

タキソールの合成研究

慶應義塾大学 理工学部応用化学科

千田 憲孝

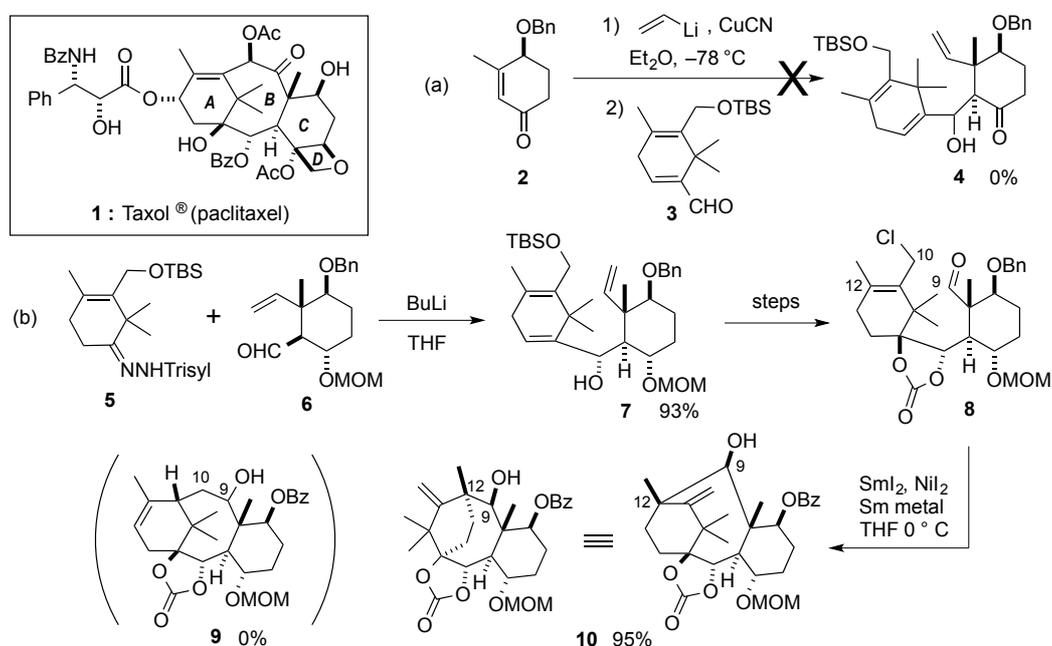
1. はじめに

タキソール (パクリタキセル, **1**) はセイヨウイチイの樹皮より単離されたジテルペノイドであり, 抗がん剤として広く利用されている。構造的な特徴として, 高度に酸化された 8 員環や, 歪みの大きな橋頭位オレフィン, 特異なオキセタン環などの存在が挙げられる。特に多官能基化された 8 員環 (B 環部) の構築は難易度が高く, 有機合成化学上きわめて重要かつ魅力的な合成ターゲットである。これまで Holton らによる全合成など 9 例の優れた合成が報告されており¹⁻³⁾, 最近も興味深い合成研究が発表されている⁴⁾。われわれは SmI_2 を用いる中員環構築法を鍵反応としたタキソールの合成を試みてきた。2015 年, ようやく形式合成を達成したので, 本講演ではその経緯と現在の試みについて述べる。

2. 合成計画

1) 初期の合成計画と実験結果

当初のタキソール合成の合成戦略は, D-グルコースから誘導した C 環部前駆体, シクロヘキセノン **2** とビニル金属, ならびに A 環部アルデヒド **3** との三成分連結反応により, B 環部構築前駆体 **4** を一挙に合成し, これを ABC 環部へ変換しようというものだった (Scheme 1 (a))。



Scheme 1. 初期のタキソール合成計画と実験結果

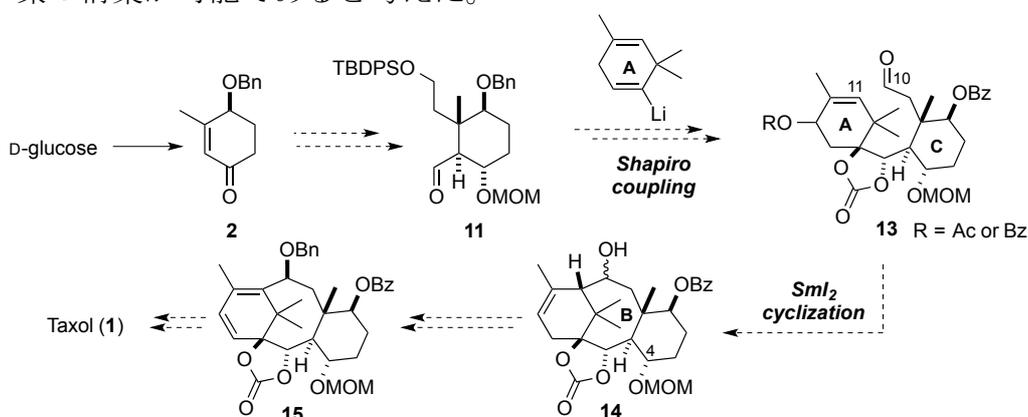
しかしながら, シクロヘキセノン **2** へのビニル基の 1,4-付加は順調に進行するものの, 生じたエノラートとアルデヒドとの反応は望む付加体を全く与えなかった。

分子内に存在する二つの四級炭素の立体障害がアルドール反応の進行を阻害したのである。そこで次に Nicolaou らの全合成で用いられた A 環部 **5**^{1b)} と C 環部アルデヒド **6** を Shapiro カップリングし、AC 環部 **7** より B 環を構築する合成法を検討した (Scheme 1 (b))。高収率で得られた AC 環部 **7** から誘導した基質において、B 環構築のために種々の方法 (分子内アルキル化、ラジカル環化、RCM など) を試みた結果、アリルクロリドとアルデヒドを有する基質 **8** での SmI_2 による環化反応^{5a)}により 8 員環の構築に成功した。しかし高収率で得られた環化生成物は所望の C-9/10 環化体 **9** ではなく、望まない位置での C-9/12 環化体 **10** であった。

2) 新合成計画

初期の研究により、タキサン骨格合成がそう容易ではないことがわかってきた。しかし SmI_2 環化が中員環合成での強力な反応手法となることを見出されたので、これを用いる新たな合成計画を立案した (Scheme 2)。すなわち 8 員環形成を C-10/11 位間で試みることにし、環化基質 **13** を設計した。C 環部 **11** と A 環部アニオンとのカップリング反応を経て、B 環部の環化基質 **13** へと導く。本合成の最大の課題である 8 員環 (B 環部) の構築に際しては、アリルエステルとアルデヒドによる SmI_2 環化反応⁵⁾を想定した (**13**→**14**)。本反応の特徴として、環化基質であるアリルエステル **13** が合成中間体として安定である点、生じる官能基 (水酸基とオレフィン) の区別が容易な点が挙げられる。

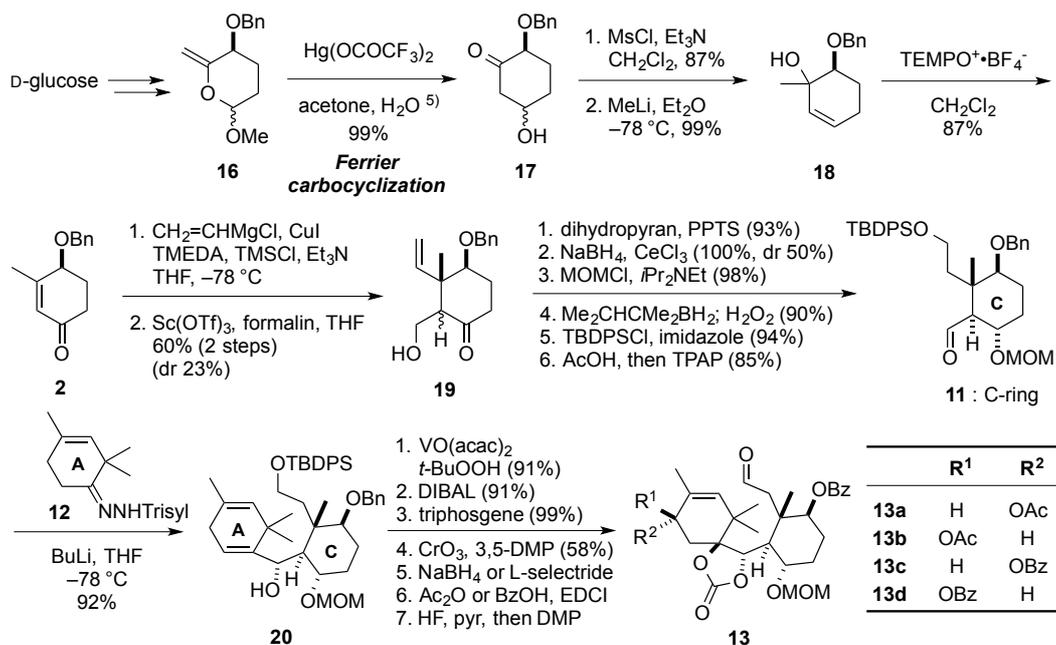
環化により得られる ABC 環化合物 **14** は、タキソール合成に必要な官能基の足がかりをすべて有しており、二重結合の異性化またはジヒドロキシ化につぐ Chugaev 反応などによる橋頭位オレフィンの導入 (**14**→**15**)、また 4 位水酸基を利用したオキセタン環の構築が可能であると考えた。



Scheme 2. 新規合成計画

3. AC 環部の合成

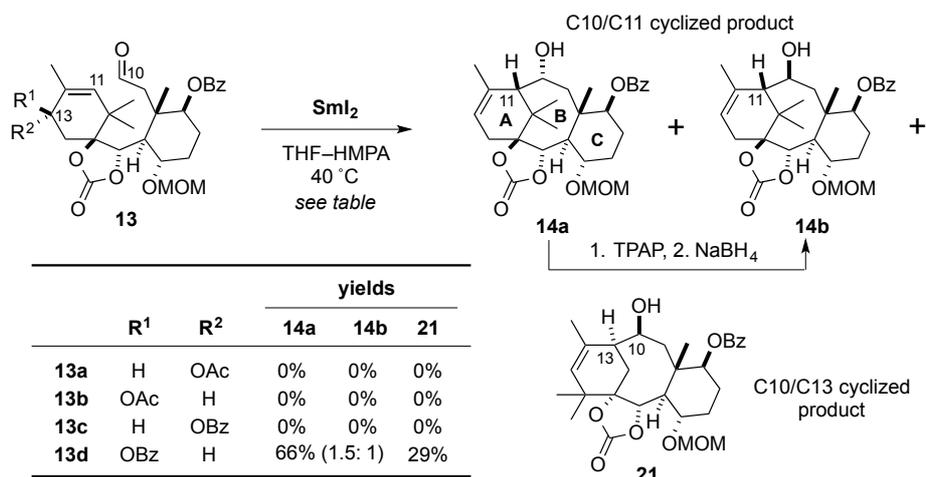
D-グルコースをエノピラノシド **16** へと誘導した (Scheme 3)。16 に対する触媒的 Ferrier 環化反応⁶⁾はシクロヘキサノン **17** を与えた。17 を三級アリルアルコール **18** とし、岩渕らによって開発された転位を伴う酸化⁷⁾により C 環部前駆体 **2** を得た。2 に対して、ビニル基を立体選択的に 1,4-付加した後、ホルマリンを用いる向山アルドール反応により β -ヒドロキシケトン **19** を合成し、この官能基変換により C 環部 **11** を得た⁸⁾。C 環部 **11** と A 環部 **12** を Shapiro 反応で連結し、**20** を得た。**20** よりアリルアルコール部位のエポキシ化/還元、アリル酸化、エステル化などにより B 環の環化基質であるアルデヒド **13a-d** を調製した。



Scheme 3. 8員環形成反応の基質合成

4. ABC 環の構築

鍵反応である B 環部 8 員環の構築を検討した (Scheme 4)。13 に HMPA 存在下, SmI₂ を作用させたところ, アリルアセテート 13a, 13b 及びアリルベンゾエート 13c では環化は全く進行せず, 還元生成物などを得るのみであった。一方, 13c のジアステレオマーである 13d の反応は収率 66% で望みの環化体 14a 及び 14b を与えた。この時, 10/13 位間で環化した副生成物 21 も同時に生成した。なお, 14a は酸化-還元により単一の 14b へと変換できた。アリルベンゾエートの新規 SmI₂ 環化反応を用いて 8 員環を構築し, ABC 環 14 の合成に成功した。



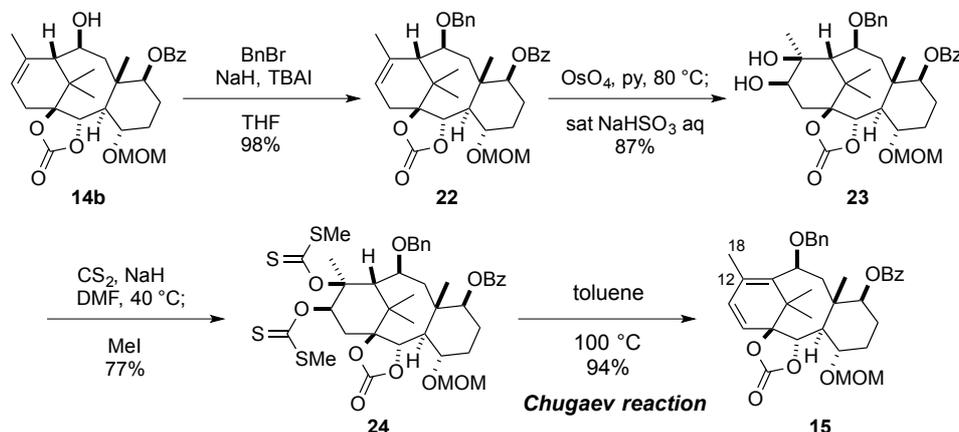
Scheme 4. SmI₂ 環化による ABC 環構築

5. 橋頭位オレフィンの導入

得られた ABC 環 14b より, Chugaev 反応を用いた橋頭位オレフィンの導入を検討した (Scheme 5)。環化体 14b の水酸基をベンジル基で保護し (14b→22), オスミウム酸化によりジオール 23 とした。続いて立体障害の大きな三級アルコールを含むジ

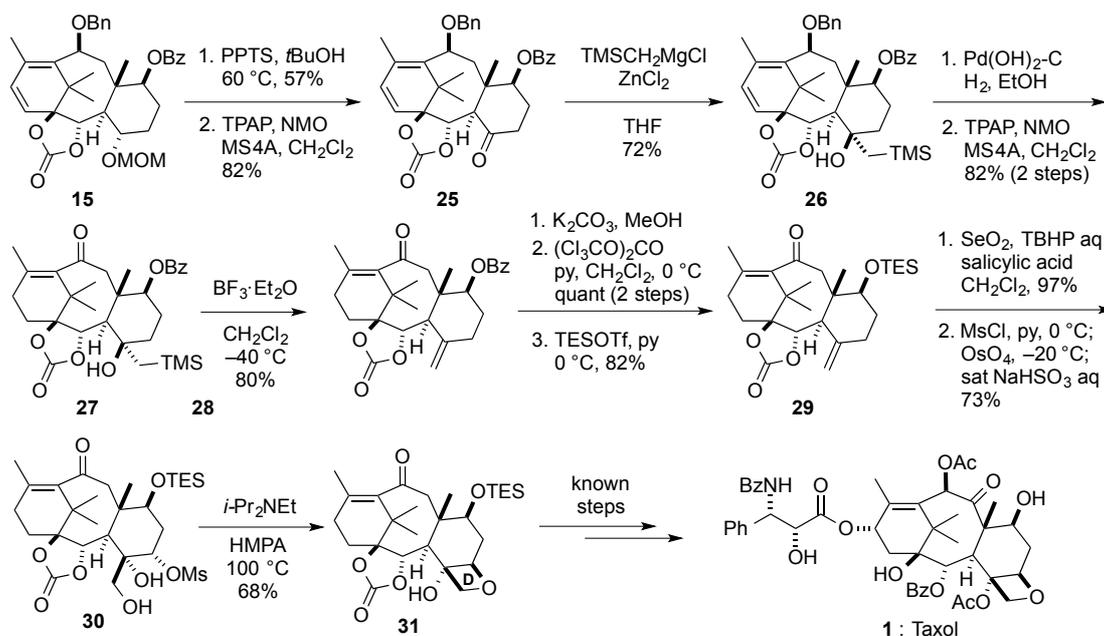
オール **23** のビスキサンテート化を試みた。条件検討の結果、溶媒量の二硫化炭素を用いることで、ビスキサンテート体 **24** を再現性良く得ることができた。**24** を 100 °C で加熱すると、一挙に 2 箇所 *Chugaev* 反応が進行し、橋頭位オレフィンをもつジエン **15** を高収率にて得ることに成功した。この時、エキソオレフィン (12-18 位) は生成せず、反応は完全な位置選択性で進行した。

Scheme 5. Double *Chugaev* 反応による橋頭位オレフィンの導入



6. タキソールの形式全合成

ジエン **15** の MOM 基を除去した後、TPAP 酸化でケトン **25** とした (**Scheme 6**)。得られた **25** に対し、 ZnCl_2 存在下 $\text{TMSCH}_2\text{MgCl}$ を付加⁹⁾して **26** を得た。**26** を Pearlman 触媒存在下、水素添加の条件に付したところ、ベンジル基の除去に加えてジエンのうち二置換オレフィンのみが選択的に還元されたアリルアルコールが生成した。この化合物は不安定であったため、即座に酸化してエノン **27** とした。**27** を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で処理し、タキサン骨格を有するエキソオレフィン **28** へ導いた。続いて、**28** のベン

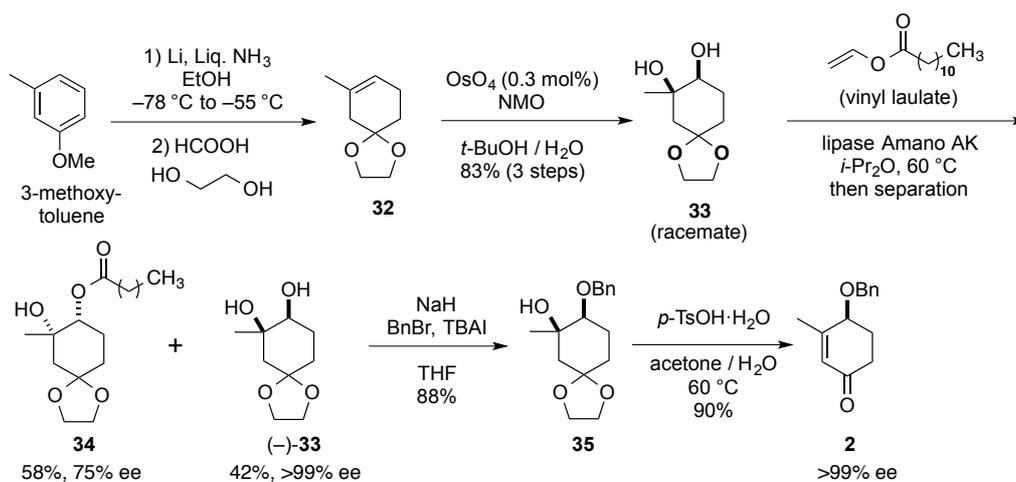


Scheme 6. タキソールの合成

ゾイル基を TES 基に変換した。得られた **29** の二酸化セレンによるアリル酸化は立体選択的にアリルアルコールを与えた。生じた二級水酸基をメシル化し、ワンポットで四酸化オスミウムを作用させジオール **30** を得た。高橋らの条件に従い、**30** を HMPA 溶媒中 100 °C にて $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ で処理すると、オキセタン環が構築され、高橋らの合成中間体 **31**²⁾ が得られた。化合物 **31** からは既知の 8 工程でバッカチン III へ誘導可能であるので²⁾、タキソールの形式全合成が完成した¹⁰⁾。

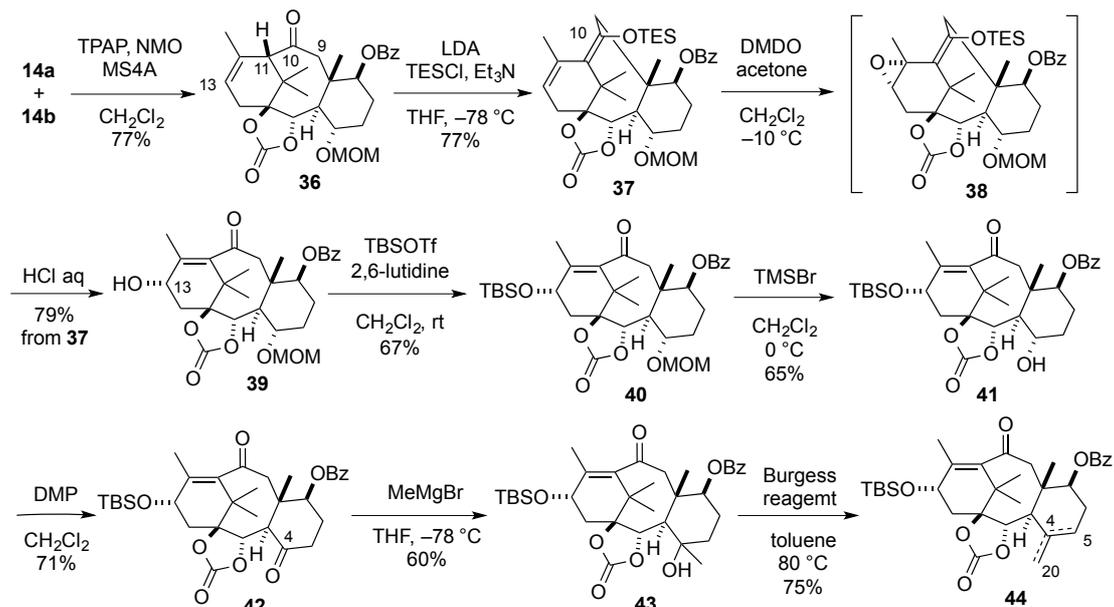
7. 第二世代合成の試み

以上のように、D-グルコースを C 環部炭素源かつ不斉源として利用し、アリルベンゾエート/アルデヒド化合物の SmI_2 環化反応により、ABC 環骨格の構築に成功した。その後、Chugaev 反応により橋頭位オレフィンを導入し、種々官能基変換を経て、タキソールの形式合成を達成した。しかし、結果的に総工程数が多い、A 環部において酸化/還元を繰り返しておりレドックスエコノミーが良好でない、などの問題点も明らかになった。そこでより効率的な第二世代合成を検討することとした。C 環部については、3-メトシキトルエンを出発原料とし、酵素分割法を利用する短段階かつ大量合成可能なルートを開発した (Scheme 7)¹¹⁾。3-メトシキトルエンの Birch 還元、引き続きケタール化、オスミウム酸化によりラセミ体 **33** を得た。リパーゼ Amano AK とラウリン酸ビニルを用いる速度論的光学分割は高い光学純度の (-)-**33** を与えた。二級アルコールのベンジル化、酸処理によりエノン **2** が得られた。この方法を用いると、一度の反応で 15 g 以上の **2** を合成できる。



Scheme 7. 酵素法を用いる C 環部前駆体の大量合成経路

また、 SmI_2 環化体 **14** の酸化により得られるケトン **36** を LDA と処理し、ついでシリル化したところジエノールシリルエーテル **37** が得られた (Scheme 8)。シリルエノールエーテル **37** をジメチルジオキシランで酸化したところ、エポキシ体 **38** が単一の異性体として生成した。ワンポットで塩酸処理するとエポキシドの開裂が起こり、橋頭位二重結合と C13 位の水酸基を有するアリルアルコール体 **39** を高収率で得ることができた。水酸基のシリル化の後、MOM 基を除去してアルコール体 **41** を得た。**41** の酸化、メチル基の付加により三級アルコール **43** とした。**43** に Burgess 試薬を作用させたところ、二重結合が導入されたオレフィン体 **44** が得られた ($exo:endo = 1:3$)。化合物 **44** はタキソール合成の有用な中間体になると考えている。



Scheme 8. タキソールの第二世代合成研究：橋頭位二重結合の新規導入法

8. まとめ

これまで当研究室で展開してきたタキソール合成について述べた。悪戦苦闘の上、回り道を繰り返し、ようやく形式合成まで漕ぎ着くことができた。一度合成ルートが出来上がると、化合物の「クセ」もわかってきて、官能基導入のタイミングなど、どこが改良すべき（できる）点かが次第に見えてくる。天然物合成は、やはり目的化合物を一度合成してみないと次のステージには進めないものだ、と強く実感させられた合成研究であった。学生諸君の「全合成するぞ」という意欲・探究心と粘り強い努力に心から感謝したい。タキソールの第二世代合成を完成すべく、研究はまだ続く。

参考文献

- 1) a) Holton, R. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1597. b) Nicolaou, K. C. *et al. Nature* **1994**, *367*, 630. c) Danishefsky, S. J. *et al. Angew. Chem, Int. Ed.* **1995**, *34*, 1723. d) Wender, P. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2755. e) Mukaiyama, T. *et al. Chem Lett.* **1998**, *1*. f) Kuwajima, I. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12980. g) Lim, J. Ph.D. Dissertation, Harvard University (2000).
- 2) Takahashi, T. *et al. Chem. Asian J.* **2006**, *1*, 370.
- 3) Nakada, M. *et al. Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 355.
- 4) a) Tanino, K. *et al. Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1097. b) Prunet, D.-L. *et al. J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12318. c) Baran, P. S. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8280.
- 5) a) Matsuda, F. *et al. Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 863; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 545. b) Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3186. c) Lam, K.; Markó, I. E. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10930.
- 6) a) Chida, N. In *Molecular Rearrangement in Organic Synthesis*; Rojas, C. M. Ed.; Wiley: Hoboken, 2016; pp. 363-399. b) Chida, N.; Sato, T. *Chem. Rec.* **2014**, *14*, 592.
- 7) Iwabuchi, Y. *et al. Org. Lett.* **2008**, *10*, 4715.
- 8) Chida, N. *et al. Chem. Commun.* **2000**, 2237.
- 9) Ishihara, K. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.
- 10) Chida, N. *et al. Org. Lett.* **2015**, *17*, 2570 and 2573.
- 11) Chida, N. *et al. J. Antibiot.* **2016**, *69*, 273.