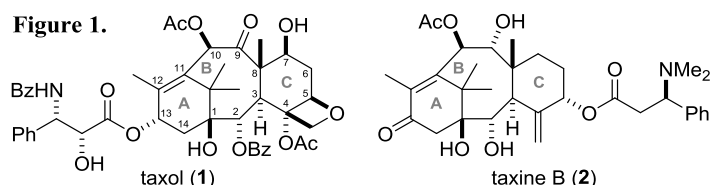


博士論文（要約）

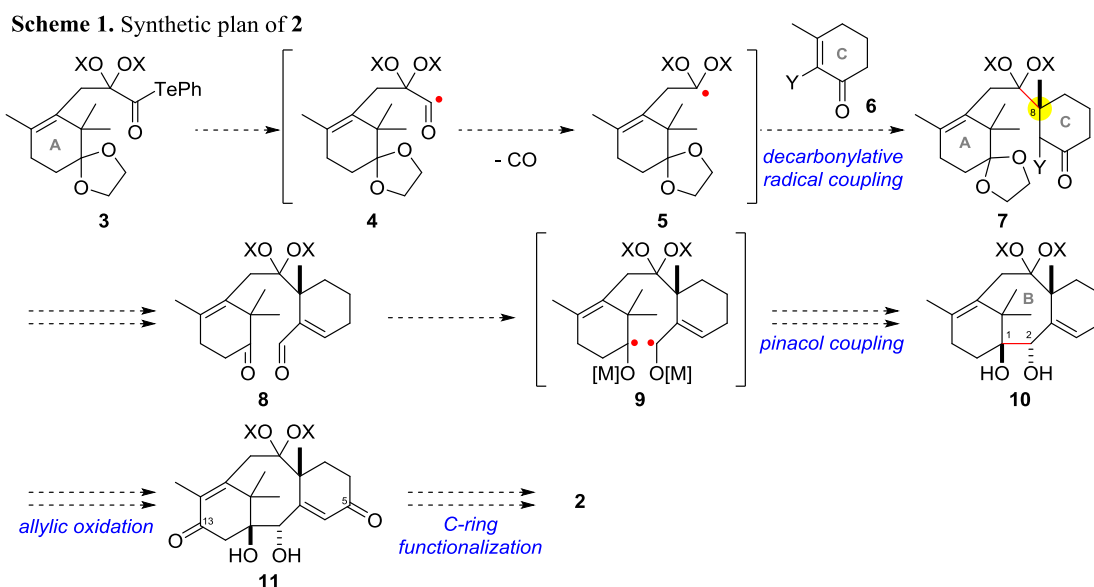
論文題目 分子間ラジカル付加反応を用いたタキサンジテルペンの収束的合成研究

氏 名 吉岡 駿

【序】タキサンジテルペン類は、イチイ科の植物から単離される天然物群である。その中でも重要な生物活性を示すものとして、抗がん剤として利用されるタキソール(1)¹や、心筋のカルシウムイオンチャネル阻害活性を有するタキシン B(2)²が挙げられる(Figure 1)。1および2は、橋頭位オレフィンを含む6/8/6員環(ABC環)が高度に酸素官能基化された共通構造を有する。筆者は、創薬研究への展開を見据え、人工類縁体を含めたタキサンジテルペン類の統一的合成手法の確立を目指して、2の収束的合成研究に着手した。



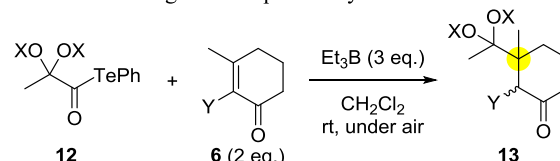
【合成計画】官能基許容性に優れたラジカル付加反応を用いたA, C環の連結と、続くB環形成によってタキサン骨格構築を行う収束的合成計画を立案した(Scheme 1)。その際、A環として3、C環として6を設計した。先行研究³から、アシルテルリド3のC-Te結合開裂によって生じるアシルラジカル4は、一酸化炭素を放出して求核的炭素ラジカル5となり、6の求電子オレフィンに付加することで連結体7を与えると期待した。この際、分子間ラジカル反応を用いたC8位第四級炭素の構築が課題となる。7からケトアルデヒド8へ変換後、ピナコールカップリングにより8員環形成を行う。環化体10のアリル位酸化によってC5, 13位に酸素官能基を導入し、最後にC環の官能基化を行うことで、2を全合成できると考えた。



【方法・結果】 1. C8位第四級炭素構築を鍵とする合成戦略

はじめに、モデル化合物 **12** を用いて分子間ラジカル付加反応による第四級炭素構築を検討した (Table 1)。その結果、求核性の高いラジカルを発生する 1,3-ジオキソランを有する **12a** と求電子性の高い α -ニトリルエノン **6b** を用いた際に、第四級炭素を有する付加体 **13ab** が得られた (entry 2)。一方、ラジカル供与体としてジメチルアセタール体 **12b** を用いた際には、収率が顕著に低下した (entry 3)。

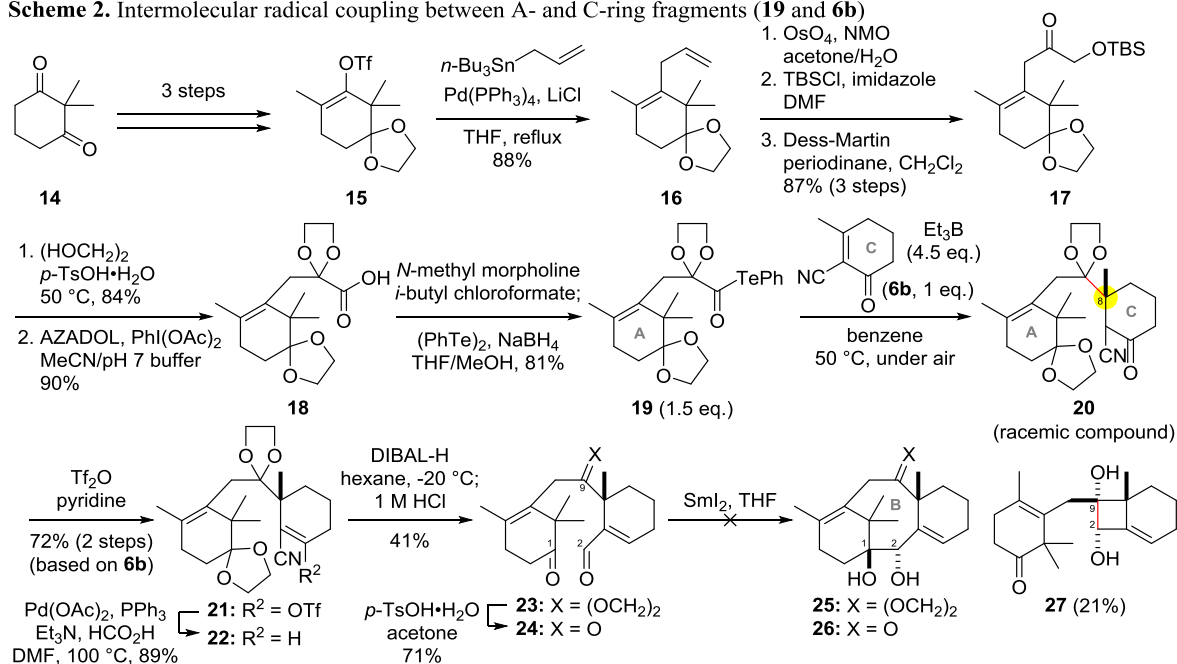
Table 1. Investigation of quaternary carbon construction



entry	X	Y	yield
1	-CH ₂ CH ₂ - (12a)	H (6a)	0% (13aa)
2	-CH ₂ CH ₂ - (12a)	CN (6b)	64% (13ab)
3	CH ₃ (12b)	CN (6b)	trace (13bb)

本結果をもとに、A、C環フラグメントの連結を行った (Scheme 2)。市販化合物 **14** から既知の3工程でビニルトリフラート **15**⁴ を合成し、アリルスズとの Stille カップリングを行った。得られた **16** の末端オレフィンにジヒドロキシ化した後、第一級アルコールの保護および第二級アルコールの酸化を行うことで、ケトン **17** へ誘導した。更に2工程の変換を経て1,3-ジオキソランを有するカルボン酸 **18** とした。**18** から活性エステルを経由したテルリド化を行い、A環フラグメントとなるラジカル供与体 **19** を合成した。続いて、小過剰量の **19** とエノン **6b** に対し、空気雰囲気下、ベンゼン溶媒中 50°C にてトリエチルボランを作用させた。その結果、脱一酸化炭素を伴う分子間ラジカル付加反応が円滑に進行し、C8位第四級炭素を有する連結体 **20** を得ることに成功した。**20** をビニルトリフラート **21** へ変換後、トリフラート基を除去して **22** とした。**22** のニトリルをアルデヒドへ還元したのち、希塩酸で処理することでA環上のアセタールの加水分解を行い、ケトアルデヒド **23** を得た。また、強酸性条件でもう一方のアセタールを脱保護し、**24** を調製した。まず、アセタールを有する **23** をヨウ化サマリウムで処理したが、望む環化体 **25** は生成しなかった。続いて、トリカルボニル化合物 **24** を同様の条件に付したものの所望の環化体 **26** は得られず、C2-9位間で炭素-炭素結合形成が進行した4/6員環骨格を有するジオール **27** が生成した。本結果より、環化基質の配座の自由度が高く、8員環形成がエントロピー的に不利であることが示唆された。

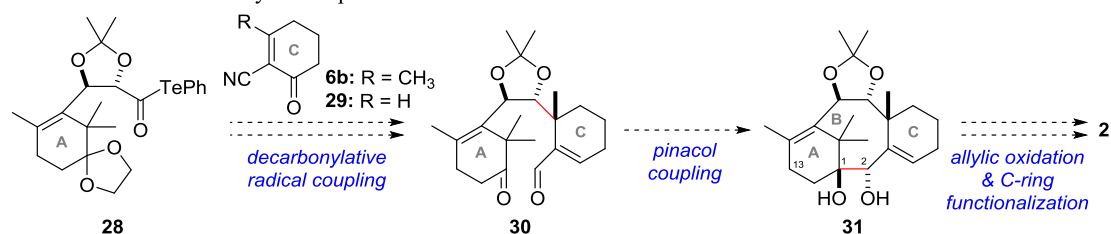
Scheme 2. Intermolecular radical coupling between A- and C-ring fragments (**19** and **6b**)



2. 光学活性な A 環フラグメントを用いた合成戦略

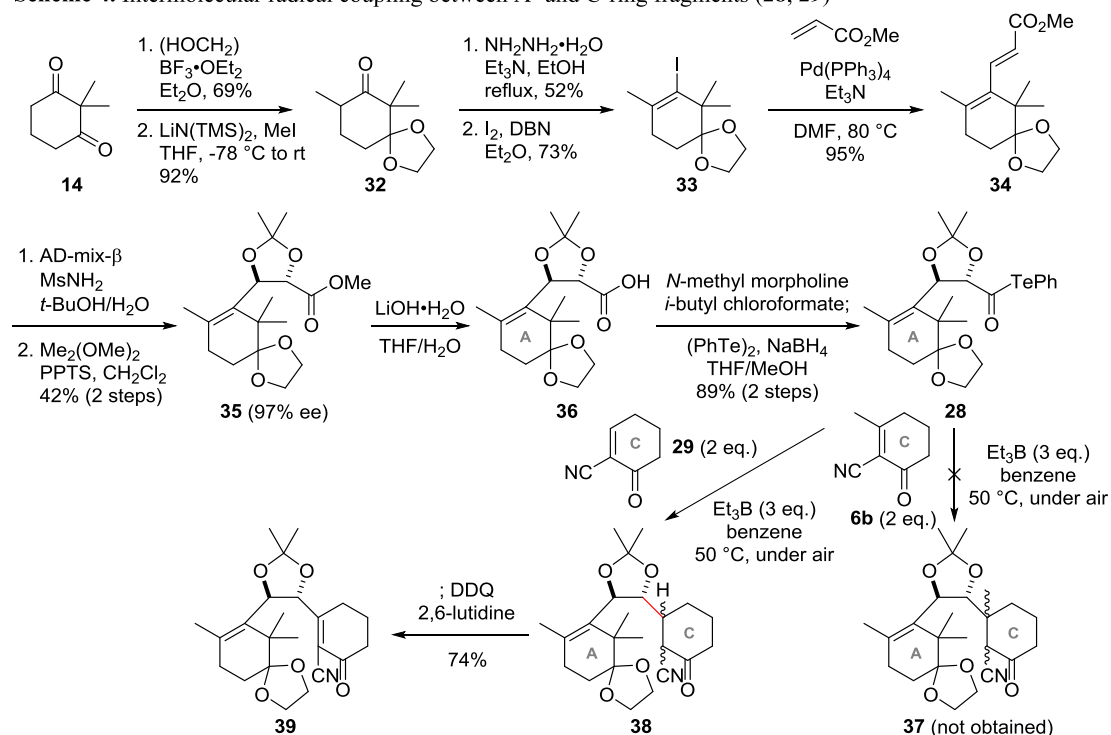
以上の結果を踏まえ、新たな環化基質 **30**⁵ を設計した (Scheme 3)。アセトニド保護された **30** は、**23** や **24** に比べて配座が制限され、8 員環形成が有利であると考えられる。**30** は、光学活性なアシルテルリド **28** とエノン **6b** または **29** を用いた分子間ラジカル付加反応によって合成する。

Scheme 3. Alternative synthetic plan of **2**



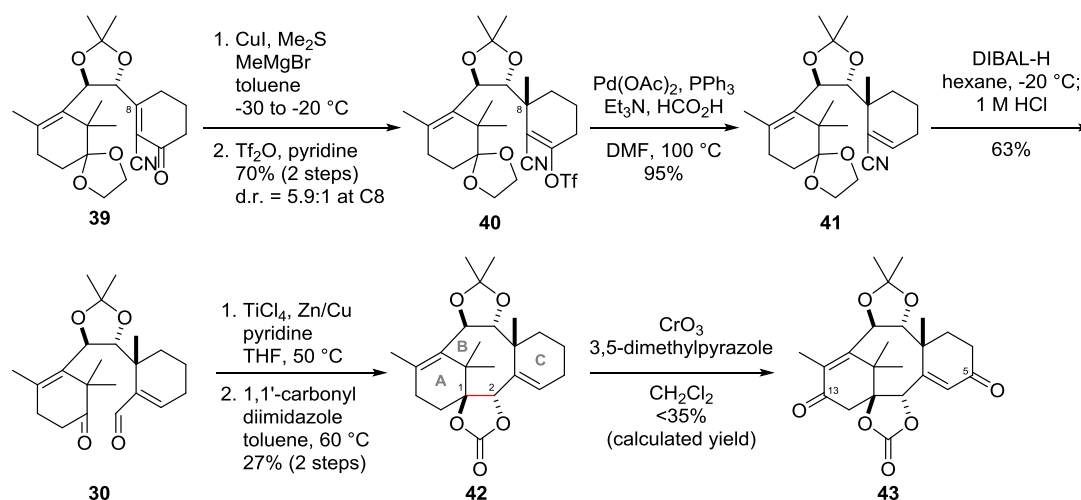
ジケトン **14** からの 4 工程で合成したビニルヨード **33**⁶ に対し、アクリル酸メチルとの Heck 反応を行うことで炭素鎖を伸長し、ジエン **34** とした (Scheme 4)。AD-mix- β を用いた **34** の Sharpless 不斉ジヒドロキシ化は二置換オレフィン選択的に進行し、生じた 1,2-ジオールをアセトニドで保護することでメチルエステル **35** (97% ee) を合成した。エステル **35** を加水分解することでカルボン酸 **36** を得た後、**36** のアシルテルリド化を行い、ラジカル供与体 **28** へ誘導した。まず、**28** および β 位メチル基を有するエノン **6b** とのラジカル反応を試みたが、第四級炭素を持つ付加体 **37** は得られなかった。隣接酸素原子による電子供与が減少し、生じる炭素ラジカルの求核性が低下した結果、先のアシルテルリド **19** よりも反応性が下がったものと考えられた。そこで、 β 位が無置換のエノン **29** をラジカル受容体として用いたところ、期待通り付加反応が進行した。更に、ワンポットで A,C 環連結体 **38** を DDQ 酸化に付すことで、第四級炭素構築の足がかりを有するエノン **39** を良好な収率で得た。

Scheme 4. Intermolecular radical coupling between A- and C-ring fragments (**28**, **29**)



続いて、**39** の C8 位に対してメチル基を導入することで、第四級炭素構築を行った(Scheme 5)。有機銅試薬を用いたメチル基の 1,4-付加反応は、トルエン溶媒を用いた際に最も良い立体選択性が発現した。付加体のビニルトリフラート化を行うことで、所望の C8 位立体化学を有する **40** を主生成物として得た。次に、**40** のトリフラート基の還元的除去により不飽和ニトリル **41** とした。ニトリルの還元と続く酸処理によってアセタールの脱保護を行い、環化基質となるケトアルデヒド **30** を合成した。ピナコールカップリングの条件検討の結果、**30** に対して四塩化チタンと亜鉛・銅合金から調製した低原子価チタンを作用させたところ、B 環形成が進行した⁵。生じた環化体の 1,2-ジオールを炭酸エステルとして保護し、所望の C1, 2 位立体化学を有する **42** へ誘導した。続いて、**42** に対して三酸化クロム・3,5-ジメチルピラゾール錯体を作用させたところ、C5,13 位のアリル位酸化が一挙に進行し、エノン **43** を得ることに成功した。

Scheme 5. Synthesis of tricycle **43**



【結語】筆者は、分子間ラジカル付加反応を基軸とする **2** の収束的合成研究を行った。第一に、1,3-ジオキソランを有するテルリド **19** を利用し、第四級炭素構築を伴う A, C 環の連結を実現した。第二に、光学活性なテルリド **28** に対し、分子間ラジカル反応によって C 環を連結した後、C8 位第四級炭素の構築・ピナコールカップリング・アリル位酸化を行うことで、市販化合物 **14** から 17 工程で天然物と同等の酸化度を有する三環性化合物 **43** を合成した。本合成戦略は、高酸化度タキサンジテルペン類の複雑構造を迅速に構築する手法として、極めて有用である。

【参考文献】1) Wani, M. C.; Taylor, H. L.; Wall, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2325. 2) (a) Lucas, H. *Archiv. Der Pharmazie* **1856**, *85*, 145. (b) Graf, E. *Angew. Chem.* **1956**, *68*, 249. 3) Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765. 4) Queneau, Y.; Krol, W. J.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4043. 5) Swindell, C. S.; Fan, W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2321. 6) Di Grandi, M. J.; Jung, D. K.; Krol, W. J.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4989.