

【目的】 植物に対する細菌性毒素として単離された Tagetitoxin (TGT, **1**) は、ヌクレオチド三リン酸と非競合的に RNA ポリメラーゼ (RNAP) に結合することで転写過程にある複合体を安定化し、RNAP の機能を阻害する特異な活性を示すことから、その詳細な作用機序に興味を持たれるとともに、抗がん剤や抗菌薬としての利用が期待されている。一方、RNAP の基質となる核酸分子と TGT の化学構造を比較すると、5 員環部分に置換基の種類や立体配置に類似性が認められる。そこで本研究では、構造活性相関研究などへの利用を指向して、5 員環部分の誘導化が可能である効率合成法の開発を目的とし、TGT の全合成に取り組んだ。

【方法】 5 員環部分の誘導化のために、以下の点を特徴とする合成戦略を立案した。すなわち、1. TGT の 1,4-オキサチアン環を合成の最終段階で構築し、5 員環部分を独立して修飾可能である点、2. あらかじめ構築した 5 員環炭素骨格に官能基を順次導入していくことで、5 員環上の官能基を適宜変更可能である点、および、3. 必要な官能基を順次導入していくと同時に、次の官能基化のための足掛かりを構築し、従来の合成法にみられるような酸化還元や保護基の脱着といった余分な工程を削減できる点である。これにより、反応剤を選択することで種々の官能基化が可能な「プログラム化された」誘導体合成が可能となる。

【結果】 はじめに、市販のシクロペンテノン (**11**) を出発原料とし、2 工程でエポキシカーバメート **10** へと導いた。次に、得られた **10** をアセトニトリル中リン酸カリウムで処理すると、エポキシドの開環を伴う分子内求核置換反応が円滑に進行し、75%の収率で含窒素四置換炭素を有するヒドロキシケトン **9** を与えた。5 工程でメソ体のアリルビスアセテート **12** へと変換したのち、テトラヒドロフラン・水混合溶媒中、量論量のパラジウム錯体存在下、チオリン酸カリウムとともに 50°C に加熱すると、辻-Trost 反応が進行し、ラセミ体のアリルチオアセテート **13** が低収率ながら得られた。次いで、オレフィン部位の酸化とで硫黄上のアセチル基の除去により 5 員環上の全ての不斉炭素中心を備えた中間体 **3** の合成に成功した。

Tagetitoxin (**1**) の全合成および誘導化を指向した 5 員環中間体 **3** の合成

