

論文内容の要旨

博士論文題目 分子内アルドール反応を鍵反応としたタキソール ABC 環部の合成

氏 名 榎本 光伯

(論文内容の要旨)

タキソールは、タイヘイヨウイチイから単離されたジテルペノイドで、そのユニークな抗ガン活性から様々なガン治療への適応が認められている。タキソールは、主として4つの連続した環状骨格から構成され、橋頭位に二重結合を有する架橋10員環のAB環部は極めて歪んでおり、タキソールの化学合成を困難にしている。本論文は、骨格転位反応を基盤とした架橋中員環骨格構築法を用いてAB環を構築し、続いて分子内アルドール反応を鍵反応に用いてタキソールC環部を構築することを目的とした。

(1) 分子内アルドール反応を用いたタキソール ABC 環部の合成

既知の方法に従いタキソールAB環化合物を合成し、数工程の変換反応を経て分子内アルドール反応の反応基質であるケトエナール体およびケトアルデヒド体を立体選択的に合成した。ケトアルデヒド体は対応する2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンへ誘導し、X線結晶構造解析により所望の立体構造であることを確認した。

ケトエナール体およびケトアルデヒド体について強塩基を用いた分子内アルドール反応を検討し、ケトアルデヒド体を用いた分子内アルドール反応において、塩基としてLDAを用い、THF中、 -78°C で2時間反応させることで、タキソールABC環相当化合物を収率56%で得た。このアルドール体はHRMSから計算値に沿う質量が観測され、NMRより水酸基の立体に由来する1:1のジアステレオマー混合物であることが判明し、NOESYスペクトルのNOE相関より天然のタキソールが有する骨格と同一であることが確認された。同時に、種々の添加剤で収率向上を目指したが、著しい効果は見られなかった。

(2) Dieckmann 型縮合反応を用いたタキソール ABC 環部の合成

ケトアルデヒド体から2工程でDieckmann型縮合反応の反応基質であるケトエステル体を合成し、これを用いたDieckmann型縮合反応を検討した。種々の塩基を用いて反応の検討を行ったが、目的とするタキソールABC環化合物は得られなかった。

以上、本論文は分子内アルドール反応を鍵反応としタキソールABC環部の合成に成功した。これは、タキソール合成のひとつの戦略となりうると期待される。

(論文審査結果の要旨)

タキソールは制癌作用をもつ天然有機化合物であり、癌の臨床治療薬として注目されている。既に全合成がいくつかの研究グループにより達成されているが、より効率的な合成ルートの開発に向けてなお活発な研究が展開されている。

本論文は、タキソールの部分構造である縮合三環性化合物の合成研究について報告している。今回、独自のタキソール AB 環中間体を基に C 環の構築を試み、既知のタキソール合成ルートでは検討されていない C3 位-C4 位間でアルドール反応等の炭素-炭素形成反応により閉環するという戦略で ABC 環の合成を検討し、以下に示す結果を得ている。

- (1) AB 環中間体から 8 工程の変換反応を経てエステル中間体を合成し、X 線結晶構造解析より立体構造を明らかにしている。
- (2) エステル中間体より、2 種類の四炭素単位を導入し、分子内アルドール反応の反応基質であるケトエナル体およびケトアルデヒド体を立体選択的にそれぞれ合成している。
- (3) ケトアルデヒド体から 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体を合成し、X 線結晶構造解析により立体構造を明らかにしている。
- (4) ケトエナル体およびケトアルデヒド体の分子内アルドール反応を検討し、ケトアルデヒド体を LDA で処理することにより、ABC 環化合物を得ている。
- (5) 種々のスペクトルを測定し、ABC 環化合物の立体構造を精査した結果、天然物と同一の骨格を有することを明らかにしている。
- (6) さらに合成ルートの効率化の検討として Dieckmann 縮合反応の反応基質であるケトエステル体を、上記のケトアルデヒド体から 2 工程で合成している。ただし、合成したケトエステル体は Dieckmann 縮合反応に不活性である知見を得ている。

以上、方法と立体構造の精細な検討の末、分子内アルドール反応を鍵反応としてタキソール ABC 環化合物の合成に成功している。本論文は学術的に意義深く、審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文としての価値があると認めた。