

薬学博士伴 義雄君の「インドールアルカロイドの

合成研究」に対する授賞審査要旨

伴義雄君は、約三十八年に渉り、含窒素有機化合物の合成研究に従事して来たが、なかでも同君の「インドールアルカロイドの合成研究」は、顕著な業績を挙げ、最尖端を行く研究者として国際的に高く評価されている。

インドールアルカロイドは現在までに約二十系列、九〇〇種が自然界から単離されているが、yohimbine (1), reserpine (2) 等生理活性顕著なものも多数含まれている。一般に構造が複雑であるためにその合成研究は主として一九五〇年以後のことである。伴君は一九六〇年以後、二十系列のうち、最後に残された Iboga 系、Aspidosperma 系、Strychnos 系、Schizozygane 系、Eburnamine 系等、最も合成困難なアルカロイドの合成に成功した。以下にその業績を簡単に述べる。

I β -Carboline の一段階合成法の開発

β -Carboline は yohimbine (1), reserpine (2) 等の重要なアルカロイドの基本骨格を構成し、その合成に関しては、菅沢法、Swan 法が特にすぐれたものとして知られていたが、可成りの行程を要するため、よりよい方法の開発が待たれていた。伴君は容易に入手し得る 3 と 4 より一挙に 5 を合成する方法 (式一) を開発し、本系アルカロイド数種を合成した。本法が公表されると、内外に大きな反響を呼び、G. H. Büchi, F. E. Ziegler らにより Flavo-

carpine 等の新規四級塩型アルカロイドの合成に取り入れられた。

且つまた、本法により合成された 6, 7-dihydroflavopiperine は伴君の合成 (一九六一) の後、十二年を経た一九七三年 L. Angenot により自然界から発見され、合成品と同定されて、「合成が天然からの単離に優先する」という、いわゆる「Inversion of Order (順序の逆転)」の数少ない貴重な一例になった。

II Oxindole アルカロイドの合成

Oxindole アルカロイドを代表する rhynechophylline (6a) 及び isorhynechophylline (6b) は呼吸中枢を興奮させ、末梢血管を拡張させるなど注目すべき薬理作用を示す。これらのアルカロイドは故近藤平三郎教授により「かきかひの [Uncaria rhynechophylla (Rubiaceae)]」(漢方医学で釣藤トウトウと呼び、最も重要な生薬の一つとなつてゐる) から単離、平面構造が決定されていた (一九五八)。伴君は *threo* 体 (8), *erythro* 体 (10) を 7a と縮合させて一行程の N-methylrhynechophyllane の立体異性体四種 (9a, b; 11a, b) を立体特異的に合成し、その一つ (*trans* 体 9a) を天然アルカロイドから得られたものと同定することに成功し、これらアルカロイドの立体構造を世界に先がけて決定した (式一〇)。この知見に基づき、不安定な $\text{NaOCH} \parallel \text{CH} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ を 7b と縮合させて 12 とし、*trans* の rhynechophylline (6a), isorhynechophylline (6b) の全合成を初めて達成した (式一一)。本アルカロイドの合成は E. E. Van Tamelen が多くのシルーブによつても試みられていたが、長年成功をみなかったものである。伴君は引き続き更に工夫を加き、formosanine (13a), mitraphylline (14a) 及びそれらの iso 体 (13b, 14b) の合成にも成功した。

III *Aspidosperma*, *Iboga*, *Strychnos*, *Eburnamine*, *Schizozygane* アルカロイドの合成

Aspidosperma 系の代表的アルカロイドである *aspidospermine* (17) は一九六三年 G. Stork により 15 から Fischer indole 合成法により合成されている。伴君は少し遅れて別法により 15 を合成し、目的とする 17 を合成することができたが、伴君の合成した 15 は G. Stork の 15 と物理常数が一致せず、この両者が立体異性体の関係にあることが判明した (式一三)。最初 G. Stork は自らの中間体を 15b としていたが、伴君の綿密な実験によって G. Stork の中間体は 15a であり、伴君の中間体が 15b であることが解明された (一九六九)。この結論は、本分野で合成を行っている研究者等によって認められ、その後、之を基準として関連化合物の立体構造が決定されており、この領域の化学の進展に資する処、多大であった。この合成に際して、最終行程の Fischer indole 合成法を 100% ギ酸を用いることにより、収率が著しく改善されたが、この手法は *Iboga* アルカロイドの合成にも応用され成功を収めた (式一四)。

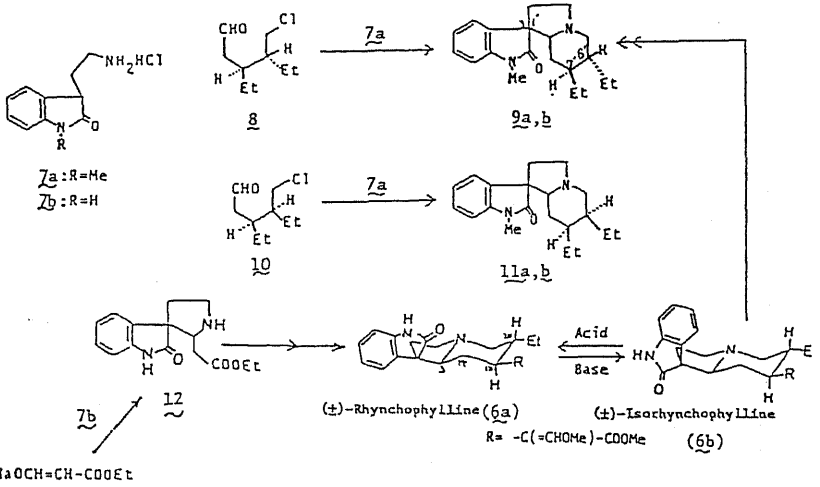
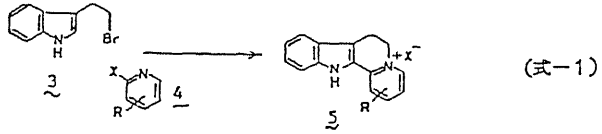
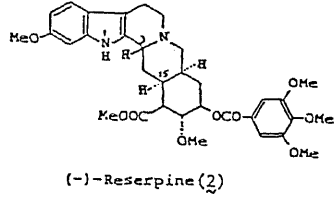
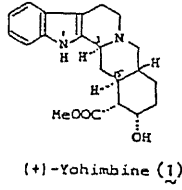
Aspidosperma アルカロイドの合成は、このように一応達成されたが、伴君は之に満足せず、oxindole アルカロイドの合成法を更に発展させることを計画し、所期の目的を達成した。即ち伴君は 18 を合成し、7b と縮合して 19 とした。この oxindole のマツタム基を Meerwein 試薬 ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) によりイミノエーテルに導き、親核試薬に対して活性化することを考え、先づ 19 を 20 とし、分子内閉環により 21 を合成した。21 より得られる 22 は *Aspidosperma* アルカロイド (23~26 及び 28) 合成の共通の中間体として重要なもので、23~26 が世界で始めて合成されている (式一五)。

本合成中の 20~21 の閉環方式はその後 A. I. Scott により彼の合成仮説に組み入れられ、実験的にも証明されている。また出発物質に MeO 基を導入することにより vinblastine の重要な構成部分である vindoline (29) の簡易合成法が開かれたことは医薬品の合成的見地からみて、重要と思われる (式一六)。

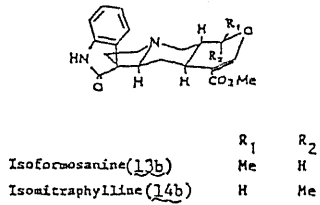
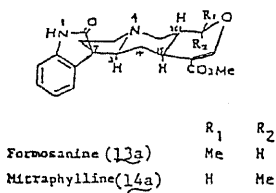
更に伴君は 1-acyl indole (30) を 3-acyl indolenine (31) へ異性化する新しい光化学反応を発見し、三一位に予め β -aminoethyl 基を設定することによって他の方法では得難い九員環ラクタム (32) を高収率 (80~90%) で一挙に得る道 (式一七) を開き、之より (式一八) に示すように *Strychnos*, *Aspidosperma*, *Eburnamine*, *Schizogyne* アルカロイドを合成する一般法を開拓した。その成果は (式一九) に一括して示される。

以上伴君の「インドールアルカロイドの合成研究」の概要を記したが合成研究に先立ち、伴君は化学的手法により、当時推定の域を出なかつた yohimbine (1) 及び reserpine (2) の絶対配位の決定を行った (一九五九、一九六〇)。これにより、之等アルカロイドの C—十五位の水素が α 配位であることが証明されたが、このことはそれまで受け容れられていたインドールアルカロイド合成の Woodward 説に疑問を投ずる結果となり、その後の *secologanin* を前駆物質とする生合成の研究を促進した点で、インドールアルカロイドの生合成研究に大きな影響を与えたものといえる。

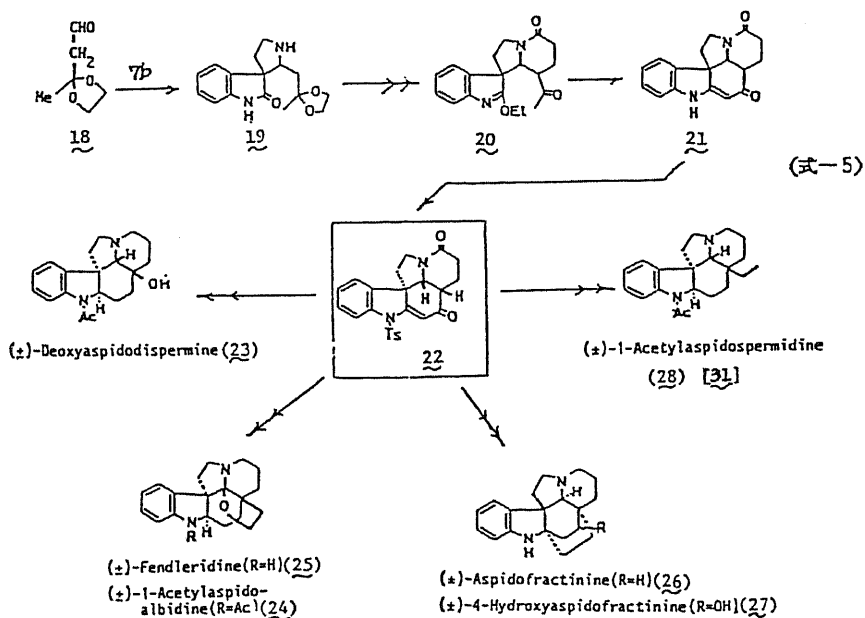
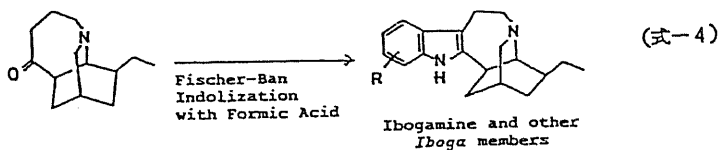
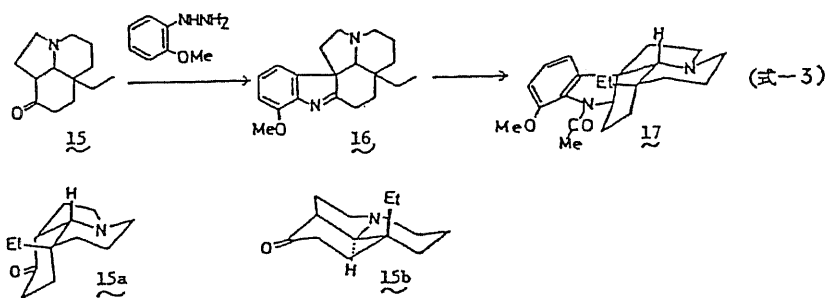
また伴君の最近における遷移金属錯体を触媒として用いる CO 挿入反応による β -lactam, 1, 4-benzodiazepine 類 (以上主として抗生物質) の合成法、*crisscross annulation* (十字交差環化反応)、電極酸化反応を利用した複素環の合成等は既に重要な化合物の合成に大きな成果を挙げ、応用範囲の広い新反応として注目されている。

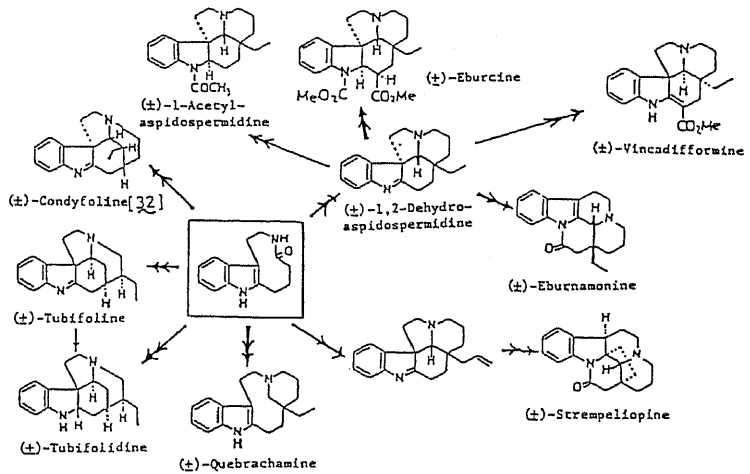
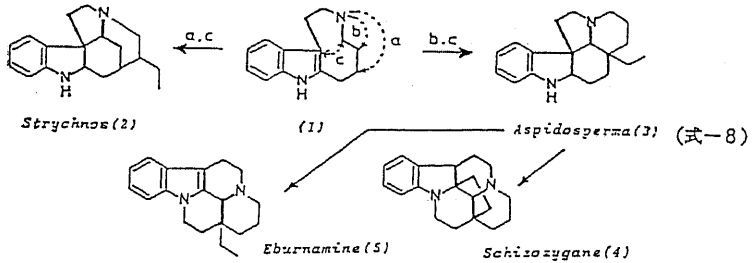
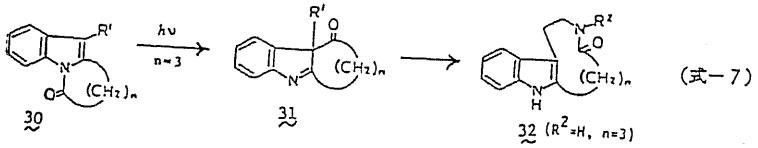
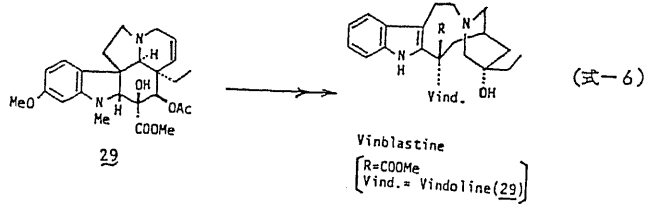


六三



(式-2)





(式-9)

この様に伴君は、綿密な合成戦略のもとに、或は既知反応を巧妙に組み合せ、更に目的にそった新しい反応を開発しながら、多種多様の有要なインドールアルカロイドを合成し、その成果は百六十報を超える学術論文、二十篇以上の総説として発表されている。これらの業績は国際的にも高く評価され、米國 NIH Public Health Service (PHS) Grant Award (1963-1969)、東ノ科学振興会 (一九六九)、三菱財団 (一九七四) より研究助成を受け、また最近十数年間に渉り、毎年のように天然物化学、複素環化学、有機金属化学、そして有機合成化学等の国際学会の特別講演者にえらばれている。

一、主要な学術論文(各項の末尾括弧内の氏名は共著者)

1. a) Absolute Stereochemical Configuration of Emetine. *Chemistry and Industry (London)*, 568, 569 (1959). cf. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 8, 183 (1960). (M. Terashima, O. Yonemitsu).
- b) Absolute Stereochemistry of Yohimbine and Reserpine. *Chemistry and Industry (London)*, 948 (1961). *Tetrahedron Letters*, 181 (1962). *Tetrahedron*, 20, 2877 (1964). (O. Yonemitsu).
2. A Novel Synthetic Method for β -Carboline Derivatives. *Chemistry and Industry (London)*, 235 (1960). (M. Seo).
3. The Synthesis of β -Carboline Derivatives. I. A Synthesis of Some 12H-Indolo [2,3-a] pyridocolinium Salts, Including Flavoprepine. *Tetrahedron*, 16, 5 (1961). (M. Seo).
4. a) The Synthesis of β -Carboline Derivatives. II. A Synthesis of Some Benz-indolo [2,3-a] pyridocolinium Salts, Including Sempervirine. *Tetrahedron*, 16, 11 (1961). (M. Seo).
b) Total Synthesis of Alstonine. *J. Org. Chem.*, 27, 3380 (1962). (M. Seo).

5. Total Synthesis of (\pm)-Aspidospermine. *Tetrahedron Letters*, 2261 (1965). (Y. Sato, I. Inoue, M. Nagai (née Seo), T. Oishi, M. Terashima, O. Yonemitsu, Y. Kanaoka).
6. The Stereochemistry of Intermediates in the Total Synthesis of dl-Aspidospermine. *Tetrahedron Letters*, 2057, 2063, 2067 (1969). (I. Iijima, I. Inoue, M. Akagi, T. Oishi).
7. The Total Synthesis of dl-Epinogamine. *Tetrahedron Letters*, 3383 (1969). (T. Wakamatsu, Y. Fujimoto, T. Oishi).
8. The Total Synthesis of dl-Ibogamine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 88 (1969). (M. Ikezaki, T. Wakamatsu).
9. Stereospecific Syntheses of rac-N-Methylrhynchophyllane for Stereochemistry of Rhynchophylline. *Tetrahedron Letters*, 791 (1961). *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 11, 441, 446, 451 (1963). (T. Oishi).
10. Stereoselective Total Synthesis of (\pm)-Rhynchophylline and (\pm)-Isorhynchophylline. *Tetrahedron Letters*, 2113 (1972). *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 23, 2605 (1975). (M. Seto, T. Oishi).
11. The Synthesis of 3-Spirooxindole Derivatives. Total Syntheses of dl-Formosamine, dl-Isoformosamine, dl-Mitraphylline and dl-Isomitraphylline. *Tetrahedron Letters*, 187(1974). *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 24, 736 (1976). (N. Taga, T. Oishi).
12. The Reactions of Activated Amides. Part II. A New Synthetic Route to β , β -Disubstituted Indoline Derivatives. *Tetrahedron Letters*, 491 (1968). (T. Oishi, M. Nagai).
13. The Reactions of Activated Amides. Part III. An Activation of the α -Position of Tertiary Amide Carbonyl. *Tetrahedron Letters*, 497 (1968). (T. Oishi, M. Ochiai, M. Nagai).
14. a) Total Synthesis of Alkaloid (\pm)-Deoxyaspidospermine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 296

- (1974). (T. Ohnuma, K. Seki, T. Oishi).
- b) A New Stereoselective Synthesis of (\pm)-Deoxyaspidospermine. *Heterocycles*, 6, 129 (1977).
 15. a) A Total Synthesis of the Alkaloid (\pm)-1-Acetylaspidospermidine. *Tetrahedron Letters*, 723 (1975). (K. Seki, T. Ohnuma, T. Oishi).
b) See Ref. 22.
 16. The Total Synthesis of (\pm)-Aspidofractinine. *Tetrahedron Letters*, 1111 (1976). cf. Synthetic Entry to the Hexacyclic Aspidosperma Alkaloids. Total Synthesis of (\pm)-4-Hydroxyaspidofractinine. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 301 (1973).
 17. The Total Synthesis of the Alkaloid (\pm)-1-Acetylaspidalbidine. *Tetrahedron Letters*, 727 (1975).
 18. A Total Synthesis of (\pm)-Fendleridine. *Heterocycles*, 5, 47 (1967). (K. Honma, T. Ohnuma).
 19. The Modified Polonovski Reaction of Catharanthine Lactone N-Oxide for Coupling with Vindoline. *Heterocycles*, 6, 291 (1977). (Y. Honma).
 20. The Coupling of 3-Acetoxyatharanthine Derivatives with Vindoline. A Partial Synthesis of Isovinblastine O-Acetate. *Tetrahedron Letters*, 391 (1978). (Y. Honma).
 21. Novel Photoisomerization of 1-Acylindoles to 3-Acylindolenine: General Entry to the Total Synthesis of *Strychnos* and *Aspidosperma* Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6990 (1981). (K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi).
 22. A Synthetic Road to the Forest of *Strychnos*, *Aspidosperma*, *Schizogyane* and *Eburnamine* Alkaloids by way of the Novel Photoisomerization. *Tetrahedron (Indole Alkaloid Symposium in Print)*, 39, 3657 (1983). (K. Yoshida, J. Goto, T. Oishi, E. Takeda).

23. Synthetic Studies on Mitomycins. I. A Regiospecific Michael Addition of 2-Methylcyclopentane-1,3-dione to p-Toluquinonesulfonimides. *Tetrahedron Letters*, 2533 (1979). (T. Ohnuma, Y. Sekine).
24. Synthetic Studies on Mitomycins. II. A Synthesis of 9a-Hydroxy-5,8-dideoxomitosan Skeleton through a Novel Retroaldol Type of Ring-opening Reaction. *Tetrahedron Letters*, 2537 (1979). (T. Ohnuma, Y. Sekine).
25. A Novel Annulation Method for the Synthesis of some Nitrogen-containing Heterocycles: The Synthesis of (\pm)-Heliotridane and (\pm)-Nuphar Indolizidine. *Tetrahedron Letters*, 24, 4249 (1983). (T. Ohnuma, M. Tabe, K. Shiya).
26. An Efficient Synthesis of Medium-Sized Ketolactams through Controlled Crisscross Annulation: A Synthesis of (\pm)-Dihydrodesoxyokonecine. *Tetrahedron Letters*, 24, 4253 (1983). (T. Ohnuma, M. Nagasaki, M. Tabe).
27. Reactions and Syntheses with Organometallic Compounds. 6. A New Synthesis of Indole Quinoline and Benzazepine Derivatives via Arylnickel Complexes. *J. Chem. Soc. Perkin Transactions I*, 771 (1979). (M. Mori, S. Kudo).
28. Reactions and Syntheses with Organometallic Compounds. 7. Synthesis of Benzolactams by Palladium-Catalyzed Amidation. *J. Org. Chem.*, 43, 1684 (1978). (M. Mori, K. Chiba).
29. New Synthesis of Diazepam and the Related 1,4-Benzodiazepines by means of Palladium-Catalyzed Carbonylation. *J. Org. Chem.*, 47, 2456 (1982). (M. Ishikura, M. Mori, T. Ikeda, M. Terashima).

30. A New Synthesis of Anthramycin via Palladium-catalysed Carbonylation. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 741 (1982). (M. Ishikura, M. Mori, M. Terashima).
 31. A Novel Synthesis of (\pm)-3-Aminonocardic Acid. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 770 (1980). (K. Chiba, M. Mori).
 32. Anodic Oxidation of N-Alkyl-lactams. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 749 (1979). (M. Okita, T. Wakamatsu).
 33. A New Synthesis of (\pm)-Lupinine, (\pm)-Epilupinine, and the Related Heterocycles by Application of Anodic Oxidation. *Heterocycles*, **20**, 401 (1983). (M. Okita, T. Wakamatsu).
 34. A Formal Total Synthesis of (\pm)-Vincamine. *Heterocycles*, **18**, 255 (1982). (K. Irie).
 35. Synthetic Studies on Oxindole Spiro-Lactones with Thallium (III) Trinitrate: A Formal Total Synthesis of (\pm)-Tryphtoxyvaline G. *Tetrahedron Letters*, **22**, 4969 (1981). (T. Ohnuma, Y. Kimura).
- Total: 162

総 目 録

1. Novel Synthetic Approaches to the Biologically Active Heterocycles: "Proceedings of 4th Asian Symposium on Medicinal Plants and Spices" UNESCO Special Publication, Aksonn Charoen-Tat Publishing House, Bangkok, Thailand, p. 250 (1981).
2. Novel Synthetic Approaches to the Biologically Active Heterocycles: "Lectures at the 1st Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry" edited by Z. Yoshida, Kodansha Ltd., Tokyo, p. 177 (1980).

3. Synthetic Studies on Poly-Heterocyclic Ring Systems: "Lectures on Heterocyclic Chemistry, Vol. 3" edited by R. N. Castle and M. Tisler, Hetero Corporation, Orem, Utah, p. 55 (1975).
 4. イソブールアルカロイド類の合成とその立体化学, 伴 義雄, 化学の領域 18, 277 (1964).
 5. アルカロイドならびに関連化合物の合成, 伴 義雄, 化学の領域増刊 74, 131 (1966).
 6. イソブールアルカロイドの生合成的化学変換, 伴 義雄, 化学の領域 27, 1065 (1973).
 7. マイトマイン関連物質の合成, 大沼 毅・伴 義雄, 有機合成化学協会誌 38, 1053 (1980).
 8. 電極反応を利用した複素環の合成——位置並びに立体選択的合成への道——伴 義雄, 有機合成化学協会誌 40, 866 (1982).
- その他
計20編