ポリエーテル系天然物の化学合成： 新しい中員環エーテル構築法と エーテル環連結法の開発

佐々木 誠*
井上 将行

Synthetic Studies on Polyether Natural Products: New Synthetic Methods for Construction of Medium-Sized Cyclic Ethers and Convergent Coupling of Polyether Fragments
Makoto Sasaki* and Masayuki Inoue

Polyether marine natural products, exemplified by brevetoxins, ciguatoxins, and maitotoxin, present formidable and challenging synthetic targets due to their structural complexity and exceptionally potent biological activities. In order to address the issue of their total syntheses, we have developed new synthetic methodologies and strategies for the construction of medium-sized ether rings and convergent assembly of polyether system. These include (i) a base-induced 7-*endo* selective cyclization of a hydroxy epoxide, (ii) convergent synthesis of the fused nine-membered ether ring system, featuring an intramolecular reaction of a γ -alkoxyallylsilane with an acetal group and an SmI_2 -mediated intramolecular Reformatsky reaction, (iii) intramolecular radical cyclization to construct *O*-linked oxepane ring system, (iv) convergent assembly of polyether frameworks based on *B*-alkyl Suzuki coupling of cyclic ketene acetal triflates and phosphates, and (v) construction of cyclic ethers from lactones based on $\text{Pd}(0)$ -catalyzed carbonylation. These new methodologies and strategies were successfully applied to the synthesis of selected fragments of ciguatoxins and gambierol.

Key words: polyether, marine natural products, brevetoxin, ciguatoxin, maitotoxin, gambierol, medium-sized ether ring, *B*-alkyl Suzuki coupling, convergent coupling

はじめに

海洋生物からは非常に強い生物活性と特異な化学構造を有する大型の天然有機化合物が数多く見いだされている。そのなかでも赤潮毒ブレベトキシン(BTX)¹⁾、シガテラ食中毒の主要原因毒シガトキシン(CTX)²⁾およびマイトキシン(MTX)³⁾に代表されるポリエーテル系海産毒は、従来の常識を越える巨大で複雑な化学構造、桁外れに強力な生物活性(毒性)と作用の特異性を有することから生命科学の幅広い分野で注目を集めている(図1)⁴⁾。しかし、これら海産ポリエーテル系天然物のうち細胞内標的分子が明らかにされているのはBTX類とCTX類のみであり⁵⁾、他のポリエーテル分子に関しては全く未解明である。神経興奮膜の電位依存性 Na^+ チャンネルに結合し、これを活性化する BTX, CTX 類についてもチャンネルタンパク質上の結合部位はいまだに明らかにされていない。また、これら海産毒の多くは微量成分であり、生産微細藻による培養生産が極めて遅いことから、

天然物を用いた分子機構解明は現状では困難である。さらに、これらポリエーテル化合物類が食中毒原因物質であることから、実用的な化学合成による天然物あるいはその構造を基盤とした活性分子の量的供給が強く望まれている。また、他に類を見ない巨大で複雑な縮環ポリエーテル構造は有機合成化学における挑戦的な標的分子であり、多くの研究グループによる合成研究が精力的に

Fig. 1 Structures of ciguatoxins and gambierol.

* 東京大学大学院理学系研究科化学専攻, CREST, JST ()

* Department of Chemistry, Graduate School of Science, The University of Tokyo, and CREST, The Japan Science and Technology Corporation (JST) ()

行われている⁶⁻⁸⁾。

これら巨大ポリエーテル分子を化学合成するためには、基本構造である中員環エーテル構築法と収束的合成戦略のための効率的なエーテル環フラグメント連結法の開発が不可欠である。中員環エーテル合成法に関してはこれまで数多くの方法論が開発されており、その立体選択性を含めてかなり確立されつつある⁸⁾。しかし、エーテル環連結法に関しては実用的レベルでの合成方法論は今だ数少ないのが現状である^{7,8,9)}。筆者らはこれまで CTX および関連化合物の全合成を目的として、ポリエーテル系天然物合成における問題点に取り組んできた¹⁰⁾。本稿では、筆者らの CTX 全合成研究を中心にこれまでの研究成果について紹介する。

1. 7-endo 選択的環化反応を鍵反応とするシガトキシン JKLM 環部の合成^{10b,j)}

筆者らは CTX 全合成に向けてのフラグメント、また抗 CTX 抗体調製のためのハプテン¹¹⁾として、JKLM 環部 1 を最初の標的分子として選び 1992 年より合成研究を開始した。出発物質として、D-グルコースから容易に得られ、C 46-C 49 の不斉中心をあらかじめ有する化合物 2¹²⁾を採用し(スキーム 1)、2 より K → L → M → J 環の順に合成を行うこととした。本合成における最大の課題は、6 連続不斉中心を有する 7 員環(K 環)エーテルの立体選択的構築である。現在までに様々な 7 員環エーテル構築法が報告されているが¹³⁾、我々は K 環の構築に Nicolaou らによる酸触媒を用いたヒドロキシエポキシドの 7-endo 選択的環化反応を利用することを考えた¹⁴⁾。この反応においては、エポキシドに隣接するオレフィンがアリル位の炭素-酸素結合の切断を促進し、endo 環化

Scheme 1 Retrosynthesis of the JKLM ring system (1) of CTX.

Scheme 2 Cyclization of hydroxy vinyl epoxides.

が優先すると説明されている(スキーム 2, 3a → 4a)。オレフィンの存在により環化の位置選択性が制御可能なことは極めて興味深い、6/7 三環性システムの構築(6 → 7)はこの反応では不可能であり、さらに多置換オキセパンの合成に適用した例は皆無であった。しかしながら我々は、適切な環化前駆体を設計すれば、本反応により 7-endo 選択的環化が可能ではないかと考えた。

糖誘導体 2 から表 1 に示す化合物をそれぞれ合成し、その環化反応を検討した。酸性条件では望みの環化反応は進行しなかったため、反応はすべて塩基性条件下で行うこととした。まず化合物 8 を用いた場合、望みの 9 は少量しか得られなかった(entry 1, 表 1)。そこで、7-endo 環化がさらにエントロピー的に有利になることを期待し、分子内に 5 員環を有するエポキシド 11 を設計し、環化反応を行ったところ、オキセパン 12 が選択的に得られた(entry 2)。

次に、anti-Baldwin 型の環化に不可欠とされるオレフィンを持たない基質での環化反応を検討した。51 位のジアステレオマー 13α, 13β を合成し、それぞれを環化反応に供したところ、13α からは 6 員環が副成するのに対し(14α : 15α = 1.7 : 1)、13β からはオキセパン 14β のみが得られることがわかった(entry 3, 4)。両環化前駆体の ¹H NMR におけるスピン結合定数と NOE の詳細な解析から、13α については炭素鎖が延びた構造が、13β については反応点同士が隣接した立体配座の存

Table 1 Base-induced cyclization of hydroxy epoxide for construction of K ring^a.

Entry	hydroxy epoxide	7-endo (yield)	6-exo (yield)
1		9 (27%)	10 (57%)
2		12 (86%)	—
3 ^b		14α (45%)	15α (26%)
4 ^b		14β (65%)	—

^aSubstrates in THF-DMSO were stirred for 1–2 h in the presence of KCH₂SOCH₃ (2 equiv.).
^bYields were not optimized.

Reagents and conditions: (a) $\text{Bu}_4\text{NF}\cdot\text{AcOH}$ (1:1), THF, rt; (b) DIBALH , CH_2Cl_2 , -78°C ; (c) allyl ethyl carbonate, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, 1,4-bis(diphenylphosphino)butane, THF, 65°C , 71% (three steps); (d) $\text{KCH}_2\text{SOCH}_3$, DMSO-THF, rt, 94% (ca. 83% purity); (e) AllylMgBr , THF, -78°C , 87%; (f) OsO_4 , N,N' -bis(2,4,6-trimethylbenzyl)-(S,S)-1,2-diaminoethane, CH_2Cl_2 , -90°C ; aq. NaHSO_3 -THF, reflux, 78%; (g) CSA, PhH, rt, 97%; (h) NaH , BnBr, DMF, rt, 91%.

Scheme 3 Synthesis of JKLM ring moiety of ciguatoxin.

在が示唆され、 13β 固有の立体配座が 7-*endo* 環化の選択性発現の要因であると考えている。

以上のように、オキセパン環の選択的合成は 13β の環化反応により可能であることがわかった。そこで種々検討したところ、スキーム 3 に示す経路により 13β が優先的に得られることがわかり、これによりグラムスケールでの重要中間体 14 の合成が実現できた。この化合物から L 環を有するラクトン 17 へと変換後、M 環、J 環を順次構築し、JKLM 環部 19 を 500 mg 以上調達できる実践的な合成ルートの開発に成功した。

2. 縮環 9 員環エーテル構築法の開発

2.1 6/9/6 三環性モデル化合物の合成^{10c, h)}

CTX 分子中央部に位置する F 環部 9 員環エーテルの構築は CTX 全合成における最も困難な問題の 1 つである。一般的に、9 員環の開環反応はトランスアニユラー相互作用やエントロピー的要因から非常に困難であり、筆者らが研究を始めた当初(1995 年)、両側にエーテル環が縮環した 9 員環エーテルの合成の報告は全くなかった^{7b-d, 9a, 15)}。このような状況下、3 環性モデル化合物 20 を最初の合成標的とした(スキーム 4)。9 員環形成反応としては、中員環の環化に有効であるとされる SmI_2 を

Scheme 4 Synthetic plan for construction of 6-9-6 tricyclic system.

用いた Reformatsky 型反応を利用することとした¹⁶⁾。分子力場計算(MM 2*, Macromodel version 5.5)¹⁷⁾により、環化前駆体 21 は反応点同士の近接した立体配座を取ることが示唆され、環化反応が効率良く進行すると予想した。また、化合物 21 は Martín らによって報告されているアリルスズを用いる分子内エーテル環化反応を利用することにより誘導可能であると考えた¹⁸⁾。

まず、ジオール 22 とアルデヒド 23 を酸性条件下処理することによりアセタール 24 を得た(スキーム 5)。次いで、 γ -アルコキシアリルスズ 25 へと誘導¹⁹⁾、Martín らの方法に従って TiCl_3 (*Oi*-Pr) で処理した。しかし、彼らの報告に反して目的のエーテル結合体 28 は全く得られず、立体化学の異なる 26 を与えた。求核性の高いアリルスズを用いた場合、アセタールに対して $\text{S}_{\text{N}}2$ 的に反応が起こるために、アセタール部位の立体化学が生成物の立体化学に反映し選択的に 26 を与えたと考えられる²⁰⁾。

そこで、アリル金属種の求核性を下げ、アセタール解裂によって生じるオキソニウムカチオンに対して $\text{S}_{\text{N}}1$ 的に求核剤の反応が起これば、アセタールの立体化学に関する情報が失われ、環化の選択性の逆転が可能ではないかと考えた²¹⁾。具体的には、アリルスズより求核反応の速度が 10^3 – 10^4 倍遅いとされるアリルシランを用いることとした²²⁾。アリルエーテル 24 を塩基処理後 TMSCl でトラップすることによりアリルシラン 27 を合

Reagents and conditions. (a) CSA, PhH, reflux, 91%; (b) *s*-BuLi, Bu_3SnCl , THF, -78°C , 86%; (c) TiCl_3 (*Oi*-Pr), CH_2Cl_2 , -78°C , 62%; (d) *s*-BuLi, Me_3SiCl , THF, -78°C , quant.; (e) TiCl_4 , Ph_3P , CH_2Cl_2 , -78 to 0°C , 41%.

Scheme 5 Intramolecular γ -alkoxyallylmetal-acetal cyclization.

成し、ルイス酸として $\text{TiCl}_4\text{-PPh}_3$ を用いてエーテル環化反応を行うと²³⁾、期待通り 28 が主生成物 (41%) として得られた。この場合、スキーム 5 に示す遷移状態において求核剤がオキソカルベニウムイオンの立体的に空いた側から反応することにより 28 が優先して生成したと考えられる。

以上のように、望む立体化学を持つ化合物 28 が得られたので、続いて 9 員環環化反応の検討を行った (スキーム 6)。28 から α -ブロモケトン 29 を誘導し、一級アルコールを酸化して環化前駆体 21 を合成した。このアルデヒドを THF 中 -78°C において SmI_2 (5 当量) で処理したところ速やかに 9 員環環化反応が進行し、続くアセチル化により高収率で三環性 β -アセトキシケトン 30 を単一生成物として得ることができた (3 段階 59%)。

次いで、30 のケトン部分を還元的に除去し化合物 31 とした。さらにプロモ体 32 へと変換後、塩基処理することにより三環性モデル化合物 20 を得ることに成功した。化合物 20 の ^1H NMR シグナルは室温において広幅化を起こしており、温度可変 NMR の詳細な解析から、この単純な化合物が基本的に CTX の F 環部の配座変換を再現していることを明らかにした^{10c, h)}。

Reagents and conditions. (a) $\text{SO}_3\text{-Pyr}$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C ; (b) SmI_2 , THF, -78°C ; then Ac_2O , DMAP, 0°C , 59% (3 steps); (c) NaBH_4 , MeOH, 0°C ; (d) PhOC(S)Cl , DMAP, CH_3CN , rt, 85% (2 steps); (e) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, toluene, 80°C , 78%; (f) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C ; (g) Ms_2O , LiBr, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 0°C to rt; (h) KOt-Bu , DMSO, rt, 58% (3 steps).

Scheme 6 Synthesis of 6-9-6 tricyclic ring system.

2.2 10 環性シガトキシンモデルの合成^{10d, k)}

前述の縮環した 9 員環エーテルの合成法は、2 つのフラグメント同士をアセタール化によりカップリングできるため ($22+23 \rightarrow 24$)、収束的なエーテル環連結法として応用可能である。そこで、CTX 全合成へ向けた合成戦略の開発を目的とし、DE 環部を 1,6-ジオキササデカリン骨格で置き換えた 10 環性モデル化合物 33 の合成を計画した。また、化合物 33 が Na^+ チャネルタンパク質に特異的に結合すれば、合成化学的に調達可能な Na^+ チャネル機能解析のための新しい研究試薬としての応用が期待される。

合成計画をスキーム 7 に示す。化合物 33 は、FGH 環

Scheme 7 Retrosynthesis of decacyclic ciguatoxin model 35.

部を含むアルデヒド 34 と、19 から誘導できる 35 との Wittig 反応によるカップリング、Nicolaou らのヒドロキシジチオケタールの 8 員環環化反応^{9a)}を経ることで合成可能と考えた。また、アルデヒド 34 は前述の三環性化合物の合成で得た知見を基に、アリルシランを用いたエーテル環化反応と Reformatsky 型反応を用いる 9 員環形成反応を利用することにより合成可能と考えた。

3-デオキシ-D-グルコース誘導体²⁴⁾から合成したジオール 36 とアルデヒド 37 とのアセタール化は $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ²⁵⁾を用いた場合に最良の結果を与え、7 員環アセタール 38 を高収率で合成することができた (スキーム 8)。分子内 γ -アルコキシアリルシラン-アセタール環化反応は、トリエチルシリル体 39 を用いたときに対応するトリメチルシリル体よりも収率・選択性とも良く、四環性エーテル結合体 40 を与えた。40 から誘導した α -ブロモケトアルデヒド 41 の SmI_2 による分子内環化反応は高収率で進行し、アセチル化の後 β -アセトキシケトン 42 が単一生成物として得られた。化合物 42 はシリカゲルに対して不安定なため、直ちに NaBH_4 還元後フェニルチオカルボナート 43 として精製した (5 段階 66%)。続く 43 のラジカル還元は $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, Et_3B ²⁶⁾を用いて室温で反応を行った場合にのみ高収率でアセテート 44 を与え、さらに 6 工程でアルデヒド 34 へ導いた。こうして合成した 34 と 35 を Wittig 反応によりカップリングし、Nicolaou らによるヒドロキシジチオケタールの 8 員環エーテル環化反応^{9a)}を経てジオール 47 を得た。水酸基をエトキシエチル基で保護した後、9 員環上にオレフィンを導入、最後に保護基を除去し 33 の合成を達成した。このように、3 つの部分構造 (35, 36, 37) を効率的にカップリングすることにより 10 環性モデル化合物 33 の合成に成功し、この収束的合成戦略の有効性を示した^{10d, k)}。

こうして合成したモデル化合物 33 の Na^+ チャネルタンパク質に対する結合能と Na^+ 流入活性を評価したが、

Reagents and conditions. (a) $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, PhH, rt, 82%; (b) $s\text{-BuLi}$, Et_3SiCl , THF, -78°C , 87%; (c) TiCl_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 , -78 to 0°C , 36%; (d) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 0°C , 95%; (e) OsO_4 , NMO, $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$, rt; (f) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, PhH, rt; (g) MeMgBr , THF, -78 to 0°C , 91% (3 steps); (h) $(\text{COCl})_2$, DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C to rt, 94%; (i) LDA, TMSCl, THF, -78°C ; (j) NBS, THF, 0°C ; (k) CSA, MeOH, rt, 83% (3 steps); (l) SO_3Pyr , Et_3N , DMSO, CH_2Cl_2 , 0°C ; (m) Sml_2 , THF, -78°C , then Ac_2O , DMAP, 0°C ; (n) NaBH_4 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 0°C ; (o) $\text{PhOC}(\text{S})\text{Cl}$, DMAP, CH_3CN , rt, 66% (5 steps); (p) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, Et_3B , PhH, rt, 80%; (q) **35**, $n\text{-BuLi}$, THF/HMPA, -78°C , then **34**, -78°C to rt, 63%; (r) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, rt, 90%; (s) AgOTf , NaHCO_3 , 4Å molecular sieves, silica gel, CH_3NO_2 , rt, 76% (70% conversion); (t) Ph_3SnH (10 equiv), AIBN (cat.), toluene, 110°C , 82%; (u) H_2 , $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOAc/MeOH/AcOH , rt; (v) ethyl vinyl ether, PPTS, CH_2Cl_2 , rt, 99% from **46**; (w) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C ; (x) Ms_2O , LiBr, $i\text{-Pr}_3\text{NET}$, CH_2Cl_2 , 0°C to rt; (y) $t\text{-BuOK}$, DMSO, rt, 52% (3 steps); (z) PPTS, MeOH, rt, quant.

Scheme 8 Synthesis of decacyclic ciguatoxin model 33.

有意な活性は認められなかった。しかし最近、33がCTXとは異なる生物活性発現機構を持つMTXの作用を阻害することがわかった²⁷⁾。このことは、梯子状ポリエーテル構造が共通に認識するタンパク質モチーフが存在することを強く示唆しており、非常に興味深い。

3. ラジカル環化反応による7員環エーテルの構築とシガトキシンFGH環部の合成^{10e, g)}

先に述べた γ -アルコキシアリルシランを用いる分子内エーテル環化反応を7員環エーテルの構築に利用できれば、収束的ポリエーテル合成法としてより応用性が広がる。しかし、アリルシラン49を合成し、先と同様の条件で処理しても目的とする立体化学を持つ環化体50は全く得られなかった(式1)。

Scheme 9 Retrosynthesis of O-linked oxepane ring system.

そこで、7員環を有するエーテル結合体51を52に示すラジカル経路で構築することを計画した(スキーム9)²⁸⁾。ラジカル52は、PhSあるいはPhSe基を持つ混合アセタール53から生成可能であり、53はアセタール54から誘導することとした。

ジオール55とアルデヒド56を酸触媒存在下処理することによりアセタール54を合成した(スキーム10)。54を $i\text{-Bu}_2\text{AlSePh}$ ²⁹⁾で処理すると、位置選択的にアセター

ルが解裂し混合セレンアセタール57が単一生成物として得られた³⁰⁾。次いで、保護基の変換を経て得られるアルコール58をトリブチルホスフィン存在下プロピオール酸メチルと処理し、環化前駆体である β -アルコシアクリレート59に導いた³¹⁾。59のラジカル環化反応を高希釈条件下 Et_3B をラジカル開始剤とし室温で行ったところ、高収率で7員環の閉環が起こり、望みの立体化学を有する60を与えることがわかった^{10e)}。この分子内環化反応の高い立体選択性は、ラジカル中心とアクリレート部位の立体反発が最も少ない配座Aから反応が進行するためと考えたと説明できる。

次に、この分子内ラジカル環化反応を実際のCTX部分構造の合成に応用するためG環部の構築を検討した(スキーム11)^{10g)}。既知化合物61から32位水酸基の立体制御を経てアルデヒド62へと誘導し、6員環ジオール22とカップリングさせた。アセタール63に対するPhSe基の導入は低収率かつ再現性が低かったが、

Reagents and conditions. (a) CSA, PhH, 80 °C (54a: quant, 54b: 72%); (b) $t\text{-Bu}_2\text{AlSePh}$, PhCH_3 , -20 °C (57a: 94%, 57b: 92%); (c) MOMCl, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , rt; (d) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, rt (58a: 91%, 58b: 88% for 2 steps each); (e) methyl propiolate, Bu_3P , CH_2Cl_2 , rt (59a: 76%, 59b: 91%); (f) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (2 equiv), Et_3B (cat.), PhH (1 mM), rt (60a: 82%, 60b: 87%).

Scheme 10 Synthesis of *O*-linked oxepane ring system 60.

Reagents and conditions. (a) 22, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, PhH, rt, 80%; (b) Et_2AlSePh , CH_2Cl_2 -hexane (1:2), rt, 79%; (c) MOMCl, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , rt; (d) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, rt, 99% (2 steps); (e) *N*-methylmorpholine, methyl propiolate, CH_2Cl_2 , rt, 88%; (f) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN (cat.), PhCH_3 (10 mM), 80 °C, 85%; (g) Grubbs' catalyst, CH_2Cl_2 (4 mM), 35 °C, 4 days, 61%.

Scheme 11 Synthesis of the GHI ring system of CTX.

Et_2AlSePh ²⁹⁾により高収率で混合チオアセタール 64 を合成できた。PhS 基を有する β -アルコキシアクリレート 65 のラジカル環化反応は、通常の加熱条件 ($n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, 80 °C) で収率良く進行し、G 環部の立体選択的構築に成功した。さらにビスオレフィン 67 へと変換し、Grubbs の触媒を用いる閉環メタセシス反応^{7m, 32)}により

9 員環の環化を行い、FGH 環部 68 の合成を完了した^{10g)}。

以上のように、分子内ラジカル環化反応を用いる 7 員環エーテルの構築により CTX 部分構造が効率的に合成できることがわかった。

4. *B*-アルキル鈴木カップリングによる収束的エーテル環連結法の開発

4.1 ラクトン由来エノールトリフラートの *B*-アルキル鈴木反応^{10f)}

有機ホウ素化合物と、ビニルやアリールハロゲン化合物あるいはトリフラートとの Pd 触媒によるクロスカップリング反応は鈴木反応(鈴木-宮浦反応)と呼ばれ、各種官能基や水の存在下でも進行する汎用性の高い炭素-炭素結合形成反応として多方面で応用されている³³⁾。その中でアルキル型ホウ素化合物を用いる *B*-アルキル鈴木反応³⁴⁾は $\text{sp}^2\text{-sp}^3$ 炭素-炭素結合形成のための有用な合成方法論として、天然物全合成への応用が報告されるようになった³⁵⁾。

筆者らは、エキソオレフィン 69 から得られるアルキルボラン 70 とラクトン由来のエノールトリフラート 71 の *B*-アルキル鈴木反応によるエノールエーテル 72 の合成の可能性に興味を持った(スキーム 12)。化合物 72 か

Scheme 12 Synthetic strategy for convergent assembly of polyether system based on *B*-alkyl Suzuki coupling.

Table 2 Suzuki coupling of alkylborane 75 with enol triflate 76 in the presence of Pd(0) catalyst and base (eq 2)^a.

Entry	Pd cat.	Base (eq)	Ligand (eq)	%Yield
1	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	3M aq. K_3PO_4 (1.5)	none	40
2	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	3M aq. Cs_2CO_3 (1.5)	none	51
3	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	3M aq. Cs_2CO_3 (1.5)	Ph_3As (0.4)	63
4	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	3M aq. Cs_2CO_3 (3)	Ph_3As (0.4)	63
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{-CHCl}_3$	3M aq. Cs_2CO_3 (3)	Ph_3As (0.4)	80

^aCoupling reactions were carried out in the presence of palladium catalyst (0.1 equiv) and KBr (1.2 equiv) in DMF at room temperature for 20 h.

Table 3 Suzuki coupling of alkylboranes and enol triflates^a.

Entry	Olefin	Enol Triflate ^b	Coupling Product	% Yield
1				61
2				66
3				76
4				66

^aConditions: 9-BBN (2.6 equiv), THF, reflux, 5 h, then aq. Cs₂CO₃ (3 equiv), PdCl₂(dppf) (0.1 equiv), KBr (1.2 equiv), Ph₃As (0.4 equiv), DMF, r.t., 20 h. ^bPrepared from the corresponding lactone by standard method (1.2 equiv of KHMDS, 1.5 equiv of HMPA, THF, -78 °C; 1.2 equiv of PhNTf₂, -78 to 0 °C). ^cPrepared from the corresponding lactone with Tebbe reagent (2.2 equiv) in THF-toluene-pyridine at -40 °C (72-76%). ^dPrepared from the corresponding iodide by base-treatment (t-BuOK, THF, 0 °C, 92%).

Reagents and conditions: (a) ThexylBH₂, THF, 0 °C; H₂O₂, NaOH, r.t.; (b) Swern oxidation, 82% (2 steps); (c) CSA, CH₂Cl₂-MeOH, r.t.; (d) Ac₂O, Pyr, r.t., 94% (2 steps); (e) Et₃SiH, BF₃·OEt₂, CH₂Cl₂, -10 °C, 83%.

Scheme 13 Synthesis of pentacyclic polyether system 88.

らポリエーテル 73 への変換に関しては、立体選択的のヒドロホウ素化と還元的エーテル化反応を利用した方法がすでに数グループにより報告されているので^{9b, 36}), これらの反応を組み合わせることにより収束的ポリエーテル骨格合成法が可能となると考えた。

まず初めに、文献既知のエキソオレフィン 74³⁷⁾を 9-BBN でヒドロホウ素化して調製したアルキルボラン 75 とエノールトリフレート 76 とのカップリング反応について検討した(式 2)。種々反応条件を検討した結果、DMF 中 Cs₂CO₃ 水溶液と PdCl₂(dppf) を用い、Ph₃As を添加して反応を行うと収率良くカップリング生成物 77 が得られることがわかった。結果の一部を表 2 に示す。Entry 5 に示すように、Pd 触媒として Pd₂(dba)₃·CHCl₃ を用いて反応を行うと、さらに収率が向上することがわかった。

本反応を種々の基質に適用した結果を表 3 に示す。特に、三環性エキソオレフィン 85 から得られるアルキルボランと 76 のような多環性エーテル環フラグメント同士のカップリングにも有効であった(entry 4)。スキーム 13 に示すように、化合物 86 から還元的エーテル化を

経てわずか 5 段階で五環性ポリエーテル 88 が合成できることから、本反応は従来の反復型合成法に比べて効率的なポリエーテル骨格合成法であると言える。

4.2 ラクトン由来エノールリン酸エステルの B-アルキル鈴木反応¹⁰ⁱ⁾

次に本反応を 7 員環エノールトリフレート 90 のカップリングに適用したが目的の生成物 91 は全く得られなかった(式 3)。これは 7 員環エノールトリフレートが塩基性水溶液条件下で不安定なためと考えられた。そこで、エノールトリフレートより化学的に安定とされるエノールリン酸エステルの B-アルキル鈴木カップリング反応を検討することとした。ラクトン由来のエノールリン酸エステルを有機合成に初めて利用した例として、Kane らは zoapatanol の合成研究において 7 員環エーテルへの変換を報告している(式 4)³⁸⁾。最近では、Nicolaou らにより報告された Stille 反応がプレベトキシン A 全合成の鍵反応として用いられている(式 5)³⁹⁾。また、我々の研究とほぼ同時期に、アリールホウ素化合物との鈴木カップリング反応が報告された⁴⁰⁾。

まず、エキソオレフィン **89** から得られるアルキルボラン **96** と 6 員環エノールリン酸エステル **97a** の反応を標準的な条件 [K_3PO_4 水溶液, $Pd(PPh_3)_4$, DMF] で行ったところ、50% 程度の収率でカップリング生成物 **98a** が得られた (式 6, 表 4)。この低収率の原因として、リン酸エステルの加水分解が競争的に起こっていることが考えられたので、塩基性がより弱い $NaHCO_3$ を用いたところ収率の向上が見られた。さらに、2 当量の **97a** を

Table 4 Suzuki coupling of alkylborane **96** with lactone-derived enol phosphates **97** (eq 6)^a.

Entry	Phosphate ^b	Product	%Yield
1 ^c			72
2 ^d			84
3			98
4			87
5			97
6			94
7			96
8			98

^a *exo*-Olefin **89** was hydroborated with 9-BBN (2.6 equiv, THF, r.t. → 60 °C) and then treated *in situ* with aqueous 1M $NaHCO_3$ (3 equiv), $Pd(PPh_3)_4$ (0.1 equiv), and cyclic ketene acetal phosphate **97** (2 equiv) in DMF at 50 °C for 20 h. ^b Cyclic ketene acetal phosphates were prepared from the corresponding lactones (KHMDS, THF-HMPA, $(PhO)_2P(O)Cl$, -78 °C). ^c The use of 1 equiv of **97a**. ^d The use of 1.4 equiv of **97a**.

用いることでほぼ定量的に **97a** を得ることができた (entry 3)。

エノールリン酸エステルを用いるカップリング反応の最大の特徴は、6 員環だけでなく、7–9 の中員環エノールリン酸エステルのカップリング反応にも適用可能な点であり、いずれの場合にも高収率でカップリング生成物を与えた (表 4, entries 5–8)。前述のように 7 員環エノールトリフラートは塩基性反応条件下で不安定であり、塩基として $NaHCO_3$ を用いた場合にも低収率でしかカップリング生成物を与えないこと、また 8 員環トリフラートはその調製自体が困難であることから⁴¹⁾、本カップリング反応におけるリン酸エステルの重要性は明らかである。

5. 天然物合成への応用

以上のようにラクトン由来エノールリン酸エステルの *B*-アルキル鈴木反応は、各種サイズの中員環エーテルの連結法として一般性の高い合成方法論であることがわかった。そこで次に、シガトキシンなどの実際のポリエーテル系天然物合成への応用について検討した。

5.1 シガトキシン ABCD 環部の合成¹⁰¹⁾

CTX 3 C⁴²⁾ および 51-hydroxyCTX 3 C⁴³⁾ は、渦鞭毛藻 *Gambierdiscus toxicus* および毒ウツボの内臓からそれぞれ単離・構造決定された CTX 同族体であり、後者の毒性は CTX を上回る。前述の *B*-アルキル鈴木反応を利用してこれら CTX 同族体の ABCD 環部 **104** の合成を行った (スキーム 14)。

化合物 **98c** の立体選択的ヒドロホウ素化により得られるアルコールを Swern 酸化してケトン **99** とした後、エノールシリルエーテルの $Pd(OAc)_2$ 酸化⁴⁴⁾ により D 環の二重結合を導入しエノン **100** へと導いた。次いで 3 工程でメチルアセタール **101** とし、 Et_3SiH 還元により BCD 環部に相当する三環性化合物 **102** を合成した。さらに保護基の変換を含む 5 工程でビスオレフィン **103** へと変換後、Grubbs 触媒を用いる閉環メタセシス反応^{7 m, 32)} により A 環部 7 員環エーテルの構築を行い、ABCD 環部 **104** の合成を達成した⁴⁵⁾。

5.2 シガトキシン HIJK 環モデルの合成¹⁰¹⁾

これまで述べた *B*-アルキル鈴木反応では、すべてアルキルボランとして 6 員環化合物のみを用いてきた。本反応において中員環アルキルボランを反応基質として利用することができれば、より一般的なポリエーテル骨格合成法として応用範囲が広がる。そこで、シガトキシン HIJK 環部モデル **112** の合成を取り上げ、検討を行った (スキーム 15)。

7 員環エキソオレフィン **106** のヒドロホウ素化は立体選択的に進行し、8 員環エノールリン酸エステル **105** と

Scheme 14 Synthesis of the ABCD ring system of CTX 3 C.

Scheme 15 Synthesis of the HIJK ring model of CTX.

の *B*-アルキル鈴木反応 [NaHCO_3 水溶液, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF, 50°C] により収率 86% でカップリング生成物 107 を単一生成物として与えた。次いで、立体選択的ヒドロホウ素化により得られるアルコールを酸化してケトン 108 へと導いた。C 39 メチル基の立体選択的導入はエノン 109 に対する Me_2CuLi の 1,4-付加反応により達成した。さらにメチルアセタール 111 へと変換後、 Et_3SiH 還元により HIJK 環部モデル化合物 112 の合成を完成した。

5.3 シガトキシン GHIJKLM 環部の合成⁴⁶⁾

これまでの研究から、*B*-アルキル鈴木反応を活用した方法論が収束的ポリエーテル骨格合成法として優れた

ものであることがわかった。これらの結果を踏まえ、より複雑な系への応用を目的として七環性 GHIJKLM 環部 113 の合成を計画した(スキーム 16)。

G 環部に対応するエキソオレフィン 116 はメチル α -D-マンノシドを出発原料とし、 SmI_2 による還元的 7 員環エーテル構築法⁴⁷⁾ を鍵反応として合成した。一方、I 環に相当するエノールリン酸エステル 117 はシトロネロールから 11 工程で合成した。116 と 117 のヒドロホウ素化-鈴木反応は収率良く進行し、目的のカップリング生成物 118 を 85% の収率で与えた(スキーム 17)。続くアルコール 119 への変換は、ジメチルジジオキシランによる立体選択的エポキシ化と続く $\text{Et}_3\text{SiH} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{THF}$ 還元により行った。さらに 7 工程で誘導したスルホン 120 を Me_3Al 処理することにより、核間メチル基を導入して 121 とし^{9a)}、保護基の変換を経て GHI 環 114 へと導いた。

エキソオレフィン 114 をヒドロホウ素化後 KLM 環部に相当するエノールリン酸エステル 115a との鈴木反応

Scheme 16 Retrosynthetic analysis of the GHIJKLM ring system.

Scheme 17 Synthesis of the GHI ring system 114.

Scheme 18 Synthesis of the GHIJKLM ring fragment of CTX.

を行ったが、目的とするカップリング生成物 122 はごく低収率でしか得られなかった。さらに種々条件検討を重ねた結果、予想に反してトリフラート体 115b が安定であり、これを用いて 0 °C で反応を行うと目的の 122 が収率 71% で得られることがわかった (スキーム 18)。さらに 122 をヒドロホウ素化して得られるアルコール 123 からチオアセタール 124 へと導き、ラジカル還元^{9a)}による J 環の構築を行い、GHIJKLM 環部 113 の合成に成功した。

5.4 ガンビエロール FGH 環部の合成⁴⁸⁾

ガンビエロールはシガテラ原因渦鞭毛藻 *G. toxicus* からマウス致死成分として単離・構造決定された微量ポリエテル化合物であり、マウスに対して CTX 類と酷似した毒性を示すことから、シガテラ原因毒の 1 つと考えられている (図 2)⁴⁹⁾。B-アルキル鈴木反応を利用したガンビエロール FGH 環部 134 の合成を行った⁵⁰⁾。本合成においては、テトラヒドロピラン環上のメチレンを挟んだ 1,3-ジアキシャルメチル基を有する F 環の構築にかなりの困難が予想された。また、これまでの B-アルキル鈴木反応では、過剰量のエノールリン酸エステルが必要であるため必ずしも有効な条件とは言い難い。そこで、125 から得られるアルキルボラン 126 とエノールリン酸エステル 97d のカップリング反応において、パラ

Table 5 B-Alkyl Suzuki coupling of 126 with 97d (eq. 7)^a.

Entry	Catalyst	Conditions	%Yield
1	Pd(PPh ₃) ₄	DMF, 50 °C, 20 h	87
2	PdCl ₂ (dppf)	DMF, 50 °C, 20 h	93
3	PdCl ₂ (dppf)	DMF, rt, 24 h	97
4	PdCl ₂ (PCy ₃) ₂	DMF, 50 °C, 20 h	50
5 ^b	Pd(OAc) ₂ /	dioxane, rt, 24 h	58

^aReactions were carried out using 10 mol% of Pd catalyst, 3 equiv of base, and 1.2 equiv of 97d; reaction times have not been minimized. ^b20 mol% of ligand was used.

Scheme 19 Synthesis of the FGH ring system of gambierol.

ジウム触媒の再検討を行った。その結果、PdCl₂(dppf)が最も触媒活性が高く、1.2 当量のリン酸エステルを用いるだけで室温で反応が進行し、カップリング生成物 127 がほぼ定量的に得られることがわかった(式 7, 表 5)。

化合物 127 よりケトン 128 を経て誘導したメチルアセタール 129 に対して C 23 位核間メチル基の導入⁵¹⁾を試みたが、目的のメチル化体 130 を得ることはできなかった(スキーム 19)。これに対して、スルホン 131 の Me₃Al によるメチル化は高収率で 130 を与えた^{9a)}。C 21 位 4 級炭素の構築は、エキソオレフィン 132 の OsO₄ 酸化により立体選択的に得られるジオール 133 をモノシル化後 LiAlH₄ 還元することにより達成し、FGH 環部 134 の立体選択的合成を完成した。

6. 環状エノールリン酸エステルのカルボニル化反応^{10m)}

これまで述べた環状エノールリン酸エステルの B-アルキル鈴木反応あるいは Nicolaou らによる Stille 反応^{39a)}の結果から、エノールリン酸エステルの Pd(0)に

Table 6 Pd(0)-catalyzed carbonylation of lactone-derived enol phosphates^a.

Entry	Phosphate ^b	Method ^c	Ester	%Yield
1		A		77
2		B		84
3		A		82
4		B		76
5		A		85
6		B		84
7		A		81
8 ^d		A		75

^aReactions were carried out in the presence of palladium catalyst, Et₃N, and MeOH in DMF under CO balloon at 50 °C. ^bPrepared from the corresponding lactones [KHMDS, (PhO)₂P(O)Cl, THF-HMPA, -78 °C]. ^cMethod A: Pd(PPh₃)₄; Method B: PdCl₂(dppf). ^dApproximately 4:1 mixture of epoxides, whose stereochemistry was not determined.

対する酸化付加は効果的に起こっていることがわかる。従って、CO の挿入反応も容易に進行するはずである。実際、7-9 員環のエノールリン酸エステルの Pd(0) 触媒によるカルボニル化反応は、いずれの場合も収率良く α , β -不飽和エステルを与えた(表 6)。このカルボニル化反応を利用することにより、ラクトンから官能基化された中員環エーテルへの変換が可能となる。例えば、化合物 136a からエノールエーテル 137 へと変換後、立体選択的ヒドロホウ素化によりアルコール 138 を得ることができた(スキーム 20)。現在、本反応を用いて CTX の F 環部構築について検討中である。

Reagents and conditions: (a) DIBALH, CH₂Cl₂, -78 °C; (b) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, r.t., 71% (2 steps); (c) Thexylborane, THF, -20 → 0 °C; then H₂O₂, NaOH, r.t., 69%.

Scheme 20 Conversion to functionalized 7-membered ether 138.

おわりに

以上、我々の研究室でここ数年来行ってきた中員環エーテル構築法とエーテル環連結法について紹介した。まだ、シガトキシンを含めた巨大ポリエーテル系天然物合成に向けて解決すべき問題点は多いものの、筆者らが開発した合成方法論は、CTX の 10 環性モデル化合物や GHIJKLM 環部合成の例にも示されるように、かなり複雑な系にも適用可能であり、今後の発展が期待できる。

本稿で紹介した研究は東京大学大学院理学系研究科化学専攻で行われたものであり、終始暖かいご支援とご指導をいただきました橘和夫教授に深く感謝いたします。また、本研究を強力に推進してくれた高倉宏之博士、不破春彦修士、野口哲司修士、石川誠、野口勝彦、本多集悟の諸氏に感謝します。なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金により援助を受けたものであり、ここに記して感謝の意を表します。

(2000 年 8 月 31 日受理)

文 献

- (a) Y. -Y. Lin, M. Risk, S. M. Ray, D. Van Engen, J. Clardy, J. Golik, J. C. James, K. Nakanishi, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 6773 (1981); (b) Y. Shimizu, Y. H. -N. Chou, G. Van Duyne, J. C. Clardy, *ibid.*, 108, 514 (1986); (c) M. S. Lee, D. J. Repeta, K. Nakanishi, M. G. Zagorski, *ibid.*, 108, 7855 (1986)
- (a) M. Murata, A. -M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 112, 4380 (1990); (b) M. Satake, A. Morohashi, H. Oguri, T. Oishi, M. Hiram, N. Harada, Y. Yasumoto, *ibid.*, 119, 11325 (1997)
- (a) M. Murata, H. Naoki, S. Matsunaga, M. Satake, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 7098 (1994); (b) T. Nonomura, M. Sasaki, N. Matsumori, M. Murata, K. Tachibana, T. Yasumoto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 35, 1675 (1996) and

- references cited therein; (c) W. Zheng, J. A. DeMattei, J. -P. Wu, J. J. -W. Duan, L. R. Cook, H. Oinuma, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 7946 (1998)
- 4) 海産ポリエーテル毒に関する総説: (a) T. Yasumoto, M. Murata, *Chem. Rev.*, **93**, 1897 (1993); (b) P. J. Scheuer, *Tetrahedron*, **50**, 3 (1994); (c) 村田道雄, 化学と生物, **34**, 311 (1996); (d) M. Murata, T. Yasumoto, *Nat. Prod. Rep.*, **2000**, 293
 - 5) (a) J. -N. Bidard, H. P. M. Vijverberg, C. Frelin, E. Chungue, A. -M. Legrand, R. Bagnis, M. Lazdanski, *J. Biol. Chem.*, **259**, 8353 (1984); (b) A. Lombet, J. N. Bidard, M. Lazdanski, *FEBS Lett.*, **219**, 355 (1987)
 - 6) Brevetoxin B の全合成: (a) K. C. Nicolaou, F. P. J. T. Rutjes, E. A. Theodorakis, J. Tiebes, M. Sato, E. Untersteller, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10252 (1995) and references cited therein; Brevetoxin A の全合成: (b) K. C. Nicolaou, J. L. Gunzner, G. -q. Shi, K. A. Agrios, P. Gärtner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.*, **2**, 646 (1999) and references cited therein; Hemibrevetoxin B の全合成: (c) K. C. Nicolaou, K. R. Reddy, G. Skokotas, F. Sato, X. -Y. Xiao, C. -K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 3558 (1993); (d) I. Kadota, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **63**, 6597 (1998); (e) M. Morimoto, H. Matsukura, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6365 (1996); (f) Y. Mori, K. Yaegashi, H. Furukawa, *J. Org. Chem.*, **63**, 6200 (1998)
 - 7) Ciguatoin の合成研究: (a) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron*, **52**, 12091 (1996); (b) T. Oishi, M. Shoji, K. Maeda, N. Kumahara, M. Hiram, *Synlett*, **1996**, 1165; (c) E. Alvarez, M. Delgado, M. T. Díaz, L. Hanxing, R. Pérez, J. D. Martín, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2865 (1996); (d) M. Isobe, S. Hosokawa, K. Kira, *Chem. Lett.*, **1996**, 473; (e) H. Atsuta, K. Fujiwara, A. Murai, *Synlett*, **1997**, 307; (f) T. Oishi, K. Maeda, M. Hiram, *Chem. Commun.*, **1997**, 1289; (g) H. Oguri, S. Hishiyama, O. Sato, T. Oishi, M. Hiram, M. Murata, T. Yasumoto, N. Harada, *Tetrahedron*, **53**, 3057 (1997); (h) T. Oishi, M. Shoji, N. Kumahara, M. Hiram, *Chem. Lett.*, **1997**, 845; (i) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8053 (1997); (j) E. Ami, H. Kishimoto, H. Ohru, H. Meguro, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **61**, 2019 (1997); (k) T. Oka, A. Murai, *Tetrahedron*, **54**, 1 (1998); (l) T. Oka, K. Fujiwara, A. Murai, *ibid.*, **54**, 21 (1998); (m) T. Oishi, Y. Nagumo, M. Hiram, *Chem. Commun.*, **1998**, 1359; (n) M. Isobe, R. Nishizawa, S. Hosokawa, T. Nishikawa, *ibid.*, **1998**, 2665; (o) S. Hosokawa, M. Isobe, *J. Org. Chem.*, **64**, 37 (1999); (p) R. Saeeng, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 1911 (1999); (q) H. Oguri, S. Sasaki, T. Oishi, M. Hiram, *ibid.*, **40**, 5405 (1999); (r) K. Maeda, T. Oishi, H. Oguri, M. Hiram, *Chem. Commun.*, **1999**, 1063; (s) T. Oishi, Y. Nagumo, J. -Y. L. Brazidec, H. Uehara, M. Hiram, *ibid.*, **1999**, 2035; (t) M. A. Leeuwenburgh, C. Kulker, H. S. Overkleeft, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, *Synlett*, **1999**, 1945; (u) T. -Z. Liu, M. Isobe, *ibid.*, **2000**, 266; (v) T. -Z. Liu, B. Kirschbaum, M. Isobe, *ibid.*, **2000**, 587; (w) K. Fujiwara, H. Tanaka, A. Murai, *Chem. Lett.*, **2000**, 610; (x) T. -Z. Liu, M. Isobe, *Tetrahedron*, **56**, 5391 (2000); (y) K. Kira, M. Isobe, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5951 (2000) and references cited therein.
 - 8) ポリエーテル合成の総説: (a) E. Alvarez, M. -L. Candenas, R. Pérez, J. L. Ravelo, J. D. Martín, *Chem. Rev.*, **95**, 1953 (1995); (b) Y. Mori, *Chem. Eur. J.*, **3**, 849 (1997)
 - 9) (a) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, C. -K. Hwang, M. E. Duggan, C. A. Veale, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5321 (1989); (b) K. C. Nicolaou, M. H. D. Postema, C. F. Claiborne, *ibid.*, **118**, 1565 (1996); (c) T. Oishi, Y. Nagumo, M. Hiram, *Synlett*, **1997**, 980; (d) T. Oishi, Y. Nagumo, M. Hiram, *Chem. Commun.*, **1998**, 1041
 - 10) (a) M. Sasaki, A. Hasegawa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 8489 (1993); (b) M. Sasaki, M. Inoue, K. Tachibana, *J. Org. Chem.*, **59**, 715 (1994); (c) M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1611 (1997); (d) *idem*, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 965 (1998); (e) M. Sasaki, M. Inoue, T. Noguchi, A. Takeichi, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2783 (1998); (f) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Inoue, K. Tachibana, *ibid.*, **39**, 9027 (1998); (g) M. Sasaki, T. Noguchi, K. Tachibana, *ibid.*, **40**, 1337 (1999); (h) M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron*, **55**, 10949 (1999); (i) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Ishikawa, K. Tachibana, *Org. Lett.*, **1**, 1075 (1999); (j) M. Sasaki, M. Inoue, K. Takamatsu, K. Tachibana, *J. Org. Chem.*, **64**, 9399 (1999); (k) M. Inoue, M. Sasaki, K. Tachibana, *ibid.*, **64**, 9416 (1999); (l) M. Sasaki, K. Noguchi, H. Fuwa, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1425 (2000); (m) M. Sasaki, S. Honda, T. Noguchi, H. Takakura, K. Tachibana, *Synlett*, **2000**, 838
 - 11) (a) S. Pauillac, M. Sasaki, M. Inoue, J. Naar, P. Branaa, M. Chinain, K. Tachibana, A. -M. Legrand, *Toxicon*, **38**, 669 (2000); (b) H. Oguri, S. Tanaka, S. Hishiyama, T. Oishi, M. Hiram, T. Tumura, Y. Tomioka, M. Mizugaki, *Synthesis*, **1999**, 1431
 - 12) D. R. Hicks, B. Fraser-Reid, *Can. J. Chem.*, **53**, 2017 (1975)
 - 13) 総説: J. O. Horberg, *Tetrahedron*, **54**, 12631 (1998)
 - 14) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P.K. Somers, C. -K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5335 (1989)
 - 15) 9 員環エーテルの合成: (a) L. E. Overman, T. A. Blumenkopf, A. Castaneda, A. S. Thompson, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3516 (1986); (b) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, W. W. Ogilvie, *ibid.*, **112**, 4988 (1990); (c) K. C. Nicolaou, D. G. McGarry, P. K. Somers, B. H. Kim, W. W. Ogilvie, G. Yiannikouros, C. V. C. Prasad, C. A. Veal, R. R. Hark, *ibid.*, **112**, 6263 (1990); (d) M. Isobe, C. Yenjai, S. Tanaka, *Synlett*, **1994**, 916; (e) A. Brandes, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, **51**, 145 (1995); (f) K. Fujiwara, M. Tsunashima, D. Awakura, A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8263 (1995)
 - 16) (a) J. Inanaga, Y. Yokoyama, Y. Honda, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6371 (1991); (b) G. Molander, C. R. Harris, *Chem. Rev.*, **96**, 307 (1996); (c) I. Shiina, K. Uoto, N. Mori, T. Kosugi, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1995**, 181; (d) T. Mukaiyama, I. Shiina, H. Iwadare, M. Saitoh, T. Nishimura, N. Ohkawa, H. Sakoh, K. Nishimura, Y. Tani, M. Hasegawa, K. Yamada, K. Saitoh, *Chem. Eur. J.*, **5**, 121 (1999)
 - 17) (a) G. Chang, W. C. Guida, W. C. Still, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 4379 (1989); (b) N. L. Allinger, *ibid.*, **99**, 8127 (1977); (c) F. Mohamadi, N. G. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lip-ton, C. Cauhield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, **11**, 440 (1990)
 - 18) E. Alvarez, M. T. Díaz, L. Hanxing, J. D. Martín, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 1437 (1995)
 - 19) (a) J. -i. Yamada, T. Asano, I. Kadota, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **55**, 6066 (1990); (b) Y. Yamamoto, J. Yamada, I. Kadota, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 7069 (1991); (c) V. Gevorgyan, I. Kadota, Y. Yamamoto, *ibid.*, **34**, 1313 (1993); (d) I. Kadota, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1638; (e) I. Kadota, Y. Yamamoto, *Main Group Met. Chem.*, **17**, 269 (1994)
 - 20) I. Kadota, K. Miura, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1953 and references cited therein.
 - 21) I. Kadota, M. Miura, Y. Yamamoto, *Synlett*, **1994**, 1953
 - 22) H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 938 (1994)
 - 23) I. Kadota, V. Gevorgyan, J. Yamada, Y. Yamamoto, *Synlett*, **1991**, 823
 - 24) E. Vis, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **46**, 378 (1954)
 - 25) (a) S. Fukuzawa, T. Tsushimoto, T. Hotaka, T. Hiyama, *Synlett*, **1995**, 1077; (b) Y. Ishihara, Y. Karumi, M. Kubota, H. Yamamoto, *ibid.*, **1996**, 839
 - 26) K. Nozaki, K. Oshima, K. Utimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **63**, 2578 (1990)
 - 27) K. Konoki, M. Sasaki, M. Inoue, K. Tachibana, unpublished data.

- 28) (a) E. Lee, C. M. Park, J. S. Yun, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8017 (1995); (b) P. A. Evans, J. D. Roseman, *J. Org. Chem.*, **61**, 2252 (1996); (c) P. A. Evans, J. D. Roseman, L. T. Garber, *ibid.*, **61**, 4840 (1996); (d) Y. Yuasa, W. Sato, S. Shibuya, *Synth. Commun.*, **27**, 573 (1997); (e) E. Lee, J. -w. Jeong, Y. Yu, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7765 (1997); (f) P. A. Evans, T. Manangan, *ibid.*, **38**, 8165 (1997)
- 29) K. Maruoka, T. Miyazaki, M. Ando, Y. Matsumura, S. Sakane, K. Hattori, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 2831 (1983)
- 30) K. Ishihara, A. Mori, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **46**, 4595 (1990)
- 31) J. Inanaga, Y. Baba, T. Hanamoto, *Chem. Lett.*, **1993**, 241
- 32) 総説: R. H. Grubbs, S. Chang, *Tetrahedron*, **54**, 4413 (1998)
- 33) (a) A. Suzuki, "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions" eds. by F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, New York, 1998, p 49; (b) N. Miyaure, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **95**, 2457 (1995); (c) A. Suzuki, *J. Organometallic Chem.*, **576**, 147 (1999)
- 34) N. Miyaure, T. Ishiyama, H. Sasaki, M. Ishikawa, M. Satoh, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 314 (1989)
- 35) (a) C. R. Johnson, M. P. Braun, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 11014 (1993); (b) M. Ohba, N. Kawase, T. Fujii, *ibid.*, **118**, 8250 (1996); (c) Y. Narukawa, K. Nishi, H. Onoue, *Tetrahedron*, **53**, 539 (1997); (d) B. M. Trost, C. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6818 (1998); (e) A. Balog, C. Harris, K. Savin, K.-G. Zhang, T. -C. Chou, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2675 (1998); (f) J. A. Marshall, B. A. Johns, *J. Org. Chem.*, **63**, 7885 (1998); (g) A. Fürstner, I. Konetzki, *ibid.*, **63**, 3072 (1998); (h) D. Meng, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **38**, 1485 (1999); (i) D. Meng, Q. Tan, S. J. Danishefsky, *ibid.*, **38**, 3197 (1999); (j) D. Trauner, J. B. Schwarz, S. J. Danishefsky, *ibid.*, **38**, 3542 (1999); (k) B. Zhu, J. S. Panek, *Org. Lett.*, **2**, 2575 (2000); (l) N.C. Kallan, R. L. Halcomb, *ibid.*, **2**, 2687 (2000); (m) S. R. Chelmer, S. J. Danishefsky, *ibid.*, **2**, 2695 (2000)
- 36) E. Alvarez, R. Pérez, M. Rico, R. M. Rodriguez, J. D. Martín, *J. Org. Chem.*, **61**, 3003 (1996)
- 37) B. A. Johns, Y. T. Pan, A. D. Elbein, C. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 4856 (1997)
- 38) V. V. Kane, D. L. Doyle, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3027 (1981)
- 39) (a) K. C. Nicolaou, G. -q. Shi, J. L. Gunzner, P. Gärtner, Z. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5467 (1997); (b) K. C. Nicolaou, P. A. Wallace, S. Shi, M. A. Ouellette, M. E. Bunnage, J. L. Gunzner, K. A. Agrios, G. -q. Shi, P. Gärtner, Z. Yang, *Chem. Eur. J.*, **5**, 618 (1999)
- 40) (a) M. A. Huffman, N. Yasuda, *Synlett*, **1999**, 471; (b) Y. Nan, Z. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3321 (1999)
- 41) (a) K. Tsushima, K. Araki, A. Murai, *Chem. Lett.*, **1989**, 1313; (b) K. Tsushima, A. Murai, *ibid.*, **1990**, 761; (c) C. Barber, K. Jarowicki, P. Kocienski, *Synlett*, **1991**, 197
- 42) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1975 (1993)
- 43) M. Satake, M. Fukui, A. -M. Legrand, P. Cruchet, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1197 (1998)
- 44) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **43**, 1011 (1978)
- 45) M. Sasaki, M. Ishikawa, H. Fuwa, K. Tachibana, manuscript in preparation.
- 46) H. Takakura, K. Noguchi, M. Sasaki, K. Tachibana, *Angew. Chem., Int. Ed.*, in press.
- 47) (a) N. Hori, H. Matsukura, G. Matsuo, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2811 (1999); (b) N. Hori, H. Matsukura, T. Nakata, *Org. Lett.*, **1**, 1099 (1999); (c) G. Matsuo, N. Hori, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8859 (1999)
- 48) H. Fuwa, M. Sasaki, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8371 (2000)
- 49) (a) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 361 (1993); (b) A. Morohashi, M. Satake, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 97 (1998).
- 50) Gambierol の合成研究: (a) I. Kadota, C. -H. Park, M. Ohtaka, N. Oguro, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6365 (1998); (b) I. Kadota, C. Kadowaki, N. Yoshida, Y. Yamamoto, *ibid.*, **39**, 6369 (1998); (c) I. Kadota, A. Ohno, Y. Matsukawa, Y. Yamamoto, *ibid.*, **39**, 6373 (1998); (d) C. Kadowaki, P. W. H. Chan, I. Kadota, Y. Yamamoto, *ibid.*, **41**, 5769 (2000)
- 51) K. Tomooka, K. Matsuzawa, K. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6339 (1987)

PROFILE

佐々木誠 東京大学大学院理学系研究科化学専攻講師 理学博士
〔経歴〕 1989 年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了, 1989 ~ 90 年通商産業省工業技術院化学技術研究所 (現, 物質工学工業技術研究所) 研究員, 1990 年東京大学理学部化学科助手, 1993 年東京大学大学院理学系研究科化学専攻助手, 1999 年東京大学大学院理学系研究科化学専攻講師。〔専門〕天然物合成化学

井上 将行 東北大学大学院理学系研究科化学専攻助手 博士 (理学)
〔経歴〕 1993 年東京大学理学部卒, 1998 年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了, 1995 ~ 98 年日本学術振興会特別研究員, 1998 ~ 2000 年米国 Sloan-Kettering Institute for Cancer Research 博士研究員 (S. J. Danishefsky 教授), 〔専門〕有機合成化学, 生物有機化学。〔連絡先〕

〒113-8671 東京都文京区千代田 1-1-1 東京大学理学部化学系
〒113-8671 東京都文京区千代田 1-1-1 東京大学理学部化学系
e-mail : [redacted]
[redacted]