

Title	タキソール(パクリタキセル)の全合成研究
Sub Title	Study on total synthesis of taxol (paclitaxel)
Author	千田, 憲孝(Chida, Noritaka)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>タキソール(パクリタキセル)は西洋イチイの樹皮より単離されたジテルペノイドであり、重要な抗ガン剤として臨床で用いられている天然有機化合物である。構造的には高度に歪んだ三環性のタキサン骨格を有し、さらに橋頭位に炭素二重結合、不安定なオキセタン環、連続した多数の不斉中心を有していることから、有機合成化学上、きわめて挑戦的な化合物である。当研究室では2015年にヨウ化サマリウムを用いるラジカル環化反応などによりタキソールの形式合成に成功した。本研究では、形式合成を改良・発展させ、タキソールの完全化学合成(全合成)達成を研究の目的とした。</p> <p>入手容易な3-メトキシトルエンを出発原料として、酵素による光学分割によりタキソールC環を合成した。これとA環部をShapiro反応によりカップリングし、ついでアルデヒドとアリルベンゾエート基を有する環化前駆体へ変換した。この環化前駆体をヨウ化サマリウムと反応させると、八員環形成反応がすみやかに進行し、三環性骨格を良好な収率で合成することができた。この三環性化合物からジケトン体を合成した。ジケトンを塩基とトリエチルシリルトリフレートと反応させることにより、ビス(シリルエノールエーテル)へ導き、これにエポキシ化/酸によるβ脱離反応を施すことにより、これまでに例のない独自の方法で橋頭位二重結合と水酸基を同時に導入し、タキサン骨格を効率的に構築することに成功した。このタキサン骨格のケトン基にメチル基を導入、ついで三級アルコールの脱水によりエキソメチレン基を構築した。B環部の酸化の後にエキソオレフィン部からオキセタン環を形成して、タキソールの全合成において重要と考えられるバッカチン前駆体の合成を達成した。この前駆体からは既知の方法でタキソールを合成することができ、初期の目的を達成した。</p> <p>Taxol (paclitaxel) is a well-known natural diterpenoid that has been used as an anticancer drug. The challenging structure as well as important biological activities of taxol have attracted much attention from the synthetic community, and nine successful total and formal syntheses have been documented to date. For the creation of novel anticancer agents, development of an efficient synthetic way to taxol and its derivatives starting from readily available materials is still an important issue in the field of organic and medicinal chemistry. In 2015, our group reported the formal synthesis of taxol using the novel SmI2-mediated cyclization as the key transformation. In this study, development of the improved synthetic way for the total synthesis of taxol was investigated.</p> <p>Readily available 3-methoxytoluene was converted into the C-ring of taxol using the enzyme-mediated optical resolution. Shapiro coupling of the C-ring with A-ring afforded the AC-ring compound, which was transformed to a cyclization precursor possessing an aldehyde and an allyl benzoate functionalities. SmI2-mediated cyclization induced the formation of 8-membered ring to afford ABC-tricyclic compound in good yield. Diketone derived from the ABC-tricycle was reacted with base and triethylsilyl triflate to give a bis(silyl enol ether), whose epoxidation and subsequent acid mediated beta-elimination successfully afforded a taxane skeleton possessing a bridge-head olefin and hydroxy groups. Exo-methylene moiety was constructed by the methylation of ketone followed by dehydration of tertiary alcohol. After oxidation of the B-ring, the oxetane ring was constructed from the exo-methylene moiety to provide the protected baccatin derivative, that is the known compound as the synthetic intermediate of taxol.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170024

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	500 (特B)千円
	氏名	千田 憲孝	氏名 (英語)	Noritaka Chida		

研究課題 (日本語)

タキソール(パクリタキセル)の全合成研究

研究課題 (英訳)

Study on Total Synthesis of Taxol (Paclitaxel)

1. 研究成果実績の概要

タキソール(パクリタキセル)は西洋イチイの樹皮より単離されたジテルペノイドであり、重要な抗ガン剤として臨床で用いられている天然有機化合物である。構造的には高度に歪んだ三環性のタキサン骨格を有し、さらに橋頭位に炭素二重結合、不安定なオキセタン環、連続した多数の不斉中心を有していることから、有機合成化学上、きわめて挑戦的な化合物である。当研究室では2015年にヨウ化サマリウムを用いるラジカル環化反応などによりタキソールの形式合成に成功した。本研究では、形式合成を改良・発展させ、タキソールの完全化学合成(全合成)達成を研究の目的とした。

入手容易な3-メトキシトルエンを出発原料として、酵素による光学分割によりタキソールC環を合成した。これとA環部をShapiro反応によりカップリングし、ついでアルデヒドとアリルベンゾエート基を有する環化前駆体へ変換した。この環化前駆体をヨウ化サマリウムと反応させると、八員環形成反応がすみやかに進行し、三環性骨格を良好な収率で合成することができた。この三環性化合物からジケトン体を合成した。ジケトンを塩基とトリエチルシリルトリフレートと反応させることにより、ビス(シリルエノールエーテル)へ導き、これにエポキシ化／酸による β 脱離反応を施すことにより、これまでに例のない独自の方法で橋頭位二重結合と水酸基を同時に導入し、タキサン骨格を効率的に構築することに成功した。このタキサン骨格のケトン基にメチル基を導入、ついで三級アルコールの脱水によりエキソメチレン基を構築した。B環部の酸化の後にエキソオレフィン部からオキセタン環を形成して、タキソールの全合成において重要なと考えられるバッカチン前駆体の合成を達成した。この前駆体からは既知の方法でタキソールを合成することができ、初期の目的を達成した。

2. 研究成果実績の概要 (英訳)

Taxol (paclitaxel) is a well-known natural diterpenoid that has been used as an anticancer drug. The challenging structure as well as important biological activities of taxol have attracted much attention from the synthetic community, and nine successful total and formal syntheses have been documented to date. For the creation of novel anticancer agents, development of an efficient synthetic way to taxol and its derivatives starting from readily available materials is still an important issue in the field of organic and medicinal chemistry. In 2015, our group reported the formal synthesis of taxol using the novel SmI₂-mediated cyclization as the key transformation. In this study, development of the improved synthetic way for the total synthesis of taxol was investigated.

Readily available 3-methoxytoluene was converted into the C-ring of taxol using the enzyme-mediated optical resolution. Shapiro coupling of the C-ring with A-ring afforded the AC-ring compound, which was transformed to a cyclization precursor possessing an aldehyde and an allyl benzoate functionalities. SmI₂-mediated cyclization induced the formation of 8-membered ring to afford ABC-tricyclic compound in good yield. Diketone derived from the ABC-tricycle was reacted with base and triethylsilyl triflate to give a bis(silyl enol ether), whose epoxidation and subsequent acid mediated beta-elimination successfully afforded a taxane skeleton possessing a bridge-head olefin and hydroxy groups. Exo-methylene moiety was constructed by the methylation of ketone followed by dehydration of tertiary alcohol. After oxidation of the B-ring, the oxetane ring was constructed from the exo-methylene moiety to provide the protected baccatin derivative, that is the known compound as the synthetic intermediate of taxol.

3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
千田憲孝	タキソールの合成研究	第29回万有札幌シンポジウム(招待講演)	2017年7月
山本拓央, 深谷圭介, 山口友, 渡辺愛海, 望月翔太, 佐藤隆章, 千田憲孝	パクリタキセルの改良合成研究	第61回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会	2017年9月