

Title	タキサン型ジテルペンの合成研究
Author(s)	辻井, 伸治
Citation	大阪大学, 1982, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33198">https://hdl.handle.net/11094/33198</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

【 3 】

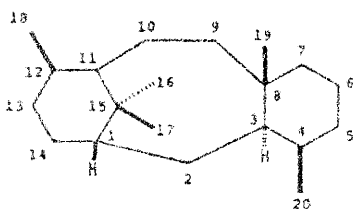
氏名・(本籍) 辻 井 伸 治  
 学位の種類 薬 学 博 士  
 学位記番号 第 5 6 3 2 号  
 学位授与の日付 昭 和 57 年 3 月 25 日  
 学位授与の要件 薬学研究科 薬品化学専攻  
 学位規則第5条第1項該当  
 学位論文題目 タキサン型ジテルペンの合成研究

論文審査委員 (主査) 教授 北 川 勲  
 (副査) 教授 池原 森男 教授 岩田 宙造 教授 田村 恭光

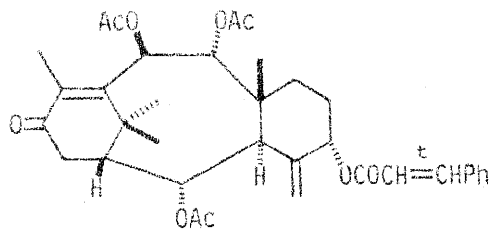
論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

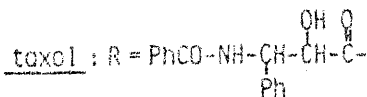
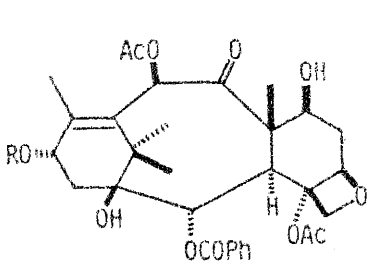
タキサン型ジテルペンは、イチイ (*Taxus cuspidata* Sieb, et Zucc.) など、イチイ科 (Taxaceae) 植物から単離され、その基本炭素骨格、4, 8, 12, 15, 15-pentamethyltricyclo[9.3.1.0<sup>3,8</sup>]pentadecaneは、高度に歪みのかかったもので、有機合成化学の見知から、その骨格の構築に興味を持たれる。



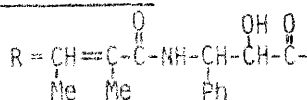
taxane skeleton



taxinine



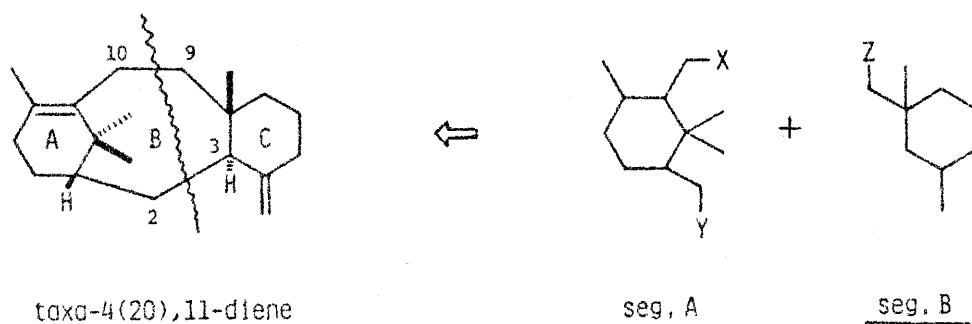
cephalomannine :



一方、生物活性に関しても、古くから taxine 類が家畜毒として知られている [cf. taxinine<sup>1)</sup>]。また、近年、taxol<sup>2)</sup>、cephalomannine<sup>3)</sup> などの抗腫瘍活性や抗白血病活性を有する化合物が見い出されるに至っている。

タキサン型ジテルペンの合成に関しては、いまだ成功例がなく、関連する研究として、d, l-3, 8-seco-タキサン骨格の合成<sup>4)</sup>が報告されているだけである。

著者は、生薬学教室におけるテルペノイドを素材とした生物活性天然物合成研究の一つとして、光学活性タキサン型ジテルペンの合成研究を行なった。合成計画の骨子は、タキサン骨格をB環で分割し、セグメントA (以下、seg. Aと略記する)、および、セグメントB (以下、seg. Bと略記する)を想定し、これらを段階的に結合させることによって、taxa-4(20), 11-diene 誘導体を合成しようとするものである。



Seg. Aおよびseg. Bは、それぞれ光学活性体として、おのおの2種 (14, 17, 25, 37) の合成に成功した。次に、これらをタキサン骨格のC<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>位間で結合させることにより、2, 3-seco型化合物6種 (44, 45a, 45d, 46a, 46b, 48) の合成に成功し、それぞれを用いて、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>位間の結合形成反応を検討した。

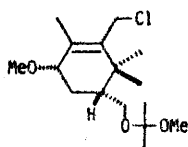
さらに、タキサン骨格の合成における重要な前駆体と考えている2種の2, 3-seco型ホモラクトン (52, 55) の合成に成功した。

## 本 論

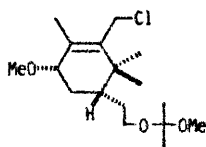
### 第1章 合成計画

タキサン型ジテルペンは、6. 8. 6員環の特異な炭素骨格に由来する高度に歪みのかかった分子構造を有し、かつ、多くの酸素化された不斉炭素を有することから、その構築における反応条件には、多くの制約が考えられる。そこで、今後のタキサン型ジテルペン全合成を考慮して、taxa-4(20), 11-diene合成に際しては、まず、その骨格B環部のC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>位、C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>位間で分割して考えられるseg. Aおよび、seg. Bを、それぞれ、光学活性体として別途に合成し、つぎに、C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>位間で結合し、続いて、C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>位間で結合することにより、その合成を完了しようと計画した。

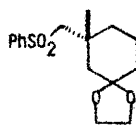
この合成計画における最終段階とC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>位結合形成は、視点をかえると、現在の所、その形成が最も困難とされている8員環の形成反応<sup>5)</sup>にあたり、この段階を成功させるためには、新規の手法の開発が必要と考えられる。



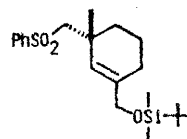
seg. A-I (14)



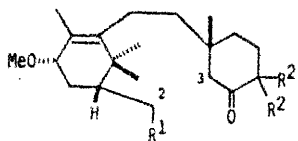
seg. A-II (17)



seg. B-I (25)



seg. B-II (37)



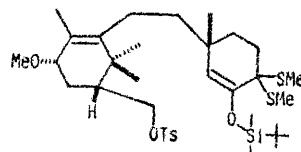
R<sup>1</sup> = OMs, R<sup>2</sup> = SMe : 45a

R<sup>2</sup> = OMe : 46a

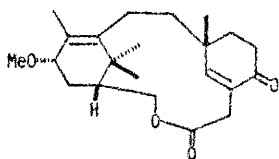
R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = H : 44

R<sup>2</sup> = SMe : 45b

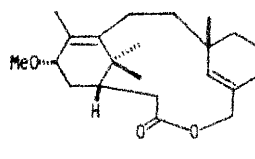
R<sup>2</sup> = OMe : 46b



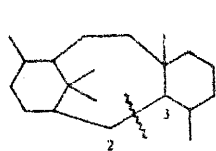
48



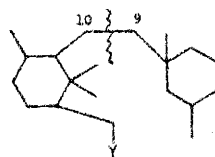
homo-lactone I (52)



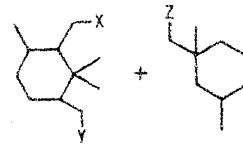
homo-lactone II (55)



taxane



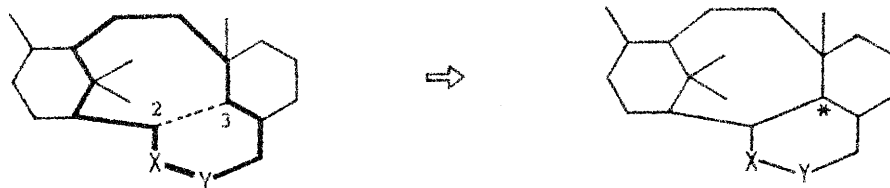
2,3-seco-taxane



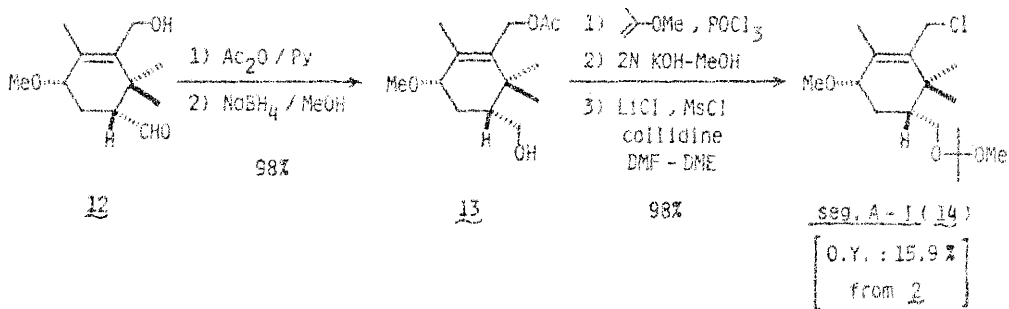
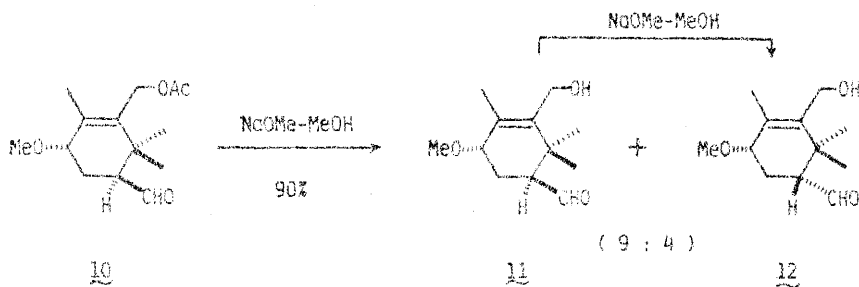
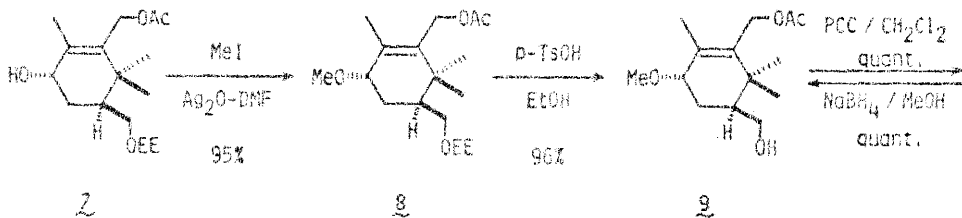
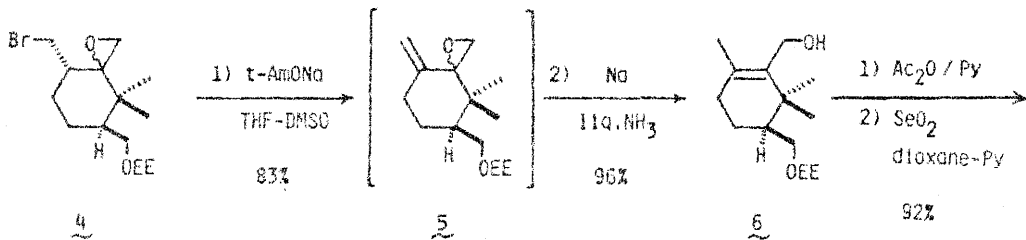
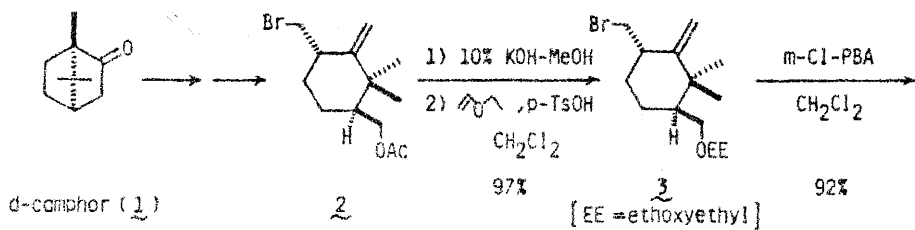
seg. A

seg. B

そこで、著者は、その方策の一つとして、まず、12員環ラク톤を形成した後、6員環遷移状態を経る2次的な反応によって、C<sub>3</sub>位の立体制御と共に、8員環形成が可能ではないかと考えた。

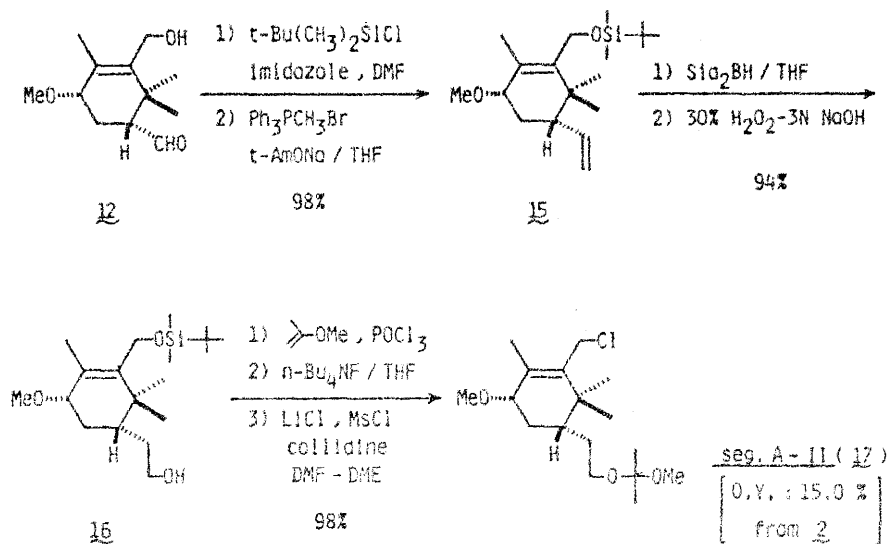


[ X, Y : O or C=O ]



## 第2章 光学活性セグメントAの合成

光学活性 Seg. A- I(14)およびA- II(17)は、われわれの研究室における d-camphor(1)を素材とした化学変換研究<sup>6)</sup>において、その誘導に成功している cyclohexane誘導体(2)を出発原料に、以下の経路で合成した。



化合物(6)の  $\text{SeO}_2$ 酸化によって得られる2級水酸基の立体配置は、 $\text{SeO}_2$ 酸化における反応機構<sup>7)</sup>ならびに、7において、2級水酸基の付け根の proton が  $\delta$  3.83に  $\text{Wh}/2=8\text{Hz}$ で観測されることから決定した。

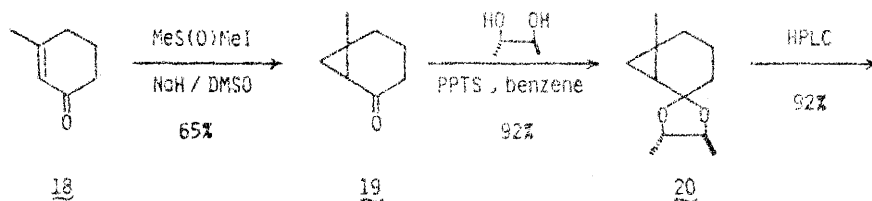
化合物(11)は、10と同様な処理により、同様な比率で11と12の混合物を与える。

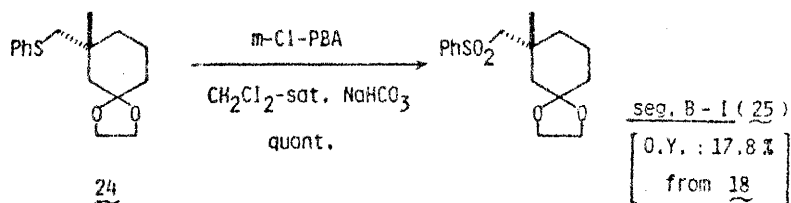
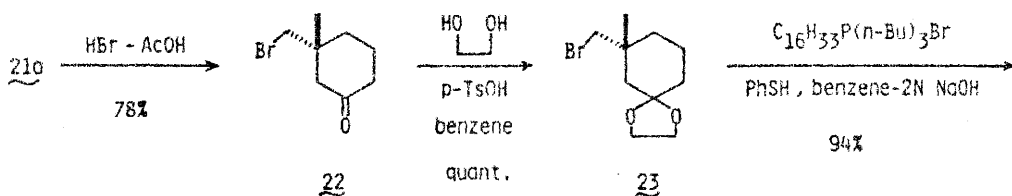
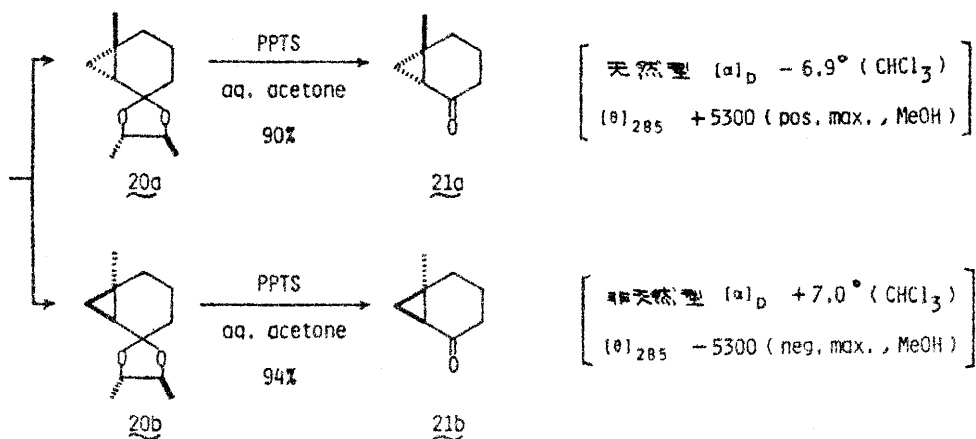
## 第3章 光学活性セグメントBの合成

光学活性 seg. B- I(25)は、3-methyl-2-cyclohexenone(18)<sup>8)</sup>から、以下に示す2通りの経路で合成した。途中、光学分割は、19および27(この場合は、28を経由)を(2S, 3S)-2, 3-butanediol<sup>9)</sup>により ketal化することによって得られるジアステレオマー混合物(20および29)を、高速液体クロマトグラフィーを用いて分離することにより成玉した。

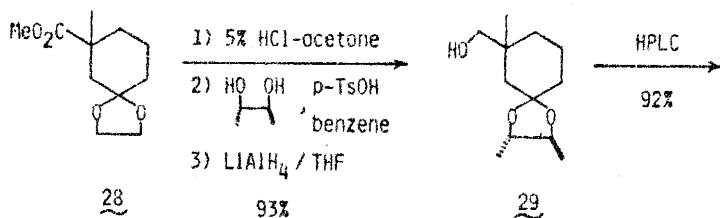
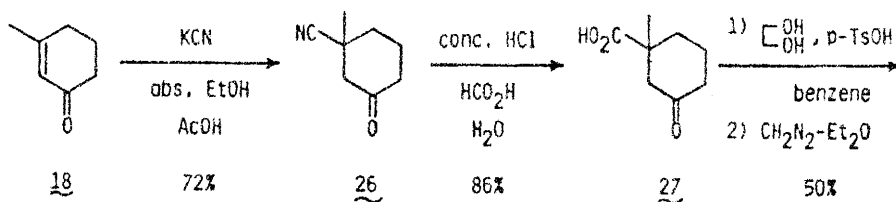
なお、cyclopropyl ketone (21aおよび21b)の立体配置は、それぞれのCDスペクトルデータに Front Octant則<sup>10)</sup>を適用することにより決定した。

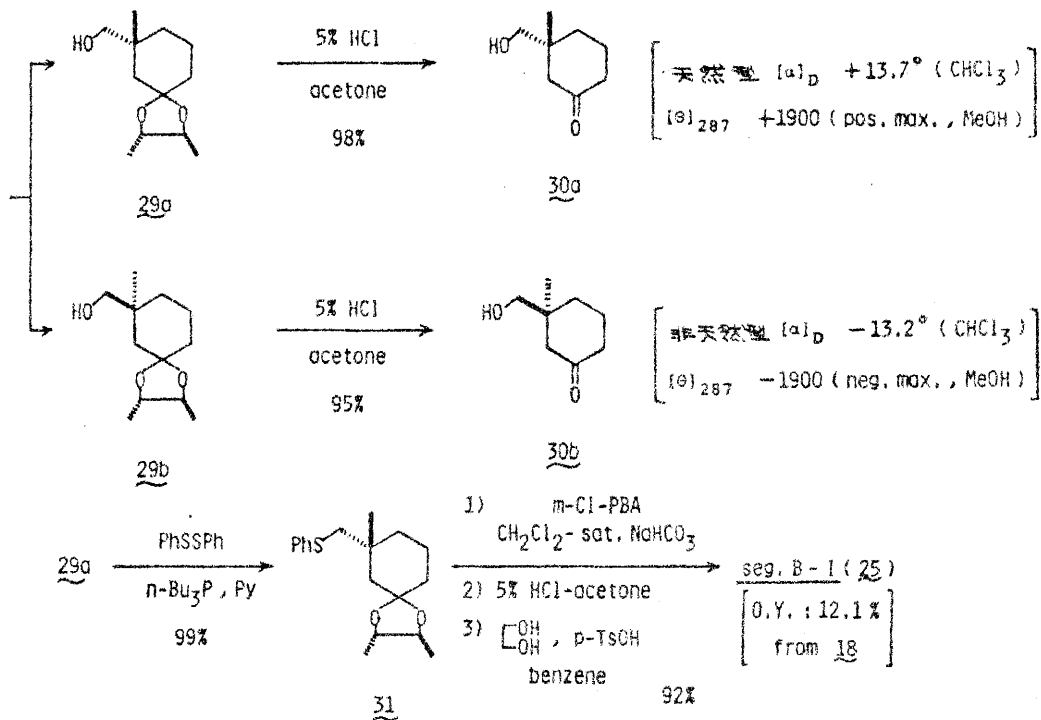
### 経路 1





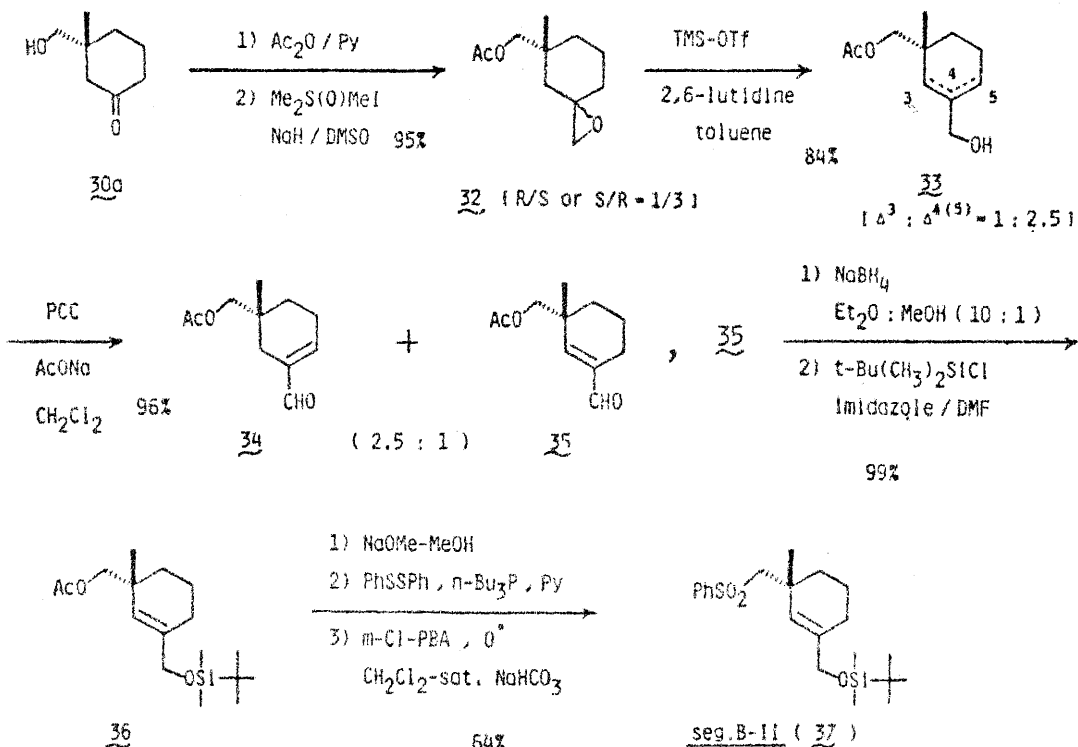
経路2





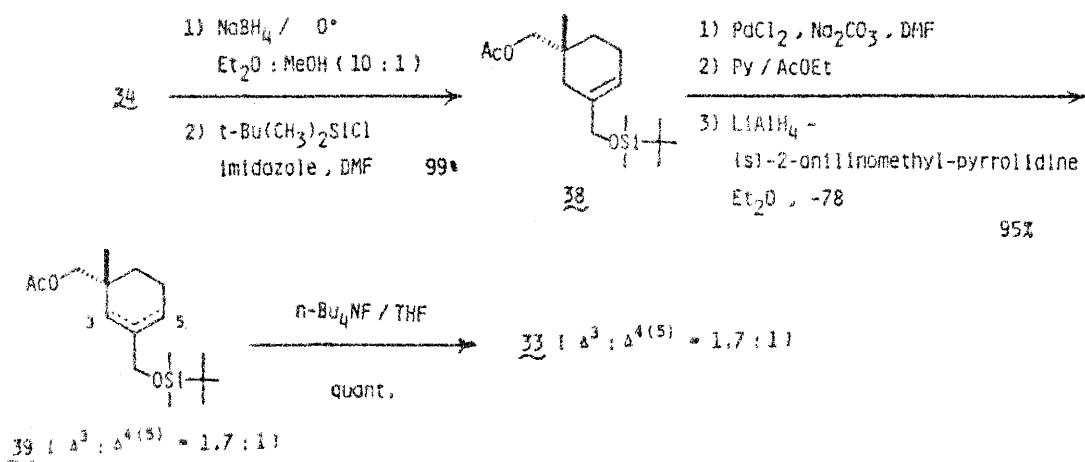
また、hydroxy ketone (30aおよび30b) の立体配置は、それぞれのCDスペクトルデータに Octant 則を適用することにより決定した。

続いて、光学活性 seg. B-II (37)は、天然型の hydroxy ketone (30a) から、以下の経路で合成した。



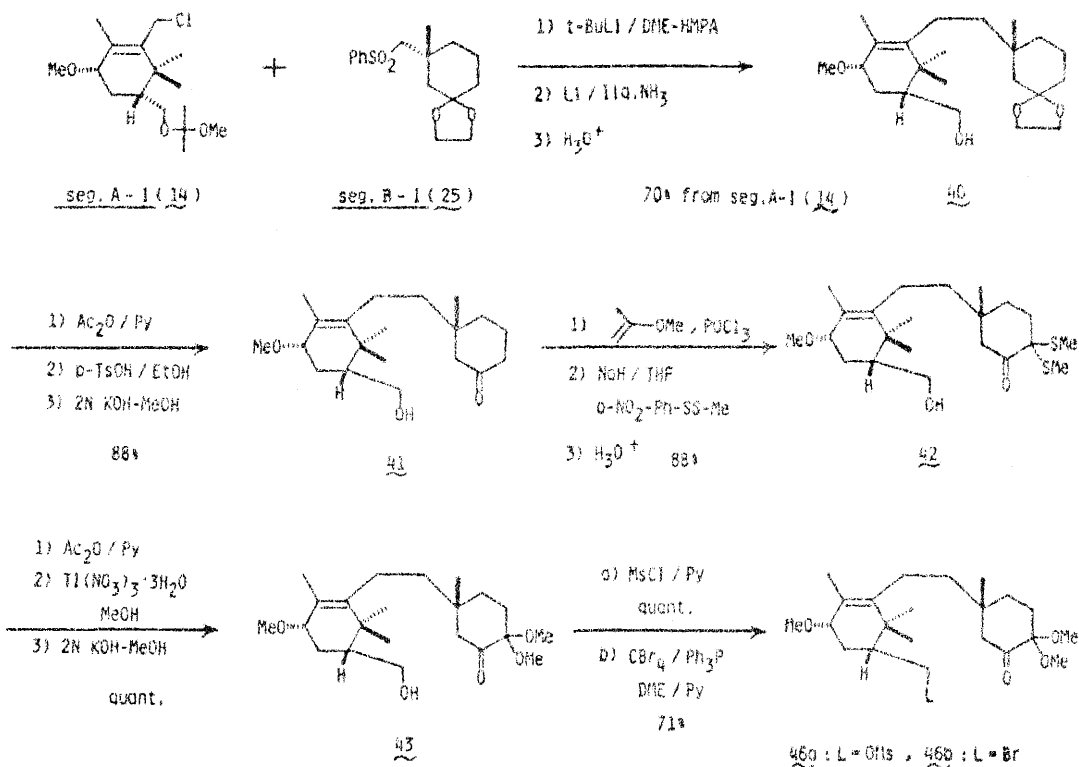


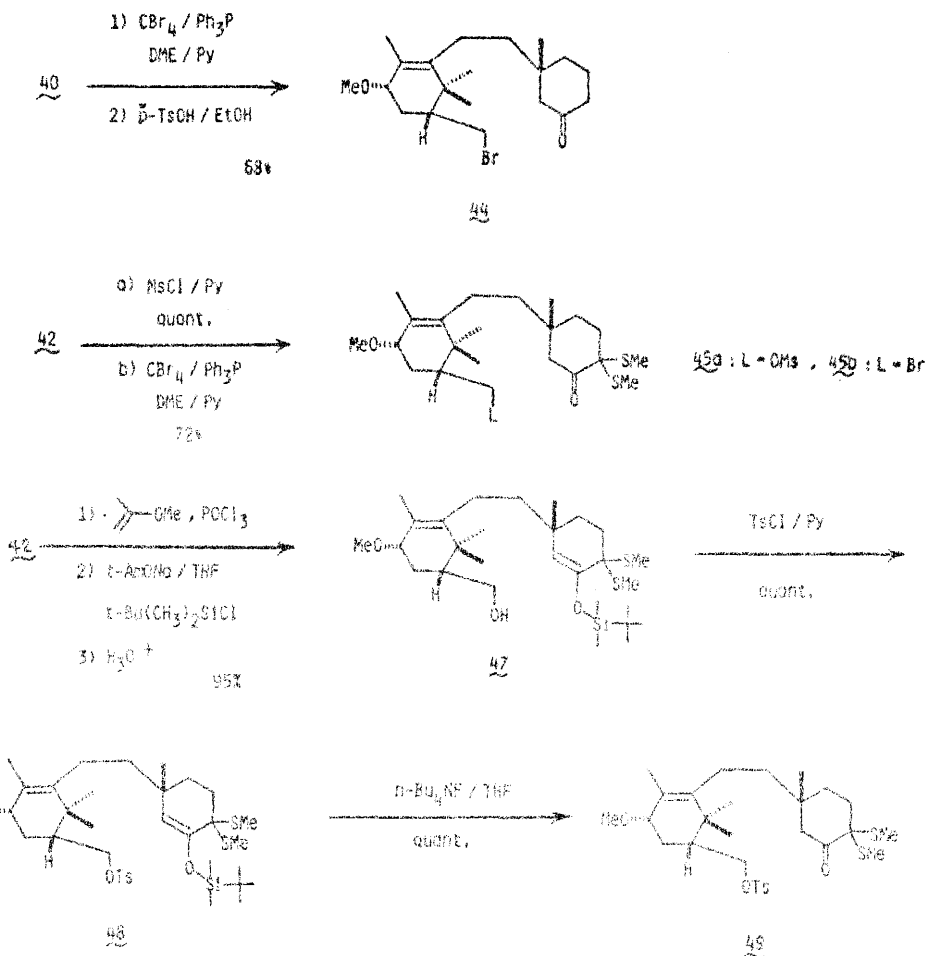
$\Delta^{4(5)}$ 型の化合物(34)からは、以下の様にして、 $\Delta^3$ 型化合物majorの33へ変換することに成功した。



#### 第4章 2,3-seco型化合物の合成とその反応

第2章および第3章で合成した seg. A-I (14) および seg. B-I (25) をタキサン骨格の C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> 位間で結合させることにより、以下の経路で 2,3-seco-型化合物 (44, 45a, 45b, 46a, 46b, 48) の合成を行った。





次に、以上の様にして合成した2,3-*seco*型化合物を用いて、base条件下でのC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>位間の結合形成を検討した。

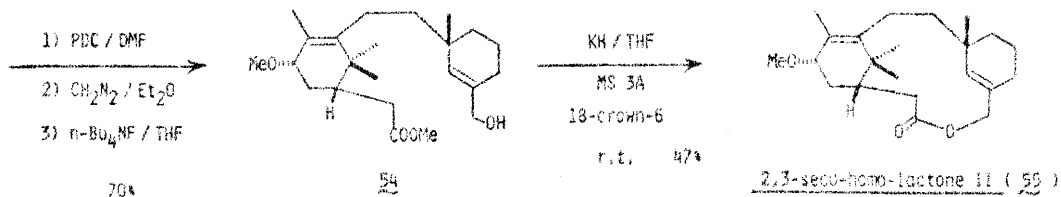
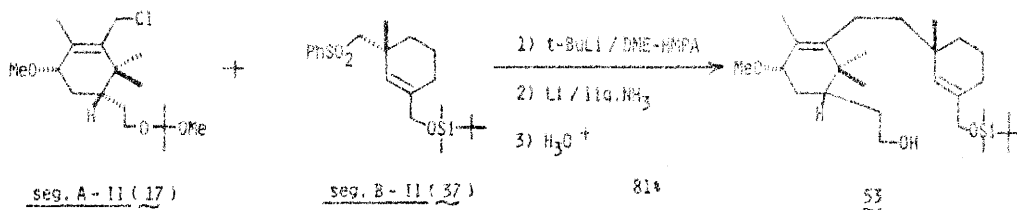
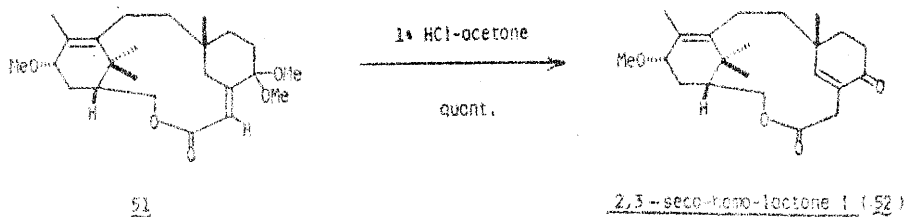
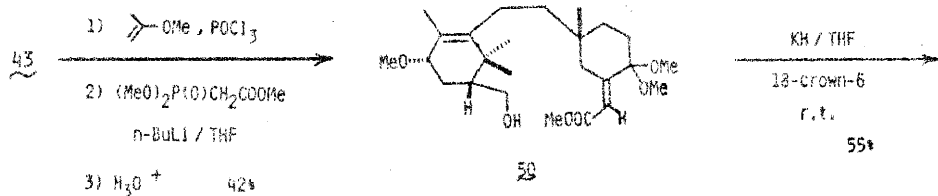
化合物44では、種々の条件下で、全て、複雑な混合物を与えた。また、C<sub>5</sub>位 methylene基を保護した化合物(45a, 45b, 46a, 46b)では、44の場合とは、異なり、全く反応が進行せず、全て、原料回収に終わった。さらに、化合物(40)については、n-Bu<sub>4</sub>NF処理によって、C<sub>3</sub>位 anionの形成とC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>位間結合の形成を期待したが、この場合も、目的のC<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>結合は形成されず、49を与えるのみであった。

#### 第5章 2,3-*seco*型ホモラクトンの合成

第4章の結果の考察から、B環形成には、反応点(C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>位間)を接近させる必要があると考え、その手段の一つとして、2種の2,3-*seco*-型ホモラクトン I [52, seg. A-I(14)および seg. B-I(25)から] および、ホモラクトン II [55, seg. A-II(17)および, seg. B-II(37)から] を以下の経路で合成した。

#### 結 論

- ① d-Camphorから誘導される cyclohexane誘導体を用いて、光学活性タキサン型ジテルペン合成に有用と考えられる2種の光学活性セグメントA-IおよびA-IIを合成した。



- ② 3-Methyl-2-cyclohexenoneから，途中，ジアステレオマーの光学分割を経る2種の経路で，光学活性タキサン型ジテルペン合成に有用と考えられる光学活性セグメントB-IおよびB-IIを合成した。
- ③ 上記で合成したセグメントAおよびBを用いて，タキサン骨格のC<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>位間での結合反応に成功し，6種のタキサン型ジテルペンの2,3-seco-型化合物を合成した。
- ④ タキサン型ジテルペン合成における重要な前駆体と考えられる2種の6.12.6員環型化合物，2,3-seco型ホモラクトンIおよびIIの合成に成功した。

## 引用文献

- 1) M. Shiro, T. Sato, H. Koyama, Y. Maki, K. Nakanishi, and S. Uyeo, *Chem. Commun.*, **1966**, 97.
- 2) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. C. Coggon, and A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2325 (1971).
- 3) a) R. G. Powell, R. W. Miller, and C. R. Smith, Jr., *Chem. Commun.*, **1979**, 102.  
a) R. W. Miller, R. G. Powell, and C. R. Smith, Jr., *J. Org. Chem.*, **46**, 469 (1981).
- 4) T. Kumagai, F. Ise, T. Uyehara, and T. Kato, *Chemistry Lett.*, **1981**, 25.
- 5) 奈良坂紘一, 現代化学, **6**, 46 (1980).
- 6) a) I. Kitagawa, H. Shibuya, H. Fujioka, A. Kajiwara, Y. Yamamoto, S. Tsujii, A. Takagi, and M. Hori, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2540 (1981).  
b) I. Kitagawa, H. Shibuya, H. Fujioka, A. Kajiwara, A. Kajiwara, Y. Yamamoto, S. Tsujii, and K. Murakawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 2548 (1981).  
c) H. Shibuya, H. Fujioka, A. Kajiwara, Y. Yamamoto, and I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1271 (1982).  
d) H. Shibuya, H. Fujioka, Y. Yamamoto, K. Suzuki, and I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1280 (1982).
- 7) R. B. Sharpless and R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7154 (1972).
- 8) L. I. Smith and G. F. Rouault, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 631 (1943).
- 9) L. T. Rubin, H. A. Lardy, and H. O. L. Fischer, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 425 (1952).
- 10) T. Norin, *Acta. Chem. Soc.*, **17**, 738 (1963).

## 論文の審査結果の要旨

タキサン型ジテルペンは、6, 8, 6員環からなる高度にこみあった基本炭素骨格を有し、かつ、抗腫瘍活性や抗白血病活性などの生物活性を示すことから、有機合成研究のターゲットとして興味深い化合物群である。

本論文は、光学活性タキサン型ジテルペンの構築を、2つの光学活性セグメントAおよびBの結合によって達成しようとするユニークな計画にもとづいて研究を進め、全合成達成に極めて重要な前駆化合物ホモラクトンの合成に成功したものである。

一貫して、独想性の高い手法で研究を進めており、薬学博士の学位にふさわしい論文と考えられる。