

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)

博士論文要約

第一章 Polygalolide A の全合成研究

(1) Polygalolide A の合成研究に至る背景と目的

Polygalolide A(**1**, **Figure 1**)は、2003年に Wei らにより、強壯および抗肝炎薬として使われている薬草 *polygala fallax* から単離された化合物である<sup>1</sup>。この天然物は、2位と8位に連続する二つの不斉四級中心をもつオキサビシクロ[3.2.1]オクタンを中心に、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をしている。その生理活性は未だ報告されていないものの、そのユニークな構造が注目され、北大の橋本らによって全合成が<sup>2</sup>、また Snider らによって形式全合成が報告されている<sup>3</sup>。我々は、生理活性の解明と複雑な多環性構造に興味をもち、polygalolide A (**1**) の合成研究に着手した。

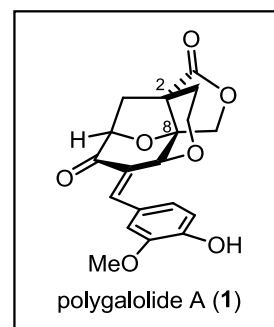
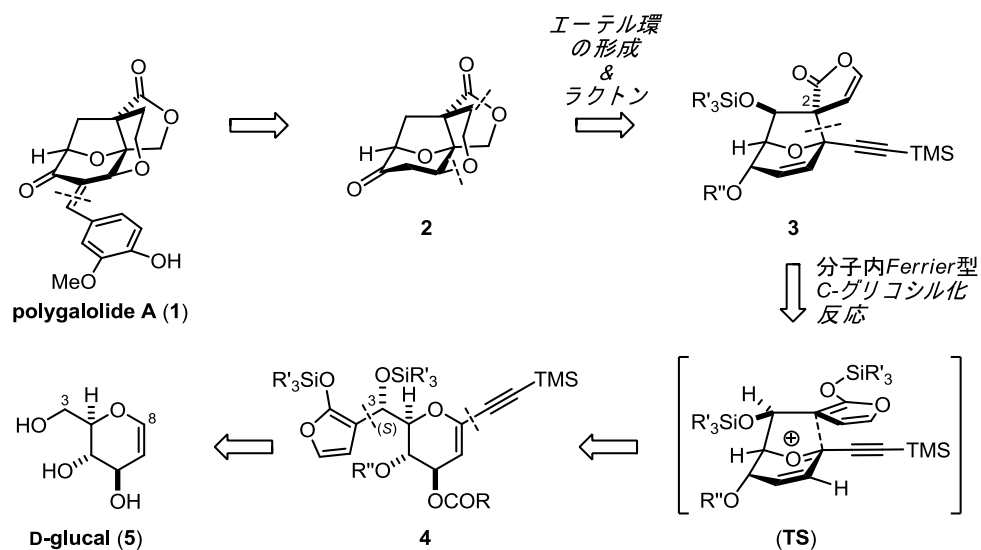


Figure 1

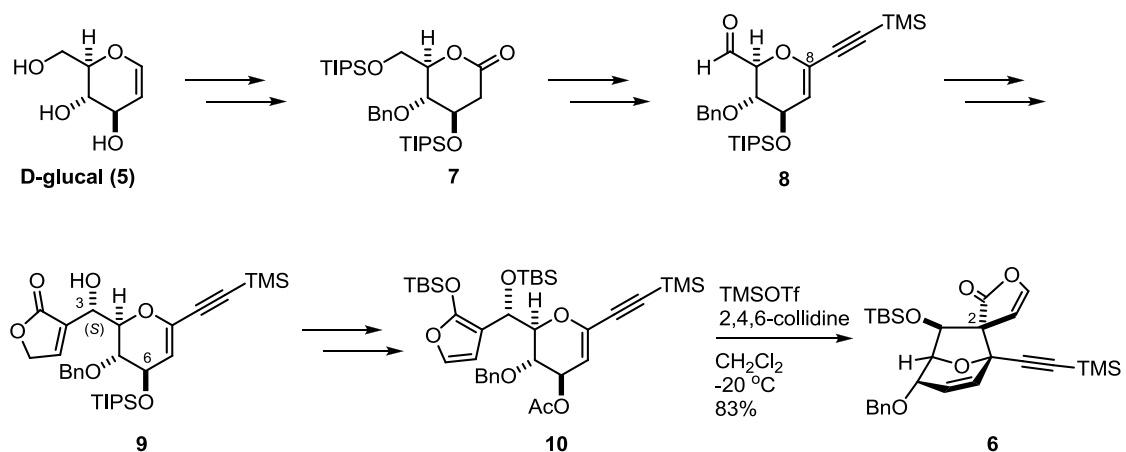
(2) Polygalolide A の全合成研究の方法と結果

Polygalolide A (**1**) は、橋本らの報告に従い、四環性化合物 **2** の6位での向山アルドール反応によって合成することにした(**Scheme 1**)。また **2** は、オキサビシクロ[3.2.1]オクテン **3** から、ラクトンの開環と続く oxy-Michael 付加による六員環エーテルの形成と、アセチレンを利用した五員環ラクトンの構築によって合成できると考えた。オキサビシクロ化合物 **3** 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、アセチレンを含むシロキシフラン **4** から合成する計画である。シロキシフランは、ケテンシリルアセタール構造の安定化に寄与し、かつ平面性をもつために反応の遷移状態(**TS**)での立体障害が小さいことが期待された。C-グリコシル化反応前駆体 **4** は、D-グルカール(**5**)から調製できると考えた。



**Scheme 1**

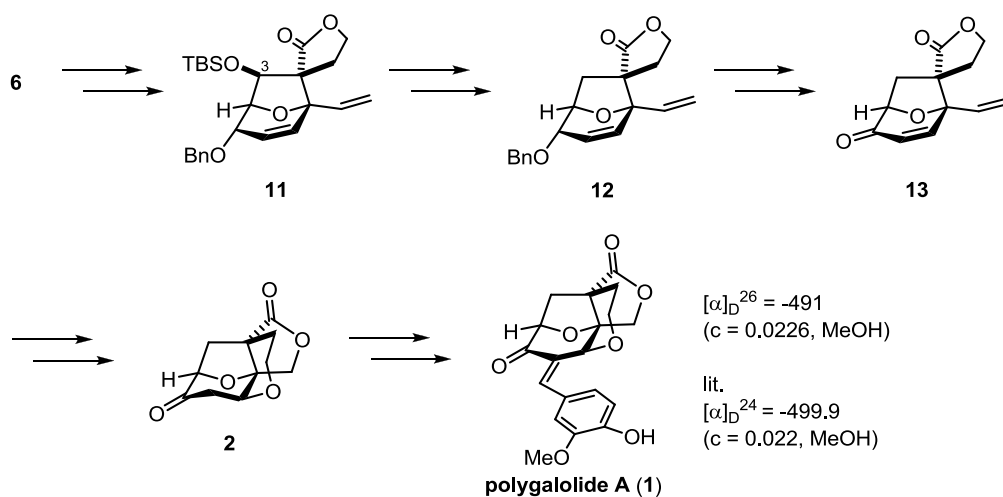
Polygalolide A の合成において、重要な合成中間体であるオキサビシクロ化合物 **6** を以下のように調製した(Scheme 2)。D-グルカール(5) の水酸基を選択的に保護したのち、ビニルエーテルの酸加水分解と続く酸化反応によって、ラクトン **7** を合成した。次いで、アセチリドの付加と脱水反応により、8 位にアセチレンを導入し、一級水酸基を酸化してアルデヒド **8** を合成した。アルデヒド **8** へのリチオ化したシロキシフランの付加と続く酸加水分解によって、不飽和ラクトン **9** を単一の生成物として得た。続いて、**9** の 6 位水酸基を選択的にアセチル基へと変換した後<sup>4</sup>、Et<sub>3</sub>N と TBSOTf を作用させて 3 位水酸基の保護とシロキシフラン形成を行い、C-グリコシル化反応前駆体 **10** を合成した。合成したシロキシフラン **10** に対して、分子内 C-グリコシル化反応で一般的に用いられる Lewis 酸として TiCl<sub>4</sub> もしくは BF<sub>3</sub>•OEt<sub>2</sub> を用いたが、C-グリコシル化反応は進行しなかった。一方、**10** に対して Et<sub>3</sub>N と TfOH を作用させたところ、低収率であるが 2 位に望む立体配置を有するオキサビシクロ[3.2.1]オクタン **6** を単一の生成物として合成できることを見出した。更なる条件を検討した結果、TMSOTf と 2,4,6-collidine を作用させることで、**6** を 83% の高収率で合成することに成功した。



**Scheme 2**

続いて、オキサビシクロ化合物 **6** から polygalolide A (**1**)の合成を検討した。

オキサビシクロ化合物 **6** のビニルエーテル部位の還元とアセチレン部位の半還元によってラクトン **11** を得た(Scheme 3)。次いで TBS 基を脱保護した後、キサンテートの Barton-MacCombie 反応によって3位が脱酸素化されたスピロラクトン **12** を合成した。Bn 基の脱保護と酸化によってエノン **13** へと変換した後、oxy-Michael 反応による六員環エーテルの形成および五員環ラクトンの構築によって四環性化合物 **2** を合成した。橋本らの報告を参考に、**2** への芳香環側鎖の導入を経て、polygalolide A (**1**) の全合成を達成した。



**Scheme 3**

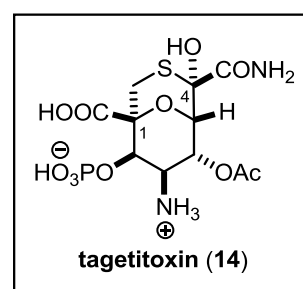
本研究によって、オキサビシクロ[3.2.1]オクテン骨格の高収率かつ高立体選択的な

合成方法を開発し、polygalolide A の全合成を達成した。鍵反応である分子内 C-グリコシル化反応で見出した条件は、これまでのグリコシル化に比べて温和な酸性条件であったことから、酸に不安定な官能基を含む基質への応用が期待できる。

## 第二章 Tagetitoxin の合成研究

### (1) Tagetitoxin に関する背景と化学合成の目的

Tagetitoxin (Tgt, **14**, **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<sup>4</sup>。同研究者らは各種スペクトル解析によって、その化学構造は前例のない 9-オキサ-3-チアビシクロ[3.3.1]ノナン骨格が高度に修飾された構造であると提唱した<sup>5</sup>。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

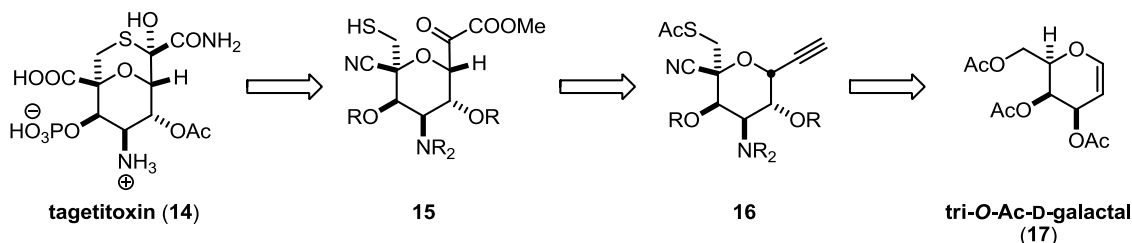


**Figure 2**

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 RNAP III 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、Tgt による RNAP の阻害機構解明の研究が盛んに行われている。本研究では、この骨格の構築法の開発と化学構造の決定を目的に、Mitchell らによって提唱された構造 (**14**)の化学合成研究に着手した。

### (2) Tagetitoxin の全合成研究の方法と結果

Tagetitoxin (**14**)のヘミチオアセタール構造を持つオキサチアン環は、不安定な構造と考えられるため、合成の終盤で  $\alpha$ -ケトエステル **15** の環化による合成を考えた (**Scheme 4**)。  $\alpha$ -ケトエステル **15** は、チオアセテート **16** のアセチレン部位の酸化によって合成出来ると考え、**16** は tri-*O*-Ac-D-galactal (**17**)から調製することにした。



**Scheme 4**

Tri-*O*-Ac-D-galactal (**17**)にアセチレンを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アジリジンの開環を経て、四連続不斉中心を揃えたアルコールを合成した。合成したアルコールからエポキシドを形成した後、1位への立体選択的なシアノ化と2位のチオアセチル化によって **16** を得た。チオアセテート **16** のアセチレン部分を酸化し  $\alpha$ -ケトエステル **15** の合成を試みたが、化合物の分解が進行し **15** を得ることは出来なかった。そこで、分子内 Michael 付加によるオキサチアン環の構築を試みた。チオアセテート **16** から種々の化学変換の後、チオール分子内 Michael 付加型反応によってオキサチアビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の構築に成功した。その後、1位のエステルと4位のアミドの形成を経て、tagetitoxin の保護体の合成を達成した。

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オキサチアビシクロ[3.3.1]ノナン骨格の構築に成功した。また本研究で合成した tagetitoxin の保護体は、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。本研究結果が今後の tagetitoxin の全合成研究に活かされることを期待する。

#### 【参考文献】

- (1) Ma, W.; Wei, X.; Ling, T.; Zhou, W. *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 441-443.
- (2) Nakamura, S.; Sugano, Y.; Kikuchi, F.; Hashimoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6532-6535.
- (3) Snider, B. B.; Wu, X.; Nakamura, S.; Hashimoto, S. *Org. Lett.* **2007**, *8*, 873-874.
- (4) R. E. Mitchell, R. D. Durbin, *Physiol. Plant. Pathol.* **1981**, *18*, 157-168.
- (5) R. E. Mitchell, P. Hart, *Phytochem.* **1983**, *22*, 1425-1428.