

## 制癌剤タキソールの不斉全合成

—— 研究者に求められるもの ——

東京理科大学教授  
向山 光昭

有機合成化学に携わるものは純度が厳しく管理されている東京化成工業株式会社の試薬をよく利用している。これが、我国のこの分野の発展に大きく貢献していることを思い、TCIメール100号記念の執筆を依頼された機会にまず感謝の意を表したい。

さて、最近の研究室の話題について述べるように求められたが、最初に有機合成化学者の基本的な立場について述べる。

<b>Research on fundamental subject</b>	0 1	New and unique seeds will come out by exploring the unknown, that is, the <b>unexpected</b> phenomena disclose the unnoticed interesting topics.
<b>Research on targeted subject</b>	1 5 5 10	<b>new reaction chemistry</b>  By setting a right strategy, it will be completed via feedback between repeated experiments and discussions even though the <b>unpredictable</b> phenomena are quite often observed during the course.  <b>i) targeted reaction chemistry;</b> <i>e.g. asymmetric synthesis</i> <b>ii) total synthesis of complex molecule</b>

ここに示すように、有機合成化学には2つのカテゴリーに属する分野があり、*Fundamental subject*では手段に使われる合成反応、とくに新しい合成反応を開拓することが課題であり、0から1をつかみ取って初めて開拓されるものである。一方、*Targeted subject*では古くから天然物を中心とする複雑な化合物の全合成が重要な課題である。さらに合成反応の分野で、近年不斉合成反応を中心に合目的な反応の研究が行われている。これらは、ある目的に向けて研究を進め、その目標を達成させることに向けて前進を計る仕事であり、十分な討論と実験の繰り返しによって1の種を10まで仕上げるものである。ここに*unexpected*と*unpredictable*という言葉が述べてあるが、*Fundamental subject*では研究の過程で思いもよらない“*unexpected*”な現象にぶつかったときにそのポイントを捉え大事に育てることによって、新しい反応、概念が産み出される。*Targeted subject*に於いては、まず綿密な計画を立てて実験をすすめていくことになるが、予想とは違ったことに屢々遭遇することがあり、これを克服しながら問題を解決するものである。この“*unpredictable*”という文字が化学研究の本質を表している言葉の一つでもある。

具体的には日頃の実験を通じて体験、経験した身につけた活きた知恵と感性を積み重ね研究者としての逞しい姿勢を持ち続けて、それぞれの分野で新境地を開くことが研究者に求められる最も大切な基本姿勢である。

私共はもう40年余も新しい合成反応を見つけるということを中心課題として研究を続け、いつも思わぬ現象を種にして新しい仕事を展開させてきたが、これから述べるタキソールの全合成は後者の目標に向けて努めるタイプの研究であり、東京理科大学でDr. を含まない、本当に若いグループで5年間で仕上げたものである。これは次のような経緯で始められた。

1992年のある日、都立駒込病院で化学療法科の医師をしている患息から珍しく電話を受けた。『タキソールという癌によく効く薬があるけれど、それは西洋イチイの木を3本も切ってやっと患者一人分の量しかとれない上に、まだ薬として色々問題があるので、なんとか合成はできないだろうか?』と、こんな調子で息子から挑戦をされれば受けて立たないわけにはいかない。構造式もよく知らないのに即座に『出来るさ』と答えてしまったので、それまで経験したことのない全合成の研究に取り組んだ訳である。

この研究の特徴は従来の2つの方法 *terpene epoxide fragmentation* による8員環の生成、およびA環とC環を結び、次に環化して8員環をつくる」と異なり、主要骨格を構成している6,8,6員環のうち8員環をまず合成し、これに隣接する2つの環構造を逐次構築する新しいアプローチである。

タキソールの構造は複雑な縮環構造をしており、平面的に示すと、6員環のA環、8員環のB環、それにオキセタン環のD環を伴う6員環のC環が縮合し、その4つの環が特定の立体構造で結ばれている。また、水酸基など酸素官能基が多く含まれる化合物なので、多くの不斉炭素が含まれている。メチル基がB、C環の橋頭に位置し、またC、D環の橋頭のアセトキシ基は内側に向いているので相当歪みの多い構造であり、さらにA環の外側の側鎖にはフェニル基をもつイソセリン誘導体が結合している。立体構造は、D環が上に向いて立っていてABC環がchair型をとり、またA環部の側鎖は下に向いているので全体としてCUPの様な構造をとっている。

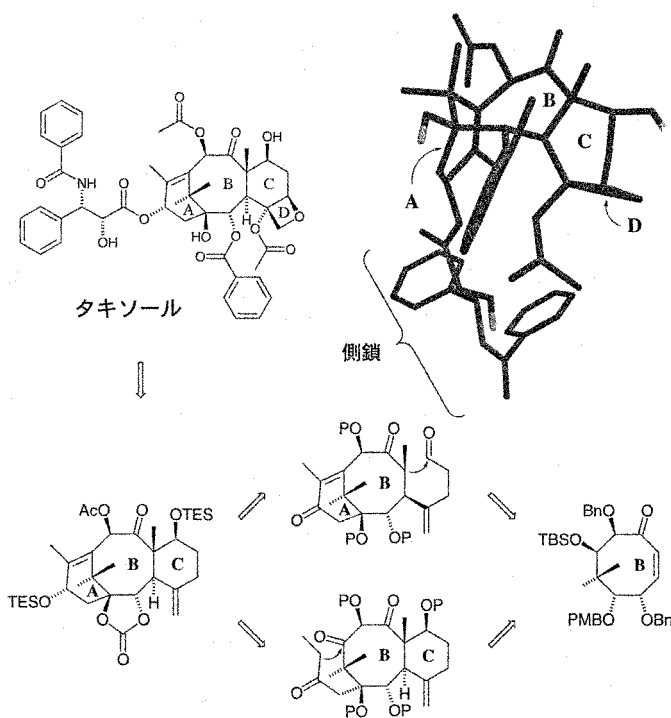


図1 タキソールの構造図および合成計画

前述のようにタキソールは非常に複雑な構造を持っているが、当然この問題に取りかかるときにはこれまでいろいろ自分達で開発した反応が最も身近なものとしてアイデアを考える源泉になる。丁度、高立体選択的な不斉アルドール反応の仕事を完成した時(1991)だったので、これを活用してB環の8員環を最初に合成することにした。歪みが大きく環形成が非常に困難な、しかも水酸基を多くもつ8員環を出発物としてまず合成するというの是一般には考え難い合成戦略であるが、敢えてこれに取り組んだ。

この高立体選択的な不斉合成反応では、ケテンアセタールの誘導体とアルデヒドからアルドール縮合で対応するジオールを合成する際、ケテンアセタールのβ位の置換基の大きさによって生成物の立体配置を高エナンチオ選択的にしかもsynとantiが収率良く作り分けられる反応である。そこで、このantiのジオール単位の合成法を駆使して、最初にB環である8員環を作り、これにA環、あるいはC環を構築し、ひきつづきC環或いはA環を順次形成する2通りのルートによって基本骨格を構築する合成戦略を考えたい(図1)。

このいくつも水酸基をもつ8員環のエノンを合成する原料となる直鎖状のケトン是我々が開発した前述の不斉アルドール反応による方法と、もう一つはL-セリンを出発物質とする方法によってそれぞれ目的とする立体配置を持つ化合物を合成した。最近、さらにパントラクトンを用いる方法によって大量合成が可能になった。ケテンアセタールと炭素数5の光学活性なアルデヒドとのアルドール反応では臭化マグネシウムのエーテル錯体のような非常に弱いLewis酸のみが有効に用いられることも分かった。また、幸いなことに中間体のメチルケトンが結晶として単離できたので、そのX線解析によって望みの立体構造を持っていることを確認した。最終段階の8員環エノンを閉環によって合成する段階は九大の坂口教授らが開発したα-ブロムエステルをヨウ化サマリウムを用いて閉環するReformatsky反応を参考にして、分子内アルドール反応によって目的のB環を合成し、さらに脱水してエノンに導いた。

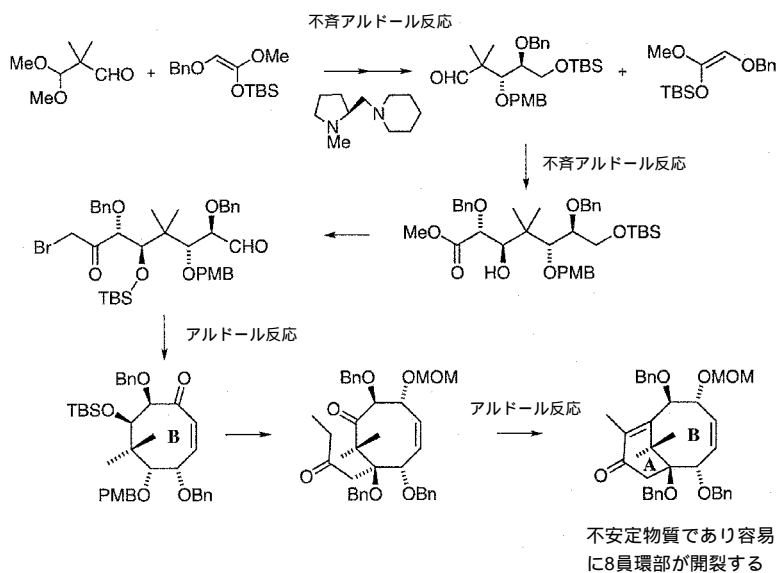


図2 タキソールB環部およびAB環部の合成

今回の合成戦略の基本部分である8員環が形成できると、次のステップはこれに逐次A環、或いはC環を構築していくことになる。8員環であるB環は2つのコンフォメーション異性体の平衡混合物として存在し、低温ではそれぞれが安定型として確認できる。しかし室温ではNMRによる同定が難しいことがわかった。この問題は分子内トランスアニュレーションによってリジットな構造の6-6の双環構造に導くことによって構造が容易に決定できることを明かにしたが、これはその後のいくつもの重要な中間体の構造確認に大変役に立った。まずAB環の合成を探索し、この双環化合物の合成は可能であったが、不安定で次の合成に用いていくには不適當なことが分かり、このルートは中断した。

(1995)

そこで次に、BC環の構築を検討し、B環のエノンにマイケル付加を行いC環を構築することを検討した。まず、ビニル銅誘導体をB環のエノンへマイケル付加し、続いてヨウ化メチルでトラップするとエノンのカルボニル基の $\alpha$ 位にメチル基が1ポットの反応で導入できる。しかし、この立体配置は下側、則ちC環部位に相当するマイケル付加物とトランスの関係にあることが誘導体の解析で判明した。配置がトランスである場合には、この後付加体の末端をアルデヒドにしてC環をアルドール反応によって閉環を試みても反応が進行しない。すなわち、この分子で下向きメチルはB環のケトンのエノール化を抑制していることが実験を通じてはっきり分かった。

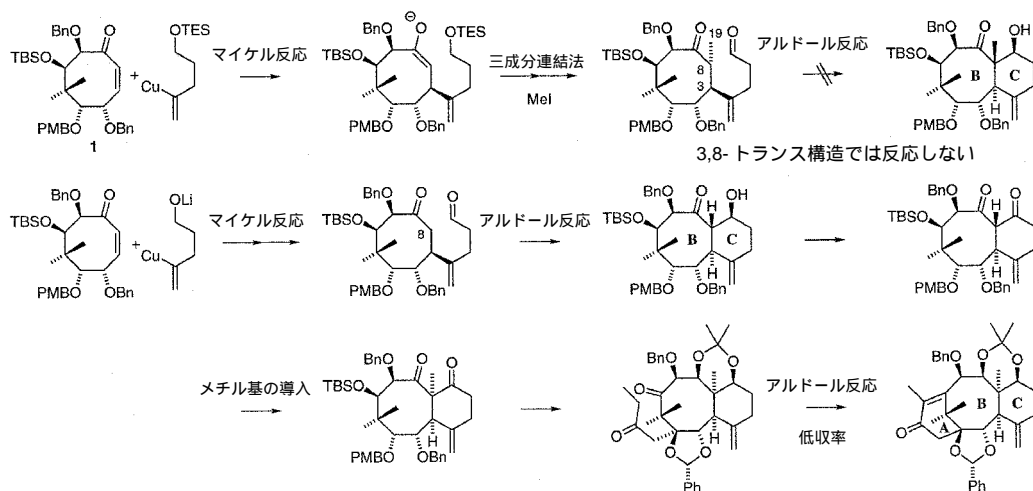


図3 タキサン骨格の合成検討

そこで、まず炭素8位にメチル基をもたない化合物を合成して検討したところ、この場合には定量的にC環が構築出来ることが明らかになった。これはケトンの $\alpha$ 位の水素とケトン酸素の二面角が大きいとエノール化が抑制され望みの反応が進行しない、換言すると上記の二面角は $60^\circ$ 位が望ましいことを示している。首尾良くC環が形成できたのでC環上の水酸基を酸化してケトンにすると、問題の水素が二つのケトンに挟まれることになるのでこの水素はメチル基に変換できる。早速メチル化を試みたところ、この場合もメチル基は下向きに導入された。ここで得られた化合物のメチル基は下向き(トランス)でもすでにBC環部が形成されており、また後で上向きに変換可能なので、引き続きA環部分の構築を行うためにアリル基をA環サイドに導入し、A環を構築する直前の中間体までは順調に進めることが出来た。しかし、このルートでは最終段階でアルドール反応によってA環を形成する収率が極端に悪く、先のステップに進めることが難しいものと判断して、この方法も中断して再び別ルートの検討を始めた。(1996)

There is no prospective tomorrow without **history**.

**Group History**

(Potentiality within the group)

**Personal History**

(Wisdom and Intuition from accumulated experiences)

個人、さらにグループの研究を通じて積み重ねた歴史は、必ず目的は達成出来るという信念につながり、如何なる場合にも自信をもって、へこたれずに次の研究に挑戦出来る。よい歴史を毎日の仕事を通じて残していくことは研究者にとって大切なことである。

次に、メチル基の付いたB環にC環を構築する際にビニル銅を上から、則ちメチル基に対してシスの位置に導入することがBC環構築の環化反応のために必要であると考え、メチル基の付いたB環を前述したと同じ方法で鎖状アルデヒドの環化で合成した。ここでビニル銅でマイケル付加を行い付加中間体を直ちに加水分解したところ、予想したように望みの立体を持つ中間体が高収率で得られた。これのアルデヒド体を塩基で環化させると8位に上向きのメチル基が導入されたBC骨格を高収率で得ることが出来た。次にBC環から出発してアリル化を試みたところ選択的に $\alpha$ 面から求核剤が導入できた。そこで、このアリル基にWacker反応を試みたところ予想に反したことが認められ、予期したメチルケトンと同程度の収率で末端が酸化されたアルデヒドが生成し、B環の付け根にある水酸基との間でラクトールを形成した副生成物が得られた。この反応はB環の水酸基の存在が鍵であると考え、これを保護して再びWacker反応を試みたところ、今度は望みのメチルケトンは全く生成せず対応するアルデヒドのみを生じることが分かった。

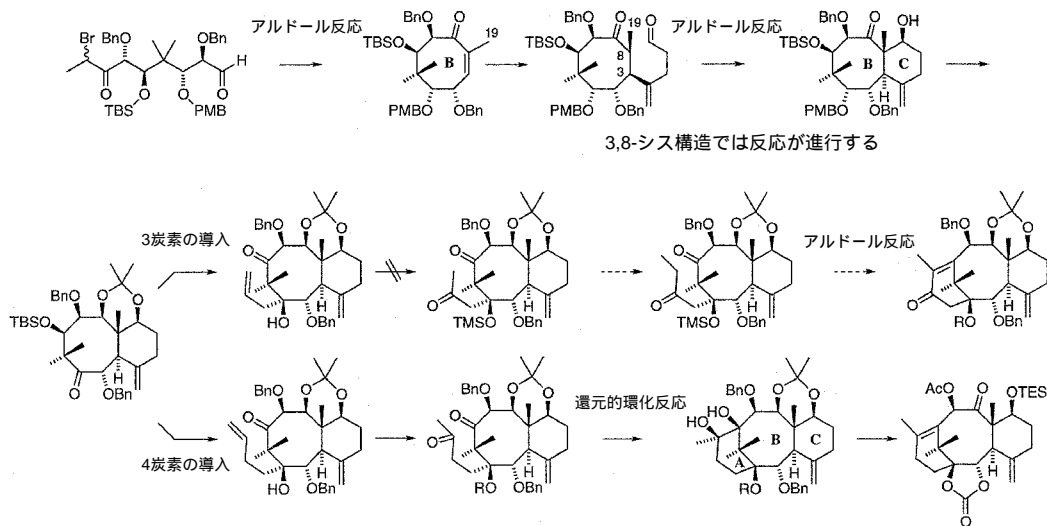


図4 タキサン骨格の合成

上述の実験結果が重要なヒントとなり次の考えに結び付いた。すなわち、それまでA環形成のために考えていたアリル基に代り、メチレンを一つ延長したホモアリル基を導入してからWacker反応を行えばメチルケトン体得られるものと考え、実際に反応を試みたところ予想通り高収率で目的物が得られた。これからピナコール型の還元的カップリングによってA環前駆体を形成できるものと考え、二塩化チタンを還元して生じる低原子価のチタンを用い反応を試みた。なお、この反応では1位の水酸基の保護基を高高くすると収率が向上することも分かった。以上の過程を経てA環が形成されたので、目的のABC環に近づくことができた。

“ Catch the Interesting While Running ”

Run whole heartedly and new seeds shall be found.  
Practice first! Otherwise, only empty theories are left.

これは、アメリカ化学会から出版されているシリーズ本のうちいずれ刊行される小生の本のタイトルであるが、有機化学の研究の基本は面白いと思ったらすぐやってみる、頭の中であれこれ考えている暇があったらまず手を下してみる。立ち止まったり、いろいろ議論をしても本当に面白いアイデアは見つからないことが多い。走りながら、大切なヒントを拾ってまた考える、“**実践先行**”これが問題解決の最良の方法である。

次にB環の水酸基を細工して環のコンフォメーションを制御してからA環のピナコールをチオカーボネート化し、さらに脱硫、脱炭酸してA環の二重結合を形成することによってタキソールのABC環の合成が達成された。あとはA環の水酸基に結合している側鎖すなわちフェニルイソセリンの導入である。ここで合成したABC環のA環は未だ水酸基を欠いているのでピリジニウムクロクロメートで酸化してケトンに導き、次にこのケトン還元して水酸基を下向きに入れることが求められる。種々還元試薬の検討を行い、最終的に水素化アルミニウムを用いることによって目的とする下向きの水酸基を有する生成物を得ることが出来た。最後のD環はC環のエキシのメチレンを利用して既に確認してあった方法でオキセタン環を形成した。

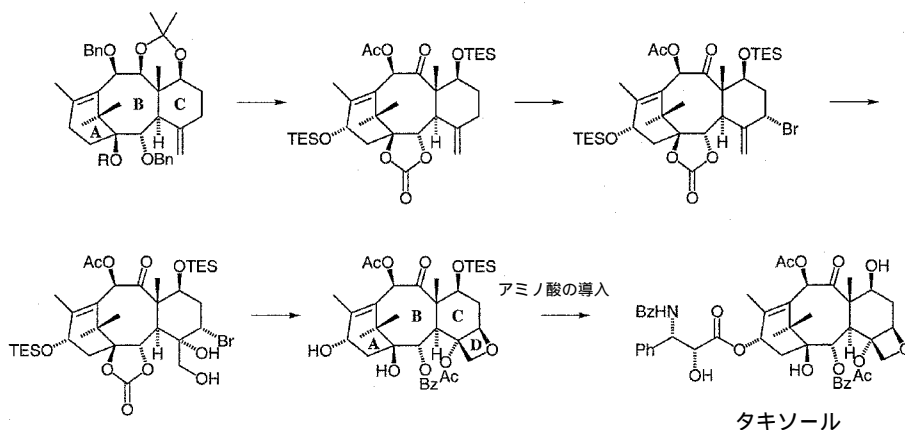


図5 タキソールの全合成

イソセリンの導入は次の反応によった。すなわち前述した不斉アルドール反応でベンズアルデヒドとケテンアセタールから得られる不斉付加体のβ-水酸基を反転しながら導入したアジドを還元し、目的とする立体構造をもつフェニルイソセリンを収率良くまた高選択的に合成できた。

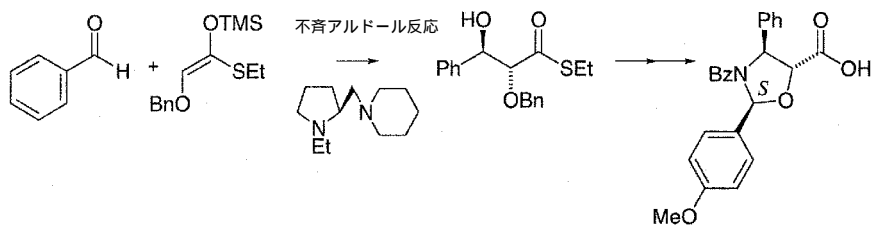


図6 タキソール側鎖の不斉合成

イソセリンのカルボキシル基とA環の水酸基の間でエステルを生成することに固執し、検討を続けたが、通常用いられるエステル化の手法ではタキソール固有のCUP状構造に障害された水酸基であるために容易に目的の反応が進行しない。しかし最終的に、オキシピリジンのチオカーボネートをDMAP存在下作用させることによってイソセリンが導入できることが分かった。次に、保護基を除き、最終的に8員環のB環を出発物質とするタキソール全合成の新しいルートが完成した。(1997年6月)

Interesting and important subjects are inexhaustible.

Lots of subjects are left still unrecognized.

研究者は、一つのテーマをやり遂げたとき、次に何んな課題を取り上げるかを考える。面白そうなことは既に人がみんなやっちゃってしまって興味深い問題は残されていないのではないかと悩むことがある。しかし、気が付かないだけで面白いチャレンジングな問題は身近に“無尽蔵”に残されている。若い方々はいつも意欲を持って、次々と大切な問題を解明していくように努めて頂きたい。

終わりに、椎名勇講師を始めこの研究に係わった方々に心より感謝する。

\* \* \*

今回ご執筆いただきました東京理科大学教授 向山光昭先生は、1997年11月文化勲章を受賞されました。このご榮譽に対し心よりお慶び申し上げますとともに、今後ますますのご活躍を祈念いたします。  
東京化成工業株式会社 社員一同