

令和5年7月1日発行(毎月1回1日発行) 通巻866号 昭和15年4月18日第3種郵便物認可 CODEN:KAKYAU ISSN 0451-1964

C H E M I S T R Y

化学

JULY
2023
Vol.78

7

研究物語 ● Research story

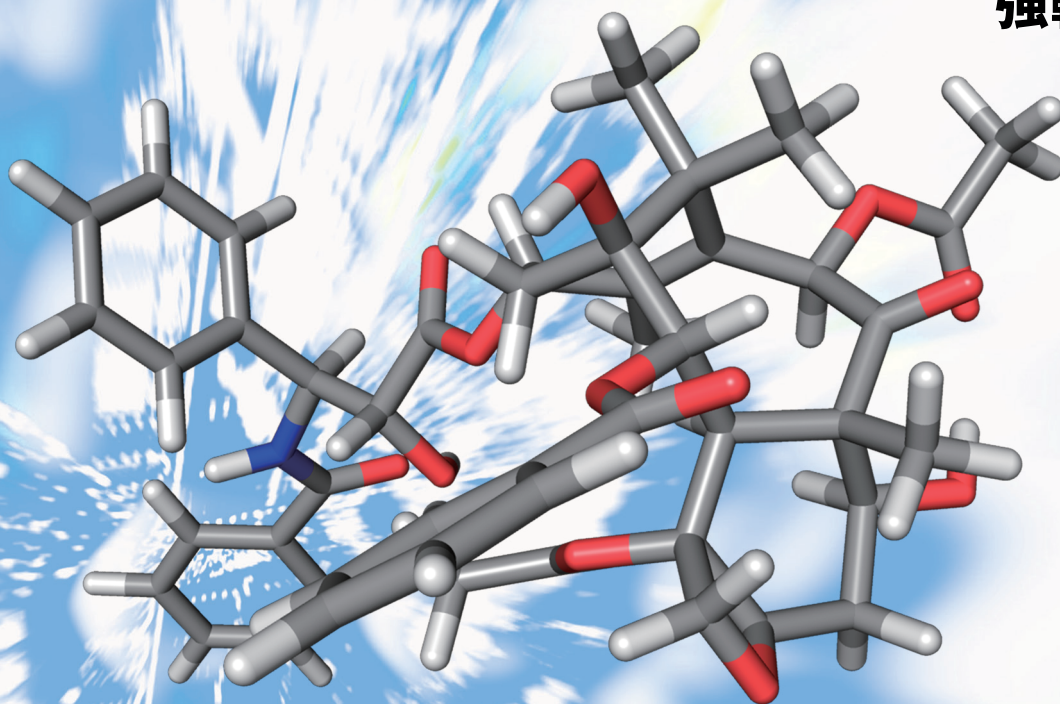
抗がん剤タキソール の全合成

解説 ● Research article

安定なC-O結合をC-Si結合へ
直接変換する触媒反応

解説 ● Research article

イカと合成高分子でつくりだす
強靱な複合ゲル



抗がん剤タキソールの全合成

—ラジカル反応を活用した新しい合成戦略とその展開

長友優典・今村祐亮・井上將行

東京大学大学院薬学系研究科

天然有機化合物の全合成は、有機合成化学の発展に大きく貢献してきた。その構造の複雑さに加え、優れた抗がん剤としても注目を集めるタキソールは、1994年に初の全合成が報告されて以来、いまだに多くの化学者が、その全合成に挑みつづけている魅力ある化合物である。今回、ラジカル反応を活用した合成戦略により、新たな全合成が達成された。

天然物の全合成が有機合成を進化させる

天然有機化合物(天然物)の構造は、特定の生物活性のために進化的に最適化されている。多様な大きさの炭素環または複素環をもつ分子骨格はしばしば複雑に縮環しており、多くの場合、酸素官能基で修飾される。さらに酸素官能基はさまざまなアシル基などの構造によって置換される。この構造的な複雑性自体が生物活性を担うことから、天然物の構造が一部分でも欠如すると、活性が失われる。そのため、天然物の構造を合成的に再現し、供給する全合成においては、その完全な構造の再現が必要不可欠になる。

全合成の原料として利用できる構造は、標的化合物よりも圧倒的に単純で、数が限られている。そのため、複雑天然物

への変換に必要な合成工程数は20を超える。全合成においては、炭素骨格の構築、酸素官能基の導入、酸化・還元や官能基の変換が必要だけでなく、反応条件および反応の順列・組合せの最適化が必須である。またそれぞれの反応には、標的分子に特有の三次元構造に起因した化学・位置・立体選択性などの制御が伴う。合成調達以前に、中間体の性質や所望の反応の成否を知ることは不可能なため、一つひとつの中間体の未知の反応性をそれぞれ精査し、全体の経路を設計していく。そのため、より複雑な構造の天然物を標的化合物にするということは、より多くの複雑中間体の設計と、より精密な反応性制御が必要になることを意味する。全合成の歴史は、複雑天然物の合成経路の単純化への挑戦であり、この挑戦自体が有機合成における新たな方法論・戦略を生みだしてきた。

タキソール全合成への挑戦

タキソール (**1**, パクリタキセル, 図1) は、アメリカの国立がんセンターによって行われた植物成分抽出物に対する大規模な抗がん剤探索研究プロジェクトにおいて、タイハイヨウイチの樹皮から単離された。1971年には、その分子量854の化学構造が決定された¹⁾。現在**1**は、乳がん、卵巣がん、肺がんなどの治療薬として広く臨床利用されており、天然物を基盤とした創薬の最も成功した事例の一つであるといえる。

1の六/八/六員環(ABC環)炭素骨格は、お椀状に縮環しており、A環部の四置換オレフィンによって中央の八員環には歪みがかかっている。さらに、四員環(D環)であるオキセタンを分子骨格に含む。この分子骨格に、七つの酸素官能基と四つのアシル基が置換している。このきわめて複雑な三元構造が生体高分子と相互作用することで、**1**の強力な抗がん活性が発現する。有用な生物活性と合成化学的に挑戦的な

ながとも・まさのり ● 東京大学大学院薬学系研究科講師。2012年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了、博士(薬学)、<研究テーマ>天然物合成化学、<趣味>南インド・スリランカカレー店巡り

いまむら・ゆうすけ ● 東京大学大学院薬学系研究科博士研究員。2022年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了、博士(薬科学)、<研究テーマ>天然物合成化学、<趣味>ポイント集め

いのうえ・まさゆき ● 東京大学大学院薬学系研究科教授。1998年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了、博士(理学)、<研究テーマ>天然物合成化学、生物有機化学、<趣味>サイクリング、ガジェット

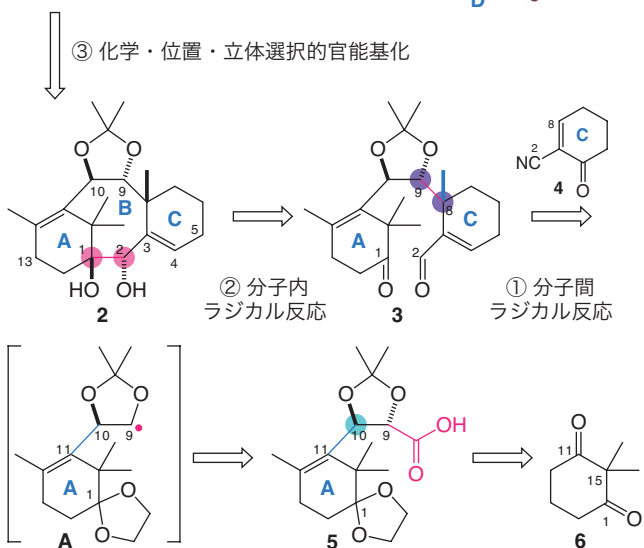
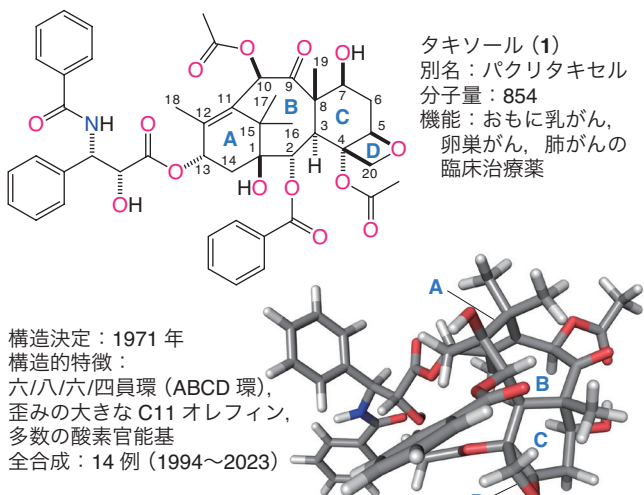


図1 タキソール (1) の構造と全合成計画

化学構造が世界中の合成化学者の興味を惹き、1971年からの約50年間で多数の研究グループが1の合成研究を展開して、1に対する化学的理解を深化させてきた。すなわち、1の全合成研究の歴史は、有機合成化学における戦術や戦略の進歩を表しているといっても過言ではない²⁾。その成果は、1994年から2022年までの13例の全合成に結実している³⁾。

筆者らは2014年に研究を開始し、2023年に1の14例目となる全合成を報告した⁴⁾。独自に開発したラジカル反応を基盤とした骨格構築のための戦略、および酸素官能基と四つのアシル置換基を化学・位置・立体選択的に導入する戦術を駆使して、原料6からの新たな合成経路を構築した。ここではその成功の鍵となった、次に示す三つのポイントを中心に紹介する。

- ① 分子間ラジカル反応
- ② 分子内ラジカル反応
- ③ 3環性炭素骨格の化学・位置・立体選択的官能基化

ラジカル反応を組み込んだ全合成計画

一般に、タキソール (1) のような高酸化度な複雑天然物の全合成では、多数の酸素官能基をもつ中間体を取り扱う必要があるため、それらの官能基と直交性のある反応を用いなければならない。通常の極性(カチオン/アニオン)反応では電荷をもつイオン活性種が反応に関与するので、目的の反応点以外の酸素官能基が副反応を起こしやすく、しばしば官能基許容性が低くなる。一方で、中性の反応活性種であるラジカル種は、極性官能基と直交性をもつため、高酸化度複雑天然物の骨格構築に有用である。しかし、その高い反応性ゆえに、反応制御が難しいとされてきた。このような状況下、筆者らは α -アルコキシラジカルの反応を基盤とした収束的合成戦略を開発し⁵⁾、さまざまな複雑天然物の全合成に応用してきた⁶⁾。

二つのラジカル反応を組み込んだ1の全合成計画を図1に示す。まず、光学活性なA環フラグメント5から α -アルコキシラジカルAを発生させ、光学不活性な六員環C環フラグメント4との分子間ラジカル反応を実現する。この際の立体制御と反応性向上の要素として、アセトニド保護したC9,C10-ジオールおよびC2-ニトリル基をそれぞれもつように基質設計した。続いて、第四級炭素(C8)構築を経て導かれるケトアルデヒド3に対する分子内ラジカル反応で、八員環B環を形成し、二つの立体中心(C1, C2)を同時に構築する。その後、ジエン2から、各中間体の保護基あるいは立体環境の違いを活用して、A環およびC環上の酸素官能基(C4, C5, C7およびC13)を位置・立体選択的に導入し、D環形成およびC13- β -アミノ酸側鎖の導入を経て1を全合成する。

① 分子間ラジカル反応：Pt添加TiO₂触媒による光脱炭酸反応

図2に今回の全合成の全体スキームをまとめた。一つ目の鍵工程はA環フラグメント5とC環フラグメント4の分子間ラジカル反応である。まず、市販のジケトン6からアクリル酸メチルとのHeck反応および不斉ジヒドロキシ化を含む8工程を経て、二つのアセタール構造をもつカルボン酸5を調製した⁷⁾。次に、5とシアノエノン4をカップリングすべく、光応答酸化還元触媒の存在下で可視・紫外光照射によ

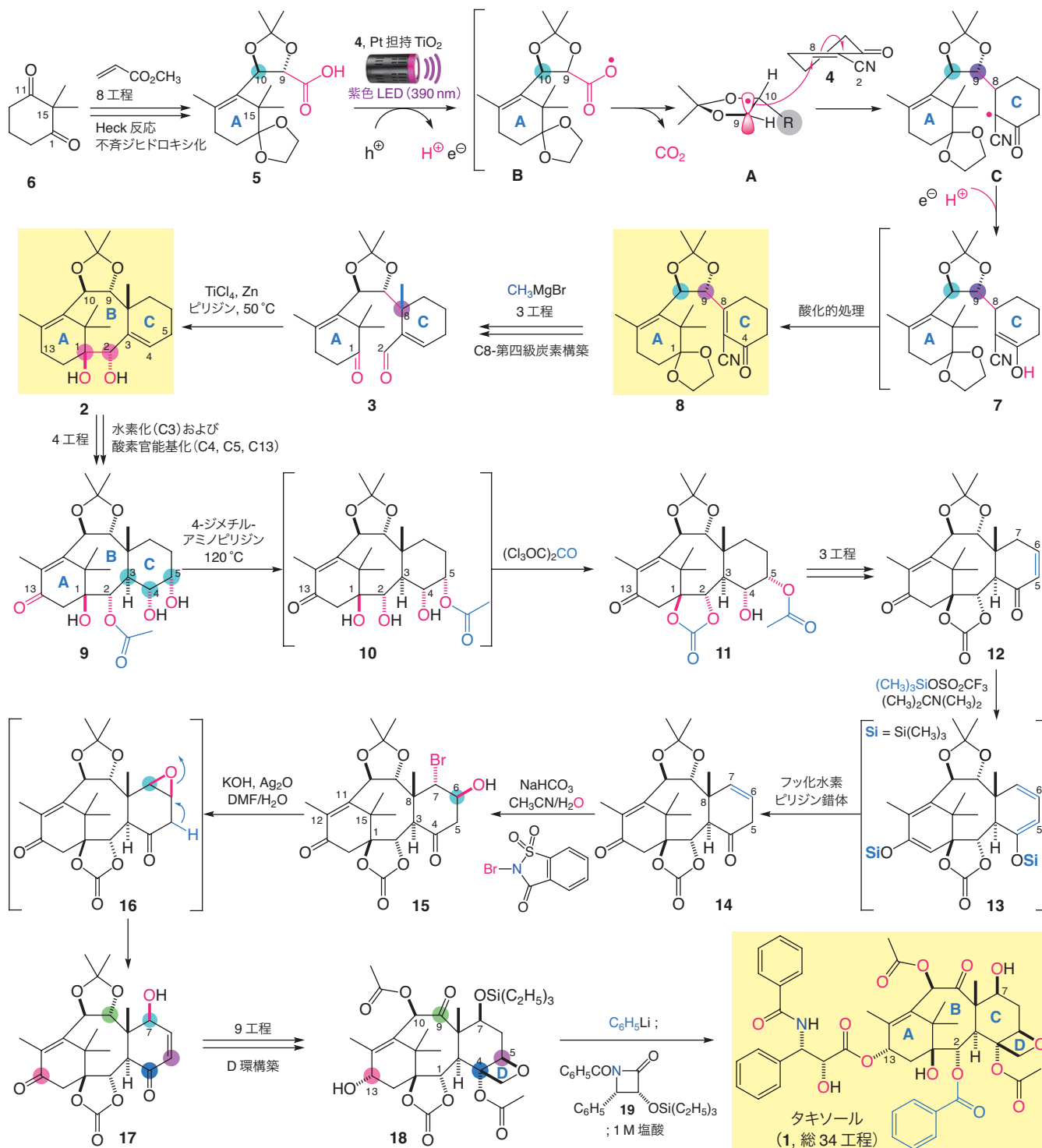


図 2 タキソール (1) の全合成

る脱炭酸型ラジカル反応を検討した。しかし、一般的に用いられる Ir(III) 錯体、フェナントレン / 1,4-ジシアノベンゼン、アクリジニウムなどの酸化還元触媒は、カルボン酸を酸化されやすいカルボキシアニオンにするために塩基の共存が必須

となる⁸⁾。そのため所望のカップリングに優先して、塩基や求核剤に高い反応性を示す 4 の損壊が起こった。

そこで筆者らは、中性条件下で実現可能な脱炭酸型ラジカル反応の開発に取り組んだ。その結果、Pt 添加 TiO₂ 触媒

(MPT-623) を不均一系光応答酸化還元触媒として用いた光脱炭酸型ラジカル反応を確立した⁹⁾。この方法によって AC 環連結体 **7** を構築したのち、反応溶液にワンポットで酸化剤を加えてエノール **7** をエノン **8** へと導いた。この光反応では、390 nm の紫色 LED を照射すると、MPT-623 の価電子帯の電子が光励起され、電子 (e⁻)-正孔 (h⁺) 対が生成する。TiO₂ 表面に吸着されている **5** は、脱プロトン化と正孔による 1 電子酸化を受け、カルボキシルラジカル **B** を生じる。**B** は速やかに CO₂ を放出し、ラジカル種 **A** へと変換される。求核的な **A** は二つの電子求引基が置換した **4** の電子不足なオレフィンと化学選択的に反応し、**7** を与える。**A** の生成においては C9 位の立体化学が一旦失われるが、アセトニド基によって規定された五員環上の炭素ラジカルがかさ高い C10 位の置換基を避けるように **4** と反応することで、所望の C9 位立体化学が再生する。得られた **8** から、メチル基の立体選択的共役付加による第四級炭素 (C8) 構築を含む 3 工程で、八員環化基質であるケトアルデヒド **3** を合成した。

② 分子内ラジカル反応:C1,C2 立体選択的八員環形成反応

3 環性骨格構築における二つ目の鍵反応は、**3** に対する分子内ラジカル反応による B 環構築である。この反応は、四置換炭素 (C1) と三置換炭素 (C2) に所望の立体化学を導入しつつ、中央の歪んだ八員環を形成するため、その実現は非常に挑戦的な課題である。詳細な核磁気共鳴 (NMR) 解析の結果、環化基質 **3** には、C10-C11 単結合の回転に起因する 2 種類の配座異性体 **3a** と **3b** が室温で 2 : 1 の比で存在することが明らかとなった (図 3)。所望の環化成績体 **2** を得るには、副配座 **3b** から分子内ラジカル反応を進行させる必要がある。まず、室温条件下 SmI₂ を用いた環化条件に付したが¹⁰⁾、所望の **2** は一切得られなかった。**3a** から **3b** への配座間の平衡反応を加速するため 50 °C まで昇温すると、**2** の生成が確認できたが、収率の再現性が乏しかった。最終的にピリジン存在下、TiCl₄ と Zn から調製した低原子価チタンを 50 °C で作用させることで、C1 位に関して完全な立体選択性で、所望の 3 環性化合物 **2** を主異性体として、**C2-epi-2** を副生成物として得た。

この反応において、チタンが配位した四つのラジカル中間体 **D**、**E**、**F** と **G** は、それぞれ **C1,2-epi-2**、**C1-epi-2**、**C2-epi-2** と **2** を与えると予想される (図 3)。C1, C2 位の立体選択性は、四つの中間体の立体配座の相対的安定性によって説明できる。反応点である C1, C2 位が接近する際、中間体 **D/E** ではメチル基 (C16) が C 環に接近し、**F/G** に比べて

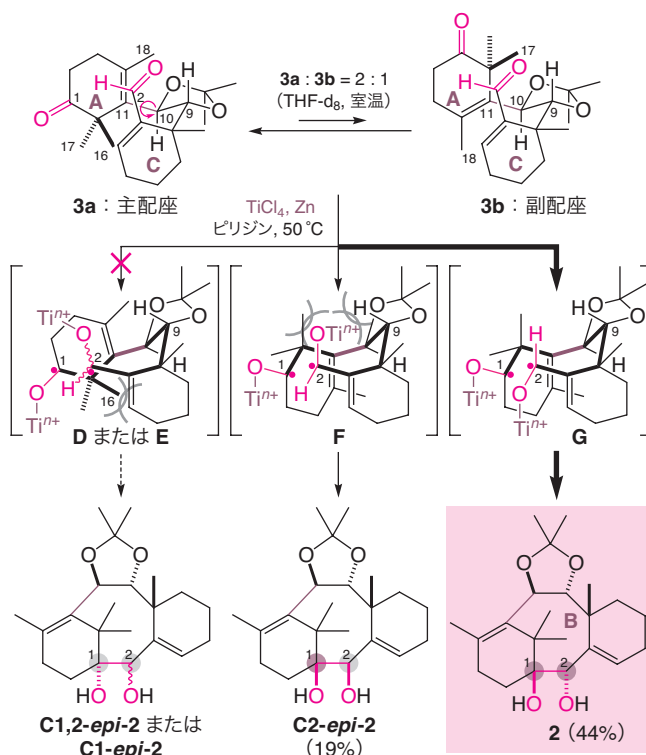


図 3 分子内ラジカル反応による八員環形成

立体障害的に著しく不利になる。一方で、**F** は C2-O が擬アキシャルに配向するため、形成する八員環上の置換基との立体反発により不利である。結果的に、最も安定な **G** を経由した所望のジオール **2** の生成が優先した。

③ 3 環性炭素骨格の化学・位置・立体選択的官能基化

3 環性炭素骨格 **2** からタキソール (**1**) を合成するためには、化学・位置・立体選択的な酸素官能基導入が必要である。特に、立体障害が非常に高く反応性が低い第四級炭素の隣である C7 位への立体選択的なヒドロキシ基の導入は最大の課題であった。

まず、ジエン **2** から C2-ヒドロキシ基の位置選択的なアセチル化、C5, C13 位の同時アリル位酸化および C3 位 α 水素の立体選択的な導入を含む 4 工程で、C1, C4, C5-トリオール **9** を合成した。これを 4-ジメチルアミノピリジン共存下、トルエン溶媒中で加熱すると、B 環上の C2O-アセチル基は C 環上の C5-ヒドロキシ基へ完全に移動し、より熱力学的に安定な C1, C2, C4-トリオール **10** を与えた。続いて、**10** の C1, C2-ヒドロキシ基を位置選択的に五員環状炭酸エステルとして保護し、C4-アルコール **11** を得た。このように三次元構造に起因する反応性の差異を活用し、**9** から **11** への

ワンポットでの変換反応によって、四つのヒドロキシ基 (C1, C2, C4 および C5) を保護基によって明確に区別した。

次に、**11** から C7 位への酸素官能基導入の足掛かりとなる C7 位にオレフィンをもつ **14** を合成した。そのためにまず **11** から 3 工程の反応により共役エノン **12** とした。**12** に塩基共存下、シリル化試薬を作用させ、シリルジエノールエーテル **13** を得た。その後、二つのシリル基をフッ素試薬で除去し、**14** を調製した。この反応では、 γ 位 (C7) が第四級炭素の隣に存在するため、より立体障害が少ない α 位 (C5) でのプロトン化が速度論的に優先した結果、熱力学的により安定な **12** ではなく、速度論的に **14** を与えたと解釈できる。

14 に対して水存在下、*N*-臭化サッカリンを作用させると、完全な位置および立体選択性で **15** となった。この反応では、臭素化剤が C8-メチル基を避けるように分子下面から接近し、水分子がその反対の上面から C6 位へと付加したと解釈できる。続いて、Br 原子を活性化できる Ag_2O の共存下、**15** を KOH 水溶液で処理した。その結果、エポキシド中間体 **16** を経て、C7 位に所望の立体化学でヒドロキシ基が導入でき、**17** が得られた。すなわち、共役エノン **12** から非共役エノン **14** への異性化、ヒドロ臭素化およびヒドロキシ基の 1,2 転位の 3 工程で、C7 位への立体選択的な酸素官能基導入を実現した。

17 のすべての酸素官能基は、酸化度や保護基、周囲の立体環境の違いによって差別化されている。この反応性の差異を活用することで、立体選択的な官能基変換や四員環 D 環の形成などを行い、**17** から **18** を 9 工程で導いた。**18** にフェニルリチウムと β -ラクタム **19** を順次添加すると、環状炭酸エステル部位から C2O-ベンゾイルが生成し、C13- β -アミノ酸側鎖が導入できた。最後に、二つのシリル基を塩酸処理で除去し、目的のタキソール (**1**) の全合成を総 34 工程で達成した。

天然物全合成は、新反応と新戦略を開発する原動力である。この成果では、タキソール (**1**) を題材に高酸化度天然物の全合成のためのラジカル反応を基盤とした新たな戦略を開発した。強力な合成戦略は新しい逆合成解析を可能とする。さらに、多数の酸素官能基で修飾された複雑な構造の中間体にも適用可能な戦術や反応は、ほかの多くの複雑天然物の全合成へと応用展開が可能であり、創薬における有機合成化学の進化を加速する。ここで紹介したような合成戦略の継続的な進

化が¹¹⁾、高酸化度天然物を基盤とした医薬品開発プロセスを加速させると筆者らは信じている。

謝辞：本研究は、東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室に所属する学生諸氏とともに行ったものです。彼らの努力に敬意と謝意を表します。日本学術振興会 (JSPS) [科学研究補助金 基盤研究 (S), 新学術領域研究 (研究領域提案型) (17H06110, 22H04970, 17H06452 : 井上将行), 基盤研究 (C), 学術変革領域研究 (A) (22K06521, 22H05341 : 長友優典), 特別研究員奨励費 (20J22479 : 今村祐亮)] の支援を受けて実施しました。

参考文献

- 1) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2325 (1971).
- 2) L. Min, J.-C. Han, W. Zhang, C.-C. Gu, Y.-P. Zou, C.-C. Li, *Chem. Rev.*, **123**, 4934 (2023).
- 3) R. A. Holton, H.-B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, H. Nadizadeh, Y. Suzuki, C. Tao, P. Vu, S. Tang, P. Zhang, K. K. Murthi, L. N. Gentile, J. H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1599 (1994); K. C. Nicolau, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claborn, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, E. J. Sorensen, *Nature*, **367**, 630 (1994); J. J. Masters, J. T. Link, L. B. Snyder, W. B. Young, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 1723 (1995); P. A. Wender, N. F. Badham, S. P. Conway, P. E. Floreancig, T. E. Glass, J. B. Houze, N. E. Krauss, D. Lee, D. G. Marquess, P. L. McGrane, W. Meng, M. G. Natchus, A. J. Shuker, J. C. Sutton, R. E. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2757 (1997); T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, H. Sakoh, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Saitoh, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B, Phys. Biol. Sci.*, **73**, 95 (1997); K. Morihira, R. Hara, S. Kawahara, T. Nishimori, N. Nakamura, H. Kusama, I. Kuwajima, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 12980 (1998); L. Jongwon, Ph.D. thesis, Harvard University (USA), 2000; T. Doi, S. Fuse, S. Miyamoto, K. Nakai, D. Sasuga, T. Takahashi, *Chem. Asian J.*, **1**, 370 (2006); S. Hirai, M. Utsugi, M. Iwamoto, M. Nakada, *Chem. Eur. J.*, **21**, 355 (2015); K. Fukaya, K. Kodama, Y. Tanaka, H. Yamazaki, T. Sugai, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, T. Oishi, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.*, **17**, 2574 (2015); Y. Kanda, H. Nakamura, S. Umeyama, R. K. Puthukanoori, V. R. M. Appala, G. K. Gaddamanugu, B. R. Paraselli, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 10526 (2020); Y.-J. Hu, C.-C. Gu, X.-F. Wang, L. Min, C.-C. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 17862 (2021); S. Iiyama, K. Fukaya, Y. Yamaguchi, A. Watanabe, H. Yamamoto, S. Mochizuki, R. Saio, T. Noguchi, T. Oishi, T. Sato, N. Chida, *Org. Lett.*, **24**, 202 (2022).
- 4) Y. Imamura, K. Takaoka, Y. Komori, M. Nagatomo, M. Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **62**, e202219114, (2023).
- 5) M. Inoue, *Acc. Chem. Res.*, **50**, 460 (2017); M. Nagatomo, M. Inoue, *Acc. Chem. Res.*, **54**, 595 (2021).
- 6) H. Fujino, T. Fukuda, M. Nagatomo, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 13227 (2020); A. Hirose, A. Watanabe, K. Ogino, M. Nagatomo, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **143**, 12387 (2021); T. Shimakawa, S. Nakamura, H. Asai, K. Hagiwara, M. Inoue, *J. Am. Chem. Soc.*, **145**, 600 (2023).
- 7) Y. Imamura, S. Yoshioka, M. Nagatomo, M. Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **58**, 12159 (2019).
- 8) L. Chu, C. Ohta, Z. Zuo, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 10886 (2014); Y. Yoshimi, S. Washida, Y. Okita, K. Nishikawa, K. Maeda, S. Hayashi, T. Morita, *Tetrahedron Lett.*, **54**, 4324 (2013); T. Chinzei, K. Miyazawa, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, *RSC Adv.*, **5**, 21297 (2015); A. Joshi-Pangu, F. Lévesque, H. G. Roth, S. F. Oliver, L.-C. Campeau, D. Nicewicz, D. A. DiRocco, *J. Org. Chem.*, **81**, 7244 (2016); N. P. Ramirez, J. C. Gonzalez-Gomez, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2154.
- 9) D. Kuwana, Y. Komori, M. Nagatomo, M. Inoue, *J. Org. Chem.*, **87**, 730 (2022).
- 10) C. S. Swindell, W. Fan, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2321 (1996).
- 11) D. Urabe, T. Asaba, M. Inoue, *Chem. Rev.*, **115**, 9207 (2015).