海洋産ポリ環状エーテル，シガトキシン類の合成研究

高村 浩由

Synthetic Studies of Marine Polycyclic Ether, Ciguatoxins

Hiroyoshi Takamura

More than 20,000 people suffer annually from ciguatera seafood poisoning in tropical and subtropical areas. The principal causative agents, ciguatoxin and its congeners CTX3C and 51-hydroxyCTX3C are extremely potent neurotoxins that bind to voltage-sensitive sodium channels. The extremely limited availability of these ciguatoxins has hampered the detailed biological studies and preparation of anti-ciguatoxin antibodies for detecting these toxins. Therefore the supply of these compounds by the chemical synthesis has been strongly demanded. Furthermore the unique structural features have attracted the attention of the synthetic chemists. This review has briefly focused on the synthetic studies of ciguatoxins in a convergent manner including a total synthesis.

シガトキシン類¹⁾は、熱帯・亜熱帯で頻発する海産物食中毒シガテラの原因毒であり、電位依存性 Na⁺チャネルに結合して神経毒性を発現する。しかし、微量成分である天然物を用いての発現機構解明やシガテラ予防のための抗体調整は事実上困難であり、化学合成による試料供給が唯一の解決策である。本化合物の合成研究はわが国において、磯部、井上・平間、佐々木・橘、藤原・村井らの研究グループにより精力的に行われており、2001年に平間らにより CTX3C (2) の世界初の全合成が達成された²⁾。本稿では、全合成も含めシガトキシン類の収束的な合成アプローチに焦点を当てる。

Fig. 1 Structures of ciguatoxins.

1. 分子内 Nicholas 反応を用いた HIJ 環部の合成

Nicholas 反応はプロパルギル位置置換反応として有用な反応である。磯部らは本反応をエーテル環構築へと応用し、HIJ 環部を合成している(スキーム 1)³⁾。即ち、アセチレン化合物 4 とエノールトリフレート 5 とを連結後、Co₂(CO)₈ を作用させることで、アセチレンコバルト錯体 6 を合成している。6 に対し BF₃·OEt₂ を作用させることで、分子内 Nicholas 反応を行い 8 員環エーテル I 環を構築し、環化体 7 を合成している。その後、マイケル付加反応により H 環を構築し、HIJ 環部 8 を合成している。なお、Nicholas 反応を用いた本手法は、

7, 9 員環エーテル構築にも適用可能であることが同グループにより報告されている⁴⁾。

Scheme 1 Synthesis of the HIJ ring segment 8.

2. ジチオアセタールモノスルホキシドとアルデヒドとのカップリング反応を用いた IJKLM 環部の合成

藤原・村井らの研究グループは、ジチオアセタールモノスルホキシドとアルデヒドとのカップリング反応を用いることで、IJKLM 環部を収束的に合成している(スキーム 2)⁵⁾。LDA 存在下、ジチオアセタールモノスルホキシド 9 とアルデヒド 10 とを連結後、加水分解を行い、 α, ϵ -ジヒドロキシケトン 11 を得た。11 に対し還元環化反応を行い、ヒドロキシケトン 12 へと誘導した後、再度同様の操作を用いることで、J 環を構築し、IJKLM 環部 13 を合成している。同グループは本手法を用いることで ABCDE 環部の合成にも成功している⁶⁾。

Scheme 2 Synthesis of the IJKLM ring segment 13.

3. 鈴木・宮浦クロスカップリングを用いた ABCDE 環部の合成

佐々木・橘らの研究グループは、鈴木・宮浦クロスカップリング反応が有用なエーテル環連結法であることを見出し⁷⁾、本手法を用い ABCDE 環部の合成に成功している(スキーム 3)⁸⁾。エキソオレフィン 14 から誘導したアルキルボランと、エノールホスフェート 15 とを反応させることによりカップリング体 16 を収率良く得た。16 に対し 4 段階の操作を行うことで不飽和ケトン 17 とした後、還元的環化反応により C 環を構築し、5 環性化合物 18 とした。その後、A, E 環のオレフィン部位を導入し、ABCDE 環部 19 を合成している。本手法は FGHIJKLM 環部の合成にも応用されており、その有用性が実証されている⁹⁾。

Scheme 3 Synthesis of the ABCDE ring segment 19.

4. アルコールとクロロスルフィドのカップリング反応を用いたシガトキシン類の第二世代全合成

2001 年に井上・平間らにより CTX 3 C (2) の最初の全合成が達成された²⁾。この全合成成功の鍵は、O,S-アセタールのラジカル環化反応による G 環構築と閉環メタセシス反応による 9 員環エーテル F 環の構築にある。しかしこの第一世代全合成には、改善すべき点が残されていた。そこで、同グループは合成ルートの短縮を目指し、穏やかな条件下で進行する O,S-アセタールの直接的合成法を開発し¹⁰⁾、本手法を用いることで効率的な第二世代全合成を達成した(スキーム 4)¹¹⁾。即ち、AgOTf と DTBMP 存在下、二大フラグメント ABCDE 環部 20 と HIJKLM 環部 21 とを反応させ、カップリング体 22 を得た。22 を β -アルコキシアクリレート 23 へと変換した後、ラジカル環化反応により G 環を立体選択的に構築し、環化体 24 を合成した。オレフィン部位を導入し 25 とした後、閉環メタセシス反応により F 環を構築し、第二世代全合成を達成した。この全合成により、最長工程数が以前の 60 ステップから 47 ステップへと短縮されただけでなく、51-hydroxyCTX 3 C (3) の初の全合成が達成された¹²⁾。

以上、本稿では、全合成も含めシガトキシン類の収束的な合成アプローチを紹介した。今後、さらに効率的なポリエーテル合成法が開発されるとともに、各種シガト

Scheme 4 Second-generation total synthesis of CTX 3 C.

キシン類縁体が化学合成され、生物学的研究が推進されることを期待したい。

文献

- (a) M. Murata, A.-M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4380 (1990); (b) M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1975 (1993); (c) M. Satake, M. Fukui, A.-M. Legrand, P. Cruchet, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1197 (1998)
- M. Hirama, T. Oishi, H. Uehara, M. Inoue, M. Maruyama, H. Oguri, M. Satake, *Science*, **294**, 1904 (2001)
- T. Baba, S. Takai, N. Sawada, M. Isobe, *Synlett*, **2004**, 603
- (a) T. Baba, G. Huang, M. Isobe, *Tetrahedron*, **59**, 6851 (2003); (b) S. Takai, N. Sawada, M. Isobe, *J. Org. Chem.*, **68**, 3225 (2003)
- D. Domon, K. Fujiwara, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8285 (2005)
- K. Fujiwara, A. Goto, D. Sato, Y. Ohtaniuchi, H. Tanaka, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7011 (2004)
- (a) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Inoue, K. Tachibana, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9027 (1998); (b) M. Sasaki, H. Fuwa, M. Ishikawa, K. Tachibana, *Org. Lett.*, **1**, 1075 (1999); (c) M. Sasaki, H. Fuwa, *Synlett*, **2004**, 1851
- H. Fuwa, S. Fujikawa, K. Tachibana, H. Takakura, M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4795 (2004)
- H. Takakura, M. Sasaki, S. Honda, K. Tachibana, *Org. Lett.*, **4**, 2771 (2002)
- (a) M. Inoue, G. X. Wang, J. Wang, M. Hirama, *Org. Lett.*, **4**, 3439 (2002); (b) M. Inoue, S. Yamashita, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2053 (2004)
- (a) M. Inoue, K. Miyazaki, H. Uehara, M. Maruyama, M. Hirama, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 12013 (2004); (b) M. Inoue, M. Hirama, *Acc. Chem. Rec.*, **37**, 961 (2004)
- 井上将之, 山下修治, 宮崎圭輔, 石原祐樹, 多々見篤, 平間正博, 第 47 回天然有機化合物討論会講演要旨集, 2005, p 19 (2006 年 1 月 7 日受理)

高村 浩由 名古屋大学大学院理学研究科・助手
博士(理学)〔所属研究室教授〕上村大輔
〔経歴〕2000 年東北大学理学部化学科卒業, 2005 年東北大学大学院理学研究科博士課程修了, その間 2003 年から 2005 年日本学術振興会特別研究員(DC 2), 2005 年日本学術振興会特別研究員(PD), 同年 11 月より現職。〔賞罰〕日本化学会第 83 春期年会学生講演賞(2002 年度), 東北大学青葉理学振興会賞(2004 年度), 東北大学総長賞(2004 年度), 第 47 回天然有機化合物討論会奨励賞(2005 年度)。〔専門〕有機合成化学, 天然物合成化学。
〔連絡先〕