

報告番号	※ 第 号
------	-------

主論文の要旨

論文題目 Synthetic studies on polycyclic natural products,
polygalolide A and tagetitoxin
(多環式天然物 polygalolide A と tagetitoxin の合成研究)

氏名 山田 ひと美

論文内容の要旨

本論文では、多環式骨格を有する天然物 polygalolide A (第 1 章) と tagetitoxin (第 2 章) の全合成に関する研究について述べる。

第一章 Polygalolide A の全合成研究

Polygalolide A (**1**)は、薬用植物 *polygala fallax* から単離されたオキサビシクロ[3.2.1]オクタンを中心骨格に有する天然化合物である。本研究では、分子内 Ferrier 型 C-グリコシル化反応による立体配置を制御した polygalolide A の中心構造の構築方法を確立し、全合成を達成した。

C-グリコシル化前駆体として設計した **2** は、分子内に求核種となるシロキシフランをもつグルカールであり、入手容易な D-グルカール(**3**)から以下の様に合成した(Scheme 1)。D-グルカール(**3**)からアセチレンをもつアルデヒド **4** を調製し、**4** のアルデヒドへシロキシフランを付加させることによって 3 位 S 配置の水酸基を導入して合成した。環化前駆体 **2** の分子内 C-グリコシル化反応は、一般的に用いられる $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ や TiCl_4 などの Lewis 酸では望む環化は進行せず、3 位シロキシ基の活性化による副反応が進行した。種々の反応条件を検討したところ、シリルトリフラートと塩基を作用させることで C-グリコシル化が進行することを見出し、最終的に TMSOTf と 2,4,6-collidine の組み合わせが 83% と最も良い収率でオキサビシクロ[3.2.1]オクタン **5** を与えた。またこの反応では、1 位と 3 位のシロキシ基の間の立体障害によって、2 位の立体配置を完全に制御することが出来た。オキサビシクロ化合物 **5** は、五員環ラク톤のビニルエーテル部位の還元と Barton-McCombie 反応による 3 位水酸基の脱酸素化を経て、エノン **6** へと変換した。分子内 oxy-Michael 付加による六員環エーテルの構築とオレフィンのオゾン分解と生じたアルデヒドの還元によって四環性化合物 **7** を合成した。橋本らの報告に従って、四環性化合物 **7** から

polygalolide A (**1**)の全合成を達成した。

本研究において C-グリコシル化の新たな条件として見出された TMSOTf と 2,4,6-collidine の条件は、一般的な条件よりも温和であるため、既存の C-グリコシル化条件に不安定な官能基を有する化合物への利用が期待できる。

Scheme 1. Polygalolide A の全合成

第二章 Tagetitoxin の合成研究

Tagetitoxin (**8**, **Figure 2**)は、植物病原性細菌 *Pseudomonas syringae* pv. *tagetis* の培養液より、Mitchell らによって単離された植物毒素である。同研究者らは各種スペクトル解析によって、その化学構造は新規な 9-oxa-3-thiabicyclo[3.3.1]nonane 骨格が高度に修飾された構造であると提唱した。しかしながら、1位と4位のカルボキシル基とカルバモイル基の位置、および4位の立体配置の決定には至っていない。この毒素は、葉緑体内の RNA ポリメラーゼ(RNAP)を阻害し、真核生物の RNAPIII を選択的に阻害することから RNAP 阻害剤としても利用されている。また、阻害機構解明の研究が盛んに行われている。本研究では、新規骨格の構築法の開発と化学構造の決定を目的に tagetitoxin の化学合成研究を行い、tagetitoxin の保護体 **9** の合成を完了した。

Tagetitoxin の4位と11位に対応するアセチレンを tri-*O*-Ac-D-galactal (**10**)に対し立体選択的に導入し、8位水酸基を利用したアジリジンの形成と酢酸を用いたアジリジンの開環によって、四連続不斉中心を揃えた化合物 **11** を合成した(**Scheme 2**)。化合物 **11** を、セレニルオキシドの β -脱離によるオレフィン化を経てエポキシド **12** へと変換し、TMSCN と I_2 を用いた立体選択的なシアノ化と一級アルコールのチオアセチル化によって **13** を得た。オキサチアン環はチオール分子内 Michael 付加によって以下の

ように構築した。**13**のアセチレンへのチオフェノールのラジカル付加と酸化によって得られるビニルスルフォキシド **14** に対し、メタノール中水素化リチウムを作用させたところ望む分子内 Michael 付加反応が定量的に進行した。同時に生じたイミデートを酸性条件下メチルエステルへと加水分解し、6 位水酸基をアセチル基で保護することでオキサチアビシクロ化合物 **15** を 2 段階 73% の収率で合成することに成功した。二環性化合物 **15** は、TMSOTf と Et₃N を用いた Pummerer 反応によってアルデヒド **16** とした後、メタノール中で BnNH₂ と I₂ を作用させることで 11 位のアミド化と 4 位へのメトキシ基の導入が進行した。6 位水酸基をアセチル化することで、tagetitoxin の保護体 **9** の合成を達成した。

本研究において、tagetitoxin の全合成に必要な立体選択的な官能基の導入と中心骨格である oxathiabicyclo[3.3.1]nonane の構築に成功した。また化合物 **9** は、過去の合成研究で報告されているものの中で最も tagetitoxin に近い構造をもつものである。今後の tagetitoxin の全合成研究に本研究結果が活かされることを期待する。

Scheme 2. Tagetitoxin の合成研究