

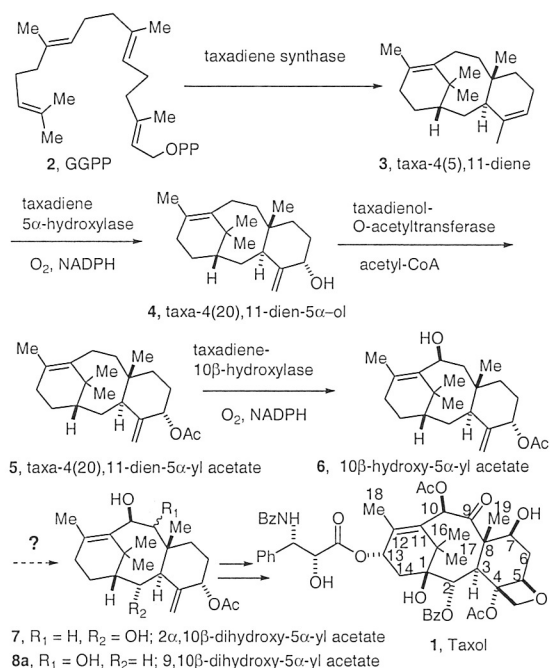
「日本産イチイ成分を利用した抗悪性腫瘍剤 Taxol の生合成経路解明研究」

コロラド州立大学 化学科 堀口 透

派遣期間 2001 年 5 月 15 日から 2005 年 5 月 14 日迄

研究機関 Department of Chemistry, Colorado State University, 1301 center avenue, Fort Collins CO, 80526, USA

研究指導者 Distinguished Professor Robert M. Williams

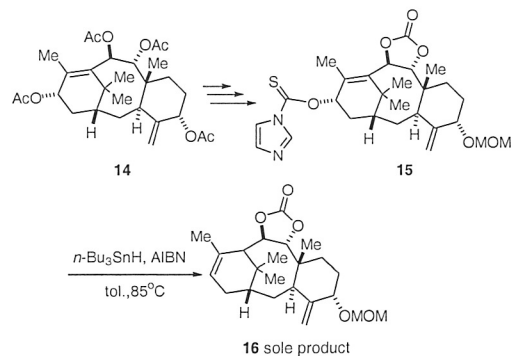


Scheme 1

Taxol **1** は、北米産 イチイ樹木の微量成分として単離された。**1** は、世界で最も利用されている抗ガン剤である。しかし、イチイは北半球の環境保護区にしか自生せず、生長が遅いため、**1** は、非常に高価である。したがって、コスト、および環境保護の点に優れた新たな **1** の生産手段を開発することが、強く求められている。全合成法は非常に高価となるため、カルス培養法や微生物生産法などが有望であるが、その生産能は低いのが現状である。将来的には、**1** の生合成経路を解明し、遺伝子工学的手法により **1** の生合成量を増大させることが解決法になると考えられる。派

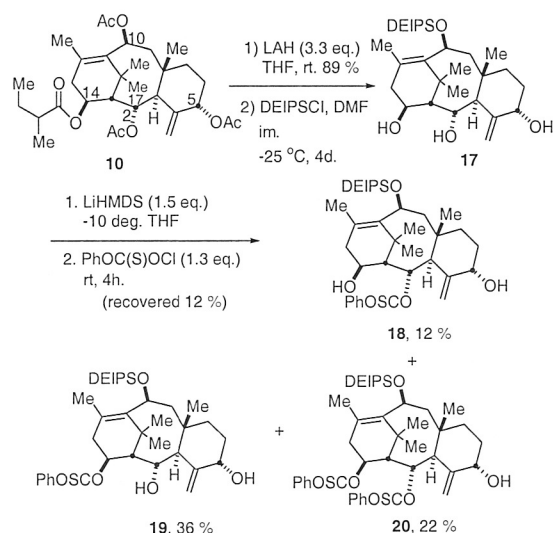
遣先の Prof. Williams と Washington State Univ. の Prof. Croteau のグループは、植物における最初の四段階の生合成経路を明らかとしてきた。(Scheme 1)

³H 標識した **5** の生物変換では **6** の他、構造不明な triol-monoacetate, tetraol-monoacetate が生成した。一方、天然物の官能基パターンの存在量の比較から **6** 以降の酸化の順序は、2 位または 9 位、ついで 13 位であり、最後に 1 位または 7 位の順で酸化されると予想されている。したがって **6** の次の中間体は 2α,10β-dihydroxytaxadien-5α-yl acetate **7** 又は、9α (又は 9β), 10β-dihydroxytaxadien-5α-yl acetate **8a** と予想される。申請者は、日本産イチイ樹木心材成分 **10** の 2 位及び 14 位の水酸基を、Barton 法を用いて還元的に除去することで、中間物質 **6** 及び **7** を合成することに成功した。同様の反応を *n*-Bu₃Sn³H を用いて行うことで、³H 標識した **5** と **6** の合成に成功した。以下その要旨を報告する。



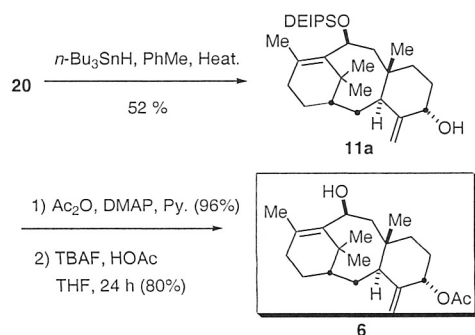
Scheme 2

北米産イチイ成分 taxusin **14** を用いる 13 位の脱酸素官能基化反応は、二重結合の転位が避けられなかった。(Scheme 2) そこで日本産イチイ心材成分 **10** を deacetyl 化し、(Scheme 3) 生じた 4 つの OH 基のうち 10 位のみ選択的に DEIPS ether として保護し、**17** を得た。**17** の 2 位 14 位 OH 基に



Scheme 3

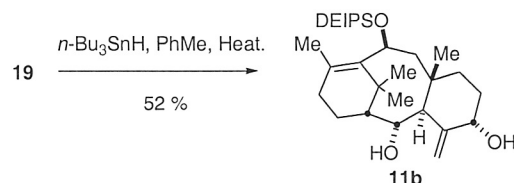
mesyl 基などの脱離基を導入し、H⁺により還元的に除去する方法は、C(2)のβ面が 17 位 Me 基に遮蔽されていること、そして C(14)のα面がタキサン骨格のかご型構造により遮蔽されていることから困難と考えた。そこで Barton 法を検討した。**17** を低温で塩基処理し、続いて Phenyl thionochloroformate と反応させたところ、2-thiocarbonylester **18**、14-thiocarbonylester **19**、そして 2, 14-dithiocarbonylester **20** を生じた。



Scheme 4

20 を Toluene 中、触媒量の AIBN 存在下 $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ と過熱還流し、望む還元物質 **11a** を得た。**11a** の 5 位を Acetyl 化し、10 位 Si 保護基を TBAF 処理により除去して、**6** を得た。(Scheme 4)

同様に **19** を $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ と処理して還元物 **11b** を得た。(Scheme 5)



Scheme 5

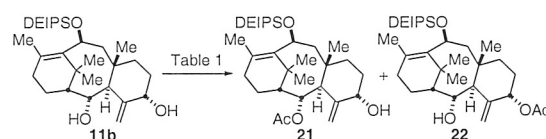
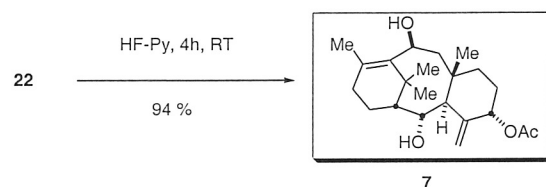


Table 1

entry	Condition	Product (Yield%)	recovered 11b (%)
1	(1.2 eq.) AcCl, (1.3eq.) DMAP, THF, 0 °C to RT	21 + 22 (17%; 1:1 mixture)	83
2	(1.2 eq.) AcOH, (2eq.) DMAP (2eq.) DCC, (2eq.) HOBT, THF, RT	21 + 22 (22%; 3:1 mixture)	68
3	(1.05 eq.) AcCl, (1.1eq.) LHMDS THF, -18 °C to RT	22 (8%)	65
4	(1.05 eq.) AcBr, (1.1eq.) LHMDS THF, -18 °C to RT	22 (12%)	74

11b の THF 中 DMAP と AcCl を用いる Acetyl 化反応 (Table 1, entry 1) 及び、DCC 存在下 AcOH を用いる反応 (entry 2) はいずれも 2 位 monoacetate **21** と 5 位 mono-acetate **22** の分離不能な混合物を与えた。一方、**11b** を -18°C で LHMDS により処理した後、AcCl 又は AcBr と処理すると低収率ながら望む 5 位 monoacetate **22** を選択的に得ることが出来た。(entry 3、4)



Scheme 6

化合物 **11a** からの Si 保護基の除去は THF 中 TBAF 処理により容易に達成された。しかし、類似構造の **21** と **22** 混合物は、同じ条件下では 14 日間必要とし、生成物は分離不能であった。**22** の Si 保護基は室温で HF-Py と 4 時間の反応で除去可能であり、**7** を与えることを見出した。(Scheme 6)

20 に対する barton 還元反応において $n\text{-Bu}_3\text{Sn}^3\text{H}$ (Scheme 4) を用いることで、 ^3H 標識した **6** (108 mCi/mmol) を調製した。さらに、**6** の 10 位の水酸基を xanthate ester とした後、同様に $n\text{-Bu}_3\text{Sn}^3\text{H}$ による反応で ^3H 標識した **5** (96 mCi/mmol) を得ることが出来た。

これらの標識化合物を用いたイチイカルス等による変換実験は現在 Croteau 研で進行中である。