

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文審査報告書

論文題目

新規抗生物質(-)-Platencin、(-)-Platensimycin と
抗腫瘍性化合物(-)-Taxol の全合成研究

Research on Total Synthesis of New Antibiotics,
(-)-Platencin and (-)-Platensimycin, and
Antitumor Compound, (-)-Taxol

申請者

平井	祥
Sho	HIRAI

化学・生命化学専攻 化学合成法研究

2013年 2月

本論文は、新規抗生物質(-)-platencin と(-)-platensimycin、および抗腫瘍性化合物(-)-taxol の不斉全合成に関するものである。

第 1 章では、新規抗生物質(-)-platencin と(-)-platensimycin の形式不斉全合成について述べている。第 1 章は 5 節により構成されている。

第 1 節は序論であり、(-)-platencin と(-)-platensimycin の単離・構造決定、生物活性、作用機序、研究の目的・動機について述べている。

第 2 節では、研究計画について述べている。(-)-platencin と(-)-platensimycin の逆合成解析の結果、両化合物が共通のシス縮環デヒドロデカリン骨格を含むことを見出している。そして、両化合物へ誘導可能な鍵中間体を經由する効率的かつ合理的な合成アプローチを立案している。具体的な鍵中間体として、ラジカル受容体として機能し、また、エノンへ変換可能なアルケニルスルホンを含み、縮環部位に 2-ヒドロキシエチル基をもつヘキサヒドロナフタレン誘導体を考案している。すなわち、鍵中間体の 2-ヒドロキシエチル基をアルデヒドに変換した後、アルケニルスルホンをラジカル受容体とする還元的ラジカル環化により(-)-platencin の骨格を構築する計画、また、そのアルデヒドをアルケニルエーテルとし、アルケニルスルホンをエノンへ変換した後、アルケニルエーテルのエノンへの分子内共役付加により(-)-platensimycin の骨格を構築する計画を立てている。そして、鍵中間体は触媒的不斉分子内シクロプロパン化 (Catalytic Asymmetric Intramolecular Cyclopropanation, CAIMCP) によって合成できるトリシクロ[4.4.0.0^{5,7}]デセン誘導体から、シクロプロパン環の位置選択的な開環を含む数工程により合成する計画を立てている。

第 3 節では、鍵中間体の合成について述べている。CAIMCP を検討した結果、保護された 2-ヒドロキシエチル基を縮環部位の側鎖にもつトリシクロ[4.4.0.0^{5,7}]デセン誘導体が収率 72%、95% ee で得られ、続くチオフェノールによる位置選択的なシクロプロパンの開環を含む数工程により所望の鍵中間体を合成している。

第 4 節では、(-)-platencin の形式不斉全合成について述べている。計画通り、SmI₂ を用いた還元的ラジカル環化により、収率 95% で platencin 骨格を有する所望の三環式化合物を得ている。続いて還元的条件下、1 工程でフェニルチオ基、フェニルスルホニル基を除去した後、アリル位の酸化、エキソメチレンの構築を経て Nicolaou らが報告した合成中間体へ変換し、(-)-platencin の形式不斉全合成を達成している。

第 5 節では、(-)-platensimycin の形式不斉全合成について述べている。計画通り、メチルエノールエーテルのエノンへの分子内共役付加反応により三環式化合物を得ている。さらにエキソメチレンの構築、K-Selectride によるケトンの立体選択的還元を行い、酸触媒によるエーテル環構築を行うことにより、(-)-platensimycin の形式不斉全合成を達成している。

第 2 章では、(-)-taxol の不斉全合成研究について述べている。第 2 章は 6 節により構成されている。

第 1 節は序論であり、(-)-taxol の構造決定、生物活性、作用機序、研究の目的・動機について述べている。

第 2 節では、これまでの研究経緯と本研究の計画について述べている。これまでに所属研究室において、連続的な分子内 1,5-ヒドリドシフト、ベンジリデンアセタール形成反応による B、C 環トランス縮環部位の構築、分子内アルケニル化による効率的 B 環構築等の手法が開発され、タキサン骨格が構築されている。そこで本研究では、(-)-taxol の不斉全合成に向けて、オキセタン部位の構築、必要な官能基の導入を検討するとともに、効率的な収束的全合成ルートを確認するため、これまで 16 工程で合成していた A 環フラグメントの短工程合成を目指している。

第 3 節では、オキセタン環の構築について述べている。(-)-taxol の生合成仮説において、エポキシエステル - オキセタニルエステル転位反応によるオキセタンの生成が提唱されている。この転位反応がフラスコ内で進行すれば、短工程でオキセタン部位を構築でき、また、生合成仮説を裏付ける結果にもなるため、この転位反応を検討している。種々の条件下にエポキシエステルの転位反応を検討した結果、オキセタンの生成は確認されなかったものの、この転位反応をさらに検討する上での重要な知見として、予想したジオキソニウムイオン中間体の生成を示唆するエポキシドの開環体を得ている。一方で、転位反応の代わりに段階的な合成ルートによるオキセタン環の構築に成功している。

第 4 節では、(-)-taxol の形式不斉全合成について述べている。C4 位水酸基のアセチル化および C10 位の酸化の検討においては、これらの反応に適した基質を体系的に調査している。その結果、C4 位水酸基のアセチル化は、C2 位ベンゾイル基の立体障害により著しく阻害されるという知見を得ている。また、C10 位の酸化においては、C7 位水酸基がシリル系保護基以外の塩基性条件に耐えうる保護基で保護されていることが必要であることを明らかにしている。これらの知見より、C1、C2 位トランスジオールがベンジリデンアセタールで保護され、かつ C7 水酸基がベンジル基で保護されている化合物を C10 位の酸化反応および C4 位水酸基のアセチル化に適した基質として見出している。その後の反応条件最適化により 1 工程での C4、C10 位水酸基のアセチル化および C10 位のエピメリ化に成功している。最後にベンジリデンアセタールの酸化的開裂の後、C7 位水酸基の保護基を TES 基へ変換することにより Nicolaou らの合成中間体へ導き、(-)-taxol の形式不斉全合成を達成している。

第 5 節では、まず、A 環フラグメントが有する不斉 3 級水酸基をアルデヒドの α 位の不斉酸化によって導入する方法を検討している。有機触媒を用い

た不斉 α -アミノオキシ化による検討においては、プロリン誘導体、PhNO を用いた不斉酸化と NaBH_4 を用いた還元により A 環フラグメントの合成中間体を収率 53%、85% ee で得ている。

第 6 節では、Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を利用した A 環の不斉合成について述べている。これまでの A 環フラグメントの合成ルートは短工程化が見込めなかったため、その新しい合成法を開発している。市販の化合物から A 環の炭素骨格を持つアルデヒドが容易に合成できることを利用し、A 環フラグメントをより短工程で合成している。

より効率的な不斉 3 級水酸基導入法として、アルデヒドを TIPS エノールエーテルへ変換し、その Sharpless 不斉ジヒドロキシル化を検討している。その結果、収率 92%、91% ee で不斉 3 級水酸基を導入することに成功している。その後、3 工程の変換により A 環フラグメントを合成することに成功し、全 8 工程による A 環フラグメントの合成ルートを確認している。この A 環フラグメントは臭素体であり、従来のヨウ素体である A 環フラグメントと異なる。しかし、ヨウ素体と同様に臭素体の分子内アルケニル化およびその他の反応は問題なく進行し、(-)-taxol の全合成に利用可能であることを述べている。よって、(-)-taxol の全合成ルートの工程数を大幅に削減することに成功している。

第 3 章は総括であり、本研究により明らかになった結果を総括している。

第 4 章は実験項であり、本研究で合成した新規化合物の合成法、各種スペクトルデータを記載している。

以上のように、(-)-platencin と (-)-platensimycin の不斉合成研究では、共通の鍵中間体を合成し、合成経路を分岐させる合理的な合成ルートにより、これら 2 つの化合物の形式不斉全合成を達成している。新規な抗生物質である (-)-platencin と (-)-platensimycin の誘導体合成に寄与し得る新規合成ルートを開発したことは高く評価できる。(-)-taxol の不斉全合成研究では、分子内アルケニル化による B 環構築等、独自の手法を含む収束的不斉全合成に成功している。この不斉全合成の総工程数は、これまでに報告された収束的全合成の中で最短であり、最長直線工程数については、すべての (-)-taxol の全合成の中で最短であることから、(-)-taxol の多様な誘導体合成に展開し得る、効率的な収束的不斉全合成ルートを確認した点で高く評価できる。以上より、本論文は博士（理学）の学位論文として価値があるものと認める。

2013 年 2 月

審査員

(主査) 早稲田大学理工学術院教授	薬学博士（東京大学）	中田雅久
早稲田大学理工学術院教授	工学博士（早稲田大学）	鹿又宣弘
早稲田大学理工学術院教授	博士（理学）（東京大学）	柴田高範