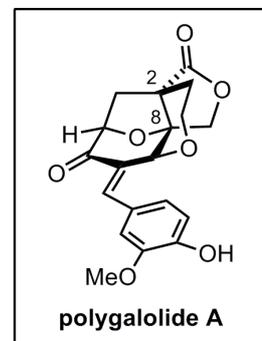


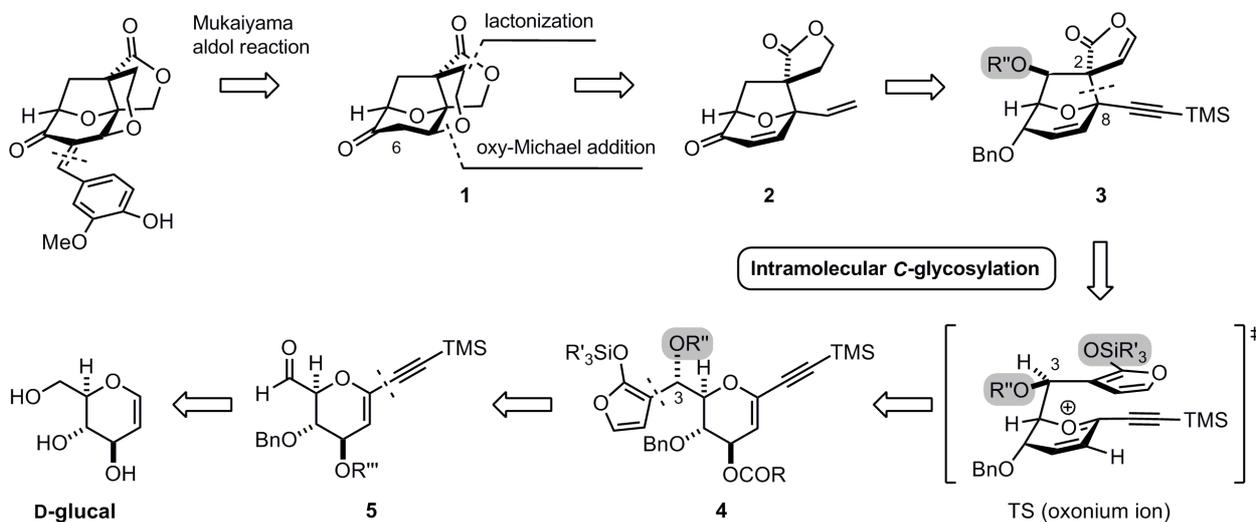
薬用植物由来の多環性天然物 polygalolide A の全合成

名大院生命農¹、台湾国立清華大² ○山田ひと美¹、安立昌篤¹、磯部 稔²、西川俊夫¹

【背景】 Polygalolide A は、2003 年に Wei らにより強壯および抗肝炎薬である薬用植物 *polygala fallax* から単離された化合物である¹。この化合物は、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、類稀な多環性構造であることから非常に興味を持たれるものの、未だ明らかにされていない。現在までに、北大の橋本らによる全合成と²、Snider・橋本らによる形式全合成が報告されている³。我々は、生理活性の解明と複雑な多環性構造の新規構築法の確立を目的として、polygalolide A の合成研究に着手した。

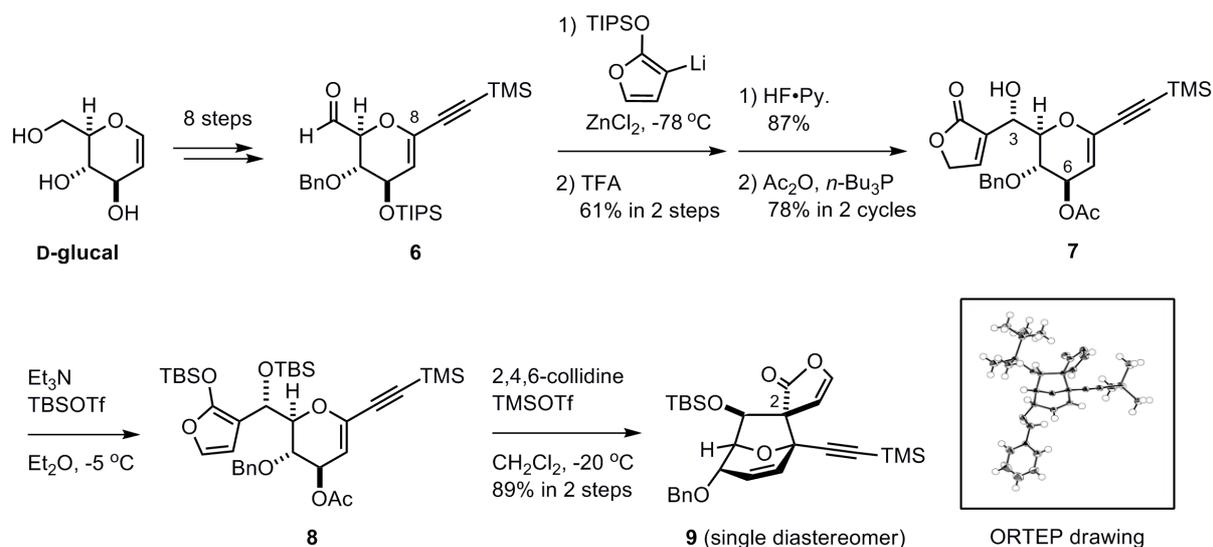


【逆合成解析】 Polygalolide A は橋本らの報告に従い、四環性化合物 **1** の 6 位での向山アルドール反応によって合成することにした (Scheme 1)。**1** は、エノン **2** のラクトンの開環と続く oxy-Michael 付加による六員環エーテルの構築と、ビニル基を足がかりとした五員環ラクトンの構築によって得られると考えた。**2** は、二つの不斉四級中心をもつオキサビシクロ化合物 **3** から合成する。**3** は、グルカール構造とシロキシフランをもつ **4** の分子内 C-グリコシル化反応によって合成することを計画した。この反応では、反応遷移状態において、シロキシフランのシロキシ基が 3 位の置換基との間で立体障害となるために、**3** の 2 位の立体配置を制御できると考えた。環化前駆体である **4** は、アセチレンをもつアルデヒド **5** に対するシロキシフランの立体選択的な付加反応によって合成し、**5** は入手容易な D-glucal から調製する。



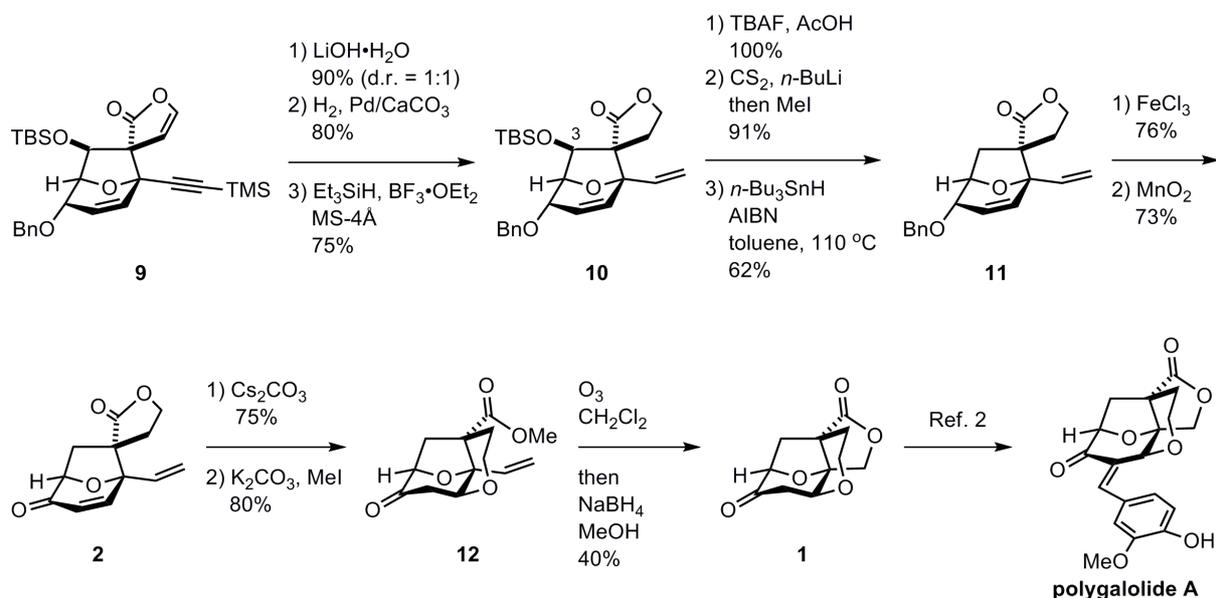
【結果】 D-Glucal を出発原料として、8 段階で 8 位にアセチレンを導入したアルデヒド **6** を合成した (Scheme 2)。**6** に対するリチオ化フランの立体選択的な付加と続く酸加水分解の後、6 位水酸基を Ac 基で保護して不飽和ラクトン **7** を得た。**7** からシロキシフラン部位の構築と 3 位水酸基の保護を同時に行い、環化前駆体 **8** を合成した。オキサビシクロ骨格構築のため、Lewis 酸として TiCl_4 や $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を **8** に作用させたが、望む C-グリコシル化反応は進行しなかった。そこで、反応条件を種々検討した結果、2,4,6-collidine と TMSOTf を用いることで、我々の期待通りに反応が進行し、オキサビシクロ化合物 **9** を高収率かつ単一の生成物として

合成することに成功した。なお、**9**の構造はX線結晶構造解析により確認し、2位の立体配置は polygalolide A のそれと一致していた。



Scheme 2

オキサビシクロ化合物 **9** のビニルエーテル部位の還元とアセチレンの半還元によって、ラクトン **10** を得た (Scheme 3)。Barton-McCombie 反応を用いて 3 位の水酸基を除去して **11** を合成した後、ベンジル基の脱保護と酸化によってエノン **2** を得た。**2** のラクTONの開環と oxy-Michael 付加によって六員環エーテルを構築し、メチルエステル化によって三環性化合物 **12** を得た。続いて、ビニル基を足がかりとした五員環ラクTONの構築により、橋本らが報告する四環性化合物 **1** の合成に成功した。最後に、芳香環側鎖の導入によって polygalolide A の合成を完了した。



Scheme 3

【引用文献】 (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**, *9*, 873-874.