸で処理することで、4'位にエチニル基を有する本基質においても、望みの立体化学でビンドリリン(**3**)が導入された **25** を単一の立体異性体として得た。この結果は、当研究室で既に報告した全合成や Schill らによって報告されているモデル化合物を用いたカップリングの場合と同様<sup>8</sup>、**23** は酸処理によって活性なイミニウム中間体 **24** を与え、立体障害の少ない **24** の  $\alpha$  側からビンドリリン(**3**)が付加したためだと考えられる。ビンドリリン付加体 **25** の *p*-Ns 基を除去した後、塩基性条件下加熱することでペペリジン環を構築し、4'位にエチニル基を有するピンブラスチン誘導体 **26** を合成した。**26** は TMS 基の除去及びエチニル基の還元を行うこ

とでビンブラスチン(1)へと変換可能であり、合成した化合物の各種スペクトルデータは天然物のものとよい一致を示した。

Scheme 4



**Reagents and conditions:** (a) *t*-BuOCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; (b) (–)-vindoline (3), TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 84% (2 steps); (c) HSCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H, DBU, CH<sub>3</sub>CN, rt, 85%; (d) NaHCO<sub>3</sub>, *i*-PrOH-CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O, 60 °C, 91%; (e) TBAF, THF, rt, 99%; (f) H<sub>2</sub>, Pd/C (cat.), EtOH, rt, 89%.

【まとめ】今回我々は、二環性骨格を利用した4'位へのエチニル基の立体選択的導入及びNsアミド基による分子内光延反応を用いた11員環構築を鍵工程とする、多様な誘導体合成を指向したビンブラスチン(1)の新規合成経路の開発を行った。その結果、チューブリンとの結合への関与が示唆されている4'位に、種々官能基化可能なエチニル基を有し、ビンブラスチン(1)自体への変換も可能な26の合成に成功した。この研究成果によって、エチニル基の種々変換を行うことによる26を基盤としたビンブラスチン誘導体の合成及びその活性評価に基づいたビンブラスチン(1)の構造活性相関研究への展開が可能になると考えている。

【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) Rowinsky, E. K.; Donehower, R. C. *Pharmacol. Ther.* **1991**, 52, 35. 3) a) Kutney, J. P. *Lloydia* **1977**, 40, 107. b) Langlois, N.; Guéritte, F.; Langlois, Y.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7017. 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. e) Yokoshima, S.; Ueda, T.; Kobayashi, S.; Sato, A.; Kuboyama, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2137. 4) Gigant, B.; Wang, C.; Ravelli, R. B. G.; Roussi, F.; Steinmetz, M. O.; Curmi, P. A.; Sobel, A.; Knossow, M. *Nature* **2005**, 435, 519. 5) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 99. 6) Tokuyama, H.; Yamashita, T.; Reding, M.; Kaburagi, Y.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3791. 7) Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Kawamura, Y.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2529. 8) Schill, G.; Priester, C. U.; Windhövel, U. F.; Fritz, H. *Tetrahedron* **1987**, 43, 3765.