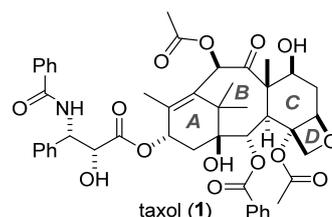


的場博亮は、「Synthetic study of taxol (タキソールの全合成研究)」のタイトルで、研究を展開した。以下に、その詳細を述べる。

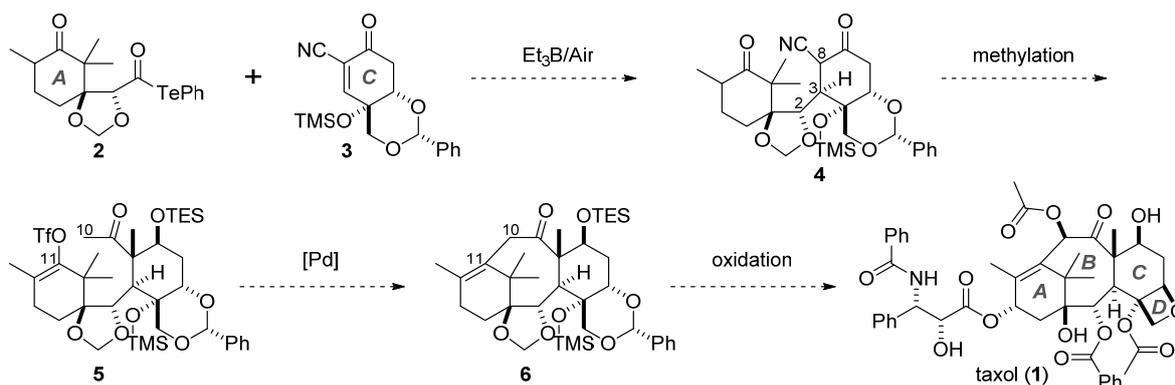
タキソール(**1**, Figure 1)は、1977年、Waniらによりタイヘイヨウイチイ(*Taxus brevifolia*)の樹皮から単離、構造決定されたタキサンジテルペンである。**1**は、重合チューブリンを安定化する特異な作用機序により細胞分裂を阻害するため顕著な抗腫瘍活性を示し、肺がんや胃がんなどの治療薬として用いられている。また、6/8/6員環が特異に縮環したタキサン骨格上に多数の不斉点および酸素官能基を有する**1**の合成は、有機合成化学的に極めて挑戦的である。このため、数多くの研究グループが**1**の合成研究に取り組み、今日までに10例の全合成および形式全合成が報告されている。的場は**1**のラジカル反応を基軸とする新たな収束的全合成経路の確立を目指し研究に着手した。

Figure 1. Structure of taxol (**1**)

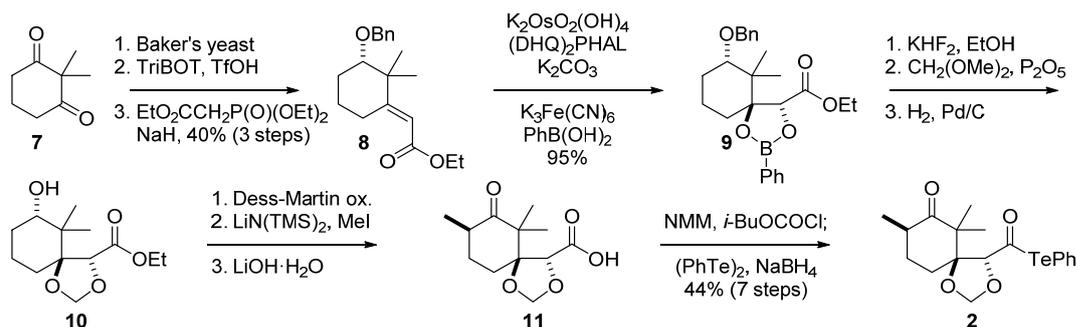


的場は、当研究室で開発された α -アルコキシアシルテルリドからの脱一酸化炭素を伴うラジカル付加反応を鍵とする収束的戦略を立案した(Scheme 1)。すなわち、**1**のA環部に対応するアシルテルリド**2**およびC環部に対応するエノン**3**を用いたラジカル付加反応で、**4**を収束的に合成できると予想した。**4**は、C8位へのメチル基の導入とシアノ基のメチルケトンへの変換により**5**へと導けるものと考えた。**5**に対してパラジウム触媒を用いたケトン α 位のアルケニル化反応を利用すれば、8員環B環部が構築され、タキサン骨格**6**へ至る。**6**から、D環部の構築を含む酸素官能基化を経て**1**の全合成を達成する。

Scheme 1. Synthetic plan of taxol (**1**)



Scheme 2. Synthesis of A-ring fragment **2**



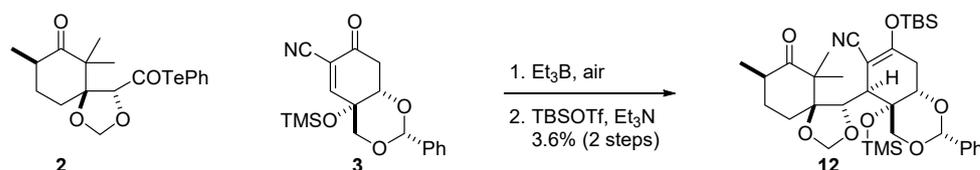
まず的場は、A環フラグメントの合成を行った(Scheme 2)。ジケトン**7**を、パン酵母を用いた

斉還元を含む 3 工程の変換で光学的に純粋な **8** へと導いた。不飽和エステル **8** に対し不斉ジヒドロキシ化を行いボロン酸エステル **9** へと変換した。**9** の 1,2-ジオール部位の保護基をメチリデンアセタールへと変更した後、ベンジル基を除去しアルコール **10** を得た。**10** から 3 工程の変換でカルボン酸 **11** へと導き、**11** のアシルテルリドへと変換を経て A 環フラグメント **2** を誘導した。

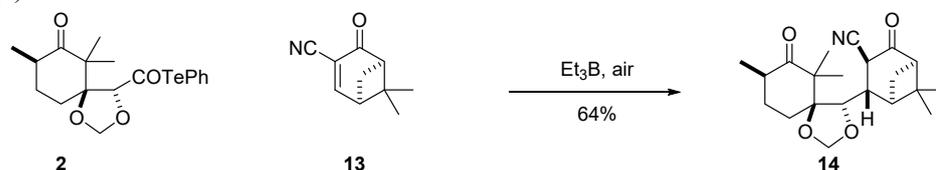
次の場合は、得られた A 環フラグメント **2** と C 環フラグメント **3** を用いてラジカル付加反応を行ったが、付加成績体は非常に低収率で得られるのみであった(Scheme 3a)。そこで **2** の反応性を調査するためエノン **13** を用いて同様に反応を行ったところ反応は円滑に進行した(Scheme 3b)。

Scheme 3. Radical coupling reactions

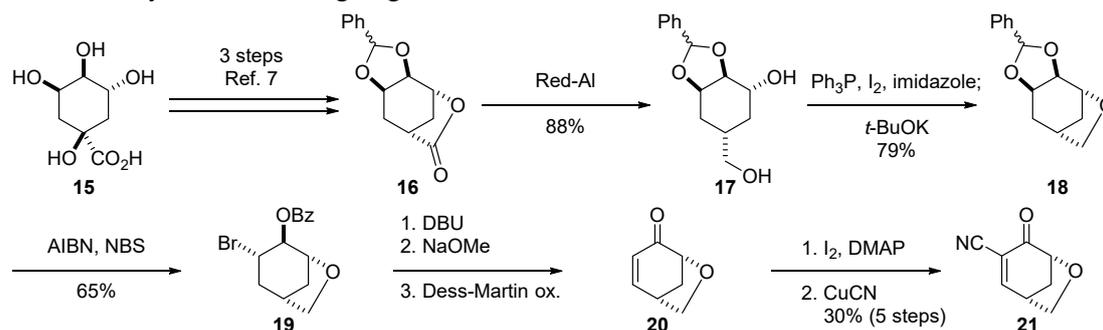
(a)



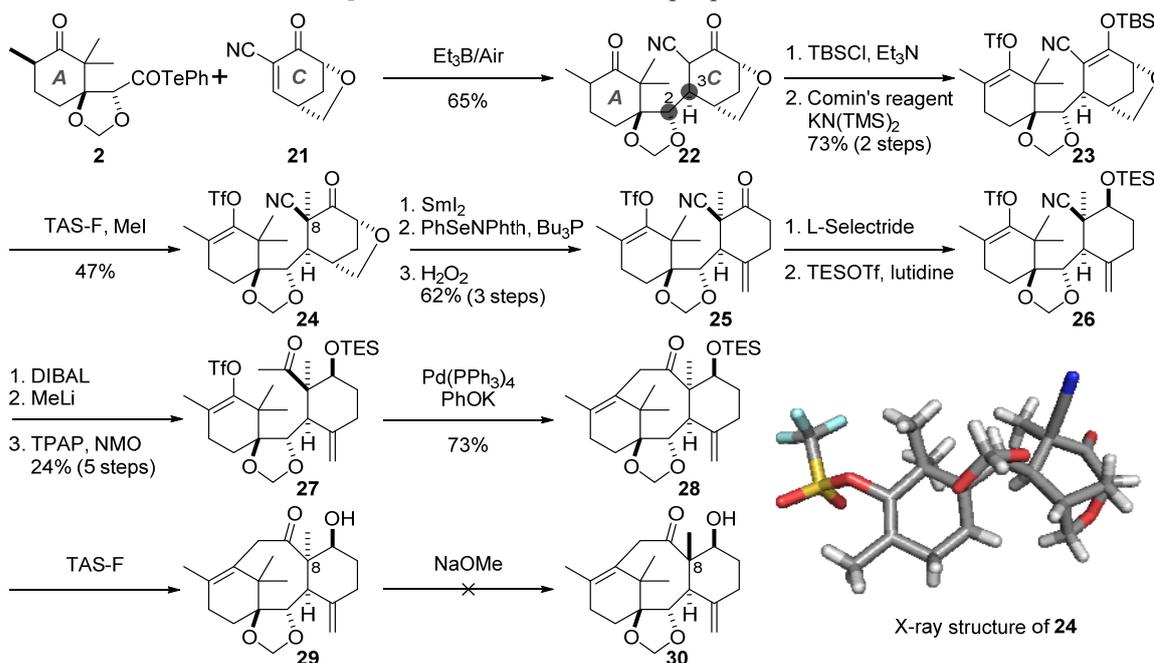
(b)



Scheme 4. Synthesis of C-ring fragment 21



Scheme 5. Construction of 8-*epi* taxane skeleton and attempt epimerization



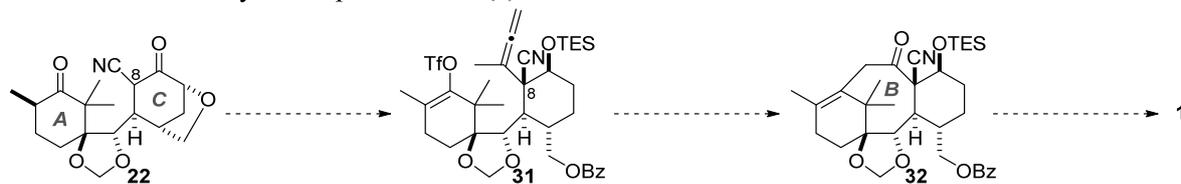
上記の結果からの場合は、架橋構造を有するラジカル受容体が高い反応性を有すると考え、新たに

C環フラグメントを設計し、合成を行った(Scheme 4)。キナ酸(**15**)から文献既知の3工程の変換によりラクトン**16**を合成し、Red-Alを用いてジオール**17**とした。**17**を1級アルコール選択的なヨウ素化と、続くエーテル環化により**18**へと導いた。**18**のベンジリデンアセタールを、NBSを用いて位置選択的に開環しブロミド**19**を得た。**19**に対してDBUを用いた臭化水素の脱離、ベンゾイル基の除去および生じたアルコールの酸化を行いエノン**20**へと導いた。**20**のエノン α 位にヨウ素を導入し、シアン化銅とのカップリング反応によりC環フラグメント**21**を合成した。

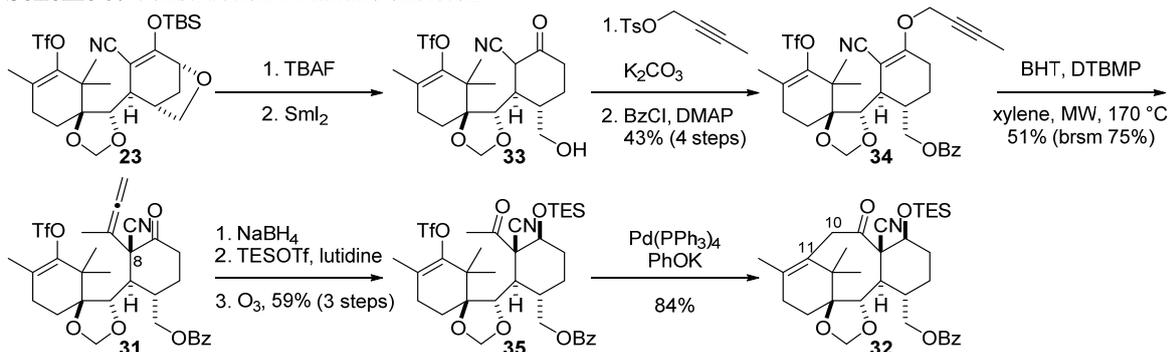
2および**21**の混合物に対し酸素存在下Et₃Bを作用させたところ、C2およびC3位立体選択的な付加反応が進行し**22**が得られた(Scheme 5)。**22**の2つのケトンをもTBSエノールエーテルおよびビニルトリフラートへと変換し**23**とした。TAS-Fを用いた**23**のメチル化によって**24**を合成した。X線結晶構造解析により、**24**のC8位立体化学は天然物と異なることがわかったが、合成終盤でのC8位立体化学の反転は可能であると考えさらなる変換を行った。**24**のC環上に存在するエーテル環を還元的に開裂し、続く2工程の変換でエキソオレフィン**25**へと導いた。ケトンの立体選択的な還元と生じたヒドロキシ基の保護により**26**とした。**26**のシアノ基を還元し続く2工程の変換でメチルケトン**27**へと導いた。**27**に対しPhOK存在下Pd(PPh₃)₄を作用させると所望の8員環化が進行し**28**が得られた。しかし、**28**のTES基を脱保護し、塩基性条件下C8位立体化学の反転を試みたが目的の**30**は得ることはできなかった。

C8位の立体化学を反転することが困難であったため、的場は新たな合成経路を立案した(Scheme 6)。メチル化の結果は、カップリング成績体**22**のC8位に対して α 面選択的な炭素鎖の導入が可能であることを示唆した。そこで、C8位にB環構築の足掛かりとなるアレンを α 面側から導入し、**31**とする計画を立てた。**31**のアレンをメチルケトンへと変換し、ケトン α 位のアルケニル化反応によりB環を形成し、**32**とする。 β 配置のシアノ基をメチル基へと誘導することで、**1**のC8第四級炭素が構築可能であると期待した。

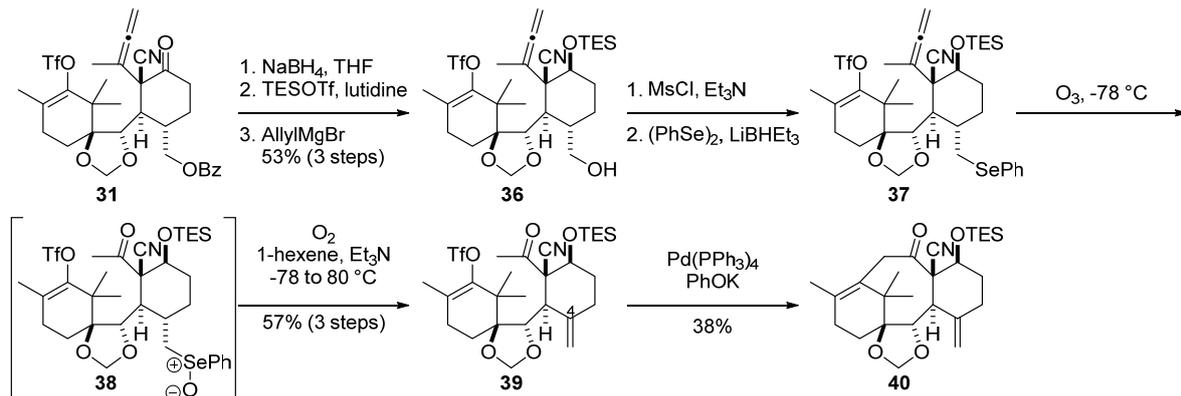
Scheme 6. Revised synthetic plan of taxol (**1**)



Scheme 7. Construction of taxane skeleton



Scheme 8. Construction of C4 olefin



23 のシリル基を除去し、続いてヨウ化サマリウムを作用させることでエーテル環の還元的開裂を行い **33** とした(Scheme 7)。**33** のケトンプロパルギルエーテルへと変換し、1級アルコールをベンゾイル基で保護することで **34** へと導いた。**34** に対し、キシレン溶媒中でマイクロ波照射を行い、Claisen 転位によりアレン **31** とした。**31** のケトンを還元し生じたアルコールを TES 基で保護した後、オゾン酸化によりアレンを酸化的に開裂しメチルケトン **35** へと導いた。**35** に対し PhOK 存在下 Pd(PPh₃)₄ を作用させると 8 員環化が進行し、タキサン骨格を有する **32** が得られた。しかし **32** から、C4 位エキソオレフィンの構築を試みたが目的物が得られなかった。

そこでの場合は、8 員環形成に先んじてオレフィン部位を構築することとした(Scheme 8)。**31** のケトンを還元した後、ヒドロキシ基の保護と続くベンゾイル基の脱保護によりアルコール **36** へと導いた。**36** のヒドロキシ基に対するメシル化と続く S_N2 反応により **37** を得た。**37** に対するオゾン酸化により、アレンの酸化開裂とセレニドの酸化およびセレノキシド脱離を一挙に行い、メチルケトン **39** とした。**39** に対し PhOK 存在下 Pd(PPh₃)₄ を作用させると 8 員環化が進行し、タキサン骨格を有する **40** が得られた。

以上のように的場博亮は、分子間ラジカル付加反応を鍵とするタキソールの収束的全合成研究を遂行した。アシルテルリド **2** を用いた分子間ラジカル付加反応を検討し、架橋構造を有するラジカル受容体 **13** を用いると反応が円滑に進行することを見出した。この結果をもとに架橋構造を有する C 環フラグメント **21** を設計し、合成した。**2** と **21** のラジカル付加反応は立体選択的に進行し、良好な収率で付加成績体 **22** を与えた。**22** から、Claisen 転位による C8 位第四級炭素の構築と Pd 触媒を用いた 8 員環形成反応を含む 14 工程の変換により、タキサン骨格を有する化合物 **40** を合成した。これらの成果は、薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬科学)の学位を授与するに値するものと認めた。