

平成 22 年 5 月 20 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20710160
 研究課題名（和文） 特異な構造を有する海産毒アザスピラシドの全合成研究

研究課題名（英文） Synthetic Study of Azaspiracid

研究代表者

吉村 文彦 (YOSHIMURA FUMIHIKO)
 北海道大学・大学院理学研究院・助教
 研究者番号：70374189

研究成果の概要（和文）：天然物からの試料調達が困難であって、詳細な生物活性の発現機能の究明が求められているアザスピラシドの化学合成による供給を目指してその全合成研究を行った。全合成に向けて以下二つの重要な成果を得ることができた。(1) 光学活性 α -アルコキシスタナンの実用的合成法の開発を開発した。本手法は、ラセミ体の二級 α -ヒドロキシスタナンを折山らのキラルジアミン触媒を用いて不斉アシル化後、ワンポットで残りの鏡像異性体アルコールを MOM エーテル化して光学分割を行うものである。(2) 鉄ポルフィリン錯体(Fe(TPP)OTf)を用いるアリルエポキシドのケトンへの異性化とアセタール化の連続反応を利用した新規 FG 環部の合成法を開発した。

研究成果の概要（英文）：During the synthetic studies toward the total synthesis of Azaspiracid, a marine toxin possessing unique molecular structure with stereochemical complexity, the following key synthetic methods were established. (1) A practical synthetic method for optically active α -hydroxystannane derivatives has been developed by kinetic resolution of secondary α -hydroxystannanes via asymmetric acylation reaction by using the Oriyama's chiral diamine catalyst followed by acetalization of the unreacted alcohol as a MOM-ether in one-pot. (2) A novel and efficient synthetic method for the construction of the bicyclic FG-ring moiety has been developed by using Fe(TPP)OTf-catalyzed sequential isomerization-acetalization reaction.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：天然物合成化学

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：アザスピラシド、スピロ化合物、アルコキシスタナン、立体選択的反応、海産毒、

1. 研究開始当初の背景

アザスピラシド (1) は、オランダをはじめ

とする北欧諸国で見られる嘔吐や下痢などの消化器障害を引き起こすムラサキガイ中

毒の原因毒化合物である。1998年東北大学の安元・佐竹のグループによって単離、構造決定が報告された。しかしアザスピラシドは、特定の季節にムラサキガイ 30kg からわずか 2 mg とごく微量しか単離されないため、天然からの量的確保が難しい。さらにその作用機序はまったく不明であるため、活性発現機構解明のため化学合成による試料供給と構造類縁体の合成が切に望まれている。

アザスピラシド (**1**) は、カルボキシル基、アザスピロ環、ジオキサビシクロノナン環、トリスピロ環を特徴とする 9 つの環を有するポリエーテル化合物である。これまでに前例のない新規な構造であり、合成化学者の注目を集めている。このような巨大分子を効率的に合成することは有機合成化学上の挑戦的なテーマの一つであり、国内外の多くのグループでアザスピラシドの全合成研究が精力的に展開されている。その中 2003 年米国の Nicolaou らがアザスピラシドの最初の全合成を報告した。しかし構造決定した安元、佐竹らが報告したスペクトルデータと一致せず、構造に誤りがあることが分かり、最終的に 2004 年の全合成によってその真の構造が図 1 に示す構造に確定された。また、Evans らも 2007 年に全合成を報告した。現時点においても全合成を達成したのはこの二つのグループのみである。

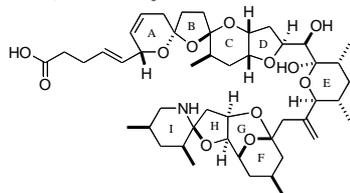


Figure 1. Azaspiracid-1 (**1**): revised structure

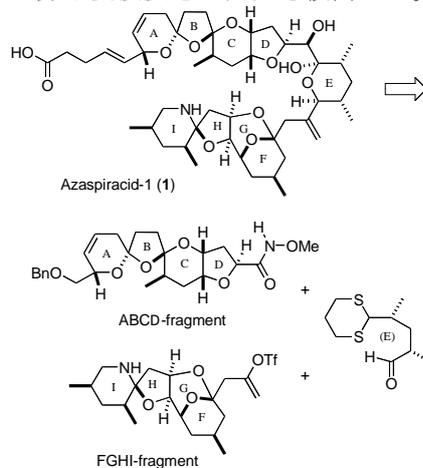
しかし、前述のいずれの研究もその合成に多段階を必要とする上、低収率のステップを含むため、量的供給を可能にする真の合成法にはほど遠いという問題点があった。

2. 研究の目的

生理活性天然物を対象とした合成研究がここ数十年間行われてきた。しかし、必要な時に必要な量を供給できるほど成熟しておらず、有機合成力の一層の向上が必要である。本研究では、天然物からの試料調達が困難であって、詳細な生物活性の発現機能の究明が求められているアザスピラシドの化学合成による供給を実現し、そのための新しい合成戦略を提供することを目的とする。特に、将来の構造活性相関を視野に入れ、天然物に加えてその類縁体合成も容易に可能にする多様性と柔軟性を兼ね備えた全合成法の確立を目指す。

3. 研究の方法

今後の構造活性相関研究を視野に入れ一般性の高い効率的な全合成戦略の確立を目的として、アザスピラシド-1 (**1**) を標的化合物に設定し、その収束的全合成法の開発を行った。具体的には **1** を分子量が比較的類似した ABCD 環部と FGHI 環部の二大フラグメントに分けて合成した後、E 環部を介して順にカップリングする収束的な合成戦略を立案した (Scheme 1)。合成実験を遂行するのが研究代表者と修士課程の学生 1 名の計 2 名の小グループであったことから、メンバーに頼らない合成経路の立案に努め、効率性の高い変換反応と我々独自の反応を積極的に用いてその合成を行った。また、必要に応じて新しい分子変換反応の開発も検討した。



Scheme 1.

4. 研究成果

(1) 光学活性 α -アルコキシスタナンの実用的合成法の開発

光学活性 α -アルコキシスタナンはキラルビルディングブロックとして有用な化合物である。しかし、その高い疎水性のため酵素を用いる光学分割による合成は困難であり、大量合成可能な実用的合成法は皆無に等しかった。アザスピラシド (**1**) の FGHI 環部合成の際に必要な本化合物の新たな合成法の開発を行った (Table 1)。アルデヒドに対しズリチウム試薬を付加してスタニルアルコール **2** へ変換後、折山らのキラルジアミン触媒 **3** (5 mol%) を用いる不斉アシル化により速度論的に光学分割し、次いでワンポットで未反応のスタニルアルコールをメトキシメチル基で保護すると、水酸基の保護基の異なる α -アルコキシスタナンの両鏡像異性体 (**4** および **5**) が比較的良好的な光学純度で得られることを見出した。なお、**4** および **5** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで良好に分離するために、アシル化剤として 3,4,5-トリメトキシベンゾイルクロリドを用いることが重要であった。本手法は、種々の基質

に対して適用でき、大量合成も可能であった。有機合成上有用な手法を提供するものと期待される。

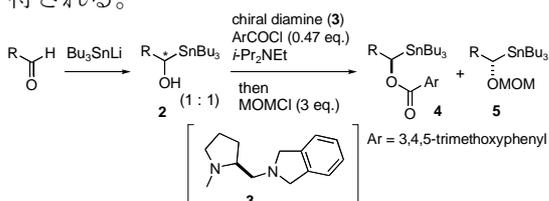
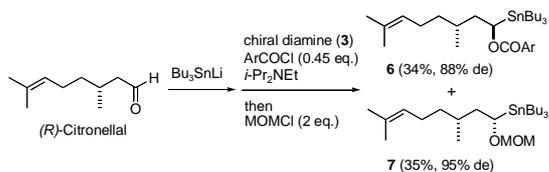


Table 1.

Substrate 2	Ester 4		MOM-ether 5	
	Yield (%)	ee (%)	Yield (%)	ee (%)
<i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ SnBu ₃ OH 2a	34	82	40	50
2b	39	83	60	32
2c	31	47	29	30
2d	42	66	32	76

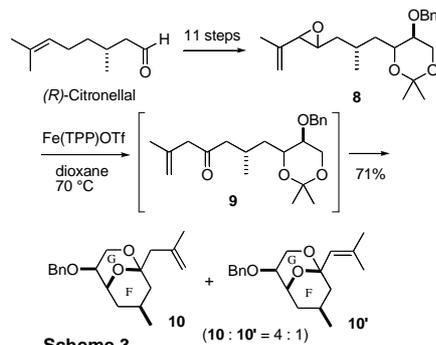
上述した手法を利用して **1** の FGHI 環部合成に必要な α -アルコキシスタナン **7** を (*R*)-シトロネラルから非常に高い光学純度で合成することができた (Scheme 2)。



Scheme 2.

(2) 鉄ポルフィリン錯体を用いるアセタール化を利用した FG 環部の合成

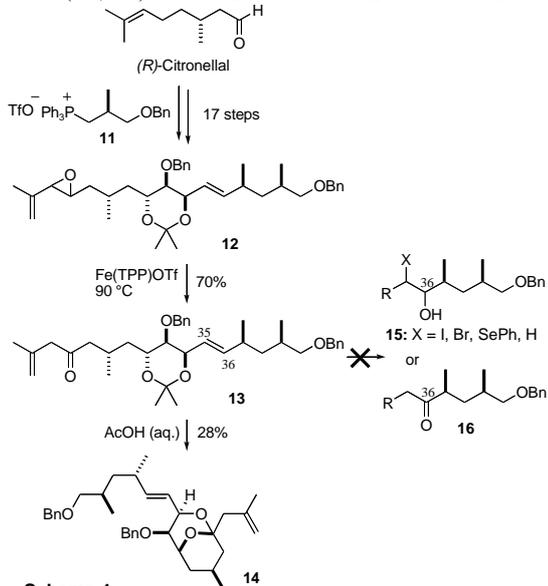
(*R*)-シトロネラルから 11 工程で合成したアリルエポキシド **8** を触媒量の鉄(III)ポルフィリン錯体(Fe(TPP)OTf)存在下加熱すると、ヒドリド転位を伴うエポキシドのケトンへ **9** の異性化、続くアセトニドの除去とアセタール化がワンポットで一挙に進行し FG 環部に相当する環状アセタール **10** が良好な収率で得られることを見出した (Scheme 3)。アリルエポキシドの異性化を利用した新しいタイプのアセタール化であり、全合成に向けて有用な知見を得た。また、他の含アセタール天然物合成への応用も期待される。



Scheme 3.

(3) FGHI 環部の合成研究-1

FGHI 環部の全炭素骨格を備えた環化前駆体 **12** を (*R*)-シトロネラルとホスホニウム塩 **11** から 17 工程を経て合成した (Scheme 4)。この際、当研究室で開発された種々のエポキシドの立体特異的開環反応を活用することで酸素官能基の立体制御を行った。先の鉄ポルフィリン錯体を用いるワンポットアセタール化による FG 環構築法は、官能基化された基質 **12** に対しては適用できず、ケトンへ **13** への異性化のみが進行した。**13** を改めて酸処理してアセタール化を試みたが、多数の副生成物が生じるため、環化体 **14** の収率は 28%と低いものだった。C34 位のアリル位水酸基に起因する分解反応が低収率の原因と考えられたので、FG 環化前駆体 **13** の C35-36 位の二重結合に HI 環部合成の足がかりとなる酸素官能基を導入することにした。しかし、内部オレフィンであり立体障害を受けるため反応性が低く、望む酸素官能基化された化合物(**15**, **16**)への変換は全くできなかった。

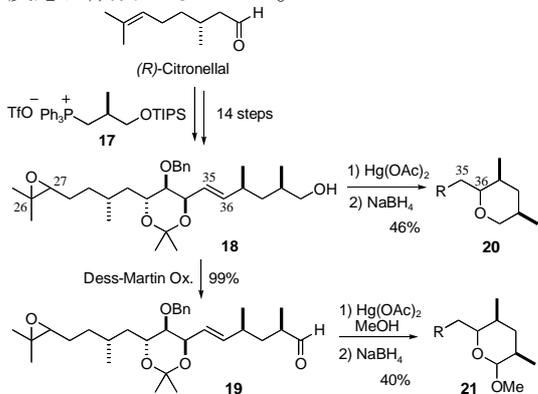


Scheme 4.

(4) FGHI 環部の合成研究-2

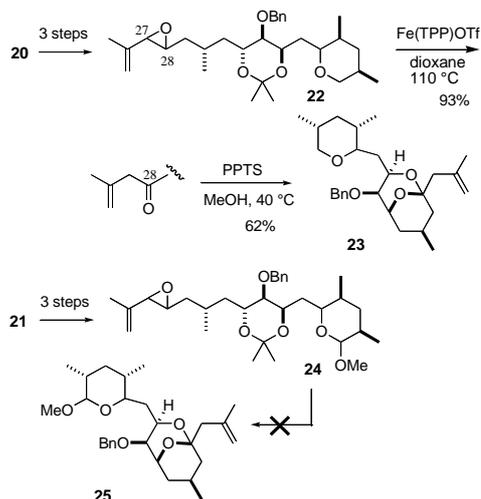
分子内環化反応で C35-36 位二重結合の官能基化を行うこととした (Scheme 5)。環化前駆体となるアルコール **18** とアルデヒド **19** を

合成し、分子内環化を試みた。検討の結果、オキシ水銀化反応が速やかに進行し、望む C36 位が酸素官能基化された化合物(**20**, **21**)を得ることができた。なお、**19** のアルデヒドをカルボン酸へ酸化した基質を用いた環化反応は成功しなかった。



Scheme 5.

C36 位が酸素官能基化できたので、それぞれ基質 (**20**, **21**) に対して FG 環化を検討した(Scheme 6)。環状エーテル **20** の三置換エポキシドを環化に必要な C27-28 位へ移動させ **22** とした。**22** に Fe(TPP)OTf を作用させると高収率でケトンへ変換でき、次いでメタノール中 PPTS を作用させることで目的の FG 環化体 **23** が収率よく得られた。従って、C35-36 位二重結合が FG 環化の収率に影響を与えることが明らかになった。後の HI 環部の合成を視野にいれ、窒素官能基導入の足がかりとなるアセタール部を有する **24** の FG 環化も種々検討したが、環化体 **25** を得ることはできなかった。

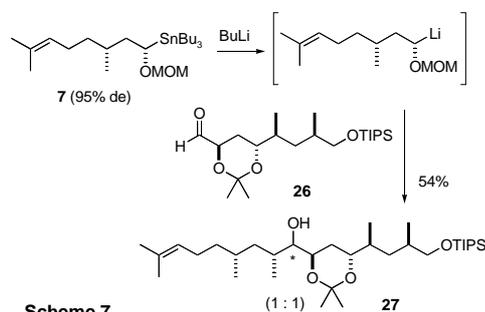


Scheme 6.

(5) FGHI 環部環化前駆体の短段階合成

前述した C26-40 位フラグメントに相当する環化前駆体 **12** や **18** の合成は、当研究室で開発されたエポキシドの立体特異的開環反

応を基軸とする点で独自性が高い反面、工程数がやや多いという問題があった。先に合成法を確立した光学活性 α -アルコキシスタナン **7** を活用することで、工程数の大幅な短縮が可能になった(Scheme 7)。すなわち、 α -アルコキシスタナンは、そのスズ-リチウム間のトランスメタル化が完全な立体保持で進行し、キラルリチウム化合物を与える点に着目して、C26-32 フラグメントに相当する光学活性 α -アルコキシスタナン **7** と C33-40 フラグメントのアルデヒド **26** を付加反応によって一挙に連結するルートである。検討の結果、**7** にブチルリチウムを作用させてトランスメタル化した後アルデヒド **26** で補足すると、目的の付加体 **27** が良好な収率で得られた。(R)-シトロネラールよりわずか 3 工程で C26-40 位の炭素骨格を構築可能な短段階合

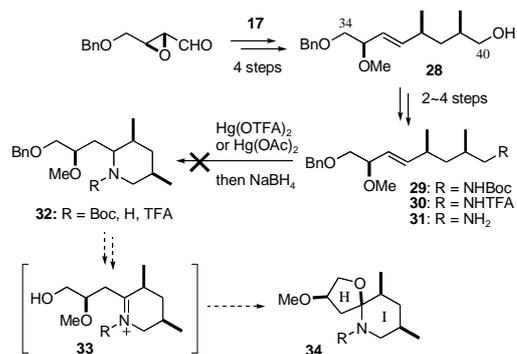


Scheme 7.
成法を確立した。

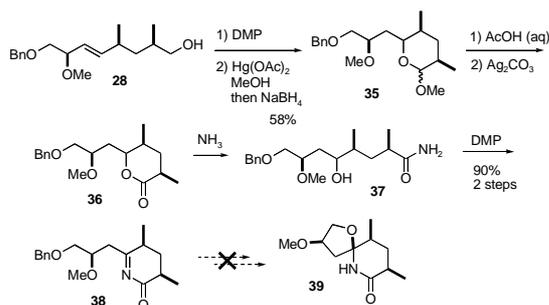
(6) HI 環部合成のモデル検討-1: イミニウムイオンを経由したルート

これまでの合成研究から、FG 環を構築する上での環化基質の特性が理解されたので、次にアザスピラシドの全合成上、最重要課題の一つである HI 環部の合成を検討した。これまでの報告例のすべてがオキシニウムイオンに対する窒素原子の求核攻撃による手法で構築されている。我々は、イミニウムイオンを経由する独自の構築法を立案した。C34-40 位に相当するモデル基質(**29-31**)は、既知の光学活性エポキシアルデヒドと前述したホスホニウム塩 **17** から光延反応による窒素原子導入を経て合成した(Scheme 8)。次にピペリジン環を構築し、イミニウムイオン **33** を経由する HI 環部 **34** への変換を検討した。**29-31** のピペリジン環化は 2 価の水銀を中心検討し、遷移金属試薬の利用も試みたが全く進行しなかった。

反応基質を精査した結果、アミド **37** からイミン **38** を調整できることが分かった(Scheme 9)。しかし、この **38** タイプの基質からの末端水酸基の保護基の脱保護と続くアザスピロ環化は全く進行せず、原料が回収された。

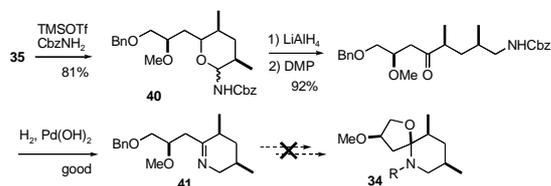


Scheme 8.



Scheme 9.

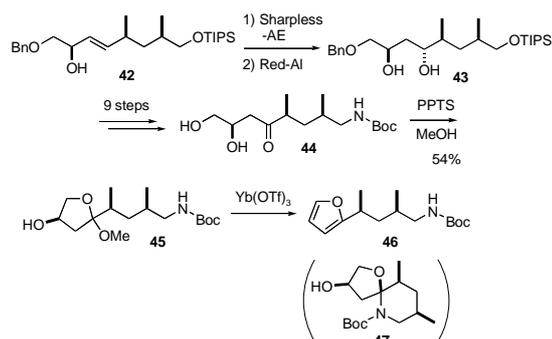
また、**35** を窒素官能基化した *N,O*-アセタール化体 **40** から変換したイミン **41** の HI 環部 **34** への変換も成功しなかった (Scheme 10)。アルコールの低い求核性に原因があると考えられるので、イミニウムイオンを経由する HI 環構築を断念した。



Scheme 10.

(7) HI 環部合成のモデル検討-2：アセタールを経由したルート

Forsyth および佐々木らの方法論を参考に、アセタールからオキシニウムイオンを調整し、窒素原子の求核攻撃によって HI 環部を合成することにした (Scheme 11)。先の **29-31** の合成中間体である **42** に対して内部二重結合の酸素官能基化と末端アミノ基の導入、官能基の調整などを経て 11 工程でアミノアルコール **44** を合成した。**44** をメタノール中 PPTS と処理してメチルアセタール **45** とした後、**45** のアミノアセタール化を検討した。Forsyth および佐々木らの条件である $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ を用いるアザスピロ環化条件では、目的とする **47** は全く得られず、フラン **46** が主生物として得られた。他のルイス酸を用いても同様の傾向であり、**47** を収率よく得ることはできなかった。



Scheme 11.

(8) まとめ

以上本研究ではアザスピラシドの不斉全合成を目指して、FGHI 環部の合成を中心に合成研究を行った。その結果、(1) 光学活性 α -アルコキシスタナンの実用的合成法の開発、(2) 鉄ポルフィリン錯体を用いる新規アセタール化を利用した FG 環部の合成法の開発、以上二つの大きな成果をあげることができた。また、FGHI 環部の合成へ向け、官能基化法とその順序、保護基の選択、化合物の特性など重要な知見を多く得ることができた。

残念ながら科研費の支援期間中にアザスピラシドの全合成を達成することはできなかったが、ABCD 環部の合成にも着手し成果も上がりつつある。アザスピラシドの全合成を目指して現在合成研究を鋭意行っている。

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 7 件)

1. Takahashi, Y.; Yoshimura, F.; Tanino, K.; Miyashita, M. "Total Synthesis of Zoanthenol", *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, 48 巻, **2009**, 8905-8908.
2. Yoshimura, F.; Sasaki, M.; Hattori, I.; Komatsu, K.; Sakai, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. "Synthetic Studies of the Zoanthamine Alkaloids: The Total Synthesis of Norzoanthamine and Zoanthamine", *Chemistry-A European Journal*, 査読有, 15 巻, **2009**, 6626-6644.
3. Yoshimura, F.; Matsui, A.; Hirai, A.; Tanino, K.; Miyashita, M. "Stereoselective $\text{S}_{\text{N}}2'$ alkylation reaction sequence of the γ,δ -epoxy α,β -unsaturated ester system via γ,δ -chlorohydrin intermediates by the use of a $\text{R}_3\text{Al-CuCN}$ reagent", *Tetrahedron Letters*, 査読有, 50 巻, **2009**, 5126-5129.

4. Yoshimura, F.; Takahashi, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. “An Efficient Synthetic Method for 3-Bromofuran Derivatives via Stereoselective Cyclization of γ,δ -Epoxy-(*E*)- α -bromoacrylates”, *Heterocycles*, 査読有, 77 卷, **2009**, 201-206.
5. Yu, X.; Yoshimura, F.; Tanino, K.; Miyashita, M. “Stereospecific interconversion of *cis*- and *trans*- γ,δ -epoxy α,β -unsaturated ester systems”, *Tetrahedron Letters*, 査読有, 49 卷, **2008**, 7442-7445.
6. Yoshimura, F.; Takahashi, M.; Tanino, K.; Miyashita, M. “Stereospecific epoxide-opening reactions of 1,1-dibromo-3,4-epoxy-1-alkenes with carbon nucleophiles”, *Tetrahedron Letters*, 査読有, 49 卷, **2008**, 6991-6994.
7. Yu, X.; Yoshimura, F.; Ito, F.; Sasaki, M.; Hirai, A.; Tanino, K.; Miyashita, M. “Palladium-Catalyzed Stereospecific Substitution of α,β -Unsaturated γ,δ -Epoxy Esters by Alcohols with Double Inversion of Configuration: Synthesis of 4-Alkoxy-5-hydroxy-2-pentenoates”, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有, 47 卷, **2008**, 750-754.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 文彦 (YOSHIMURA FUMIHIKO)
北海道大学大学院理学研究院・助教
研究者番号：70374189