

令和 2 年 3 月 3 日	発表者 吹田 祐介
【Journal】 <i>Science</i> , 2020 , 367, 676–681.	
【Title】 Total synthesis of the complex taxane diterpene canataxpropellane	
【Affiliation & Authors】 Fabian Schneider, Konstantin Samarin, Simone Zanella, Tanja Gaich. Department of Chemistry, University of Konstanz, 78467 Konstanz, Germany.	
【Abstract】 1992 年、アメリカで卵巣がんの治療薬としてタキソールが承認されたことから、タキサンジテルペン類の天然物に対する抗がん活性への期待が高まっており、多くの合成化学者に注目されている。2007 年、Huo らにより、植物 <i>Taxus canadensis</i> から単離および構造決定された canataxpropellane は、7 環式[5,5,5,4,6,6,6] carbon framework で構成されており、分子内に 5 個の第四級立体中心を含む計 12 個の立体中心を有する複雑な構造のタキサンジテルペン類である。しかし、天然資源からの量的供給は困難であり、活性評価等の実施が難航していることから、化学合成による供給が求められている。そこで筆者らは、canataxpropellane のラセミ合成およびエナンチオ選択的合成を検討した。逆合成解析より、diene 6 および dieneophile 7 の分子間 Diels-Alder 反応により化合物 5 を形成後、alkene-arene- <i>ortho</i> -光環化付加により、4 つの立体中心(C3, C4, C11, C12)を有するシクロブタン体 4 を形成、続いて立体選択的ヒドロキシ化など構造変換によりジアルデヒド体 3 へ変換後、ピナコールカップリング反応によりシクロペンタン環を形成することで、canataxpropellane (2)の合成を検討した。すなわち、既知ラクトン体 8 の脱プロトン化および TBS 保護により diene 6 を合成後、市販の試薬から 3 工程で合成された dieneophile 7 との分子間 Diels-Alder 反応によりジアステレオ選択的 (<i>endo/exo</i> = 100/1) に化合物 5 を合成した。その後、光エネルギー ($h\nu = 254$ nm) 照射下、 5-endo 体のオレフィン環 (C11-C12) および芳香環 (C3-C4) が近接することで alkene-arene- <i>ortho</i> -光環化付加が進行し、4 つの立体中心(C3, C4, C11, C12)を有するシクロブタン体 4 を合成した。その後、水酸基の立体化学反転のための選択的アリル酸化および還元反応、続く Swern 酸化など 17-19 工程でジアルデヒド体 3 を合成後、ピナコールカップリング反応による環形成、続く 6 工程で canataxpropellane (2)を合成した。ラセミ体の合成達成後は、Diels-Alder 反応による化合物 5 の合成においてエナンチオ選択性を導入することで、(-)-canataxpropellane のエナンチオ選択的合成を検討した。しかし、既存のキラルルイス酸触媒やイミニウム触媒などを用いた不斉 Diels-Alder 反応の多くは、本反応において実用的でないことが示唆されたことから、スクリーニングにより見出されたキラルシリル体 C <i>Si</i> (iPr)(-)-TADDOL をジエン前駆体 8 の保護基として導入した Diels-Alder 反応を検討し Si(iPr)(-)-TADDOL 置換体(28 , 29)を合成後、 28 の <i>ortho</i> -alkene-arene 光環化付加および脱 Si(iPr)(-)-TADDOL によりエナンチオ選択的 (<i>ee</i> >98%) に(-)- 9 を合成、続く 23 工程で、(-)-canataxpropellane の全合成を全収率 0.5%で達成した。今後は、本化合物の活性評価等の実施や類縁体の合成研究の進展が期待される。	