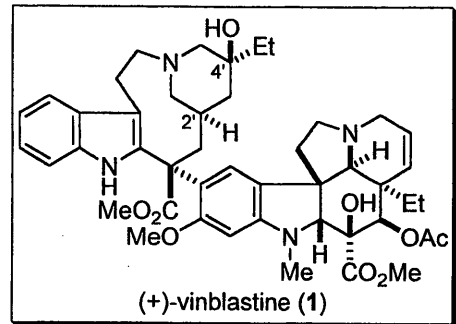


審査の結果の要旨

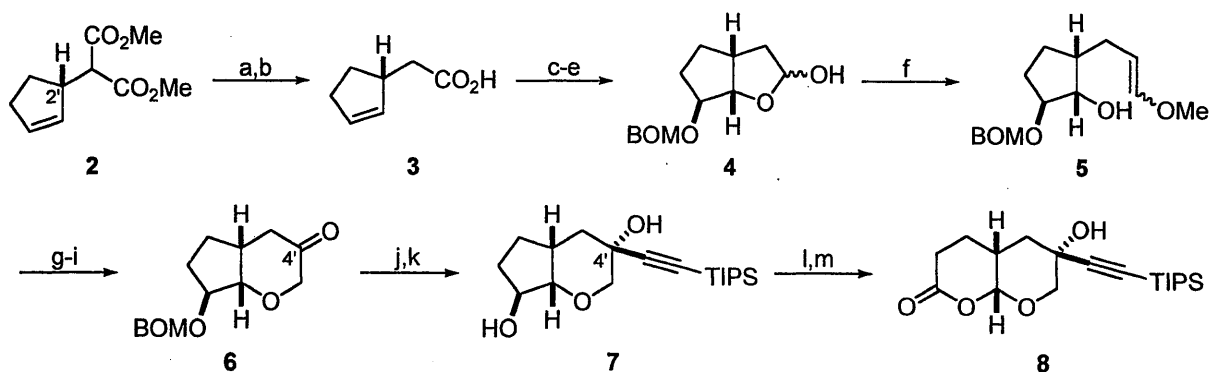
氏名 宮崎 徹

ビンブラスチン(1)はマダガスカル原産の *Catharanthus roseus* から単離されたビンカアルカロイドの一種であり、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。その臨床的有用性と構造上の複雑さから、数多くの合成化学者の興味を集め、これまでに5例の合成例が報告されている。宮崎は、近年当研究室で達成し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ことが示唆されているビンブラスチン上部ピペリジン環の4'位に、エチル基に代わってあらかじめエチニル基を配することで、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った。



まず、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得られる光学活性マロン酸エステル付加体 **2** (96% ee) に対して、2工程を経てカルボン酸 **3** へと変換した後、酸化的ラクトン化によりビシクロ[3.3.0]骨格を構築し、その後ラクツール **4** へと導いた(Scheme 1)。次に **4** 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 **5** 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 **6** を合成した。続く **6** 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 基の除去を行った後再結晶を行うことで光学的に純粋なジオール **7** へと導いた。脱保護によって生じた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起こった二環性ラクトン **8** を得た。

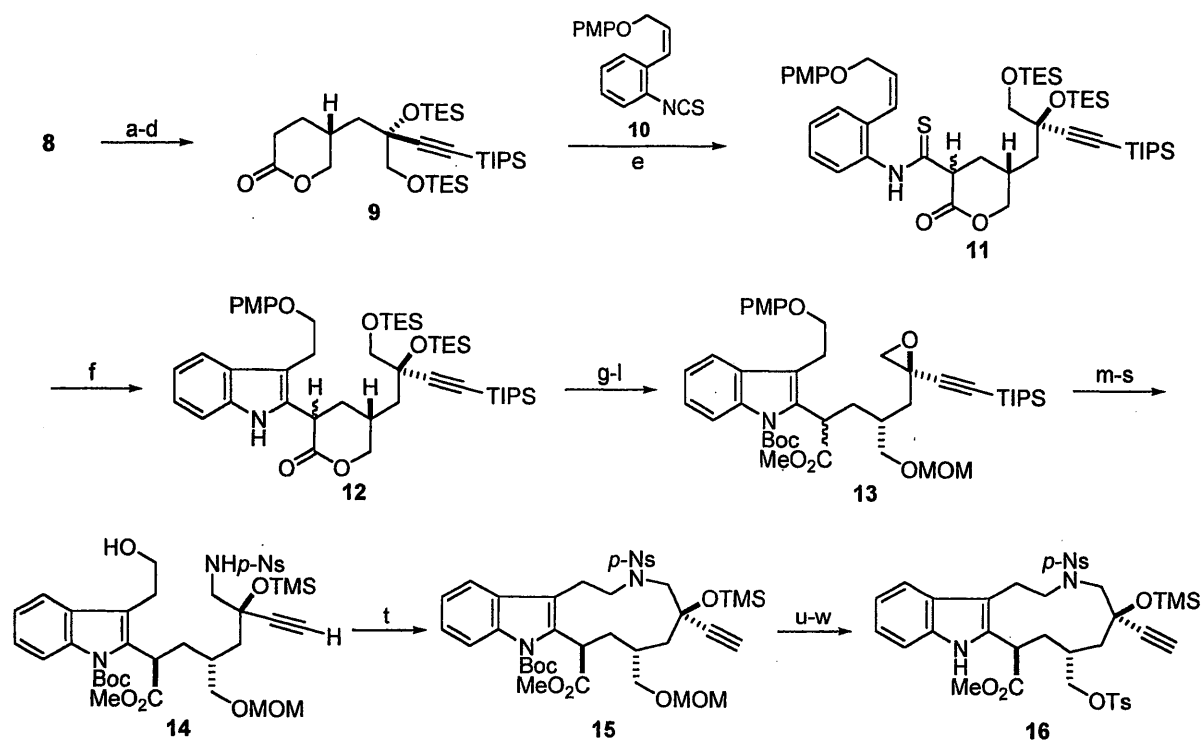
Scheme 1



Reagents and conditions: (a) NaCl, H₂O, DMSO, 160 °C, 81% (b) aq. KOH, MeOH, 60 °C, 95% (c) H₂WO₄ (cat.), aq. H₂O₂, *t*-BuOH, 80 °C, 70%; (d) BOMCl, *i*-Pr₂NEt, TBAI (cat.), CH₂Cl₂, rt, 93%; (e) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C, 99%; (f) MeOCH₂PPh₃Cl, NaHMDS, THF, 0 °C to rt, 95%; (g) CSA, collidine, toluene, reflux, 86%; (h) BH₃·SMe₂, THF, 0 °C to rt; aq. NaOH, aq. H₂O₂, 0 °C to rt; (i) TPAP (cat.), NMO, MS4A, CH₂Cl₂, rt, 80% (2 steps); (j) TIPS acetylene, *n*-BuLi, LiBr, THF, -78 °C (dr=97:3); (k) conc. HCl (cat.), MeOH, reflux, then recrystallization, 87% (2 steps), >99% ee; (l) TPAP (cat.), NMO, CH₂Cl₂, rt; (m) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0 °C to rt, 75% (2 steps).

8は4工程を経てラクトン9へと変換後、塩基処理することでエノラートとし、イソチオシアナート10への付加反応を行った(Scheme 2)。続いて得られたチオアニリド11を、ラジカル条件に付すことでインドール環を構築し12を得た。その後6工程でトシラートを經由してエポキシド13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 α 位に窒素原子の導入を行った。アジド基はアミノ基へと還元後*p*-Ns基の導入を行い、続いてPMP基及びTIPS基の除去、3級水酸基選択的なTMS化を行うことで、環化反応前駆体14を得た。鍵となる環化反応は、14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、得られた環化体15は3工程を経てピンドリンとのカップリング前駆体である16へと導いた。

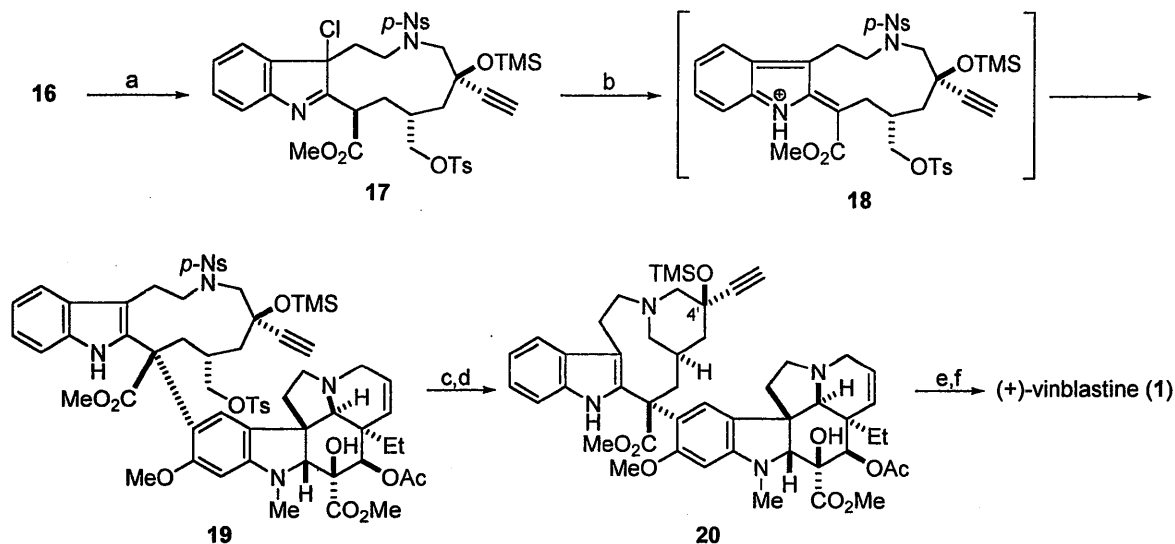
Scheme 2



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, $Me_2N(CH_2)_2NMe_2$, 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) $SnCl_4$, 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, 81% (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, $Me_2N(CH_2)_2NMe_2$, CH_3CN , rt; (x) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , rt, 81% (4 steps).

引き続き当研究室の全合成の手法に従い、ピンドリンとのカップリングを行った(Scheme 3)。インドール16を α -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17へと変換した。その後ピンドリン存在下酸処理することで、4'位にエチニル基を有する本基質においても、イミニウム中間体18を經由して望みの立体化学でピンドリンが導入されたと考えられる19を単一異性体として得た。得られたピンドリン付加体19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部位を構築し、4'位にエチニル基を有するピンプラスチン誘導体20を合成した。最後に20のTMS基の除去及びエチニル基の還元を行い、ピンプラスチン(1)の全合成を達成した。

Scheme 3



Reagents and conditions: (a) *t*-BuOCl, CH₂Cl₂, 0 °C; (b) (-)-vindoline, TFA, CH₂Cl₂, 0 °C, 84% (2 steps); (c) HSCH₂CO₂H, DBU, CH₃CN, rt, 85%; (d) NaHCO₃, *i*-PrOH-CH₃CN-H₂O, 60 °C, 91%; (e) TBAF, THF, rt, 99%; (f) H₂, Pd/C (cat.), EtOH, rt, 89%.

以上のように宮崎は、二環性骨格を利用したアセチリドの立体選択的付加及びNs基を用いた分子内光延反応による11員環構築を鍵工程とした、多様な誘導体合成を可能とするビンブラスチン(1)の新規合成経路の開発に成功した。また、この新規合成経路における合成中間体20のエチニル基を変換することで、20から短工程にて4'位に種々官能基を有するビンブラスチン誘導体を合成することにも成功している。この成果は薬学研究に寄与するところ大であると考えられ、従って博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。