プレローレアチンとローレンシンの全合成およびシガトキシンの中員環状エーテル部の合成

藤原 憲秀*

Synthesis of Prelaureatin, Laurencin, and the Medium-Ring Ether Parts of Ciguatoxins

Kenshu Fujiwara*

If a ring-closing olefin metathesis (RCM) reaction is employed for the synthesis of a naturally occurring medium-ring ether, stereoselective construction of the acyclic di-*sec*-alkyl ether part of the RCM precursors is a problem. Therefore, we have developed a process including C-glycosidation of a hexopyranose and ring-cleavage of the resulting C-glycoside as a solution for the problem. In fact, the combined use of the C-glycoside-cleavage process and RCM was very effective for the synthesis of the medium-ring ether parts of ciguatoxins, the principal causative toxins of ciguatera seafood poisoning, as well as for the total synthesis of prelaureatin and laurencin, which originated from *Laurencia* red alga.

Key words: medium-ring ethers, total synthesis, di-*sec*-alkyl ethers, ring-closing olefin metathesis

はじめに

中員環状エーテル構造は、海産アセトゲニン化合物と縮環状ポリエーテル化合物中にしばしば見られる(図1)。アセトゲニン系中員環状エーテルは紅藻から単離され、プレローレアチン¹⁾やローレンシン²⁾に代表されるように、臭素を含有する単環状あるいは二環性エーテル構造を持つ³⁾。これらには7員環および9員環の類縁化合物も存在し、合わせて含臭素中員環状エーテル類と呼ばれる。一方、縮環状ポリエーテル類は渦鞭毛藻を起源とし⁴⁾、シガトキシン^{5,6)}に代表されるように、ハシゴ状の縮環系中に6-9員環状エーテル構造を持つ。これら2系統の化合物中にみられる中員環状エーテル構造は、その環サイズ、置換様式、立体化学などの点で多様である。

本研究では、これら多様な中員環状エーテルの「共通の方法論による簡便合成」を目的に検討を進めた。その結果、糖誘導体を出発原料として閉環オレフィンメタセシスを中員環構築に利用する合成経路を見出し、それを利用してシガトキシン類の中員環部の合成⁷⁻⁹⁾と含臭素中員環状エーテル1と2の全合成^{10,11)}を達成できた。本稿ではその経緯を総合して紹介する。

本研究では、簡便で大量合成を可能にする観点で、中

Fig. 1 Prelaureatin, laurencin, and ciguatoxins.

員環状エーテルの合成経路を設計した。逆合成解析をスキーム1に示す。研究開始当時はGrubbsのメタセシス触媒¹²⁾が環状化合物の合成に利用され始めた時期であり、我々も中員環部の構築に閉環オレフィンメタセシス(RCM)を採用することにした。従って、含臭素中員環状エーテル3および縮環状エーテル4の前駆体は、それぞれジエン5と6と想定された。一方、容易な環化が予想された反面、前駆体ジエンに存在する鎖状2級エーテル部位の立体選択的合成が課題として浮上した。ここで、エーテル部の隣接炭素上に酸素あるいは臭素が存在することに注目すると、臭素は酸素と置換できるので、5と6はともに2位にアルコキシ基を持つジアルキルエーテル7に帰結できた。また、7中の R^3 と R^4 の位置

* 北海道大学大学院理学研究院

* Graduate School of Science, Hokkaido University

で逆合成的に環形成すると、6員環エーテル 8 を前駆体として 1,2-ジオールの酸化的開裂を利用して 7 を合成する経路を見出せた¹³⁾。これにより、困難が予想される鎖状での直接 C-O 結合形成を避けられると考えた。8 は C-グリコシドとみなせるので、出発原料としてピラノース型の 6 炭糖 9 を利用できると考えた。また、原料が入手容易な糖なので大量合成には好都合と考えられた。

Scheme 1 Retrosynthetic analysis of the medium-ring ether parts of bromoethers and polycyclic ethers.

一方、以上の経路では、 R^1 と R^2 置換基の導入の際の立体制御と、複数存在する酸素官能基を区別して保護することが課題となる。これらは、含臭素中員環状エーテル類と縮環状ポリエーテル類で状況が異なるため、それぞれに応じて解決を検討することにした。

1. シガトキシン類の中員環状エーテル部の合成⁷⁻⁹⁾

シガトキシン類は、珊瑚礁海域で発生する魚毒シガテラ¹⁴⁾の原因毒で、底生の渦鞭毛藻を起源として食物連鎖で魚類に伝播し食中毒を引き起こす¹⁵⁾。電位依存性ナトリウムチャネルに作用して強い神経毒性を示す一方で¹⁶⁾、天然産生量が極めて少ない(350 μg のシガトキシン CTX 1B の単離に毒ウツボ 4t を要している)⁴⁾。食中毒の予防・治療法の確立や神経生理学的研究にはシガトキシン類が必要なため、その化学合成による供給が求められている。しかし、シガトキシン類は分子サイズが大きく、複雑な縮環状ポリエーテル構造を有することから、その合成には様々な課題を克服する必要がある¹⁷⁻¹⁹⁾。そのひとつが、中員環状エーテルの構築である²⁰⁾。筆者のグループでは、個々の中員環状エーテルセグメントを最初に合成した後に、それらを収束的に連結して縮環系を構築する全合成戦略を立案した。難しい課題を先に解決してしまおう、という考え方である。一方で、セグメント合成に手間どると量的供給はおろか全合成にすらた

Scheme 2 Synthetic plan for the medium-ring ether parts of ciguatoxins.

どり着けないため、簡便で確実な中員環状エーテル合成経路の実現が課題になった。

合成計画の概要をスキーム 2 に示す。シガトキシン類に共通する I 環部 12、F 環部 13、D 環部 10 (CTX 1B の E 環部にも相当)、および CTX 3C の E 環部 11 は、先の逆合成解析のとおり、ジエン 14 の RCM を経て合成可能と考えた。14 は 16 の 1,2-ジオール開裂と 1,3-ジオール部の選択的保護により 15 を経由して誘導する。16 は、合成の共通中間体となるアルデヒド 17 への立体選択的アリル/ビニル化を経て合成し、17 はトリ-O-アセチル-D-グルカルより文献既知の方法²¹⁾で得られる 18 を経由して誘導可能と考えた。最初のシアノ化段階は立体選択性が良い例が報告されており、むしろ立体選択的アリル/ビニル化と位置選択的保護が問題になると予想していた。

共通中間体 17 の合成をスキーム 3 に示す。期待に反し、出発物 19 のシアノ化は文献の選択性を再現できなかった。種々検討したものの、塩化メチレン中トリメチルシリルシアニド (TMSCN) を四塩化スズ存在下低温で反応させる条件で、収率は定量的だが立体選択性が 6 割

Scheme 3 Synthesis of aldehyde 17.

で18を得るに留まった。後続の工程の収率が比較的良好なだけに、全体を効率化する上で、この段階の選択性向上は現在でも検討課題である。次に、酸性イオン交換樹脂を触媒に用いて18のアセチル基の除去とアセタール化を行い、二重結合が移動することなく21を得ることができた。ろ過のみで触媒の除去が可能であり、21の段階で再結晶で精製できるなど、操作を簡便化できた。続いて、オスミウム酸化と t -ブチルジメチルシリル(TBS)基による保護を経て、ジイソブチルアルミニウムヒドリド(DIBAH)でシアノ基を還元して、アルデヒド17を収率よく得ることができた。

17へのアリル/ビニル化の結果を表1に示す。この段階は基質制御により、比較的高いジアステレオ選択性が観測された。ビニル化では、グリニャール試薬よりビニルリチウムの方がジアステレオ選択性が高く、望む立体化学の23aを優先して与えた(Entry 1–2)。アリル化では、グリニャール試薬を用い溶媒にヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)を添加すると、ジアステレオ選択性は向上したが、原料回収があり、収率が中程度に留まった(Entry 3–4)。アリルピナコールボラン²²⁾を用いると収率と選択性が向上し、Roushのキラルアリルホウ酸エステル²³⁾を用いると93%の収率で23bを得ることができた(Entry 5–6)。メタリル化では、種々検討の末、ジクロロジイソプロポキシシタン存在下トリブチルメタリルスズを用いると高ジアステレオ選択的に23cが生成することがわかった(Entry 7–9)^{24,25)}。Brownのキラルメタリルボラン²⁶⁾は、ほぼ完璧な選択性を示したが、収率が若干低下した(Entry 10)。以上、必要なすべての置換基を望む立体選択性で導入することに成功した。

次に、環開裂と選択的保護を経て鎖状2級エーテルを構築した(スキーム4)。23a–cのそれぞれのTBS基を除去し、過ヨウ素酸ナトリウムで酸化開裂後、直ちに水素化ヨウ素ナトリウムで還元しトリオール26a–cを良好な収率で得た。続いて1,3-ジオール部の選択的な保護を検討し、フェニルホウ酸が有効であることがわかった²⁷⁾。当初、ベンゼン中で還流し脱水していたが、その後トリオールと等量のフェニルホウ酸をベンゼンに溶か

Table 1 Stereoselectivity in the vinylation, allylation, methallylation of 17.

Entry	Reagent	Conditions	Yield
1 ^a	MgBr	THF, -78 °C 0.5 h	23a: 50% 24a: 28%
2 ^b	Li	THF, -78 °C 1 h	23a: 79% 24a: 7%
3 ^a	MgBr	THF, -78 °C 1 h	23b: 49% 24b: 33%
4 ^a	MgBr	THF-HMPA (5:1) -78 °C, 2 h	23b: 56% 24b: 17%
5 ^b		CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 3.5 h then -20 °C, 0.3 h	23b: 79% 24b: 21%
6 ^c		CH ₂ Cl ₂ , -78 °C 24 h	23b: 93% 24b: trace
7 ^a	MgCl	THF-HMPA (5:1) -78 °C, 2 h	23c: 47% 24c: 24%
8 ^a	SnBu ₃	CH ₂ Cl ₂ , MS4A 23 °C, 48 h	23c: 53% 24c: 27%
9 ^d	SnBu ₃	CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 1 h	23c: 85% 24c: 11%
10 ^a		THF -78 °C, 0.5 h	23c: 76% 24c: trace

a) unpublished result. b) ref. 7. c) ref. 8. d) ref. 9.

Scheme 4 Synthesis of acyclic di-sec-alkyl ether 27.

Scheme 5 Synthesis of the D- and E-ring parts of CTX 1 B and CTX 3 C.

してエバポレートするだけで簡便かつ定量的に保護が可能なることもわかった。これにより、トリオール中の単独の1級水酸基の区別が可能になった。

シガトキシン類共通のD環部 32 と 34a (CTX 1 B のE環部にも相当), および CTX 3 C のE環部 34b の合成をスキーム 5 に示す。当初フェニルホウ酸エステル部の安定性に不安があったので, アルコール 27a と 27b を一旦アセチル基で保護し, ホウ酸エステル部をTBSと交換して 28a と 28b に誘導した。次に, 脱アセチル化・酸化・Wittig 反応を経てジエン 29a と 29b に導いた。続いてRCMによる環化を検討した。第一世代 Grubbs 触媒 31²⁸⁾を用いた初期の検討では 29a の環化は困難だったので, 保護基を変換して 30 に誘導後, ジクロロエタン中加熱還流下 RCM を行うことで高収率で 32 を得ることができた。その後, 第二世代 Grubbs 触媒 33²⁹⁾を用いた検討で, 標準的な条件で 29a と 29b の環化が可能で, 良好な収率でそれぞれ 34a³⁰⁾と 34b を与えることがわかった。

F環 38b および I環 44 はスキーム 6 に示す経路で合成した。アルコール 27a と 27b を, クロロメタンスルホン酸エステル 35a と 35b に変換後³¹⁾, フェニルホウ酸エステル部をTBS保護に交換し, シアン化カリウムでシアノ化して 36a と 36b を得た。次に, 36b をF環

Scheme 6 Synthesis of the F- and I-ring parts of ciguatoxins.

38b に誘導した。シアノ基をDIBAHでアルデヒドに変換後, Wittig 反応でジエン 37b に変換した。31を用いてRCMを行うと高収率で 38b を得ることができた。同様の方法で, 36a から8員環の 38a (CTX 3 C のE環部の対掌体に相当) の合成にも成功している。続いて, 36a からI環 44 を合成した。36a をDIBAHでアルデヒドに変換後, メチル基を付加して 39 を得た。生じた水酸基の Dess-Martin 酸化³²⁾と Tebbe 試薬³³⁾によるメチレン化で 40 に誘導した。次に, TBS 保護を除去し1級水酸基のみを *t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基で保護し, 41 を得た。第二世代 Grubbs 触媒 33 を用いた RCM は高収率で進行し 42 を与えた。続く水素添加は, 種々検討の末, 低温で Crabtree 触媒 43 を用いる高立体選択的条件を見出し³⁴⁾, 目的の 44 を合成することに成功した。

Scheme 7 Alternative route to 32 and 44.

次に、フェニルボロン酸エステル部を他の保護基に交換する時期を変更し、32と44の合成を短縮した(スキーム7)。アルコール27aと27cを直接、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム(TPAP)酸化³⁵⁾または Dess-Martin 酸化³²⁾に付し、直ちに Wittig 反応を行ったところ、フェニルボロン酸エステル部が反応条件に耐え、ジエン45aと45cを得ることができた。それぞれ保護基を交換し、30と47に誘導した。30は先に示した32の前駆体である。また、47を第二世代 Grubbs 触媒33²⁹⁾を用いる RCM で48に環化後、Crabtree 触媒43³⁴⁾で水素添加すると高収率で44を与えた。以上のように、フェニルボロン酸エステルが許容する反応条件を用いて、保護・脱保護の段階を減らすことができた。

以上、共通の方法論を用い、シガトキシン類のF環部38bを原料の19から18段階(総収率28%)で、I環部44を17段階(総収率14%)で、D環部(CTX1B)のE環部にも相当34aと32を、それぞれ18段階(総収率22%)と16段階(総収率10%)で、CTX3CのE環部34aを18段階(総収率22%)で合成できた。現在、CTX3Cの左右および中央部フラグメントの合成に成功しており^{8,9,19a)}、それは以上のセグメント供給経路に支えられたことによる。

2. 紅藻由来含臭素中員環状エーテル類の全合成^{10,11)}

含臭素中員環状エーテル類は紅藻ソゾ(*Laurencia*)属によって特異的に産生され³⁾、その中には魚類の摂食阻害活性や殺虫活性および癌抑制など、興味深い生物活性を示す化合物も知られている³⁶⁾。一方、同属同種のソゾでも、生育地域・群落によって含有する含臭素中員環

状エーテルの種類と量が異なることが報告され³⁷⁾、その天然供給の不安定性が懸念された。ここでも合成化学は、関連研究のための化合物供給を担うべき、と考えられた。我々は、含臭素8員環状エーテルのプレローレアチン1¹⁾とローレンシン2²⁾を標的に「共通の方法論による簡便合成」を検討した^{10,11)}。2の合成は多くの研究グループによって達成されている一方で、研究開始当時は、2の構造異性体に相当する1の合成例は皆無であり、「どちらも同様に簡便合成できないものか?(できるのではないか)」と考えたのが研究の発端である³⁸⁻⁴⁰⁾。

Scheme 8 Synthetic plan for prelaureatin 1 and laurencin 2.

合成計画の概要をスキーム8に示す。1と2に共通する8員環構造は、対応するジエン49と50のRCMで合成可能と考えた。49と50は共通の6員環エーテル51の環開裂と位置・立体選択的官能基変換を経て誘導する。51はその立体化学からD-ガラクトースペンタアセテート52から調製可能と考えた。この経路は、52の2位と5位の不斉中心を利用できる利点がある一方で、1位および6位または4位への立体選択的なアリル基導入が課題となる。

Scheme 9 Synthesis of common intermediate 51.

52 から共通合成中間体 51 への誘導をスキーム 9 に示す。まず, Gianis の方法⁴¹⁾で 52 にアシル基を立体選択的に導入して 53 を得た。続いて, アセチル基を除去し, 得られたテトラオールの 1 級水酸基をジメチルホルムアミド(DMF)中で選択的に TBDPS 化した後に, ワンポットで小過剰の 10-カンファスルホン酸(CSA)と 2,2-ジメトキシプロパンを作用させると, 良好な収率で 51 を得ることができた。

Scheme 10 Synthesis of acyclic ether 59 for prelaureatin 1.

続いて, プレローレアチン 1 の合成のため, アシル基の導入と 6 員環の開裂を行った(スキーム 10)。51 の 2 級水酸基をベンジル基で保護し, TBDPS 基を除去後, Swern 酸化⁴²⁾してアルデヒド 55 に誘導した。過塩素酸リチウムのエーテル溶液中アシルトリブチルスズを用いる Grieco の条件⁴³⁾でアシル基を導入すると, 56 を立体選択的に(dr = 16 : 1)79%の単離収率で得ることができた。水酸基をベンジル基で保護後, アセトニド部を加水分解してジオール 58 に導いた。過ヨウ素酸ナトリウムで 1,2-ジオールを開裂後, 直ちに水素化ホウ素ナトリウムで還元して 59 を得た。

次に, 59 の 2 つの水酸基の区別と, 必要な官能基の導入を行った(スキーム 11)。59 の 2 つの水酸基をメシル化し, 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)を用いてベンジル基を除去後⁴⁴⁾, 炭酸カリウム処理するとエポキシアルコール 60 を得ることができた。水酸基を TBS 基で保護した後, ジメチル銅リチウムでエポキシドを選択的に開裂して 61 に誘導した。メシルエステルをシアノ基で置換して 62 に導き, 水酸基をクロロメタンスルホン酸エステルに変換後³¹⁾, 臭化物イオンで置換して 63 を得ることができた。続いて, 8 員環構築と側鎖の変換を検討した。まず, シアノ基部分をジブプロモメチレン化して 64 を得た後に RCM を行った。第 2 世代 Grubbs 触媒 33²⁹⁾では, 65 が優先した(65:

Scheme 11 Synthesis of intermediate 66 for prelaureatin 1.

75% ; 66: 痕跡量)のに対し, 第一世代触媒 31²⁸⁾では目的の 66 を 56%の収率で優先して得ることができた(65: 6% ; 64: 13%回収)。使用する触媒によって環化生成物が変化したことは興味深い。一方, 直接 63 を第一世代触媒 31²⁸⁾で環化すると高収率で 67 を与えた³⁰⁾。同様にシアノ基をジブプロモメチレンに変換し, 良好な収率で 66 に導くことができた³⁰⁾。

Scheme 12 Completion of the total synthesis of prelaureatin 1.

エンイン部の構築をスキーム 12 に示す。上西法により 66 のジブプロモメチレンを Z-ブプロモメチレンに変換後⁴⁵⁾, TBS 基を除去して 68 に導いた。エチニルトリメチルシランとの菌頭カップリングは, 進行が遅いものの, 目的の 69 を 46%(原料回収考慮で 96%)の収率で得ることができた⁴⁶⁾。なお, 菌頭カップリングは TBS 基が存在すると, ほとんど進行しなかった。フッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)でトリメチルシリル(TMS)基を除去して, プレローレアチン 1 の全合成を完了した。

次に, 共通合成中間体 51 からローレンシン 2 を合成

Scheme 13 Synthesis of acyclic ether 74 for laurencin 2.

するため、側鎖の変換と環開裂を行った(スキーム13)。まず、51の水酸基を4-メトキシベンジル(PMB)基で保護し TBDPS 基を除去して 70 とした。次いで、1 級水酸基をトリフルオロメタンスルホン酸エステルに変換後、小槻の条件に従い、銅触媒存在下メチルグリニヤール試薬を作用させ 71 を得た⁴⁷⁾。アセトニド部の除去と 1,2-ジオール部の開裂を行い、73 に誘導した。塩化メチレン中 DDQ で PMB 基を除去後⁴⁸⁾、アセトンと *p*-トルエンスルホン酸を加え、ワンポットで 1,2-ジオール部をアセトニドで保護し 74 を得た。

Scheme 14 Completion of the total synthesis of laurencin 2.

8 員環構築および側鎖の導入をスキーム 14 に示す。まず、RCM による環化に向けてアリル基の導入を検討した。74 の酸化で得られるアルデヒド 75 は、 α 位が極めてエピマー化し易く取り扱いが難しいため、酸化後直ちにアリル化反応に用いる必要があった。そこで、Swern 酸化⁴²⁾後の反応液を直接アリルグリニヤール試薬溶液中に添加したところ、立体選択性はみられないものの(dr 1:1)、エピマー化を伴わず定量的に 50 を得ることに成功した。ジアステレオマー混合物のまま第二世代 Grubbs 触媒 33²⁹⁾で処理すると収率よく 76 に閉環した。これを酸化してケトン 77 に誘導後、水素化トリシアンミルホウ酸リチウム(LS-Selectride)で還元すると、高立体選択的に望む立体化学の 76- α を得ることができた。トリフェニルホスフィンと四臭化炭素を用いトルエン中 70 °C に加熱して臭素化後⁴⁹⁾、亜鉛トリフラートとエタンジチオールを用いてアセトニドを除去してジオール 78 を得た^{19c)}。78 の 1 級水酸基のみをトリフラート化し、メタノール中で K₂CO₃ で処理してエポキシド 79 に誘導した。続いて、エンイン部を Ganem の方法で導入した⁵⁰⁾。すなわち、スズ-リチウム交換により調製した *E*-1-リチオ-4-トリメチルシリル-1-ブテン-3-イン 80⁵¹⁾ とエポキシド 79 を、-30 °C で混合後、直ちに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を添加すると、エポキシドの開裂と同時にエンインの置換が進行した。この際、環上の臭素の脱離は認められなかった。なお、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体に換えてヨウ化銅またはシアン化銅を用いると、反応が複雑化した。次いで、TMS 基を除去すると、64%の収率でデアセチルローレンシン 81^{2,52)}が得られた。これをアセチル化してローレンシン 2 の全合成を完了した。

以上、プレローレアチン 1 とローレンシン 2 の合成を、出発物の D-ガラクトースペンタアセテート 52 から同様の方法論で、それぞれ 26 段階(総収率 7%:原料回収考慮)、および 23 段階(総収率 12%)で達成することができた。

おわりに

本研究では、含臭素中員環状エーテルと縮環状ポリエーテルに見られる中員環状エーテル部分の「共通の方法論による簡便合成」を目的に検討を進めた。実際の合成経路には閉環オレフィンメタセシスによる中員環構築を採用し、その前駆体の鎖状 2 級エーテル部分の構築には、糖から誘導した 6 員環状エーテルを環開裂する方法を適用した。この合成経路の確立のため、環開裂後に生じる 2 つの末端水酸基の区別とメタセシスに向けた官能基の立体選択的導入、あるいはメタセシス後の官能基の立体制御という課題を解決し、シガトキシン類の中員環

部の合成と含臭素中員環状エーテル 1 と 2 の全合成を比較的良好的な総収率で達成できた。

以上の合成は、未だそれぞれ最適化を要する段階・経路が残るものの、再現性よく目的化合物を供給できる。実際、シガトキシン CTX 3 C の E-環部 34b と I-環部 44 の合成法の確立は、CTX 3 C の全合成にむけた中間体供給に役立っている。また、プレローレアチン 1 自身やローレンシン 2 の前駆体 81 は、他の天然含臭素中員環状エーテルの合成中間体と見なせるので、その容易な供給が可能になった現在、これらを起点とした類縁体合成への展開にも道が開けた。本研究で合成した中員環状エーテルを用いた次のステップの合成研究もいずれ紹介したい。

謝 辞 本研究は、1998 年から現在にかけて、北海道大学大学院理学研究院・化学部門・有機化学第一研究室で行われました。研究の遂行には北海道大学教授・村井章夫先生(現・名誉教授)のご指導を賜りました。長崎大学助教授・石原淳先生には北大在任当時から研究について貴重なご意見を賜りました。また、北海道大学教授・鈴木孝紀先生と同助手・河合英敏先生には貴重なご支援を賜りました。諸先生方には、この場を借りて篤く御礼申し上げます。また、実際の合成研究を担当した三島啓史氏、田中秀輝氏、小山靖人氏、相馬慎一郎氏、土井江梨子氏、嶋脇健氏、瀧澤鮎美氏、大谷内裕子氏、竹村淳志氏、後藤研由氏、土門大將氏、吉本沙織氏には、たゆまぬ努力と創意工夫に感謝申し上げます。本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金にご援助頂きました。

(2007 年 1 月 29 日受理)

文 献

- (a) A. Fukuzawa, Y. Takasugi, A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5597 (1991); (b) A. Fukuzawa, Y. Takasugi, A. Murai, M. Nakamura, M. Tamura, *ibid.*, **33**, 2017 (1992)
- (a) T. Irie, M. Suzuki, T. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1091; (b) *idem*, *Tetrahedron*, **24**, 4193 (1968); (c) A. F. Cameron, K. K. Cheung, G. Ferguson, J. M. Robertson, *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 559; (d) *idem*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1965**, 638
- 総説: K. L. Erickson, "Marine Natural Products, Chemical and Biological Perspectives" Vol. 5, ed. by P. J. Scheuer, Academic Press, New York, 1983, p 131
- 総説: (a) Y. Shimizu, *Chem. Rev.*, **93**, 1685 (1993); (b) T. Yasumoto, M. Murata, *ibid.*, **93**, 1897 (1993); (c) P. J. Scheuer, *Tetrahedron*, **50**, 3 (1994); (d) T. Yasumoto, M. Murata, *Nat. Prod. Rep.*, **17**, 293 (2000); (e) T. Yasumoto, *Chem. Rev.*, **3**, 228 (2001); (f) M. Satake, "Topics in Heterocyclic Chemistry", Vol. 5, ed. by H. Kiyota, Springer, Berlin, 2006, p 21
- シガトキシン CTX 1 B: (a) M. Murata, A.-M. Legrand, Y. Ishibashi, M. Fukui, T. Yasumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8929 (1989); (b) *idem*, *ibid.*, **112**, 4380 (1990); (c) M. Murata, A.-M. Legrand, P. J. Scheuer, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 525 (1992)
- シガトキシン CTX 3 C: M. Satake, M. Murata, T. Yasumoto, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1975 (1993)
- K. Fujiwara, Y. Koyama, E. Doi, K. Shimawaki, Y. Ohtaniuchi, A. Takemura, S. Souma, A. Murai, *Synlett*, **2002**, 1496
- K. Fujiwara, A. Goto, D. Sato, Y. Ohtaniuchi, H. Tanaka, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7011 (2004)
- D. Domon, K. Fujiwara, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8285 (2005)
- K. Fujiwara, S. Souma, H. Mishima, A. Murai, *Synlett*, **2002**, 1493
- K. Fujiwara, S. Yoshimoto, A. Takizawa, S. Souma, H. Mishima, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 6819 (2005)
- "Handbook of Metathesis" ed. by R. H. Grubbs, Wiley-VCH, Weinheim, 2003
- 本研究開始時に、すでに Palenzuela によってジヒドロピラン環の開裂による鎖状 2 級エーテル合成と、その応用による 2 の形式全合成が報告されていた。彼は光学活性ジヒドロピラン環を立体選択的 Diels-Alder 反応で調製し、その環開裂で生じる官能基を巧く区別する工夫を施している。我々は同様に 6 員環エーテルの開裂を採用したが、ピラノース誘導体を原料とする点と、開裂で生じる官能基(2 個の水酸基)の区別法について、彼らの手法と異なる。Palenzuela の方法: (a) M. T. Mujika, M. M. Afonso, A. Galindo, J. A. Palenzuela, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 3401 (1994); (b) *idem*, *Synlett*, **1996**, 983; *idem*, *J. Org. Chem.*, **48**, 9728 (1998)
- シガテラ中毒に関する総説: (a) L. Lehane, R. J. Lewis, *Int. J. Food Microbiol.*, **61**, 91 (2000); (b) R. J. Lewis, *Toxicon*, **39**, 97 (2001)
- T. Yasumoto, R. Nakajima, R. Bagnis, R. Adachi, *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.*, **43**, 1021 (1977)
- (a) V. Ghiaroni, H. Fuwa, M. Inoue, M. Sasaki, K. Miyazaki, M. Hirama, T. Yasumoto, G. P. Rossini, G. Scalera, A. Bigiani, *Chem. Senses*, **31**, 673 (2006); (b) M.-Y. Dechraoui, J. Naar, S. Pauillac, A.-M. Legrand, *Toxicon*, **37**, 125 (1999). およびその引用文献
- シガトキシン類の全合成: (a) M. Hirama, T. Oishi, H. Uehara, M. Inoue, M. Maruyama, H. Oguri, M. Satake, *Science*, **294**, 1904 (2001); (b) M. Inoue, H. Uehara, M. Maruyama, M. Hirama, *Org. Lett.*, **4**, 4551 (2002); (c) M. Inoue, K. Miyazaki, H. Uehara, M. Maruyama, M. Hirama, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 12013 (2004); (d) M. Inoue, K. Miyazaki, Y. Ishihara, A. Tatami, Y. Ohnuma, Y. Kawada, K. Komano, S. Yamashita, N. Lee, M. Hirama, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 9352 (2006)
- 最近のシガトキシン類の合成研究: (a) M. Inoue, S. Yamashita, Y. Ishihara, M. Hirama, *Org. Lett.*, **8**, 5805 (2006); (b) A. Hamajima, M. Isobe, *ibid.*, **8**, 1205 (2006); (c) H. Fuwa, S. Fujikawa, K. Tachibana, H. Takakura, M. Sasaki, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4795 (2004); (d) M. L. Candenas, F. M. Pinto, C. G. Cintado, E. Q. Morales, I. Brouard, M. T. Díaz, M. Rico, E. Rodríguez, R. M. Rodríguez, R. Pérez, R. L. Pérez, J. D. Martín, *Tetrahedron*, **58**, 1921 (2002). 最近の関連する総説: (e) M. Hirama, *Chem. Rev.*, **5**, 240 (2005); (f) T. Nakata, *Chem. Rev.*, **106**, 4314 (2005); (g) M. Inoue, *Chem. Rev.*, **106**, 4379 (2005); (h) M. Sasaki, "Topics in Heterocyclic Chemistry", Vol. 5, ed. by H. Kiyota, Springer, Berlin, 2006, p 150
- 最近の当研究室のシガトキシン類の合成研究: (a) A. Takizawa, K. Fujiwara, E. Doi, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron*, **62**, 7408 (2006); (b) D. Domon, K. Fujiwara, Y. Ohtaniuchi, A. Takezawa, S. Takeda, H. Kawasaki, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8279 (2005); (c) A. Takemura, K. Fujiwara, K. Shimawaki, A. Murai, H. Kawai, T. Suzuki, *Tetrahedron*, **61**, 7392 (2005). および文献 7-9
- T. Oishi, M. Maruyama, M. Shoji, K. Maeda, N. Kumahara, S.-I. Tanaka, M. Hirama, *Tetrahedron*, **55**, 7471 (1999)
- (a) G. Grynkiewicz, J. N. Bemiller, *Carbohydr. Res.*, **108**, 229

- (1982); (b) D. B. Tulshian, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.*, **49**, 518 (1984); (c) F. G. De Las Heras, A. San Felix, P. Fernández-Resa, *Tetrahedron*, **39**, 1617 (1983)
- 22) R. W. Hoffmann, A. Endesfelder, H.-J. Zeiß, *Carbohydr. Res.*, **123**, 320 (1983)
- 23) W. R. Roush, A. E. Walts, L. K. Hoong, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8186 (1985)
- 24) S. Kiyooka, K. Suzuki, M. Shirouchi, Y. Kaneko, S. Tanimori, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 5729 (1993)
- 25) (R)-BINOL と $\text{TiCl}_2(\text{Oi-Pr})_2$ から調製した Lewis 酸では、反応は進行しなかった: G. E. Keck, K. H. Tarbet, L. S. Geraci, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 8467 (1993)
- 26) H. C. Brown, P. K. Jadhav, P. T. Perumal, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 5111 (1984)
- 27) R. J. Ferrier, *Methods Carbohydr. Chem.*, **6**, 419 (1972)
- 28) P. Schwab, R. H. Grubbs, J. W. Ziller, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 100 (1996)
- 29) M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.*, **1**, 953 (1999)
- 30) 未発表データ
- 31) (a) T. Shimizu, S. Hiranuma, T. Nakata, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 6145 (1996); (b) T. Shimizu, T. Ohzeki, K. Hiramoto, N. Hori, T. Nakata, *Synthesis*, **1999**, 1373
- 32) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.*, **48**, 4155 (1983)
- 33) F. N. Tebbe, G. W. Parshall, G. S. Reddy, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5074 (1978)
- 34) (a) R. H. Crabtree, H. Felkin, G. E. Morris, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 716; (b) R. H. Crabtree, H. Felkin, T. Fellebeen-Khan, G. E. Morris, *J. Organometal. Chem.*, **168**, 183 (1979); (c) R. H. Crabtree, M. W. Davis, *Organometallics*, **2**, 681 (1983); (d) G. Stork, D. E. Kahne, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1072 (1983). Crimmins らも同様の水素添加を報告している: (e) M. T. Crimmins, P. J. McDougall, K. A. Emmitte, *Org. Lett.*, **7**, 4033 (2005)
- 35) (a) W. P. Griffith, S. V. Ley, G. P. Whitcombe, A. D. White, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1625; (b) W. P. Griffith, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta*, **23**, 13 (1990)
- 36) (a) K. Watanabe, K. Umeda, M. Miyakado, *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 2513 (1989); (b) S. K. Kulkarni, E. Kurosawa, *Indian. J. Exp. Biol.*, **19**, 101 (1981); (c) P. N. Kaul, S. K. Kulkarni, E. Kurosawa, *J. Pharm. Pharmacol.*, **30**, 589 (1978)
- 37) (a) M. Masuda, T. Abe, S. Sato, T. Suzuki, M. Suzuki, *J. Phycol.*, **33**, 196 (1997); (b) T. Abe, M. Masuda, T. Suzuki, M. Suzuki, *Phycol. Res.*, **47**, 87 (1999)
- 38) ローレンシンの全合成および形式全合成: (a) A. Murai, H. Murase, H. Matsue, H. Masamune, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2507; (b) T. Masamune, H. Matsue, H. Murase, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **52**, 127 (1979); (c) T. Masamune, H. Murase, H. Matsue, A. Murai, *ibid.*, **52**, 135 (1979); (d) K. Tsushima, A. Murai, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4345 (1992); (e) M. Brats, W. H. Bullock, L. E. Overman, T. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 5958 (1995); (f) J. W. Burton, J. S. Clark, S. Derrer, T. C. Stork, J. G. Bendall, A. B. Holmes, *ibid.*, **119**, 7483 (1997); (g) J. Krüger, R. W. Hoffmann, *ibid.*, **119**, 7499 (1997); (h) T. Suzuki, R. Matsumura, K. Nagai, H. Sato, H. Sekiguchi, H. Hagiwara, M. Ando, *Symposium papers*, 39th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Sapporo, 1997, p 97; (i) M. T. Crimmins, A. L. Choy, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5653 (1999); (j) M. T. Crimmins, K. A. Emmitte, *Org. Lett.*, **1**, 2029 (1999); (k) I. Kadota, H. Uyehara, Y. Yamamoto, *Tetrahedron*, **60**, 7361 (2004); (l) S. Baek, H. Jo, H. Kim, H. Kim, S. Kim, D. Kim, *Org. Lett.*, **7**, 75 (2005). および、文献 13 b, c
- 39) プレローレアチンと関連化合物の全合成: (a) M. T. Crimmins, E. A. Tabet, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 5473 (2000); (b) K. Fujiwara, S. Souma, H. Mishima, A. Murai, *Synlett*, **2002**, 1493; (c) T. Saitoh, T. Suzuki, M. Sugimoto, H. Hagiwara, T. Hoshi, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 3175 (2003); (d) M. Sugimoto, T. Suzuki, H. Hagiwara, T. Hoshi, *ibid.*, **48**, 1109 (2007); 関連する合成研究: (e) S. D. Edwards, T. Lewis, R. J. K. Taylor, *ibid.*, **40**, 4267 (1999)
- 40) 関連化合物の合成に関する総説: K. Fujiwara, "Topics in Heterocyclic Chemistry", Vol. 5, ed. by H. Kiyota, Springer, Berlin, 2006, p 97
- 41) A. Giannis, K. Sandhoff, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1479 (1985)
- 42) A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.*, **43**, 2480 (1978)
- 43) K. J. Henry, P. A. Grieco, C. T. J. Jagoe, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 1817 (1992)
- 44) N. Ikemoto, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 2524 (1992)
- 45) (a) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *J. Org. Chem.*, **61**, 5716 (1996); (b) J. Uenishi, R. Kawahama, O. Yonemitsu, J. Tsuji, *ibid.*, **63**, 8965 (1998)
- 46) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467
- 47) (a) H. Kotsuki, Y. Ushio, I. Kadota, M. Ochi, *J. Org. Chem.*, **54**, 5153 (1989); (b) H. M. R. Hoffmann, A. Brandes, *Tetrahedron*, **51**, 155 (1995)
- 48) Y. Oikawa, T. Yoshioka, O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 885 (1982)
- 49) J. G. Calzada, J. Hooz, *Org. Synth. Coll. Vol.* **6**, 634 (1988). および、その引用文献
- 50) M. J. Eis, J. E. Wrobel, B. Ganem, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3693 (1984)
- 51) (a) S. D. Burke, A. D. Piscopio, M. E. Kort, M. A. Matulenko, M. H. Parker, D. M. Armistead, K. Shankaran, *J. Org. Chem.*, **59**, 332 (1994); (b) P. A. Wender, S. M. Sieburth, J. J. Petratis, S. K. Singh, *Tetrahedron*, **37**, 3967 (1981)
- 52) G. M. König, A. D. Wright, *J. Nat. Prod.*, **57**, 477 (1994)

PROFILE

藤原 秀 北海道大学大学院理学研究院・助教 理学博士

〔経歴〕1991 年東北大学大学院理学研究科博士課程修了, 1991 年学術振興会特別研究員, 1992 年万有製薬(株)研究員, 1993 年北海道大学理学部化学科助手, 1995 年同大学大学院理学研究科助手, 1998 年同講師, 2000 年同助教授, 2006 年より現職。〔専門〕有機合成化学, 天然物有機化学。〔連絡先〕e-mail: