

平成 21年 5月 15日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19550159

研究課題名(和文)ヒドロキシエポキシドの選択的閉環反応を基軸とした多官能性環状エーテル天然物の合成

研究課題名(英文) Synthetic Study of Poly-functionalized Cyclic Ether Natural Compounds Based on the Selective Cyclization of Hydroxy Epoxides

研究代表者

氏名：鈴木 敏夫 (SUZUKI TOSHIO)

所属：新潟大学・自然科学系・教授

研究者番号：80202133

研究成果の概要：中員環エーテル構造を含む多官能基化された単環性或いは多環性天然物は、西ナイル熱やマラリアを媒介する蚊の幼虫の高い殺幼虫活性など、興味ある生理活性を有する。これら多官能性中員環エーテル構造の立体選択的構築法として、ヒドロキシエポキシドの位置および立体選択的閉環反応を開発し、天然物合成に応用した。その結果、中員環エーテルを含む特異な2環性骨格を有する Isolaureatin の全合成に成功し、また、ポリ環状エーテル化合物である Hemibrevetoxin B の基本骨格の構築に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：天然物有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・生体関連化学

キーワード：中員環エーテル，ポリ環状エーテル，天然物合成，閉環反応，ヒドロキシエポキシド，ルイス酸

1. 研究開始当初の背景

(1) 環状エーテル構造は生理活性天然物に頻繁に見い出される化学構造であり、特に近年、特異な生理活性と化学構造を有する中員環エーテル構造を含む多官能基化された単環性或いは多環性天然物が注目を集めている。例えば、laureatin は日本海に生息する紅藻 (*Laurencia nipponica*) から単離・構造決定された化合物であり、西ナイル熱やマラリアを媒介する蚊の幼虫の高い殺幼虫活性を示すことが知られている。また ciguatoxin は亜熱帯地方に多発する食中毒

シガテラの原因毒として単離・構造決定され、ナトリウムイオンチャンネルに特異的に作用する神経毒であることが明らかとなっている。このような特異な生理活性とあわせて、有機合成的に容易ではない中員環エーテル構造の効率的構築に加えて、高度に官能基化された化学構造を立体選択的に合成するための高い汎用性が要求されるため、その方法論の開発および天然物合成研究が活発に行われている。

(2) 上記の課題を解決するための1つのアプローチとして、ヒドロキシエポキシドの閉

環反応がある。同アプローチは、閉環前駆体での水酸基およびエポキシドへの立体化学の導入が比較的容易であり、その立体化学は閉環体上に反映できるという利点がある反面、適用可能な環サイズの制限、エポキシドの幾何配置や隣接する官能基により位置選択性や立体選択性が変化するなどの問題点がある。報告者はこの問題を解決する方法論として、Eu(fod)₃を用いるヒドロキシエポキシドの*exo*-閉環反応を基軸とする立体特異的中員環エーテル構築法を見い出している。更に、同反応を鍵反応として適用し、代表的7~9員環エーテル天然物の全合成に成功している。同方法論は、7~9員環エーテルの立体特異的合成できるという有機合成的価値がある反面、高価なEu(fod)₃を等量必要とするため、大量スケールでの適用に制限があり、触媒反応への展開、リサイクル化等が求められている。

(3) 一方、ヒドロキシエポキシドの立体特異的*endo*-選択的閉環反応の初期的検討として、隣接基関与基としてフェニルスルファニル基を導入した*trans*-エポキシドの閉環反応を見い出している。反応は2段階のS_N2反応で進行し、結果として立体保持の環化生成物を与える。しかし、同反応は*trans*-エポキシドでは高収率、高立体選択的に進行するのに対し、*cis*-エポキシドでは高収率、高立体選択的に進行するのに対し、*cis*-エポキシドでは収率、*endo*-選択性とも満足のいく結果が得られていない。そのため、エポキシドの幾何配置に係わらず位置選択的かつ立体特異的に進行するための反応系の設計が必要となる。

2. 研究の目的

(1) *exo*-閉環中員環エーテル構築法の触媒化、リサイクル化への展開：同方法論に課される課題は、用いるルイス酸の触媒化、リサイクル化である。これまで優れた活性を示したEu(fod)₃の性質を継承しつつ、触媒化、リサイクル化可能なルイス酸を精査する。また、フルオラス溶媒と有機溶媒の2相系を反応媒体として適用する。以上の両面から検討する。

(2) *endo*-閉環中員環エーテル構築法の一般性の確立：同方法論に課される課題は、エポキシドの幾何配置に係わらず、*endo*-位置選択性、retention-立体選択性を発現する反応系の設計である。これを達成するためにはエプスルホニウム中間体を安定化させる基質を設計し、その反応を検討する。

(3) 多官能性中員環エーテル天然物の全合成研究への応用：これまでに確立した方法論、およびその改良をおこなった方法論を適用し、多官能性中員環エーテル天然物の全合成研究をおこなう。

3. 研究の方法

(1) *exo*-閉環中員環エーテル構築法の触媒化、リサイクル化への展開

報告者が開発したヒドロキシエポキシドの*exo*-閉環反応による立体選択的中員環エーテル構築法は、Eu(fod)₃が優れたルイス酸として作用する。Eu(fod)₃では、希土類金属錯体の特性と相まって、適度にフッ素化された1,3-ジケトン型配位子が同反応に適したルイス酸性を提供していると考えられる。しかし、1,3-ジケトン型配位子は様々な溶媒や試薬との配位子交換や加熱条件下での不安定性により失活し、触媒反応として展開することは困難であった。そこで、新しい型のルイス酸として、様々な炭素長を有するパーフルオロアルキル基を備えたアミドを配位子とする希土類金属錯体の適用をおこなう。同配位子とするルイス酸は配位子交換が起こりにくく、また加熱条件下で安定であることが知られている。また、導入するフルオール化度によりその酸性度を調整できるという利点がある。そこで、中心金属元素として希土類金属とし、様々なフッ素化度、炭素長を有するフルオロアルキル基を有するアミド型配位子を調製し、ルイス酸性をチューニングした希土類金属錯体を系統的に精査した。

また、同反応の触媒化を図るため、フルオラス溶媒と有機溶媒の2相系を反応媒体として適用を検討した。反応場となるフルオラス溶媒中ではフルオラスルイス酸は濃縮され、少量溶解する反応基質に対して相当量として作用し、フルオラスルイス酸の触媒化の達成が期待できる。更に、反応終了後に生成物を有機溶媒で抽出してもフルオラスルイス酸は引き続きフルオラス溶媒に残存しているため、反応場としてのリサイクルを検討した。

(2) *endo*-閉環中員環エーテル構築法の一般性の確立：*endo*-閉環反応による中員環エーテル合成法は、*trans*-エポキシドでは高収率かつ高立体選択的に進行するのに対し、*cis*-エポキシドにおいては反応性が著しく低下し、位置異性体の混合物を与える。この問題は、エプスルホニウム中間体を安定化させることで解決できると考えた。この目的を達成するため、フェニルスルファニル基の芳香環上への電子供与基の導入による電子的な安定化、キレーションによる安定化を検討した。

(3) 多官能性中員環エーテル天然物の全合成研究への応用：

isolaureatin の合成研究

isolaureatin は laureatin 同様、蚊に対する高い殺幼虫活性を示すことが報告されている。その化学構造は、特異な2環性基本骨格である3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]ノナ

ン骨格を有することから、その全合成は達成されていない。重要中間体としてジヒドロキシジエポキシドを想定し、5-*exo* 閉環で得られるテトラヒドロフラン誘導体を合成し、続いて、Eu(fod)₃を用いる 8-*exo* 閉環により立体選択的 2 環性骨格の構築を検討した。

Zoapatanol の合成研究

Zoapatanol はメキシコ原産植物から単離構造決定された化合物であり、高等動物の子宮収縮作用があることが知られている。その化学構造は、7 員環エーテルを基本骨格とし、また、側鎖上のメチル基の立体化学は未だに不明である。フェニルスルファニル基隣接基関与を利用するヒドロキシエポキシドの *endo*-閉環反応を基軸とし、その 7 員環エーテル骨格の立体選択的構築を検討した。

ポリ環状エーテル構造構築への展開
海洋産毒として著名な hemibrevetoxin B に代表されるポリ環状エーテル天然物は、中員環エーテル構造を含む複数のエーテル環が連続する化学構造を有する。Eu(fod)₃を用いる *exo* 閉環反応を繰り返し適用することにより、その基本骨格の構築を検討した。

4. 研究成果

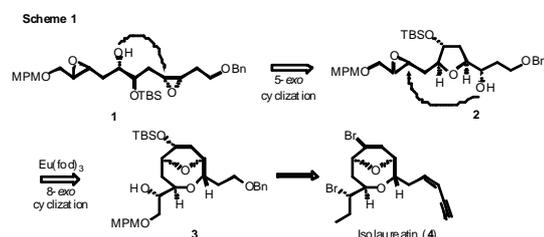
(1) *exo*-閉環中員環エーテル構築法の触媒化、リサイクル化への展開：報告者が開発した、Eu(fod)₃を用いるヒドロキシエポキシドの *exo*-閉環反応による立体選択的中員環エーテル構築法の触媒化、リサイクル化を検討した。中心金属元素として希土類金属とし、様々なフッ素化度、炭素長を有するフルオロアルキル基を有するアミド型配位子を調製し、ルイス酸性をチューニングした希土類金属錯体を系統的に精査した結果、ヘキサフルオロアセチルアセトナート (hfa) を配位子とする Yb(hfa)₃ が Eu(fod)₃ を上回る優れた活性を示すことがわかった。しかし、触媒化、リサイクル化は良い結果を与えなかった。Eu(fod)₃ に替わる新しいルイス酸を見出したことにより、同反応の適用範囲が拡大され、今後の幅広い活用が期待される。触媒化、リサイクル化に関しては、今後の更なる検討が必要である。

(2) *endo*-閉環中員環エーテル構築法の一般性の確立：報告者が開発した、フェニルスルファニル基隣接基関与を利用するヒドロキシエポキシドの *endo*-閉環反応の問題点を解決するため、芳香環上への電子供与基の導入による電子的な安定化、キレーションによる安定化を検討した。しかし、顕著な位置選択性および反応性の向上はみられなかった。

(3) 多官能性中員環エーテル天然物の全合成研究への応用：

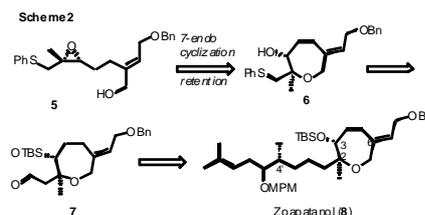
isolaureatin の合成研究

ホモアリル位の酸素官能基の立体障害を利用した *anti*-選択的エポキシドの導入を鍵とし立体選択的にジヒドロキシジエポキシド中間体 1 を調製した。同中間体からのプロトン酸による 5-*exo* 閉環によりテトラヒドロフラン誘導体 2 を合成した後、Eu(fod)₃を用いる 8-*exo* 閉環により基本骨格である 3,9-ジオキサビシクロ[4.2.1]ノナン骨格 3 の立体選択的構築に成功した。Z-エンイン側鎖の伸張、及び 2 つのプロム基の立体保持による導入をおこない isolaureatin の初めての全合成を達成した (Scheme 1)。同合成研究により、Eu(fod)₃を用いるヒドロキシエポキシドの *exo*-閉環の有用性を示したことだけではなく、isolaureatin の合成ルートを確立したことにより、様々な誘導体の合成が可能となり、生理活性-構造相関に関する研究が進展することが期待される。

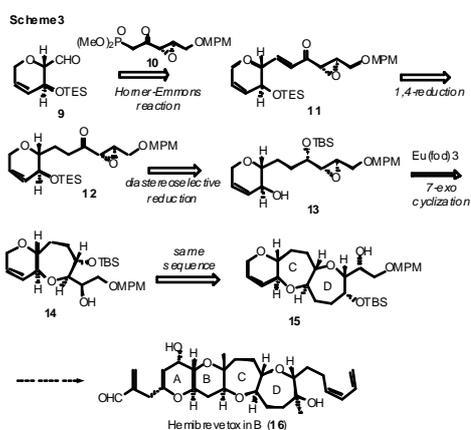


Zoapatanol の合成研究

アセチレンエステルへの Bu₃SnH の *syn*-付加を鍵とする立体選択的 3 置換オレフィンの導入、及び Z-選択的 Horner-Emmons オレフィネーションを経て重要中間体 5 を合成した。同中間体に、フェニルスルファニル基隣接基関与を利用するヒドロキシエポキシドの *endo*-閉環反応を適用したところ。目的とする 7 員環基本骨格 6 が立体選択的に得られることを見出した。更に、側鎖の修飾を行い、Zoapatanol を合成するための必要な炭素数を有する合成中間体 7 を合成することに成功した (Scheme 2)。また、4'-メチル基の立体化学を制御したアルキル側鎖部の合成ルートを確立した。今後は、両フラグメントのカップリングを行い、Zoapatanol の全合成を行う予定である。光学活性体として Zoapatanol の全合成が達成されれば、現在未確定である 4'-メチル基の立体化学を有機合成的に決定することが可能となる。



ポリ環状エーテル構造構築への展開
Sharpless 不斉エポキシ化反応を含む数段階により光学活性ポスホナート **10** を調製した。アルデヒド **9** との Horner-Emmons オレフィンエーションを経て得られる **11** から数段階を経て環化前駆体 **13** を合成した。13 の, Eu(fod)₃ を用いる 7-*exo* 閉環反応により 7員環エーテルを伸長した **14** を得た。更に、同じ経路を繰り返すことにより 7員環エーテルを 2 環伸長した **15** を合成することに成功した。上記合成研究により, Eu(fod)₃ を用いるヒドロキシエポキシドの *exo* 閉環反応を鍵反応としたポリ環状エーテル骨格を構築する手法を確立した。今後、同方法論が様々なポリ環状エーテル天然物の合成に展開されることが期待される。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

M. Nozawa, Y. Suka, T. Hoshi, T. Suzuki, H. Hagiwara, "Total Synthesis of the Hallucinogenic Neoclerodane Diterpenoid Salvinorin A", *Org. Lett.*, vol. 10, No. 7, pp.1365-1368(2008).

H. Hagiwara, M. Tsukagoshi, T. Hoshi, T. Suzuki, T. Hashimoto, Y. Asakawa, "Expedient Synthetic Transformation of Ptychantins into Forskolin Synthetic Transformation of Ptychantins into Forskolin", *Synlett*, No. 6, pp.929-931 (2008).

[学会発表](計5件)

鈴木敏夫, エゾミシン類の合成研究, 第 52 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会, 平成 20 年 10 月 26 日, 東洋大学(群馬県板倉町)

鈴木敏夫, ヒドロキシエポキシドの *endo*-

閉環反応を基軸とする Zoapatanol の合成研究, 第 54 有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 平成 19 年 12 月 1 日, 新潟薬科大学(新潟市)

鈴木敏夫, ヒドロキシエポキシドの *endo*-閉環反応を基軸とする (+)-Laurencin の合成研究, 第 54 有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 平成 19 年 12 月 1 日, 新潟薬科大学(新潟市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

鈴木 敏夫 (SUZUKI TOSHIO)

所属 新潟大学・自然科学系・教授

研究者番号: 80202133