

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 山 田 ひ と 美

論 文 題 目

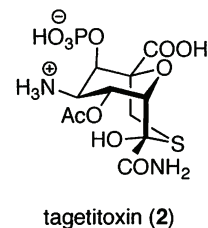
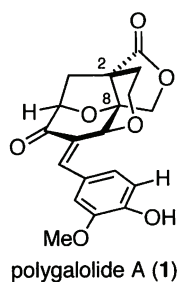
Synthetic studies on polycyclic natural products,
polygalolide A and tagetitoxin

(多 環 式 天 然 物 polygalolide A と tagetitoxin の 合 成 研 究)

論文審査担当者

主 査	名古屋大学教授	西 川 俊 夫
委 員	名古屋大学教授	小 鹿 一
委 員	名古屋大学准教授	中 崎 敦 夫
委 員	名古屋大学准教授	横 島 聡
委 員	名古屋大学助教	安 立 昌 篤

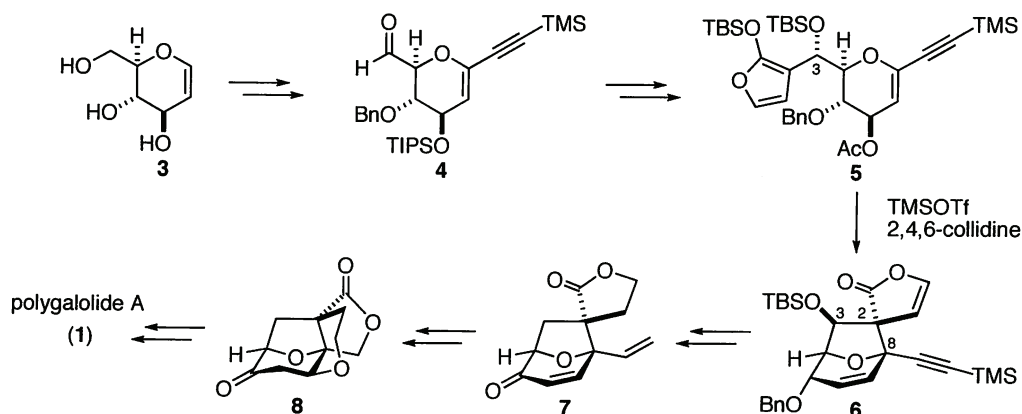
自然界からは複雑な多環構造を含む生物活性有機化合物が数多く発見されており、その骨格の効率的化学合成法の開発は有機合成化学上の重要な課題の一つである。山田ひと美は博士論文研究で、二種類の多環式天然有機化合物ポリガロリド A (1)とタゲチトキシシ(2)の全合成を目的として研究を展開し、以下の成果を挙げた。



(1) ポリガロリド A の全合成

ポリガロリド A (1)は、薬用植物 *polygala fallax* から 2004 年に単離・構造決定された。その構造的特徴は 2 位と 8 位に連続する二つの不斉四級中心を持つオキサビシクロ[3.2.1]オクタンにあり、さらに五員環ラクトンと六員環エーテルが複雑に縮環した特異な構造にある。本研究では、シロキシフランを求核種に利用した分子内 Ferrier 型 C-グリコシル化反応により、立体配置を制御したオキサビシクロ[3.2.1]骨格の構築法を開発し、ポリガロリド A (1)の全合成を達成した。

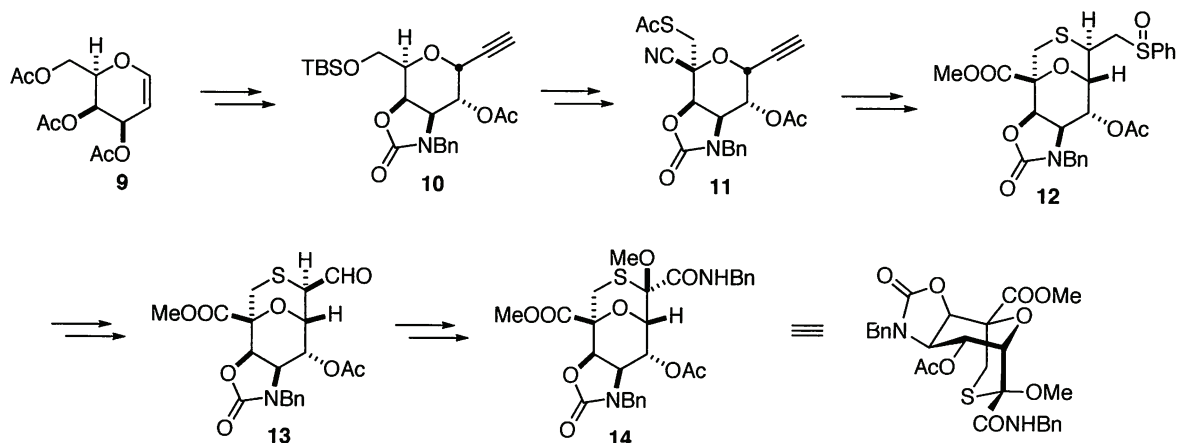
C-グリコシル化前駆体として設計したシロキシフラン **5** は、D-グルカール(**3**)からアセチレンを持つ **4** に変換し、**4** のアルデヒドへシロキシフランを付加させることで 3 位に S 配置の水酸基を導入した後、数工程を経て調製した。環化前駆体 **5** の分子内 C-グリコシル化は、一般的な Lewis 酸では進行しなかったが、種々の反応条件を検討した結果、TMSOTf と 2,4,6-collidine を用いる条件で、C-グリコシル化が進行することを見出し、望む環化体 **6** を高収率で得ることに成功した。この反応では、二つのシロキシ基の間の立体障害によって 2 位の立体配置を完全に制御することができた。続いて、Barton-McCombie 反応による 3 位水酸基の脱酸素化を経てエノン **7** を調製し、分子内 oxy-Michael 付加による六員環エーテルの構築とラクトン化により、四環性化合物 **8** を合成した。最後に、芳香族側鎖を導入しポリガロリド A (1)の全合成を達成した。



(2) タゲチトキシンの合成研究

タゲチトキシン(2)は、植物病原性菌 *Pseudomonas syringae* pv. *Tagetis* の培養液より単離された植物毒素である。その構造的特徴は、高度に修飾された前例のないオキサチアビシクロ[3.3.1]ノナンにあるが、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位の立体配置は未だ不明である。本研究では、この新規骨格の構築法の開発と化学構造の決定を目的としてタゲチトキシンの合成研究を行い、完全保護体 14 の合成に成功した。

まず、トリ-O-アセチル-D-ガラクターール(9)にスズアセチレンを用いた C-グリコシル化によってアセチレンを立体選択的に導入し、次いで分子内アジリジン形成と続く開環を経て四連続不斉中心を持つ化合物 10 を合成した。1位へのシアノ基の導入は、ヒドロキシメチル基から調製した *spiro*-エポキシドの Lewis 酸を使った開環反応を利用して行い、一級水酸基のチオアセチル化によって 11 を得た。オキサチアエン環は、11 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ホキシドに対する分子内 Michael 付加によって構築した。スルホキシドを Pummerer 反応によってアルデヒド 13 とした後、アミド形成とメトキシ基の導入を一挙に行いタゲチトキシンの保護体 14 の合成を達成した。この化合物は、過去の合成研究で報告されているものの中で最もタゲチトキシンに近い構造を持つものである。



以上のように、山田ひと美は、まず分子内 Ferrier 型 C-グリコシル化反応を利用したオキサビシクロ[3.2.1]骨格の立体配置制御合成法を開発してポリガロリド A (1) の全合成を達成した。ついで、タゲチトキシン (2) の全合成に取り組み、そのオキサチアビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の合成方法論を開発し、タゲチトキシンの持つ官能基を導入した化合物 14 の合成を達成した。これらの成果は、生物有機化学および関連分野の進展に重要な寄与をしたと考えられる。本審査委員会は、山田ひと美の本論文が博士(農学)の学位論文として十分な価値があると認め、論文審査に合格と判断した。