



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Synthetic Studies on Taxane Diterpenoids [an abstract of entire text]
Author(s)	花田, 良輔
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第11473号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55719
Type	doctoral thesis
File Information	Ryosuke_Hanada_summary.pdf

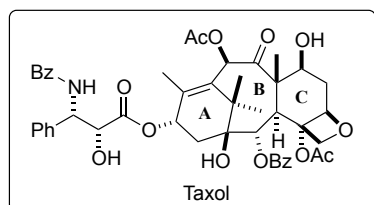


博士論文の要約

提出者：花田 良輔

論文題名： Synthetic Studies on Taxane Diterpenoids

(タキサンジテルペノイドの合成研究)



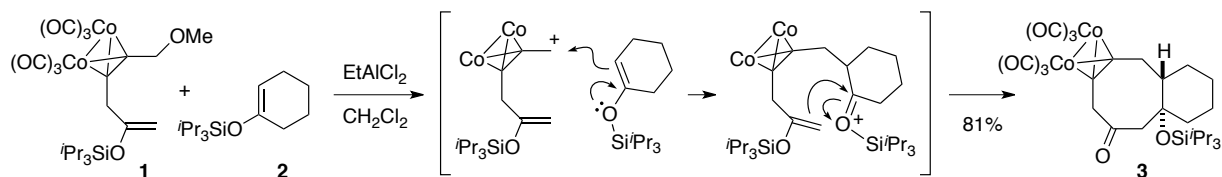
タキサン類はイチイ科植物に含まれるジテルペノイドであり、400 種を超える類縁体が単離・構造決定されている。抗ガン剤として実用化されているタキソールをはじめ、本化合物群には強力な抗腫瘍活性を示すものが多く見出されている。その生物活性に加え、歪んだ橋頭位二重結合を含む A 環と高度に官能基化された

B 環部 8 員環を有するユニークなタキサン骨格は多くの有機化学者の興味を集め、活発な全合成研究が展開されてきた。本学位論文は、タキサン類の全合成を目的とした新たな多環性骨格構築法の開発について述べたものである。本研究の背景を述べた序論に続き、第 1 章においてアセチレンジコバルト錯体の[6+2]型付加環化反応による ABC 環モデル化合物の立体選択的合成法を述べている。第 2 章では、第 1 章で得られた知見に基づく Taxine B および類縁化合物の全合成研究について述べている。以下にその概要を記す。

1. タキサン骨格を有するモデル化合物の合成

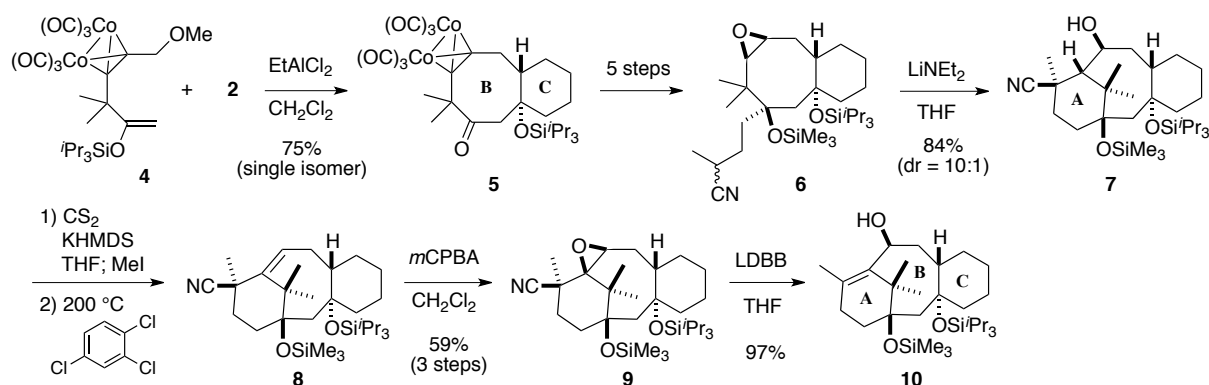
申請者の所属研究室において、アセチレンジコバルト錯体を用いた[6+2]型付加環化反応による 8 員環構築法が開発されている (Scheme 1)。すなわち、ルイス酸の存在下で 6 炭素ユニット **1** を環状エノールシリルエーテル **2** と反応させると、カチオン中間体を経由する段階的付加反応が進行し、トランス 6-8 縮環骨格を有するケトン **3** が得られる。

Scheme 1

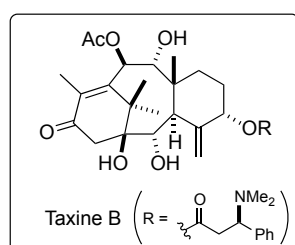


申請者は、この[6+2]型付加環化反応を基軸とするタキサン類の効率的な全合成を目指し、モデル化合物の合成を行った (Scheme 2)。まず、新たに合成した四級炭素を含むアセチレンジコバルト錯体 **4** と **2** の付加環化反応により、タキサン骨格の BC 環部に相当する環化体 **5** を立体選択的に得た。コバルト錯体部のオレフィンへの変換とアルカンニトリル側鎖の立体選択的導入を経てエポキシニトリル **6** に導いた後、塩基性条件下での分子内環化反応に伏して A 環部 6 員環を構築した。環化体のシアノ基は、タキサン骨格に特徴的な歪んだ橋頭位二重結合の導入にも重要な役割を果たす。すなわち、Chugaev 法によりアルコール **7** をアルケン **8** へ導き、エポキシド **9** に酸化した。このものを lithium 4,4'-di(*t*-butyl)biphenylide (LDBB)で処理して、シアノ基の還元的除去とエポキシドの開環を一挙に行い、タキサン骨格を有するモデル化合物 **10** の合成に成功した。

Scheme 2



2. Taxine B の合成研究



第1章の知見に基づいて、心筋の Ca^{2+} 受容体阻害活性を示すことが知られるタキサンジテルペノイド Taxine B の全合成研究に着手した。その C 環部には核間位メチル基とアリルアルコール部位が含まれることから、種々の置換基を導入した 6 員環エノールシリルエーテルとコバルト錯体 **4** の [6+2] 型付加環化反応を検討した結果、*o*-クレゾールから容易に得られる **11** との反応において環化体 **12** が良好な収率で得られた

(Scheme 3)。コバルト錯体 **12** を対応するオレフィンに変換後、酸処理を行いトリエン **13** を合成した。**13** を位置選択的ブロモアミノ化と脱臭素化を経てアリルアミド **15** に導き、塩基性条件下で *O*-(diphenylphosphinyl)hydroxylamine を作用させると、*N*-アミノ化、Ts 基の脱離、および脱窒素反応が連続的に進行し、トランス縮環したビスクロケトン **16** が高収率で得られた。6 員環オレフィン部を 1,2-ジオールへ変換後、アルカンニトリル側鎖の立体選択的導入を経てエポキシニトリル **17** を合成した。モデル化合物 **6** とは異なり、**17** の環化反応は実現困難であったが、加熱還流下で **17** のキシレン溶液に $KN(SiMe_3)_2$ を滴下する方法を見出して、目的物 **18** の合成に成功した。最後に、モデル化合物と同様の変換反応を経て A 環の橋頭位二重結合を導入し、Taxine B の基本骨格を有する化合物 **19** を得た。

Scheme 3

