

(19) 日本国特許庁 ( J P )

# (12) 特 許 公 報 ( B 2 )

(11) 特許番号

## 特許第3525132号

( P 3 5 2 5 1 3 2 )

(45) 発行日 平成16年 5月10日 (2004.5.10)

(24) 登録日 平成16年 2月27日 (2004.2.27)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

C07F 7/18

C07F 7/18

S

C07D493/22

C07D493/22

519/00

519/00

請求項の数 4 (全15頁)

(21) 出願番号 特願2002 - 35075 ( P 2002 - 35075 )

(22) 出願日 平成14年 2月13日 (2002.2.13)

(65) 公開番号 特開2003 - 238568 ( P 2003 - 238568 A )

(43) 公開日 平成15年 8月27日 (2003.8.27)

審査請求日 平成14年 2月13日 (2002.2.13)

(73) 特許権者 503360115

独立行政法人 科学技術振興機構  
埼玉県川口市本町 4 丁目 1 番 8 号

(72) 発明者 平間 正博

宮城県仙台市青葉区国見ヶ丘 5 - 43 - 30  
- 205

(72) 発明者 井上 将行

宮城県仙台市青葉区角五郎 2 - 6 - 20 -  
503

(74) 代理人 100110168

弁理士 宮本 晴視

審査官 爾見 武志

(56) 参考文献 特開2003 - 212878 ( J P , A )

S C I E N C E , (2001) , V O L  
294 , p . 1904 - 1907

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シガトキシン C T X 3 C 合成用の新規化合物

1

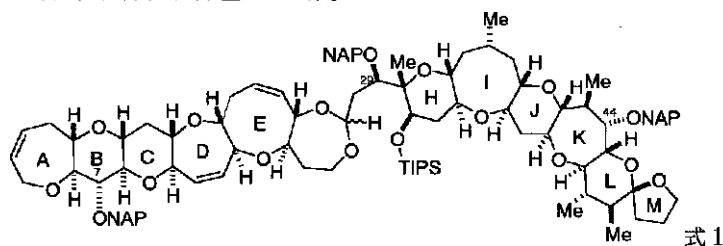
2

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 1 で表される、7 位、29 位および 4 位の水酸基の保護基としてナフチルメチル基として用

いたことを特徴とするシガトキシン類合成用中間体。

【化 1】

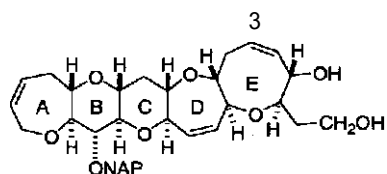


(式中略号に関しては、図 1 の略号集を参照)

【請求項 2】 式 2 の A B C D E 環部を構成する A - E 環部フラグメント形成化合物と式 3 の H I J K L M 環部を構成する H - M 環部フラグメント形成化合物との 2 つの環を結合する反応により前記式 1 の化合物の合成方

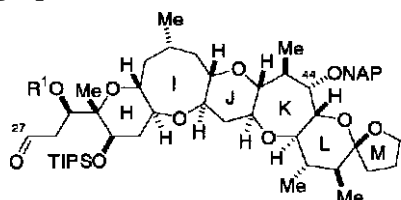
法。

【化 2】



式 2

## 【化 3】



式 3

【請求項 3】 前記式 2 で表される式 1 の化合物を合成する中間体。

【請求項 4】 前記式 3 で表される式 1 の化合物を合成する中間体。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、効率的な新規なシガトキシン類の全合成ルートとなりうる新規な前記合成用の中間体化合物類に関する。

## 【0002】

【従来の技術】本来無毒な魚類が毒化して起こる食中毒シガテラは、熱帯、亜熱帯の珊瑚礁域で広く発生し、年間の患者数は 2 万人を超える。死亡率は低いものの、知覚異常、下痢、倦怠感、関節痛、痒みなどの症状が場合によっては数ヶ月も続く。このシガテラの主要原因毒として単離・構造決定されたシガトキシン(CTX)類(化合物 1 など)は、13 個のエーテル環が縮環する分子長 3 nm の巨大分子である。CTX 類は渦鞭毛藻(Gambier discus toxicus)により生産され、食物連鎖を通じて魚類に蓄積する。400 種類にも達する毒魚は、見た目、味、においなどが正常であることから、南方海域の魚類資源開発の大きな障害となっており、CTX 類の簡便かつ高感度な免疫学的測定法による検出法の開発が待たれている。

【0003】CTX 類は神経興奮膜の電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルに特異的に結合し、これを活性化して毒性を発揮するが、その構造レベルでの活性発現機構は明らかにされていない。自然界の CTX 類は微量成分であり、生産微細藻による培養生産も遅いことから、天然物による詳細な生物学的研究、抗 CTX 抗体調製は事実上不可能である。このような状況下、実用的な化学合成による天然物の量的供給が強く望まれている。今までに、本発明者らは既にシガトキシンの全合成を提案している(文献 1; Masahiro Hiramata et al. Science. Vol. 294, p1904-1907)。しかしながら、前記全合成法において、最後の ABCDE 環部と HIJKLM 環部との連結と FG 環の形成反応による、シガトキシン CTX 3 C の前駆体であるトリベンジル - CTX 3 C を合成する方法を経由する

4

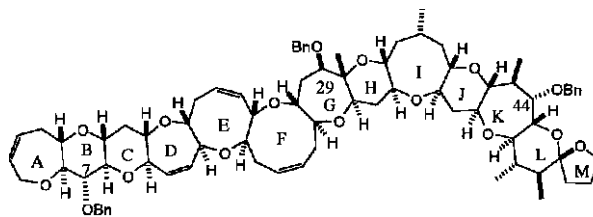
シガトキシン CTX 3 C の全合成において、前記前駆体の 3 つのベンジル保護基を、前記完成した A ~ M までの環を維持しつつ取り除く工程の反応が難しく、かつ、厳しい条件のために収率が悪いという、不都合があった。しかしながら、前記全合成は、広く魚類に含まれる代表的なシガトキシンである CTX 3 C (文献 1、図 3) の収束的全合成であり、最終脱保護が唯一の問題であった。

## 【0004】

10 【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の課題は、前記問題点を解決すべく、新ルートの化学合成法を確立することである。すなわち、最終脱保護の問題を解決した新ルートの化学合成法を確立することである。ところで、天然物の全合成において、中間化合物は最終化合物までの工程を想定しつつ設計しても、合成工程は最終段階に近づくほど、標的の反応位置へ影響する周辺の原子が多くなり、また、官能基の数や分子量が増すため、望む化学変換の条件設定には厳密さを要求される。とくに、合成過程に要求される様々な反応からある官能基を保護するために利用される保護基は、最終段階までの化学的安定性と最終段階での除去の容易さという 2 つの矛盾しうる性質を要求され、脱保護が全合成でもっとも困難な工程となる場合も多い。前記本発明者らが開発した CTX 3 C 前駆体(トリベンジル CTX 3 C)の合成で用いられたベンジル保護基も、前記合成における有効な保護基となるであろうとの予想の下に採用されたにもかかわらず、最終工程で思わぬ困難に出会った。

## 【0005】

## 【化 4】



トリベンジル CTX 3 C

40 【0006】前記脱ベンジル基(Bn基)での多くの実験から、本発明者らは、脱ベンジル基の困難さは、CTX 3 C 前駆体の Bn 基脱保護の反応速度が遅く、反応時間が長くなるに従って、A 環部アリルエーテルが還元あるいは酸化される副反応が起こるためと考えた。そこで CTX 3 C 全合成の際の保護基を変えて、最終脱保護の収率向上を図ることとした。この際、最終脱保護まで反応図(前記文献 1 の図 3)に示した全合成ルートを踏襲するため、新たな保護基としては Bn 基に似た化学的性質を有し Bn 基より脱保護が容易なものを選ぶことを考えた。

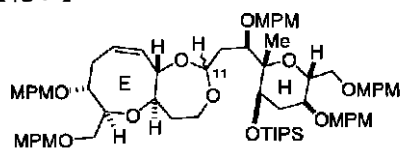
50 【0007】そこで、本発明者らは p - メトキシベンジル基(MPM)と 2 - ナフチルメチル基(NAP)に着目し

5

た。どちらの保護基を用いても B n 基より酸化的脱保護が容易なため、前記 A 環部アリルエーテルが酸化されるなどの副反応は抑制可能であると予想した。しかしながら、前記文献 1 の図 3 に示す各反応に対して化学的に安定性であることが保護基採用の必要条件となる。本発明者らは、前記文献 1 の図 3 に示す反応でもっとも強い酸条件である化合物 2 0 から化合物 2 1 へのアセタール開裂に各保護基が安定であるかをモデル化合物 (M 1、M 2) を用いて判断することにした。

【 0 0 0 8 】

【 化 5 】



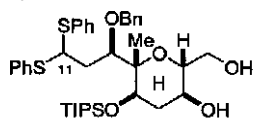
M1

化合物 M 1

【 0 0 0 9 】 化合物 M 1 をアセタール開裂の条件に供すると、MPM 基の除去が進行するのみならず、望みの O、S - アセタールは全く得られず、ジチオアセター 20 ル (化合物 M 1 ' ) のみが得られた。

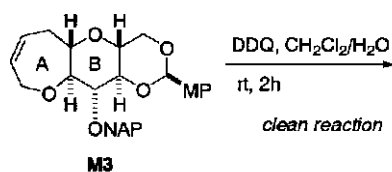
【 0 0 1 0 】

【 化 6 】



M1'

化合物 M 1 '



M3

M3'

化合物 M 3、M 3 '

【 0 0 1 6 】 前記モデル化合物類における保護基の特性の考察に基づいて、シガトキシン類の A - E 環部フラグメントおよび H - M 環部フラグメントを反応式 1 により

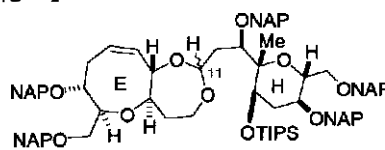
6

【 0 0 1 1 】 この結果から、MPM 基は C T X 3 C 全合成ルートの保護基として適さないことが推測された。

【 0 0 1 2 】 一方、NAP 基で保護された化合物 M 2 を同様のルイス酸条件下処理すると、望む化合物 (M 2 ' ) が高収率で得られ、NAP 脱保護も進行しなかった。さらに、A B 環の NAP エーテル (化合物 M 3) は、D D Q を用いると室温で素早く脱保護される (M 3 ' ) ことがわかり、C T X 3 C (前記前駆体の全ての B n を脱保護した化合物) 全合成での脱保護反応の速度向上が期待された。そこで、NAP を保護基とするシガトキシン C T X 3 C の合成中間体として合成した。

【 0 0 1 3 】

【 化 7 】

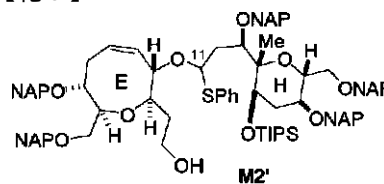


M2

化合物 M 2

【 0 0 1 4 】

【 化 8 】

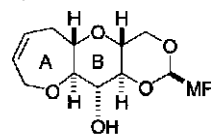


M2'

化合物 M 2 '

【 0 0 1 5 】

【 化 9 】

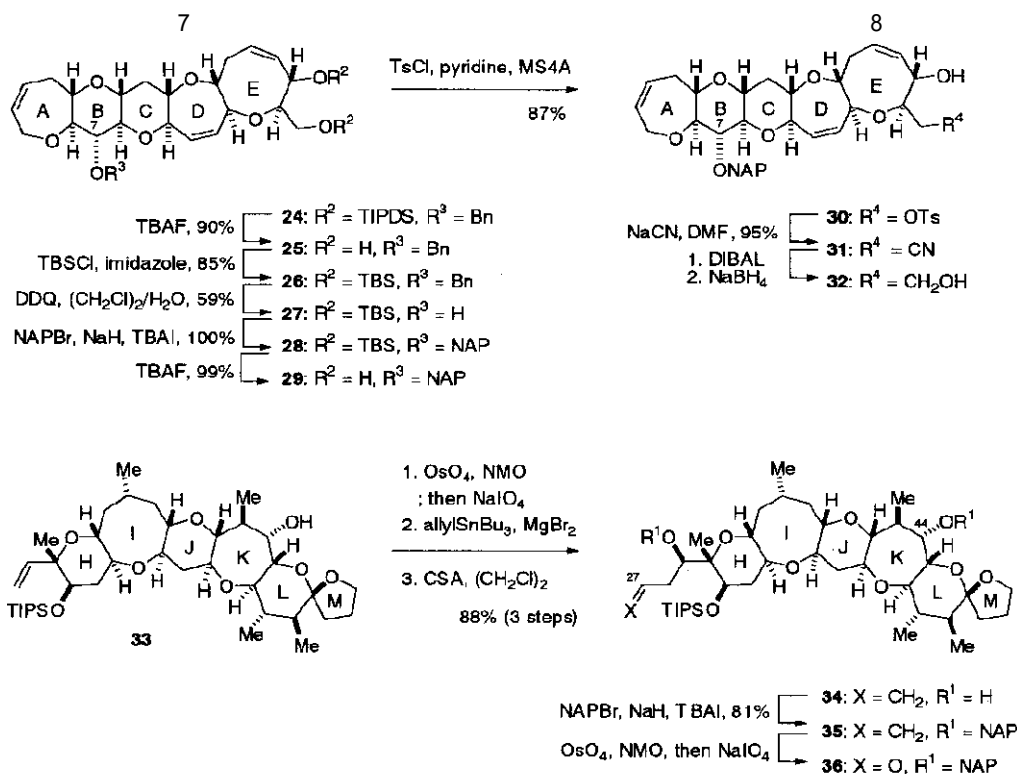


M3'

合成した。

【 0 0 1 7 】

【 化 1 0 】



## 反応式 1

【0018】反応式 1 に示すように、各アルコールを N A P 基で保護した A - E 環部フラグメント (化合物 3 2)、H - M 環部フラグメント (化合物 3 6) を合成した。すでに報告 (前記文献 1 など) している化合物 2 4 の保護基を変換し、5 工程を経て 7 位を N A P 基で保護したジオール (化合物 2 9) を合成した。化合物 2 9 の一級水酸基を選択的にトシル化して、ニトリル基を導入して化合物 3 1 とした。化合物 3 1 を段階的に還元することで、A - E 環部フラグメント (化合物 3 2) を得た。

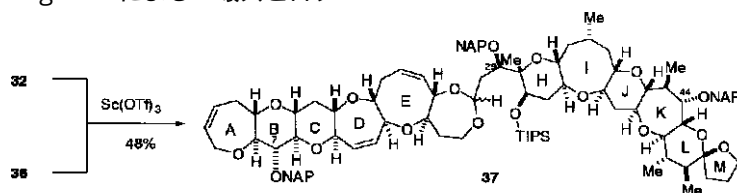
【0019】一方 H - M 環部フラグメントは以下のように合成した。3 3 の末端オレフィンに酸化開裂してできたアルデヒドにアリルスズ (AllylSnBu<sub>3</sub>) を作用させてアリル化した。この際、MgBr<sub>2</sub> による M 環スピロケ

タルの異性化が観測されたことから、カンファースルホン酸 (C S A) で処理することで単一ジアステレオマーである 3 4 を得た。3 4 の二級水酸基を N A P 基で保護し、オレフィンをアルデヒドへと変換し 3 6 を合成できた。

【0020】前記反応式 1 で得られた化合物 3 2 と化合物 3 6 は、前記文献 1 に記載の従来技術と同様に、Sc (O T f )<sub>3</sub> の存在下室温でカップリングさせると (反応式 2)、前記文献 1 に記載のアセタール (文献 1 の化合物 2 0) の B n 基を N A P 基に代えたものに相当するアセタール (化合物 3 7) を得ることが出来た。

【0021】

【化 1 1】



## 反応式 2

【0022】化合物 3 7 以降の C T X 3 C の合成反応は、少なくとも前記文献 1 の化合物 2 0 の反応工程により進行させることが可能であり、前記モデル実験より脱保護反応はより効率的な酸化脱保護が可能と推測できる。以上検討の結果、前記課題を解決することができる。

【0023】

【課題を解決するための手段】本発明は、前記文献 1 に

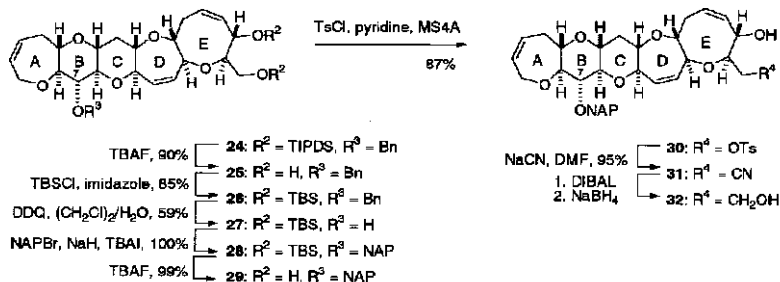
記載の従来技術において 7 位、2 9 位および 4 4 位の O H 基の保護基として B n を用いたことにより生じた不都合を取り除くために、B n に代わる保護基として N A P を用いて、シガトキシン類の全合成ルートを N A P 保護基に代えた中間化合物類を利用するものに変換した、新規なシガトキシン類の全合成に有用な中間化合物類およびそれらの合成方法である。

## 【 0 0 2 4 】

【本発明の実施の態様】本発明をより詳細に説明する。  
A . 本発明の特徴は、モデル実験から、前記従来シガトキシン類の全合成の反応条件をできるだけ維持しつつ前記 B n 保護基の脱保護の問題を解決しようとする点にある。

## 【 0 0 2 5 】

【実施例】 N A P 保護基に代えた中間化合物類、および該中間体の合成工程については、前記反応式 1 および



反応式 3

【 0 0 2 7 】化合物 2 4 の保護基 T I P D S を T B S に変換し、7 位の O H を N A P 基で保護した化合物 2 9 の合成。

ジオール 2 5 の合成 : T B S エーテル 2 4 (97 mg, 129 μmol) の THF (4 mL) 溶液に TBAF (283 μL, 1.0M THF 溶液) を加えた。

20 液, 283 μmol) を加えた。室温で 30 分攪拌した後、濃縮し、シリカゲルカラムで精製して化合物 2 5 (59 mg, 16 μmol, 90%) を得た。その物性を表 1 に示す。

## 【 0 0 2 8 】

## 【表 1】

<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51 (1H, q, *J*=11.3 Hz), 2.28 (1H, dt, *J*=11.3, 4.6 Hz), 2.26-2.31 (1H, m), 2.34 (1H, ddd, *J*=12.0, 5.8, 2.7 Hz), 2.34-2.48 (2H, bx), 2.64 (1H, ddd, *J*=15.8, 7.7, 3.6 Hz), 2.69 (1H, ddd, *J*=12.5, 9.4, 3.8 Hz), 3.07 (1H, t, *J*=9.3 Hz), 3.11 (1H, td, *J*=9.8, 4.2 Hz), 3.24 (1H, ddd, *J*=11.0, 9.2, 4.8 Hz), 3.28 (1H, td, *J*=9.7, 4.0 Hz), 3.33 (1H, t, *J*=7.6 Hz), 3.38-3.43 (1H, m), 3.47 (1H, t, *J*=8.7 Hz), 3.60 (1H, dt, *J*=8.7, 3.5 Hz), 3.76-3.81 (2H, m), 3.89 (1H, dd, *J*=11.5, 3.9 Hz), 4.00 (1H, ddd, *J*=15.5, 6.0, 3.3 Hz), 4.15 (1H, ddd, *J*=8.8, 4.3, 2.8 Hz), 4.29 (1H, dd, *J*=15.5, 6.0 Hz), 4.45 (1H, dd, *J*=8.8, 4.0 Hz), 4.83 (1H, d, *J*=11.6 Hz), 4.87 (1H, d, *J*=11.6 Hz), 5.60 (1H, dt, *J*=12.4, 2.3 Hz), 5.71-5.81 (4H, m), 5.86 (1H, ddd, *J*=11.4, 5.7, 2.7 Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 7.38-7.41 (2H, m); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 32.49, 34.58, 36.81, 64.45, 68.33, 70.09, 70.11, 73.15, 75.14, 78.03, 80.43, 80.78, 81.09, 82.08, 84.69, 84.96, 87.37, 126.71, 126.75, 127.42, 127.72, 128.16, 130.86, 131.33, 134.87, 136.25, 139.05.

【 0 0 2 9 】ビス TBS エーテル 2 6 の合成 : ジオール 2 6 (59 mg, 116 μmol) の DMF (6.0 mL) 溶液に、TBSCl (261 mg, 1.7 mmol)、イミダゾール (imidazole) (314 mg, 4.6 mmol) を加え、30 °C で 15 時間攪拌した。0 °C に冷却し、MeOH (100 μL) を滴下した。10 分間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水

溶液を加えて反応を停止した。有機層を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 2 6 (73 mg, 99 μmol, 85%) を得た。化合物 2 6 の物性を表 2 に示す。

## 【 0 0 3 0 】

【表 2】

## 化合物 2 6

$[\alpha]_{23}^D -42.3^\circ$  (c 1.03,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 778, 837, 1088, 1256, 1472, 2858, 2930.  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02 (6H, s), 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.51 (1H, q,  $J=11.4$  Hz), 2.21-2.25 (1H, m), 2.28 (1H, dt,  $J=11.4, 4.2$  Hz), 2.30-2.36 (1H, m), 2.63 (1H, ddd,  $J=11.0, 7.7, 3.7$  Hz), 2.68-2.74 (1H, m), 3.06 (1H, t,  $J=9.3$  Hz), 3.10 (1H, td,  $J=8.7, 3.9$  Hz), 3.20-3.26 (2H, m), 3.28 (1H, dd,  $J=8.3, 3.6$  Hz), 3.32 (1H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.45 (1H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J=10.8, 7.3$  Hz), 3.60 (1H, dt,  $J=8.2, 3.2$  Hz), 3.78 (1H, dd,  $J=8.3, 1.9$  Hz), 3.94 (1H, dd,  $J=10.8, 2.0$  Hz), 4.00 (1H, ddd,  $J=15.7, 5.6, 2.8$  Hz), 4.07 (1H, ddd,  $J=8.6, 4.0, 2.3$  Hz), 4.23 (1H, dd,  $J=9.1, 3.0$  Hz), 4.28 (1H, dd,  $J=15.7, 5.8$  Hz), 4.81 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.55 (1H, dt,  $J=12.4, 2.3$  Hz), 5.64-5.68 (2H, m), 5.76 (1H, ddt,  $J=11.3, 8.2, 2.9$  Hz), 5.86 (1H, ddd,  $J=11.3, 5.7, 2.6$  Hz), 5.90 (1H, dt,  $J=12.4, 2.3$  Hz), 7.24-7.28 (1H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.39-7.42 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.25, -5.16, -5.10, -4.40, 17.93, 18.38, 25.69, 25.96, 32.56, 34.58, 36.82, 64.28, 68.32, 70.24, 73.21, 75.12, 76.72, 77.19, 78.02, 80.59, 80.84, 80.95, 82.10, 84.79, 87.15, 87.31, 125.36, 126.76, 127.36, 127.72, 128.15, 129.99, 131.36, 135.41, 138.20, 139.16; MALDI-TOF MS Calcd for  $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 763.4038, found 763.3288.

【0031】アルコール 2 7 の合成 : M P M エーテル 2 6 (73 mg, 99  $\mu\text{mol}$ ) を 1,2-ジクロロエタン (10 mL) -  $\text{H}_2\text{O}$  (500  $\mu\text{L}$ ) に溶かし、D D Q (24 mg, 107  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。4 2 で 3 . 5 時間攪拌した後、0 に冷却し、飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液を加えた。酢酸エチルで希釈し、1 時間室温で攪拌した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水で洗浄した。M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 2 6 (39 mg, 53  $\mu\text{mol}$ , 55%) および化合物 2 7 (20 mg, 31  $\mu\text{mol}$ , 32%) を得た。回収した化合物 2 6 (39 mg, 53  $\mu\text{mol}$ ) を 1,2-ジクロロエタン (5 mL) -  $\text{H}_2\text{O}$  (250  $\mu\text{L}$ ) に溶かし、D D Q (13 mg, 58  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。4 2 で 3 時間攪拌した後、0 に冷却し、飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液を加えた。酢酸エチルで希釈し、1 時間室温で攪拌した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水で洗浄した。M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 2 6 (17 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 44%) および化合物 2 7 (17 mg, 50  $\mu\text{mol}$ , 50%) を得た。回収した化合物 2 6 (17 mg, 23  $\mu\text{mol}$ ) を 1,2-ジクロロエタン (3 mL) -  $\text{H}_2\text{O}$  (150  $\mu\text{L}$ ) に溶かし、D D Q (6 mg, 26  $\mu\text{mol}$ ) を加

えた。4 2 で 3 時間攪拌した後、0 に冷却し、飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液を加えた。酢酸エチルで希釈し、1 時間室温で攪拌した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水で洗浄した。M g S O<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 2 6 (7 mg, 10  $\mu\text{mol}$ , 41%) および化合物 2 7 (6 mg, 9  $\mu\text{mol}$ , 39%) を得た。回収した化合物 2 6 (7 mg, 10  $\mu\text{mol}$ ) を 1,2-dichloroethane (2 mL) -  $\text{H}_2\text{O}$  (100  $\mu\text{L}$ ) に溶かし、D D Q (2.4 mg, 11  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。4 2 で 7 時間攪拌した後、0 に冷却し、飽和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  水溶液を加えた。酢酸エチルで希釈し、1 時間室温で攪拌した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 2 6 (4 mg, 6  $\mu\text{mol}$ , 59%) を得た。このように 4 回の脱ベンジル化反応を繰り返し、計 47 mg (72  $\mu\text{mol}$ ) の化合物 2 7 を得た。化合物 2 7 の物性を表 3 に示す。

【0032】

【表 3】

13  
化合物 2 7

14

$[\alpha]_{23}^D -59.1^\circ$  (c 0.93,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 778, 836, 1090, 1256, 1472, 2360, 2858, 2930, 3475;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02 (6H, s), 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.53 (1H, q,  $J=11.3$  Hz), 2.22 (1H, ddd,  $J=17.7$ , 5.3, 2.5 Hz), 2.28 (1H, dt,  $J=11.3$ , 4.3 Hz), 2.34-2.41 (1H, m), 2.62 (1H, ddd,  $J=16.4$ , 8.3, 2.9 Hz), 2.70 (1H, ddd,  $J=17.7$ , 8.3, 4.0 Hz), 2.71-2.28 (1H, br), 3.00 (1H, t,  $J=9.3$  Hz), 3.11 (1H, ddd,  $J=12.5$ , 8.6, 4.2 Hz), 3.20-3.27 (3H, m), 3.31 (1H, ddd,  $J=8.9$ , 7.6, 2.0 Hz), 3.56 (1H, dd,  $J=10.7$ , 7.6 Hz), 3.57-3.64 (2H, m), 3.80 (1H, ddd,  $J=8.9$ , 3.4, 2.1 Hz), 3.91 (1H, dd,  $J=10.7$ , 1.4 Hz), 4.01 (1H, ddd,  $J=15.5$ , 6.3, 3.8 Hz), 4.06 (1H, ddd,  $J=10.0$ , 4.7, 3.0 Hz), 4.22 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.7 Hz), 4.32 (1H, dd,  $J=15.5$ , 6.0 Hz), 5.60 (1H, dt,  $J=12.4$ , 2.3 Hz), 5.64-5.67 (2H, m), 5.84 (1H, ddt,  $J=11.6$ , 8.8, 2.9 Hz), 5.88-5.94 (2H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.24, -5.18, -5.13, -4.41, 17.94, 18.35, 25.72, 25.92, 32.56, 34.28, 36.73, 64.25, 68.15, 70.19, 73.02, 74.23, 75.88, 77.92, 80.02, 80.61, 80.99, 84.78, 87.23, 87.61, 125.31, 127.69, 129.78, 131.65, 135.58, 138.29; MALDI-TOF MS Calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{58}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 673.3568, found 673.3409.

【 0 0 3 3 】 N A P エーテル 2 8 : アルコール 2 7 (47 mg, 72  $\mu\text{mol}$ ) の T H F (1 mL) - D M F (300  $\mu\text{L}$ ) 溶液を 0 に冷却し、T B A I (1.3 mg, 3.6  $\mu\text{mol}$ ), N a H (3.5 mg, 144  $\mu\text{mol}$ ), N A P B r (24 mg, 108  $\mu\text{mol}$ ) を加え、3 0 で 4 時間 攪拌 した。0 に冷却し、M e O H (100  $\mu\text{L}$ ) を滴下し、飽和 N H<sub>4</sub> C l 水溶液を加え

反応を停止した。有機層を飽和 N H<sub>4</sub> C l 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 2 8 (58 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , quant) を得た。化合物 2 8 の物性を表 4 に示す。

【 0 0 3 4 】

【 表 4 】

15  
化合物 2 8

16

$[\alpha]_{21}^D -33.6^\circ$  (c 1.00,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 777, 836, 1087, 1256, 2341, 2360, 2857, 2929;  $^1\text{H}$  NMR (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.02 (6H, s), 0.07 (6H, s), 0.88 (9H, s), 0.91 (9H, s), 1.51-1.57 (1H, m), 2.20-2.25 (1H, m), 2.28 (1H, dt,  $J=11.8, 3.9$  Hz), 2.31-2.38 (1H, m), 2.64 (1H, ddd,  $J=16.0, 7.6, 3.8$  Hz), 2.71 (1H, ddd,  $J=16.6, 8.8, 3.8$  Hz), 3.09-3.12 (2H, m), 3.24 (1H, ddd,  $J=11.0, 8.7, 4.9$  Hz), 3.28 (1H, td,  $J=9.5, 3.8$  Hz), 3.34 (1H, ddd,  $J=9.3, 7.3, 2.2$  Hz), 3.36 (1H, t,  $J=8.7$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=8.8$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J=10.7, 7.3$  Hz), 3.61 (1H, dt,  $J=8.8, 2.8$  Hz), 3.81 (1H, ddd,  $J=8.7, 4.5, 2.8$  Hz), 3.94 (1H, dd,  $J=10.7, 2.2$  Hz), 4.04 (1H, ddd,  $J=15.3, 5.3, 3.0$  Hz), 4.08 (1H, ddd,  $J=8.8, 4.4, 2.6$  Hz), 4.23 (1H, dd,  $J=9.3, 2.4$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=15.3, 5.8$  Hz), 4.97 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.04 (1H, d,  $J=11.9$  Hz), 5.60 (1H, dt,  $J=12.0, 2.3$  Hz), 5.65-5.68 (2H, m), 5.77 (1H, ddt,  $J=11.9, 7.6, 4.1$  Hz), 5.86 (1H, ddd,  $J=11.9, 5.7, 2.8$  Hz), 5.91 (1H, dt,  $J=12.0, 2.2$  Hz), 7.44-7.46 (2H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.80-7.83 (3H, m), 7.84-7.86 (1H, m);  $^{13}\text{C}$  NMR (125MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -5.19, -5.12, -5.09, -4.39, 17.95, 18.42, 25.73, 25.99, 32.60, 34.63, 36.87, 64.32, 67.96, 68.36, 70.30, 73.26, 75.14, 78.04, 80.67, 80.88, 81.01, 82.09, 84.82, 87.22, 87.40, 125.38, 125.58, 125.83, 126.06, 126.29, 126.77, 127.63, 127.80, 127.87, 130.03, 131.35, 132.95, 133.28, 135.47, 136.71, 138.21; MALDI-TOF MS Calcd for  $\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{O}_8\text{Si}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 813.4194, found 813.3141.

【 0 0 3 5 】 ジオール 2 9 の合成 : ビス T B S エーテル 2 8 (58 mg, 72  $\mu\text{mol}$ ) の T H F (2 mL) 溶液に、T B A F (158 mL, 1.0 M THF 溶液, 158  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。室温で 2 時間攪拌した後、濃縮し、シリカゲルカラムで精

製し、化合物 2 9 (41 mg, 72  $\mu\text{mol}$ , 99%) を得た。化合物 2 9 の物性を表 5 に示す。

【 0 0 3 6 】

【 表 5 】



17  
化合物 2 9

$[\alpha]_D^{20}$  -61.1° (c 0.82, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 756, 1093, 1260, 1367, 2360, 2875, 3399; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.52 (1H, q,  $J=11.3$  Hz), 2.18-2.24 (2H, br), 2.25-2.38 (3H, m), 2.63 (1H, ddd,  $J=15.8, 7.6, 4.8$  Hz), 2.67 (1H, ddd,  $J=13.0, 9.2, 3.4$  Hz), 3.09-3.12 (2H, m), 3.24 (1H, ddd,  $J=11.3, 8.8, 4.4$  Hz), 3.28 (1H, td,  $J=10.2, 4.3$  Hz), 3.37 (1H, t,  $J=8.7$  Hz), 3.41 (1H, hep,  $J=4.8$  Hz), 3.52 (1H, t,  $J=8.7$  Hz), 3.61 (1H, dt,  $J=8.8, 3.0$  Hz), 3.77-3.83 (2H, m), 3.90 (1H, dd,  $J=10.3, 2.2$  Hz), 4.04 (1H, ddd,  $J=15.3, 6.2, 3.0$  Hz), 4.14 (1H, ddd,  $J=9.0, 4.0, 2.4$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=15.2, 5.7$  Hz), 4.46 (1H, dd,  $J=8.6, 4.5$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J=11.8$  Hz), 5.02 (1H, d,  $J=11.8$  Hz), 5.64 (1H, dt,  $J=12.5, 2.2$  Hz), 5.71-5.81 (4H, m), 5.86 (1H, ddd,  $J=11.6, 6.0, 3.6$  Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.79-7.85 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  32.50, 34.59, 36.83, 64.48, 68.36, 70.20, 73.17, 75.15, 78.03, 80.47, 80.81, 81.09, 82.01, 84.70, 84.99, 87.46, 125.63, 125.87, 126.06, 126.30, 126.76, 126.84, 127.64, 127.84, 127.86, 130.89, 131.36, 132.96, 133.27, 134.89, 136.22, 136.62; MALDI-TOF MS Calcd for C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>O<sub>8</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>) 585.2465, found 585.2108.

【 0 0 3 7 】 化合物 3 0 から化合物 3 2 までの合成。  
トシル体 3 0 の合成：ジオール 2 9 (41 mg, 72  $\mu$ mol) のピリジン (2 mL) 溶液に MS 4 (20 mg) を入れ、室温で 1 時間攪拌した。TsCl (15 mg, 80  $\mu$ mol) を加え、40 °C で 3 時間攪拌した。0 °C に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を滴下して反応を停止した。有機層を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 2 9 (15 mg, 27  $\mu$ mol, 37%) および化合物 3 0 (25 mg, 34  $\mu$ mol, 47%) を得た。回収された化合物 2 9 (15 mg, 27  $\mu$ mol) をピリジン (1 mL) に溶かし、MS 4 (20 mg) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、TsCl (4 mg, 21  $\mu$ mol) を加え、40 °C で 3 時間攪拌した。0 °C に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を滴下して反応を停止した。有機層を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。M

g SO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 2 9 (4 mg, 8  $\mu$ mol, 30%) および化合物 3 0 (11 mg, 15  $\mu$ mol, 62%) を得た。回収された化合物 2 9 (4 mg, 8  $\mu$ mol) をピリジン (400  $\mu$ L) に溶かし、MS 4 (20 mg) を加えた。室温で 1 時間攪拌後、TsCl (2 mg, 10  $\mu$ mol) を加え、40 °C で 3 時間攪拌した。0 °C に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を滴下して反応を停止した。有機層を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和食塩水で洗浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 3 0 (5 mg, 7  $\mu$ mol, 87%) を得た。このようにトシル化反応を 3 回繰り返し、計 40 mg (56  $\mu$ mol) の化合物 3 0 を得た。化合物 3 0 の物性を表 6 に示す。

【 0 0 3 8 】

【 表 6 】

19  
化合物 3 0

20

$[\alpha]_{25}^D$  -67.4° (c 0.75, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 668, 756, 1094, 1176, 1363, 2341, 2360, 2878, 3027, 3438; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.50 (1H, q,  $J=11.3$  Hz), 2.19-2.37 (4H, m), 2.58-2.66 (2H, m), 3.13-3.14 (2H, m), 3.21 (1H, ddd,  $J=11.3, 8.8, 4.6$  Hz), 3.28 (1H, td,  $J=9.5, 4.0$  Hz), 3.46 (1H, t,  $J=8.7$  Hz), 3.47 (1H, dt,  $J=9.3, 3.6$  Hz), 3.51 (1H, t,  $J=8.7$  Hz), 3.36 (1H, dt,  $J=8.3, 3.4$  Hz), 3.78 (1H, ddd,  $J=9.0, 4.6, 2.5$  Hz), 4.01-4.06 (2H, m), 4.28-4.34 (2H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 4.98 (1H, d,  $J=12.0$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=12.0$ ), 5.60 (1H, dt,  $J=12.8, 2.7$  Hz), 5.68 (1H, dd,  $J=11.0, 5.2$  Hz), 5.74 (1H, dt,  $J=12.9, 2.4$  Hz), 5.75-5.81 (2H, m), 5.60 (1H, ddd,  $J=11.4, 6.0, 3.0$  Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.54-7.56 (1H, m), 7.80-7.84 (7H, m); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  21.66, 32.41, 34.58, 36.77, 68.34, 68.48, 71.19, 73.12, 75.16, 76.73, 77.95, 80.47, 80.79, 81.45, 81.95, 83.18, 84.46, 87.47, 125.64, 125.87, 126.07, 126.32, 126.78, 127.42, 127.65, 127.87, 128.00, 129.84, 129.90, 130.68, 130.92, 131.38, 131.39, 132.90, 132.96, 133.23, 134.75, 135.47, 136.59; MALDI-TOF MS Calcd for C<sub>40</sub>H<sub>44</sub>SO<sub>10</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>) 739.2552, found 739.1758.

【 0 0 3 9 】ニトリル 3 1 の合成 : トシル体 3 0 (40 mg, 56  $\mu$ mol) の DMF (2 mL) 溶液に、NaCN (27 mg, 560  $\mu$ mol) を加え、4 2 で 2 0 時間攪拌した。0 に冷却し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を滴下して反応を停止した。有機層を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液、飽和食塩水で洗

浄した。MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 3 1 (31 mg, 53  $\mu$ mol, 95%) を得た。化合物 3 1 の物性を表 7 に示す。

【 0 0 4 0 】

【 表 7 】

$[\alpha]_{26}^D$  -52.1° (c 0.61, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 687, 757, 1092, 2067, 2342, 2360, 2873, 3385; <sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.50 (1H, q,  $J=11.3$  Hz), 2.26-2.38 (4H, m), 2.59 (1H, dd,  $J=16.5, 8.0$  Hz), 2.60-2.71 (3H, m), 2.91 (1H, dd,  $J=16.5, 2.6$  Hz), 3.09-3.13 (2H, m), 3.24 (1H, ddd,  $J=11.0, 9.2, 5.0$  Hz), 3.28 (1H, td,  $J=9.6, 3.9$  Hz), 3.37 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 3.52 (1H, t,  $J=8.4$  Hz), 3.58 (1H, td,  $J=8.8, 2.9$  Hz), 3.63 (1H, dt,  $J=8.7, 3.1$  Hz), 3.81 (1H, ddd,  $J=8.7, 4.9, 2.4$  Hz), 4.05 (1H, ddd,  $J=15.4, 5.0, 2.6$  Hz), 4.14 (1H, ddd,  $J=8.0, 4.6, 2.7$  Hz), 4.26 (1H, dd,  $J=8.3, 6.0$  Hz), 4.31 (1H, dd,  $J=10.6, 5.9$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 5.67 (1H, dt,  $J=12.6, 2.1$  Hz), 5.70 (1H, dd,  $J=10.5, 5.2$  Hz), 5.77 (1H, ddt,  $J=11.3, 7.9, 2.4$  Hz), 5.80-5.90 (2H, m), 5.96 (1H, dt,  $J=12.7, 2.2$  Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 7.80-7.84 (4H, m); <sup>13</sup>C NMR (125MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  22.88, 32.48, 34.59, 36.82, 40.93, 68.35, 71.32, 73.12, 75.17, 77.98, 80.48, 80.82, 81.35, 81.37, 81.89, 84.14, 87.48, 118.22, 125.64, 125.88, 126.11, 126.36, 126.74, 127.65, 128.39, 131.01, 131.37, 132.98, 133.26, 134.27, 135.35, 136.54; MALDI-TOF MS Calcd for C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>7</sub>Na (M+Na<sup>+</sup>) 594.2467, found 594.1830.

21

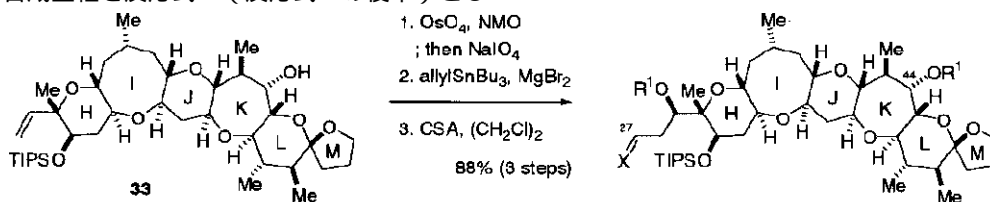
【 0 0 4 1 】 ジオール 3 2 の合成 : ニトリル 3 1 ( 31 m g , 53  $\mu$  mol ) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 mL ) に溶かし、 - 7 8 に冷却した。 D I B A L ( 84  $\mu$  L , 0.95 M ヘキサン溶液、 80  $\mu$  mol ) をゆっくり滴下し、 - 5 3 まで昇温しながら 3 0 分間攪拌した。酢酸エチルと飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液を滴下して反応を停止した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水で洗浄した。  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、ヘミアセタール ( 29 m g , 51  $\mu$  mol , 96% ) を得た。ヘミアセタール ( 29 m g , 51  $\mu$  mol ) を  $\text{MeOH}$  ( 1 mL ) -  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 mL ) に溶

化合物 3 2

[ $\alpha$ ] $_{26}^D$  +36.7° ( c 0.24,  $\text{CHCl}_3$  );  $^1\text{H NMR}$  ( 500MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1.50 ( 1H, q,  $J=11.3$  Hz), 1.87 ( 1H, dtd,  $J=14.4, 7.5, 4.6$  Hz), 2.10 ( 1H, dtd,  $J=11.0, 7.5, 4.5$  Hz), 2.25-2.38 ( 3H, m), 2.64 ( 1H, ddd,  $J=15.8, 8.2, 4.0$  Hz), 2.72 ( 1H, ddd,  $J=13.3, 9.6, 3.0$  Hz), 3.08-3.13 ( 2H, m), 3.23 ( 1H, ddd,  $J=11.3, 9.0, 4.8$  Hz), 3.28 ( 1H, td,  $J=9.6, 3.7$  Hz), 3.37 ( 1H, t,  $J=8.4$  Hz), 3.53 ( 1H, t,  $J=8.2$  Hz), 3.50-3.56 ( 1H, m), 3.59 ( 1H, dt,  $J=8.6, 3.0$  Hz), 3.83 ( 1H, ddd,  $J=9.0, 4.7, 2.3$  Hz), 3.85 ( 1H, ddd,  $J=14.0, 7.5, 3.5$  Hz), 3.92 ( 1H, ddd,  $J=11.0, 7.0, 3.5$  Hz), 4.04 ( 1H, ddd,  $J=15.3, 4.9, 2.6$  Hz), 4.15 ( 1H, ddd,  $J=8.6, 4.3, 2.1$  Hz), 4.31 ( 1H, dd,  $J=15.3, 6.2$  Hz), 4.31-4.33 ( 1H, m), 4.98 ( 1H, d,  $J=11.3$  Hz), 5.02 ( 1H, d,  $J=11.3$  Hz), 5.64 ( 1H, dt,  $J=12.7, 2.4$  Hz), 5.72-5.81 ( 4H, m), 7.44-7.48 ( 2H, m), 7.53-7.55 ( 1H, m), 7.80-7.83 ( 4H, m);  $^{13}\text{C NMR}$  ( 125MHz,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  32.52, 34.64, 35.39, 36.89, 59.75, 68.39, 71.62, 73.22, 75.12, 76.80, 78.03, 80.56, 80.89, 81.32, 82.03, 84.58, 84.74, 87.46, 125.61, 125.86, 126.08, 126.28, 126.29, 126.58, 126.76, 127.65, 127.83, 127.88, 130.99, 131.33, 132.99, 133.31, 134.81, 136.34.

## 【 0 0 4 3 】 実施例 2

化合物 3 3 から H - M 環部フラグメントの最終化合物である化合物 3 6 までの合成の手法と得られた中間体の物性を示す。合成工程を反応式 4 ( 反応式 1 の後半 ) とし



NAPBr, NaH, TBAI, 81%  $\left\{ \begin{array}{l} \text{34: X = CH}_2, \text{R}^1 = \text{H} \\ \text{35: X = CH}_2, \text{R}^1 = \text{NAP} \\ \text{36: X = O, R}^1 = \text{NAP} \end{array} \right.$

## 反応式 4

【 0 0 4 5 】 ホモアリルアルコール 3 4 の合成 : オレフィン 3 3 ( 66.5 m g , 96.0  $\mu$  mol ) と NMO ( 0.2 mL , 50% 水溶液、 0.96 mmol ) を t - B u O M e ( 1.0 mL ) - t - B u O H ( 3.0 mL ) - H<sub>2</sub>O ( 1.0 mL ) にとかし、 O s O<sub>4</sub> ( 25

かし、 - 5 0 まで冷却した。  $\text{NaBH}_4$  ( 19 m g , 510  $\mu$  mol ) を加え、室温まで昇温しながら 1 時間攪拌した。 0 に冷却し、 0 . 0 2 N  $\text{HCl}$  を 5 0 0  $\mu$  L 滴下し、反応を停止した。有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、飽和食塩水で洗浄した。  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 3 2 を得た。化合物 3 2 の物性を表 8 に示す。

【 0 0 4 2 】

【 表 8 】

て示す。

【 0 0 4 4 】

【 化 1 3 】

0  $\mu$  L , 19 m M t - B u O H 溶液、 4.8  $\mu$  mol ) を加えた。室温で 3 日間攪拌後、この溶液に pH 7 リン酸緩衝液 ( 1 mL ) と  $\text{NaIO}_4$  ( 109 m g , 0.51 mmol ) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応を完結するためさらに  $\text{NaIO}_4$  ( 101 m

g, 0.47 mmol)を加えた後、飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(5 mL)で反応を停止した。溶液を酢酸エチルで3回抽出し、あわせた有機相を飽和食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮後、フロリジルカラムで精製し粗アルデヒドを得た。MgBr<sub>2</sub>は、Et<sub>2</sub>O(1.0 mL)中のMgターニング(47 mg, 1.9 mmol)を1,2-ジブロモエタン(0.17 mL, 1.9 mmol)で処理し、1時間0 から室温で撹拌した後、溶媒を留去して調製した。このMgBr<sub>2</sub>に上記の粗アルデヒドのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5 mL)溶液を室温で加えた。室温で15分間撹拌後、溶液を-80 に冷やし、アリルトリブチルスズ(90 μL, 0.29 mmol)を溶液に導入し、9時間かけて10 にした。飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで3回抽出した。あわせた有機相を飽和食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し化合物34

$[\alpha]_D^{22} -21.3$  (c 1.240, CHCl<sub>3</sub>); IR (film)  $\nu$  3488, 2945, 2868, 1640, 1462, 1380, 1099, 1075, 1023, 918, 883, 757, 683 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0.90 (3H, d,  $J=6.5$  Hz, Me57), 1.04 (3H, d,  $J=7.5$  Hz, Me54), 1.05-1.09 (6H, m, Me53, Me56), 1.06 (21H, s, TIPS), 1.16 (3H, d,  $J=7.5$  Hz, Me55), 1.42 (1H, q,  $J=12.0$  Hz, H40), 1.44-1.63 (4H, m, H35, 37, 47, 48), 1.70 (1H, q,  $J=12.0$  Hz, H32), 1.72-2.04 (8H, m, H35, 36, 37, 43, 50x2, 51x2), 2.07 (1H, dt,  $J=12.5$ , 5.0 Hz, H32), 2.17-2.28 (2H, m, H28, H40), 2.32-2.39 (1H, m, H28), 2.84 (1H, dd,  $J=9.5$ , 5.5 Hz, H42), 2.96-3.02 (1H, m, H38), 3.07 (1H, td,  $J=10.5$ , 5.0 Hz, H33), 3.15 (1H, ddd,  $J=9.0$ , 6.5, 5.0 Hz, H39), 3.26 (1H, t,  $J=10.0$  Hz, H46), 3.30 (1H, td,  $J=10.0$ , 3.0 Hz, H34), 3.60 (1H, td,  $J=9.5$ , 3.0 Hz, H29), 3.66 (1H, bd,  $J=9.5$  Hz, H45), 3.67-3.73 (2H, m, H41, 44), 3.79 (1H, q,  $J=7.5$  Hz, H52), 3.89 (1H, td,  $J=7.5$ , 4.5 Hz, H52), 4.17 (1H, dd,  $J=12.0$ , 5.0 Hz, H31), 5.04-5.11 (2H, m, H26x2), 5.92 (1H, ddd,  $J=17.0$ , 10.0, 7.0 Hz, H27); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.78 (x3), 13.41, 13.58, 15.82, 18.10 (x3), 18.17 (x3), 19.60, 24.24, 27.56, 28.07, 34.89, 35.72, 38.01, 38.50, 40.50, 42.11 (x2), 45.41, 45.83, 67.53, 67.63, 71.65, 72.65, 73.34, 75.50, 77.11, 78.15, 78.28, 81.10, 83.13, 83.20, 86.15, 108.63, 116.51, 136.44; MALDI-TOF MS, calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>72</sub>O<sub>9</sub>SiNa 759.4844 (M+Na<sup>+</sup>), found 759.4928, calcd. for C<sub>41</sub>H<sub>72</sub>O<sub>9</sub>SiK 775.4583 (M+K<sup>+</sup>), found 775.4726;

【0047】ビスNAPエーテル35の合成：ジオール34(69.3 mg, 94.0 μmol)をTHF(1.8 mL) - DMF(0.6 mL)混合溶媒にとかし、0 でNaH(36 mg, 60%オイル懸濁物, 0.9 mmol)、NAPBr(83 mg, 0.38 mmol)とTBAI(15 mg, 41 μmol)を順次加えた。室温で1日撹拌後、MeOHを反応液に加え、酢酸エチルで3回抽

出した。濃縮後、シリカゲルパッドで精製し、望む化合物をC29 - とC49 - のエピマー混合物として得た。上記の粗生成物の1,2-ジクロロエタン(2.0 mL)溶液にCSA(6.9 mg, 30 μmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、さらに酢酸エチルで3回抽出した。あわせた有機相を飽和食塩水で洗い、MgSO<sub>4</sub>で乾燥した。濃縮後フラッシュカラムで精製し、化合物34をC29 - エピマー混合物として得た(62.0 mg, 84.1 μmol, 29R - : 29S = ~ 10 : 1, 88%, 3段階)。化合物34の物性を表9に示す。

【0046】

【表9】

出した。あわせた有機相を飽和食塩水、飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液で洗い、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥した。濃縮後、フラッシュカラムで精製し、化合物35(77.2 mg, 75.9 μmol, 81%)を得た。化合物35の物性を表10に示す。

【0048】

【表10】

25  
化合物 3 5

26

$[\alpha]_D^{25}$  1.9 (c 0.953,  $\text{CHCl}_3$ ); IR (film)  $\nu$  3056, 2944, 2866, 1509, 1460, 1377, 1330, 1098, 1074, 1027, 883, 815, 757  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.08 (12H, m, Me54, 56, 57, 58), 1.02 (21H, s, TIPS), 1.12 (3H, d,  $J=7.5$  Hz, Me55), 1.15 (3H, s, Me53), 1.40 (1H, q,  $J=12.0$  Hz, H40), 1.51-1.62 (4H, m, H35, 37, 47, 48), 1.73 (1H, q,  $J=11.5$  Hz, H32), 1.75-2.02 (7H, m, H35, 36, 37, 50x2, 51x2), 2.11 (1H, dt,  $J=12.5, 5.0$  Hz, H32), 2.17-2.24 (2H, m, H40, H43), 2.38-2.62 (2H, m, H28x2), 2.87 (1H, dd,  $J=9.0, 4.5$  Hz, H42), 2.97-3.03 (1H, m, H38), 3.04-3.14 (2H, m, H33, 39), 3.31 (1H, td,  $J=10.0, 2.5$  Hz, H34), 3.43 (1H, t,  $J=9.5$  Hz, H46), 3.50 (1H, d,  $J=3.0$  Hz, H44), 3.65-3.69 (2H, m, H29, 45), 3.76 (1H, q,  $J=7.5$  Hz, H52), 3.83-3.91 (2H, m, H41, 52), 4.27 (1H, dd,  $J=12.0, 5.0$  Hz, H31), 4.74 (1H, d,  $J=11.5$  Hz, NAP), 4.80 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, NAP), 4.84 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, NAP), 4.84 (1H, d,  $J=12.0$  Hz, NAP), 5.02 (1H, bd,  $J=10.0$  Hz, H26), 5.13 (1H, bd,  $J=17.0$  Hz, H26), 5.99 (1H, ddd,  $J=17.0, 10.0, 7.0$  Hz, H27), 7.39-7.49 (5H, m, NAP), 7.52-7.56 (1H, m, NAP), 7.75-7.84 (8H, m, NAP);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.05 (x3), 13.45, 13.94, 15.97, 18.31 (x3), 18.32 (x3), 19.93, 24.34, 27.56, 28.07, 33.25, 35.03, 38.38, 38.57, 40.28, 40.57, 41.86, 45.52, 46.02, 67.35, 68.38, 71.50, 71.81, 72.16, 73.46, 74.19, 77.99, 79.99, 80.87, 81.95, 82.97, 83.07, 84.66, 86.73, 108.26, 115.87, 125.40, 125.60, 125.73, 125.75 (x2), 125.92, 126.02, 126.08, 127.56 (x2), 127.65, 127.69, 127.74, 127.79, 132.70, 132.81, 133.20, 133.25, 136.88, 136.99, 137.25; MALDI-TOF MS, calcd. for  $\text{C}_{63}\text{H}_{88}\text{O}_9\text{SiNa}$  1039.6096 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ), found 1039.5963, calcd. for  $\text{C}_{63}\text{H}_{88}\text{O}_9\text{SiK}$  1055.5835 ( $\text{M}+\text{K}^+$ ), found 1055.5853;

【 0 0 4 9 】 アルデヒド 3 6 の合成 : オレフィン 3 5 (1 7.9 mg, 17.6  $\mu\text{mol}$ ) と NMO (73  $\mu\text{L}$ , 50% 水溶液, 0.35 mmol) を *t*-BuOMe (0.45 mL) - *t*-BuOH (0.45 mL) -  $\text{H}_2\text{O}$  (0.1 5 mL) の混合溶媒にとかし、室温で  $\text{OsO}_4$  (46  $\mu\text{L}$ , 19 mM *t*-BuOH 溶液, 0.88  $\mu\text{mol}$ ) を加えた。室温で 1 日間攪拌後、この溶液に pH 7 リン酸緩衝液 (1 mL) と  $\text{NaIO}_4$  (36 mg, 0.17 mmol) を加え室温で 1 日間攪拌した。飽和 N

$\text{a}_2 \text{S}_2 \text{O}_3$  水溶液で反応を停止した。溶液をエーテルで 3 回抽出し、あわせた有機相を飽和食塩水で洗い、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥した。濃縮後、フロリジルパッドで精製し、粗アルデヒド 3 6 を得た。化合物 3 6 の物性を表 1 1 に示す。

【 0 0 5 0 】

【 表 1 1 】

27  
化合物 3 6

28

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88-0.93 (3H, m), 1.01-1.08 (9H, m), 1.05 (21H, s), 1.10-1.15 (3H, m), 1.39 (0.5H, q, *J*=11.5 Hz), 1.40 (0.5H, q, *J*=11.5 Hz), 1.47-1.57 (5H, m), 1.68-2.02 (10H, m), 2.04-2.36 (8H, m), 2.52-2.59 (0.5H, m), 2.59-2.67 (0.5H, m), 2.64 (1H, ddd, *J*=16.0, 8.0, 4.0 Hz), 2.86 (1H, dd, *J*=8.5, 4.0 Hz), 2.96-3.02 (1H, m), 3.05-3.16 (4H, m), 3.19-3.31 (3H, m), 3.37 (0.5H, t, *J*=9.0 Hz), 3.37 (0.5H, t, *J*=9.0 Hz), 3.42 (0.5H, t, *J*=9.5 Hz), 3.43 (0.5H, t, *J*=9.5 Hz), 3.46-3.60 (4H, m), 3.67 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 3.64-3.90 (7H, m), 4.00-4.14 (3H, m), 4.21 (0.5H, dd, *J*=11.0, 5.0 Hz), 4.30 (1H, dd, *J*=15.5, 5.5 Hz), 4.31-4.46 (0.5H, m), 4.67-4.70 (0.5H, m), 4.70 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz), 4.71 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz), 4.79 (1H, d, *J*=12.0 Hz), 4.81-4.87 (2H, m), 4.90 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz), 4.98 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz), 4.99 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz), 5.03 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz), 5.04 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz), 5.57-5.62 (1H, m), 5.64-5.90 (5H, m), 7.35-7.57 (9H, m), 7.70-7.87 (12H, m); MALDI-TOF MS, calcd. for C<sub>96</sub>H<sub>124</sub>O<sub>17</sub>SiNa 1599.8506 (M+Na<sup>+</sup>), found 1599.8710.

## 【 0 0 5 1 】 実施例 3

アセタール 3 7 の合成 : A B C D E 環ジオール 3 2 (7.7 mg, 13.4 μmol) と H I J K L M 環アルデヒド 3 6 (17.6 μmol) のベンゼン溶液 (0.15 mL) に、室温で S c ( O T f )<sub>3</sub> (1.9 mg, 3.9 μmol) を加えた。室温で 3 時間攪拌後、反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液を加え、さらに酢酸エチルで 3 回抽出した。あわせた有機相を飽和食塩水で洗い、M g S O<sub>4</sub> 上で乾燥し  
化合物 3 7

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88-0.93 (3H, m), 1.01-1.08 (9H, m), 1.05 (21H, s), 1.10-1.15 (3H, m), 1.39 (0.5H, q, *J*=11.5 Hz), 1.40 (0.5H, q, *J*=11.5 Hz), 1.47-1.57 (5H, m), 1.68-2.02 (10H, m), 2.04-2.36 (8H, m), 2.52-2.59 (0.5H, m), 2.59-2.67 (0.5H, m), 2.64 (1H, ddd, *J*=16.0, 8.0, 4.0 Hz), 2.86 (1H, dd, *J*=8.5, 4.0 Hz), 2.96-3.02 (1H, m), 3.05-3.16 (4H, m), 3.19-3.31 (3H, m), 3.37 (0.5H, t, *J*=9.0 Hz), 3.37 (0.5H, t, *J*=9.0 Hz), 3.42 (0.5H, t, *J*=9.5 Hz), 3.43 (0.5H, t, *J*=9.5 Hz), 3.46-3.60 (4H, m), 3.67 (1H, d, *J*=10.0 Hz), 3.64-3.90 (7H, m), 4.00-4.14 (3H, m), 4.21 (0.5H, dd, *J*=11.0, 5.0 Hz), 4.30 (1H, dd, *J*=15.5, 5.5 Hz), 4.31-4.46 (0.5H, m), 4.67-4.70 (0.5H, m), 4.70 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz), 4.71 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz), 4.79 (1H, d, *J*=12.0 Hz), 4.81-4.87 (2H, m), 4.90 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz), 4.98 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz), 4.99 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz), 5.03 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz), 5.04 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz), 5.57-5.62 (1H, m), 5.64-5.90 (5H, m), 7.35-7.57 (9H, m), 7.70-7.87 (12H, m); MALDI-TOF MS, 計算値 : C<sub>96</sub>H<sub>124</sub>O<sub>17</sub>SiNa 1599.8506 (M+Na<sup>+</sup>), 実験値 : 1599.8710.

た。濃縮後、フラッシュカラムで精製し、化合物 3 7 を 1 : 1 のジアステレオマー混合物として得た (10.1 mg, 6.4 μmol, 48%)。A B C D E 環ジオール 3 2 (3.3 mg, 5.7 μmol) と H J K L M 環アルデヒド 3 6 (10.7 mg, 10.5 μmol) はそれぞれ 4 3 %、6 0 % の収率で回収した。化合物 3 7 の物性を表 1 2 に示す。

## 【 0 0 5 2 】

## 【 表 1 2 】

## 【 0 0 5 3 】

【 発明の効果 】 以上述べたように、本発明のシガトキシ

ン中間体化合物によれば、前記従来の B n 保護基を用いた場合に比べて、最終工程において 3 つの保護基を溫和

で基質特異的な酸化条件脱保護が可能であることが推測され、優れた効果もたらされることが容易に推測できる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 化学式中で用いられた略号表

【図 1】

略号			
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane	max	maximum
Ac	acetyl	Me	methyl
AIBN	$\alpha, \alpha'$ -azobis(isobutyronitrile)	Mes	2,4,6-trimethylphenyl
aq.	aqueous solution	min	minutes
Bn	benzyl	MOM	methoxymethyl
BOM	benzyloxymethyl	MP	4-methoxyphenyl
Bu	butyl	MPM	4-methoxybenzyl
Bz	benzoyl	Ms	methanesulfonyl
calcd.	calculated	MS	molecular sieves or mass
cat.	catalyst	M.W.	molecular weight
CD	circular dichroism	NAP	2-naphthylmethyl
Cp	cyclopentadienyl	NHC	<i>N</i> -heterocyclic carbene
CSA	10-camphor sulfonic acid	NMM	4-methylmorpholine
Cy	cyclohexyl	NMO	4-methylmorpholine <i>N</i> -oxide
d	day(s)	NMR	nuclear magnetic resonance
DBB	4,4'-di- <i>t</i> -butylbiphenyl	<i>p</i>	para
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	Ph	phenyl
DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide	PMBM	4-methoxybenzyloxymethyl
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone	Pr	propyl
DET	diethyl tartrate	Py	pyridine
DIBAL	diisobutylaluminum hydride	RCM	ring closing metathesis
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine	rt	room temperature
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide	Sia	1,2-dimethylpropyl
DMSO	dimethylsulfoxide	solv.	solvent
DTBMP	2,6-di- <i>t</i> -butyl-4-methylpyridine	<i>t</i>	tertiary
EDA	ethylenediamine	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
EDC	1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide	TBAI	tetrabutylammonium iodide
ee	enantiomer excess	TBDPS	<i>t</i> -butyldiphenylsilyl
Et	ethyl	TBHP	<i>t</i> -butylhydroperoxide
equiv.	equivalent	TBS	<i>t</i> -butyldimethylsilyl
ext	extremum	TES	triethylsilyl
h	hour(s)	Tf	trifluoromethanesulfonyl
HMDS	bis(trimethylsilyl)amide	THF	tetrahydrofuran
HMPA	hexamethylphosphoramide	TIPS	triisopropylsilyl
HPLC	high performance liquid chromatography	TMS	trimethylsilyl
<i>i</i>	iso	TOF	time of flight
LAH	lithium aluminum hydride	Tr	triphenylmethyl
LD <sub>50</sub>	lethal dose at 50%	Ts	4-toluenesulfonyl
LDA	lithium diisopropylamide		
MALDI	matrix-assisted laser desorption ionization		
		TIPDS	tetraisopropylidisiloxy

フロントページの続き

(58)調査した分野(Int.Cl.<sup>7</sup>, D B 名)

C07F 7/18

C07D 493/22

C07D 519/00

C A P L U S ( S T N )

C A O L D ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )