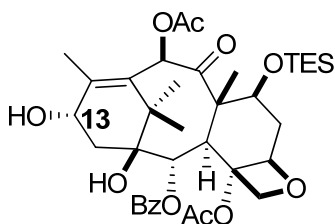


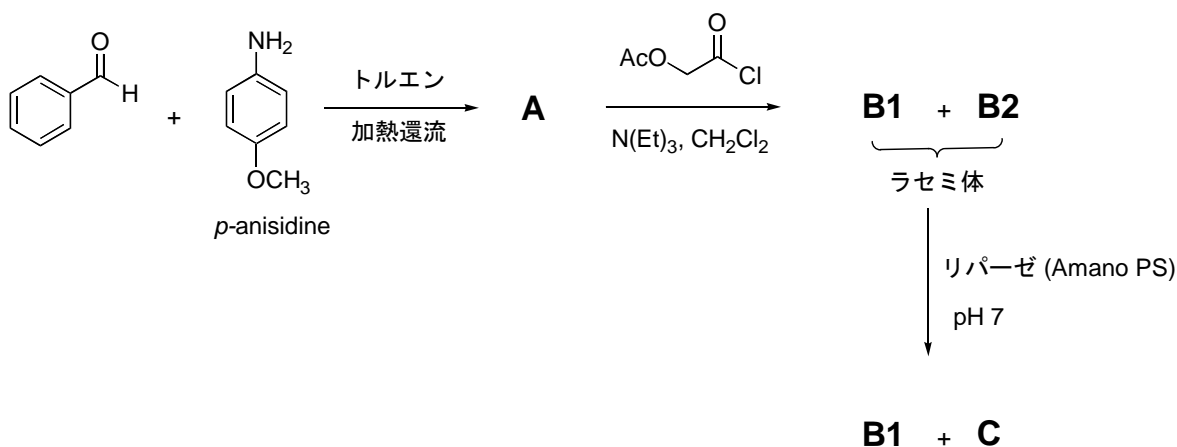
問題 29 非環状βアミノ酸

現在最も重要な抗がん剤のひとつとされている Taxol® (paclitaxel) やその類縁体の Taxotere® (docetaxel) に代表されるような薬理活性をもつ重要な化合物の分子設計あるいは合成に関連して、非環状βアミノ酸が近年大変注目されている。現在 Taxol が直接得られるのは唯一 *Taxus brevifolia* という植物のみであるが、それに含まれている量はごくわずかである。この供給源の問題を克服すべく、化学者は半合成（訳者註：化学構造の似た別の天然物から目的化合物を合成すること）によってそれを作り出す努力を続けてきた。その方法の中には、*Taxus baccata* などのイチイ類の葉からより大量に入手できる Baccatin III の誘導体（下に示したもの）の C13-OH に側鎖をカップリングさせるといふものも含まれる。



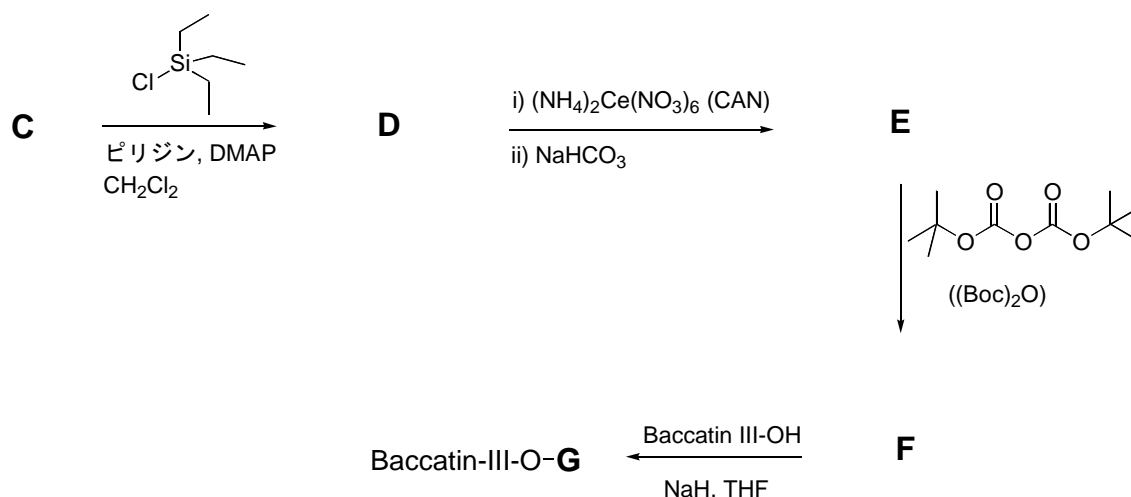
Baccatin III derivative

- a) 側鎖部分のラセミ体の合成は、ベンズアルデヒドと *p*-アニシジンをトルエン中で加熱還流して化合物 **A** を得ることから始まる。続いて化合物 **A** をトリエチルアミンの存在下アセトキシアセチルクロリドと反応させることで、分子式 $C_{18}H_{17}NO_4$ をもつ環状の化合物 **B1** と **B2** からなるラセミ体を得られる。この **B1** と **B2** からなるラセミ体は、リパーゼ(Amano PS)による酵素的な光学分割にかけられる。リパーゼはエステルの加水分解酵素としてよく知られ、それはラセミ体の一方のエナンチオマーを選択的に加水分解する。その加水分解の結果、**B1** (未反応のエナンチオマーとして)と **C** (加水分解生成物)が単離される。**B1** は **3R,4S** の絶対立体配置を持つのに対し、**C** のそれは **3S,4R** である。



化合物 **A**, **B1**, **B2**, および **C** の構造を立体化学も考慮して描け。

- b) 化合物 **C** のヒドロキシ基を 4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)の存在下トリエチルシリルクロリドで保護することで、化合物 **D** が得られる。**D** に対して N-芳香環結合を酸化的に切断する能力のある硝酸アンモニウムセリウム(IV) (CAN)を作用させ、次いで NaHCO_3 水溶液中で中和すると望みの化合物 **E** が得られる。目的物のβ-ラクタムの窒素原子をビス(*tert*-ブチル)ジカーボナート(Boc) $_2\text{O}$ で保護すると化合物 **F** が得られる。最後に、水素化ナトリウム存在下、THF 中で Baccatin III 誘導体と化合物 **F** とのカップリングが行われる。



化合物 **D**, **E**, **F** および **G** の立体化学を含めた正しい構造式を描け。