

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-18456
(P2004-18456A)

(43) 公開日 平成16年1月22日(2004.1.22)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 493/22	C O 7 D 493/22	2 B O 2 2
A01G 7/06	A O 1 G 7/06	4 C O 7 1

審査請求 有 請求項の数 4 O L (全 16 頁)

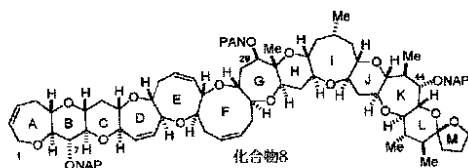
(21) 出願番号	特願2002-175264 (P2002-175264)	(71) 出願人	396020800 科学技術振興事業団 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22) 出願日	平成14年6月17日(2002.6.17)	(74) 代理人	100110168 弁理士 宮本 晴視
		(72) 発明者	平間 正博 宮城県仙台市青葉区国見ヶ丘5-43-3 0-205
		(72) 発明者	井上 将行 宮城県仙台市青葉区角五郎2-6-20- 503
		Fターム(参考)	2B022 AA01 EA10 4C071 AA01 AA04 BB03 CC15 DD31 EE04 FF17 GG01 GG03 GG04 HH05 JJ01 KK01 KK11 KK14 LL07 LL10

(54) 【発明の名称】 N A P保護基を用いたシガトキシンC T X 3 C類の新規全合成方法および該合成に有用な新規化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】新規合成ルートを提案し、シガトキシン類の収率および製造の容易性を改善するため、全合成の最終工程で使用する水酸基の保護基として、比較的温和な条件において、基質特異的に脱保護基反応が進行する保護基を選択し、新規全合成ルートを確立する。

【解決手段】化合物8で表されるように、新規なシガトキシン類(C T X 3 C類)の合成前駆体の水酸基に対する保護基として、従来のベンジル(B n)保護基に代わり、新たにナフチルメチル(N A P)基を導入した化合物を用いる。このN A P保護基の使用により、脱B n保護基の反応よりも容易で化学構造特異性の高い酸化反応により、脱N A P反応が可能となり、高収率でC T X 3 Cを得ることができることを見出した。



【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

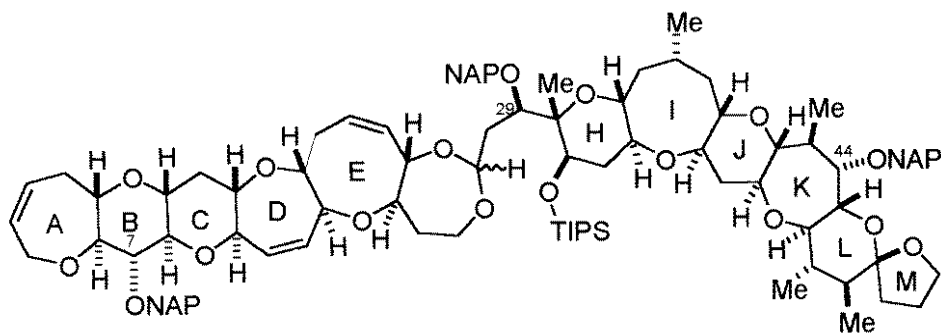
化合物 1 で表される、7 位、29 位および 44 位の水酸基の保護基をナフチルメチル (NAP) 基としたアセタール原料化合物を用い、

工程 1 ; のアセタール原料化合物 1 を 2, 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルピリジン (DTBMP) の存在下において、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (TMSOTf) と、フェニルチオトリメチルシラン (TMSPh) で処理して、NAP 基の保護基を保持して O, S - アセタール化合物 2 を得る工程、

工程 2 ; 化合物 2 の 23 位の一級水酸基をエトキシエチル基で保護し、31 位の二級水酸基に、 - 不飽和エステルを導入して化合物 3 を得る工程からなる反応式 1 で表される反応、および

10

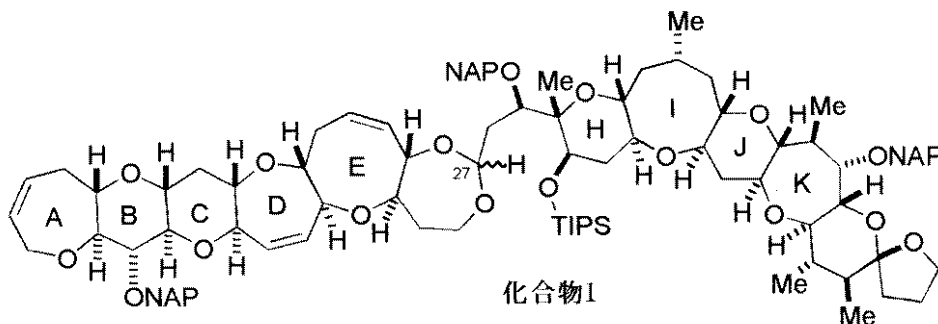
【化 1】



化合物 1

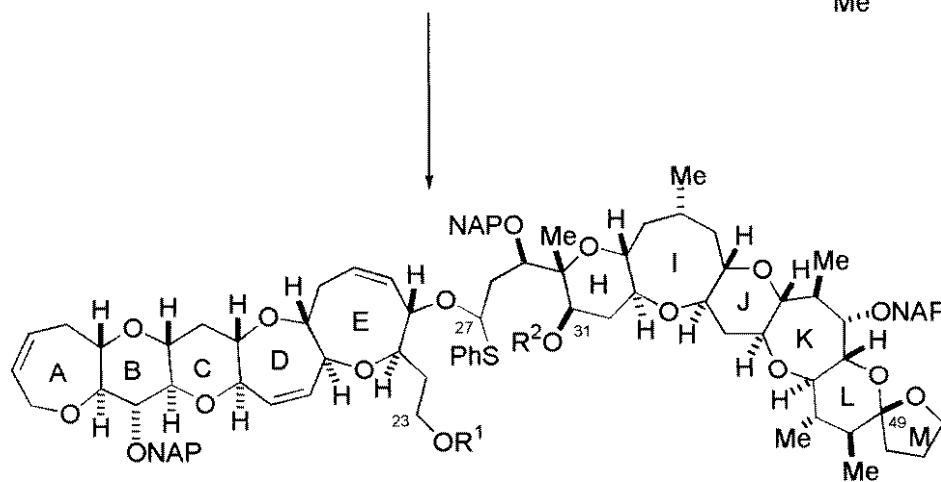
20

【化 2】



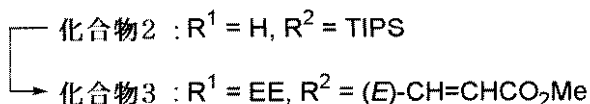
化合物 1

30



化合物 2、3

40



反応式 1

50

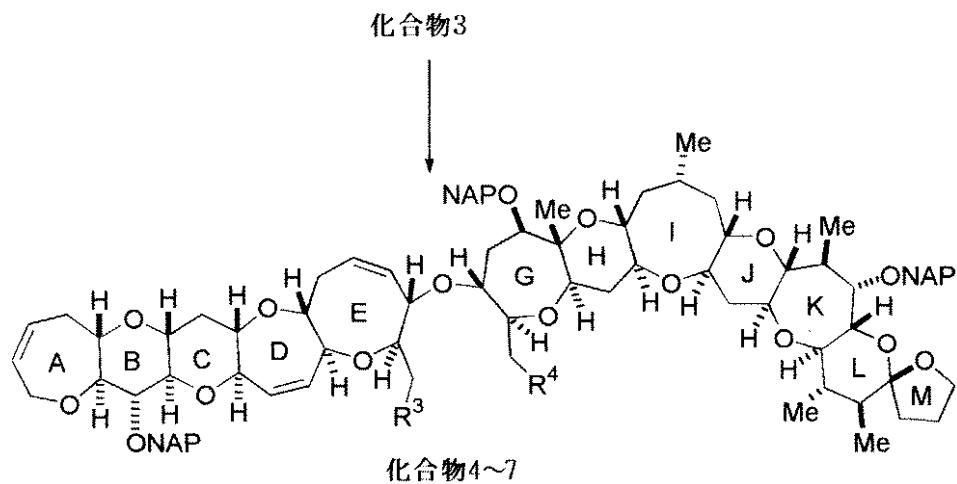
工程 3 ; 立体選択的ラジカル環化反応により G 環部を構築して化合物 4 を合成する工程、
工程 4 ; 化合物 4 のエステル部位を還元、ウィッティッヒ (W i t t i g) 反応によりオレフィン化合物 5 を合成する工程、
工程 5 ; 化合物 5 を酸条件下処理して、エトキシエチル基を除去して化合物 6 を得る工程

、
工程 6 ; 化合物 6 を酸化、ウィッティッヒ (W i t t i g) 反応に供することで、閉環オレフィンメタセシス基質である化合物 7 を合成する工程、

工程 7 ; 化合物 7 に対して $(PCy_3)_2Cl_2Ru=CHPh$ [ベンジリデン(トリシクロヘキシルホスフィン)ジクロロルテニウム] で表される Grubbs 触媒を用い、F 環部 9 員環を形成して、トリ N A P - C T X 3 C である化合物 8 を合成する工程、および最後の

工程 8 ; 化合物 8 の N A P 脱保護基を、D D Q により酸化条件下で進行させる工程からなる反応式 2 により、目的化合物である C T X 3 C 類を全合成する方法。

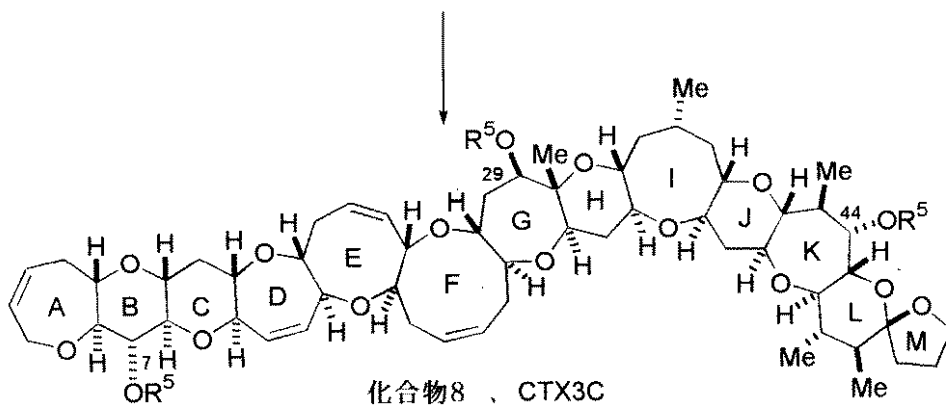
【化 3】



10

- 化合物4 : $R^3 = CH_2OEE, R^4 = CO_2Me$
- 化合物5 : $R^3 = CH_2OEE, R^4 = CH=CH_2$
- 化合物6 : $R^3 = CH_2OH, R^4 = CH=CH_2$
- 化合物7 : $R^3 = CH=CH_2, R^4 = CH=CH_2$

20



30

- 化合物8 : $R^5 = NAP$
- CTX3C (目的化合物): $R^5 = H$

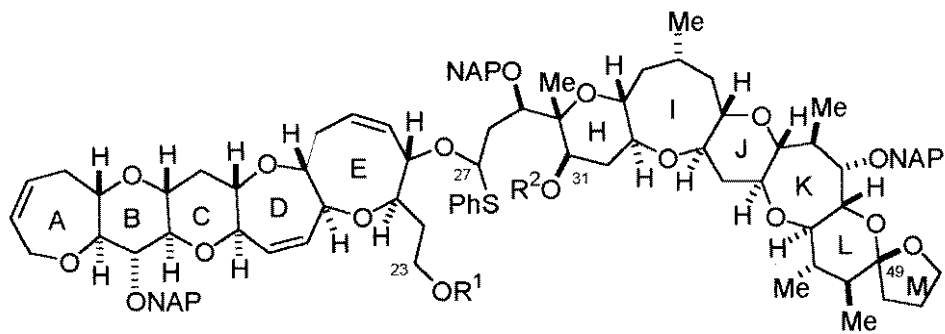
反応式 2

【請求項 2】

式 1 で表される新規化合物。

40

【化 4】



式 1

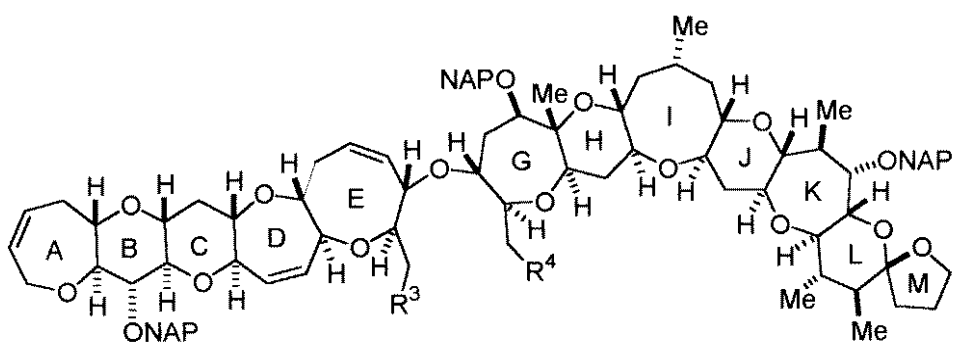
10

式 1 中、 R^1 は H または EE 、 R^2 は $TIPS$ または $CH=CHCOO_2Me$

【請求項 3】

式 2 で表される新規化合物。

【化 5】



式 2

20

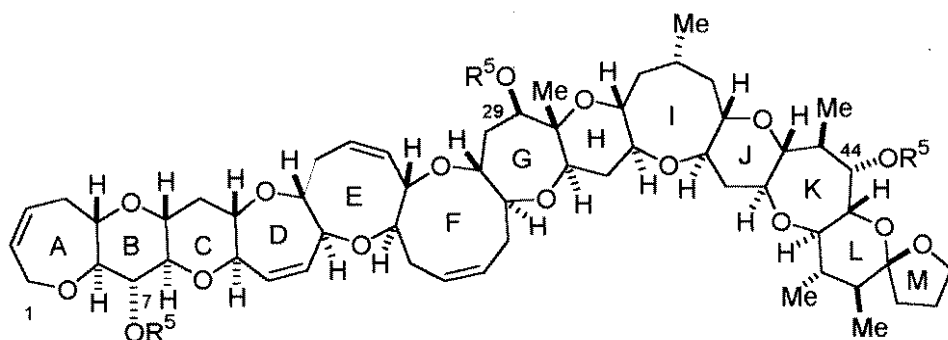
式 2 中、 R^3 は CH_2OEE 、 CH_2OH 、または $CH=CH_2$ 、

R^4 は $COOMe$ 、または $CH=CH_2$

【請求項 4】

式 3 で表される新規化合物。

【化 6】



式 3

30

式 3 中、 R^5 は NAP または H

【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、特に、7位、29位および44位の水酸基の脱保護基の効率を改善した新規なシガトキシン類の全合成ルートおよび前記ルートを構築する新規な中間体化合物に関する。

【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

50

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3nmの巨大分子である。CTX類は渦鞭毛藻(*Gambierdiscus 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^+ 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〔Masahiro Hirama et al. Science. Vol. 294, p1904-1907(文献1)、特願2002-12460、2002年1月22日出願〕。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CTX3Cの前駆体であるトリベンジル-CTX3Cを合成する方法を経由するシガトキシンCTX3C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CTX3C(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】

本発明者は、前記最終脱保護の問題点を解決すべき手段を検討する中で、ベンジル保護基に代わり得る保護基を見出すことを発想し、多くの保護基を用いたモデル化合物を合成し、脱保護が比較的温和な条件において、基質特異的に脱保護基反応が進行する保護基の検討をし、前記化合物1に示す7位、29位および44位の水酸基の保護基をナフチルメチル基とする、シガトキシンCTX3C類の新規全合成ルートを構築するのに有用な中間体として有用な新規化合物を提案している(特願2002-35075、平成14年2月13日出願)。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

従って、本発明の課題は、前記提案した新ルートの発想を発展させ、シガトキシンCTX3C類の新規全合成ルート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。前記本発明者らが提案したNAP保護基を用いたCTX3C類の合成に有用と思われる中間体も、従来のベンジル保護基を用いる場合に比べて有用であることが、モデル化合物を用いた実験で予想されていても、前記中間体以降、目的化合物であるシガトキシンCTX3C類までの合成工程において有効な保護基となるかどうかは、その工程を現実に構築して初めて確認できるというのが、技術的發展が進んだ現在の化学技術の現状にあっても存在する問題である。

【0006】

そこで、本発明者らは前記提案以降の工程の確立を、先ず本発明者らが開発した前記化合

10

20

30

40

50

物 1 の N A P 保護基を B n 保護基とした化合物を出発原料として用いて、前記脱保護基前の C T X 3 C 類の合成ルートが利用できないか検討し、化合物 1 を出発原料を用いて N A P を保護基とする C T X 3 C の前駆体を合成する反応工程には、前記化合物 1 の N A P 保護基を B n 保護基とした出発原料を用いて、最終工程に於いて脱 B n 保護基をして C T X 3 C を製造するする前の C T X 3 C 前駆体を合成する反応までの工程をほぼ踏襲できること、および、脱 N A P 保護基の反応には、脱 B n 保護基の反応より容易な酸化反応を利用でき、かつ、前記酸化反応は化学構造特異性が高いために、高収率で C T X 3 C を得ることができることを見出し、前記課題を解決することができた。

【 0 0 0 7 】

【課題を解決するための手段】

本発明の第 1 は、前記化合物 1 で表される、7 位、29 位および 44 位の水酸基の保護基をナフチルメチル (N A P) 基としたアセタール原料化合物を用い、工程 1 ; のアセタール原料化合物 1 を 2 , 6 - ジ - t - ブチル - 4 - メチルピリジンの存在下において、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (T M S O T f) とフェニルチオトリメチルシラン (T M S S P h) で処理して、N A P 基の保護基を保持して前記 O , S - アセタール化合物 2 を得る工程、

工程 2 ; 前記化合物 2 の 2 3 位の一級水酸基をエトキシエチル基で保護し、31 位の二級水酸基に , - 不飽和エステルを導入して前記化合物 3 を得る工程からなる前記反応式 1 で表される反応、および

工程 3 ; 前記化合物 3 を立体選択的ラジカル環化反応により G 環部を構築して前記化合物 4 を合成する工程、

工程 4 ; 前記化合物 4 のエステル部位を還元、ウィッティッヒ (W i t t i g) 反応により前記オレフィン化合物 5 を合成する工程、

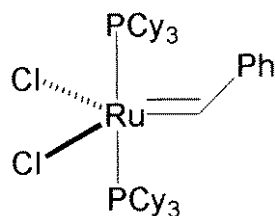
工程 5 ; 化合物 5 を酸条件下処理して、エトキシエチル基を除去して前記化合物 6 を得る工程、

工程 6 ; 化合物 6 を酸化、ウィッティッヒ (W i t t i g) 反応に供することで、閉環オレフィンメタセシス基質である前記化合物 7 を合成する工程、

工程 7 ; 化合物 7 に対してオレフィンメタセシス触媒である $(P C y _ 3) _ 2 C l _ 2 R u = C H P h$ で表される G r u b b s 触媒 [ベンジリデン (トリシクロヘキシルホスフィン) ジクロロルテニウム] を用い、F 環部 9 員環を形成して、トリ N A P - C T X 3 C である化合物 8 を合成する工程、

【 0 0 0 8 】

【化 7】



Grubbs 触媒

【 0 0 0 9 】

および最後の

工程 8 ; 化合物 8 の N A P 脱保護基を、D D Q (2 , 3 - d i c h l o r o - 5 , 6 - d i c y a n o - 1 , 4 - b e n z o q u i n o n e) により酸化条件下で進行させる工程からなる反応式 2 により、目的化合物である C T X 3 C 類を全合成により合成する方法に関する。

【 0 0 1 0 】

本発明の第 2 は、前記式 1 で表される新規化合物、特に新規ルートに基づいて C T X 3 C 類を合成するのに有用な前記式 1 で表される新規化合物である。

本発明の第 3 は、前記式 2 で表される新規化合物、特に新規ルートに基づいて C T X 3 C

10

20

30

40

50

類を合成するのに有用な前記式 2 で表される新規化合物である。

本発明の第 4 は、前記式 3 で表される新規化合物、特に新規ルートに基づいて C T X 3 C 類を合成するのに有用な前記式 3 で表される新規化合物である。

【0011】

【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、本発明者らが先に提案（特願 2002-35075、平成 14 年 2 月 13 日出願）したモデル実験に基づいて確認した、従来の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脱保護基の問題を改善できるとの予想を実現するための新規ルートを確立することである。

10

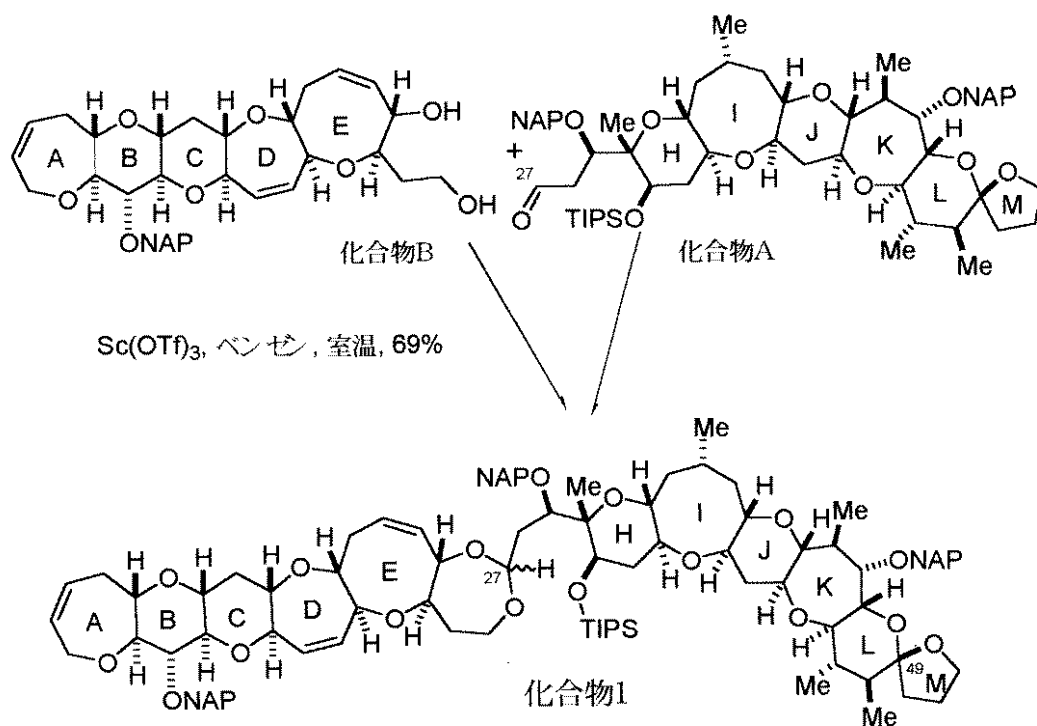
そしてそのルートは請求項 1 に記載の反応式 1 および 2 によるルートを開発することにより、前記先の提案で予想した効果を確認することができた。

【0012】

B. ここで、本発明の理解を助けるために前記化合物 1 の合成工程を反応式 3 に示す。

【0013】

【化 8】



20

30

反応式 3

【0014】

化合物 1 の合成；

A - E 環ジオール化合物 B (15.3 mg, 26.5 μmol) と H - M 環アルデヒド化合物 A (29.0 μmol) のベンゼン (0.3 mL) 溶液に、Sc(OTf)₃ (3.7 mg, 7.5 μmol) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗った。水層をさらに酢酸エチルで 2 回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗い、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮、シリカゲルカラムで精製し、化合物 1 のアセタール (29.0 mg, 18.4 μmol, 69%) が得られる。化合物 1 の物性を表 1 に示す。

40

【0015】

【表 1】

化合物1の物性;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88-0.93 (3H, m, Me57), 1.01-1.08 (9H, m, Me53, 54, 56), 1.05 (21H, s, TIPS), 1.10-1.15 (3H, m, Me55), 1.39 (0.5H, q, *J*=11.5 Hz, H40), 1.40 (0.5H, q, *J*=11.5 Hz, H40), 1.47-1.57 (5H, m, H10, 35, 37, 47, 48), 1.68-2.02 (10H, m, H22, 28x2, 35, 36, 37, 43, 50x2, 51), 2.04-2.36 (8H, m, H4, 10, 17, 22, 32, 40, 43), 2.52-2.59 (0.5H, m, H4, 17), 2.59-2.67 (0.5H, m, H4, 17), 2.64 (1H, ddd, *J*=16.0, 8.0, 4.0 Hz, H42), 2.86 (1H, dd, *J*=8.5, 4.0 Hz, H42), 2.96-3.02 (1H, m, H38), 3.05-3.16 (4H, m, H9, 33, 39), 3.19-3.31 (3H, m, H5, 11, 34), 3.37 (0.5H, t, *J*=9.0 Hz, H6), 3.37 (0.5H, t, *J*=9.0 Hz, H6), 3.42 (0.5H, t, *J*=9.5 Hz, H46), 3.43 (0.5H, t, *J*=9.5 Hz, H46), 3.46-3.60 (4H, m, H16, 21 44 7), 3.67 (1H, d, *J*=10.0 Hz, H45), 3.64-3.90 (7H, m, H12, 23x2, 29, 41, 52x2), 4.00-4.14 (3H, m, H15, 20 1), 4.21 (0.5H, dd, *J*=11.0, 5.0 Hz, H31), 4.30 (1H, dd, *J*=15.5, 5.5 Hz, H1), 4.31-4.46 (0.5H, m, H31), 4.67-4.70 (0.5H, m), 4.70 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz, Bn), 4.71 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz, Bn), 4.79 (1H, d, *J*=12.0 Hz, Bn), 4.81-4.87 (2H, m, Bn), 4.90 (0.5H, d, *J*=11.5 Hz, Bn), 4.98 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz, Bn), 4.99 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz, Bn), 5.03 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz, Bn), 5.04 (0.5H, d, *J*=12.0 Hz, Bn), 5.57-5.62 (1H, m, H14), 5.64-5.90 (5H, m, H3, 13, 18, 19), 7.35-7.57 (9H, m, Bnx3), 7.70-7.87 (12H, m, Bnx3); MALDI-TOF MS, calcd. for C₉₆H₁₂₄O₁₇SiNa 1599.8506 (M+Na⁺), found 1599.8493.

10

20

【 0 0 1 6 】

【 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 2、並びに該反応式の説明の中に概略記載した。

30

本明細書における略号については略号の説明項参照。

【 0 0 1 7 】

実施例 1

化合物 2 . 3 の合成反応 ;

化合物 1 (1 6 . 8 m g , 1 0 . 7 μ m o l)、T M S S P h (1 0 μ L、5 0 μ m o l)、D T B M P (2 2 m g、1 1 0 μ m o l) と活性化 M S 4 A (~ 1 0 m g) の C H ₂ C l ₂ (0 . 5 m L) 溶液を 0 に冷却し、T M S O T f (1 7 μ L、9 0 μ m o l) を加えた。室温で 2 時間攪拌後、3 5 で 4 時間攪拌した。反応溶液にメタノール (1 m L) と K ₂ C O ₃ (8 0 m g) を室温で加え、混合液を終夜攪拌し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和食塩水で洗い、M g S O ₄ で乾燥させ、濃縮、フラッシュカラムで精製し、化合物 2 O , S - アセタール (6 . 9 m g , 4 . 1 μ m o l , 3 8 %) を得、原料化合物 1 (3 . 9 m g , 2 . 5 μ m o l , 2 3 %) を回収した。化合物 2 の物性を表 2 に示す

40

【 0 0 1 8 】

【 表 2 】

化合物2の物性;

$[\alpha]_D^{26} -1.7 \pm 0.9$ (c 0.355, CHCl_3); IR (film) ν 3497, 3056, 2929, 2867, 1509, 1461, 1369, 1216, 1092, 1026, 883, 854, 815, 755 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90-0.93 (3H, m, Me57), 1.03 (21H, m, TIPS), 1.02-1.08 (9H, m, Me53, 54, 56), 1.12 (3H, d, $J=7.5$ Hz, Me55), 1.39 (1H, d, $J=12.0$ Hz, H40), 1.45-1.66 (5H, m, H10, 35, 37, 47, 48), 1.72 (1H, d, $J=12.0$ Hz, H32), 1.69-1.90 (6H, m, H22, 35, 36, 37, 50, 51), 1.92-2.01 (3H, m, H17, 50, 51), 2.04-2.13 (2H, m, H22, 32), 2.16-2.38 (6H, m, H4, 10, 17, 28, 40, 43), 2.47-2.54 (1H, m, H28), 2.64 (1H, ddd, $J=16.0, 8.0, 4.0$ Hz, H4), 2.86 (1H, dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, H42), 2.96-3.12 (5H, m, H8, 9, 33, 38, 39), 3.17 (1H, ddd, $J=11.0, 9.0, 4.5$ Hz, H11), 3.24-3.30 (2H, m, H5, 34), 3.36 (1H, t, $J=8.5$ Hz, H6), 3.43 (1H, t, $J=9.5$ Hz, H46), 3.42-3.53 (4H, m, H7, 16, 21, 44), 3.67 (1H, d, $J=9.5$ Hz, H45), 3.73-3.80 (3H, m, H12, 23, 52), 3.80-3.90 (3H, m, H23, 41, 52), 3.93-3.98 (1H, m, H15), 3.95-4.07 (3H, m, H1, 15, 29), 4.20 (1H, dd, $J=12.0, 4.5$ Hz, H31), 4.31 (1H, dd, $J=15.5, 5.5$ Hz, H1), 4.38-4.42 (1H, m, H20), 4.75-4.81 (2H, m, NAPx2), 4.80 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.83 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.97 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.02 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.17 (1H, dd, $J=11.0, 1.5$ Hz, H27), 5.48-5.55 (1H, m, H18), 5.57-5.63 (2H, m, H14, 19), 5.70-5.80 (2H, m, H3, 14), 5.84-5.90 (1H, m, H2), 7.05-7.85 (26H, m, SPh, NAPx3); MALDI-TOF MS, calcd. for $\text{C}_{102}\text{H}_{130}\text{O}_{17}\text{SSiNa}$ 1709.8696 ($\text{M}+\text{Na}^+$), found 1709.8605.

10

20

【 0 0 1 9 】

化合物 2 (1 4 . 0 m g 、 8 . 3 $\mu\text{m o l}$) とエチルビニルエーテル (E V E) (8 0 μL 、 8 0 0 $\mu\text{m o l}$) の CH_2Cl_2 溶液に P P T S (2 . 3 m g 、 9 . 2 $\mu\text{m o l}$) を加え、室温で 1 . 5 時間攪拌し、飽和 NaHCO_3 水溶液を加えて反応を停止した。この溶液を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した。濃縮とフラッシュカラムで精製し、E E エーテル (1 0 . 7 m g 、 6 . 1 $\mu\text{m o l}$) を得た。

30

E E エーテル (1 0 . 7 m g 、 6 . 1 $\mu\text{m o l}$) の T H F (0 . 2 m L) 溶液に、T B A F (6 1 μL 、 1 . 0 M T H F 溶液 , 6 1 $\mu\text{m o l}$) を加え、4 0 で 1 5 時間攪拌した。反応溶液を直接シリカゲルカラムで精製し、アルコール (1 0 . 6 m g) を得た。

アルコール (1 0 . 6 m g) の CH_2Cl_2 (0 . 4 m L) 溶液に、メチルプロピオレート (1 1 μL , 1 2 0 $\mu\text{m o l}$) と N M M (3 μL 、 3 0 $\mu\text{m o l}$) を加え、室温で 9 時間攪拌した。反応溶液を直接シリカゲルカラムで精製し、化合物 3 のアクリレート (9 . 1 m g 、 5 . 4 $\mu\text{m o l}$ 、前記 2 工程合計の収率は 8 9 %) を得た。化合物 3 の物性を表 3 に示す。

40

【 0 0 2 0 】

【 表 3 】

化合物3の物性;

$[\alpha]_D^{29} -0.2 \pm 1.1$ (c 0.70, CHCl_3); IR (film) ν 2928, 2873, 1715, 1642, 1623, 1509, 1455, 1372, 1331, 1291, 1087, 855, 817, 754 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.92 (3H, m, Me57), 1.02-1.05 (3H, m, Me56), 1.06 (3H, d, $J=7.0$ Hz, Me54), 1.11 (3H, d, $J=7.5$ Hz, Me55), 1.22 (3H, t, $J=7.0$ Hz, EE), 1.26 (3H, s, Me53), 1.33 (3H, d, $J=5.5$ Hz, EE), 1.35-1.69 (7H, m, H10, 22, 35, 37, 40, 47, 48), 1.67 (1H, q, $J=12.0$ Hz, H32), 1.74-2.04 (8H, m, H17, 35, 36, 37, 50x2, 51x2), 2.14-2.43 (9H, m, H4, 10, 17, 22, 28x2, 32, 40, 43), 2.64 (1H, d, $J=16.5, 8.0, 4.0$ Hz, H4), 2.85 (1H, dd, $J=9.5, 4.5$ Hz, H42), 2.94-3.00 (1H, m, H38), 3.03-3.14 (4H, m, H8, 9, 33, 39), 3.15-3.21 (1H, m, H11), 3.24-3.31 (2H, m, H5, 34), 3.36 (1H, t, $J=8.5$ Hz, H6), 3.40 (1H, t, $J=9.0$ Hz, H46), 3.45-3.90 (14H, m, H7, 12, 16, 21, 23x2, 29, 41, 44, 45, 52x2, EE), 3.67 (3H, s, MeO), 3.96-4.08 (2H, m, H1, 15), 4.26 (1H, dd, $J=12.0, 5.0$ Hz, H31), 4.30 (1H, dd, $J=15.5, 5.5$ Hz, H1), 4.41-4.46 (1H, m, H20), 4.68 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.66-4.71 (1H, m, EE), 4.72 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.80 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 4.83 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.98 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.03 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.11 (1H, dd, $J=10.0, 2.5$ Hz, H27), 5.24 (1H, d, $J=13.0$ Hz, H25), 5.45-5.81 (5H, m, H3, 13, 14, 18, 19), 5.83-5.89 (1H, m, H2), 7.14-7.86 (27H, m, H26, SPh, NAPx3); MALDI-TOF MS, calcd. for $\text{C}_{101}\text{H}_{122}\text{O}_{20}\text{SNa}$ 1709.8148 ($\text{M}+\text{Na}^+$), found 1709.8202.

10

20

【0021】

化合物4、5、および6の合成;

化合物3 (9.1 mg、5.4 μmol)、 Bu_3SnH (43 μL 、160 μmol) と AIBN (4.8 mg、29 μmol) のトルエン (1.8 mL) を凍結脱気した後、85 に加熱し、2.5時間攪拌した。反応液を直接フラッシュカラムで精製し、化合物4のエステルを得た。化合物4は、これ以上の精製をせずに、次の反応に使用した。

30

【0022】

化合物4の CH_2Cl_2 (0.5 mL) 溶液を、-80 に冷却し、DIBAL (18 μL 、0.93 Mヘキサン溶液、17 μmol) を加えた。原料の化合物4が消失するまで、さらにDIBAL (95 μL 、0.93 Mヘキサン溶液、90 μmol) を導入した。-80 で2時間攪拌後、酢酸エチルを加え、反応を停止した。この混合物を、酢酸エチルと飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈し、ロッシェル塩を加え室温で2時間攪拌した。この溶液を酢酸エチルで3回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥し、濃縮した。粗アルデヒドをフロリジルパッドで精製し、次の反応に使用した。

40

トリフェニルホスホニウムブロミド (24 mg、67 μmol) のTHF (0.2 mL) を NaHMDS (60 μL 、1 M THF溶液、60 μmol) で、0 で処理し、混合物を0 で15分間攪拌した。この溶液に、アルデヒドのTHF (0.6 mL) を導入し、0 で1時間攪拌した。飽和 NH_4Cl 水溶液を加え反応を停止し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した。この溶液を濃縮し、フラッシュカラムで精製して、化合物5のテトラエンを得た。化合物5はこれ以上の精製をせずに、次の反応に使用した。

【0023】

EEエーテル化合物5のメタノール (1 mL) - THF (0.5 mL) 溶液に、CSA (1.0 mg、4 μmol) を加え、室温で3時間攪拌した。溶液にさらにCSA (1

50

. 6 mg、7 μmol) を導入し、反応溶液を室温で6時間攪拌した。この混合物に、飽和 NaHCO_3 水溶液を加え、反応を停止し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水であらい、 MgSO_4 で乾燥した。濃縮、フラッシュカラムにより化合物6のアルコール(3.3 mg、2.2 μmol 、前記4工程合計の収率は41%であった。)を得た。化合物6の物性を表4に示す。

【0024】

【表4】

化合物6の物性;

$[\alpha]_D^{26} -7.1 \pm 2.3$ (c 0.22, CHCl_3); IR (film) ν 3468, 2927, 2872, 1641, 1509, 1456, 1377, 1271, 1077, 854, 817, 755 cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.92 (3H, m, Me57), 1.03-1.06 (3H, m, Me56), 1.10 (3H, d, $J=7.5$ Hz, Me54), 1.12 (3H, d, $J=7.5$ Hz, Me55), 1.26 (3H, s, Me53), 1.36-1.44 (1H, m, H40), 1.46-1.64 (6H, m, H10, 22, 35, 37, 47, 48), 1.62 (1H, q, $J=12.0$ Hz, H32), 1.73-2.05 (12H, m, H22, 25, 28x2, 32, 35, 36, 37, 50x2, 51x2), 2.10-2.39 (6H, m, H4, 10, 17, 25, 40, 43), 2.50-2.59 (1H, m, H17), 2.62-2.69 (1H, m, H4), 2.88 (1H, dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, H42), 2.98-3.04 (1H, m, H38), 3.06-3.18 (6H, m, H8, 9, 21, 31, 33, 39), 3.18-3.24 (1H, m, H11), 3.29 (1H, td, $J=9.5, 4.0$ Hz, H5), 3.34-3.44 (4H, m, H6, 29, 34, 46), 3.47-3.56 (4H, m, H7, 16, 26, 44), 3.63-3.76 (4H, m, H20, 23x2, 27), 3.68 (1H, d, $J=9.5$ Hz, H45), 3.76 (1H, q, $J=7.5$ Hz, H52), 3.81-3.90 (4H, m, H12, 15, 41, 52), 4.03-4.09 (1H, m, H1), 4.32 (1H, dd, $J=16.0, 6.0$ Hz, H1), 4.78 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.81 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 4.84 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 4.95 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.97-5.03 (2H, m, H24'x2), 5.01 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.06 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.23 (1H, dd, $J=11.0, 5.5$ Hz, H19), 5.61-5.81 (5H, m, H3, 13, 14, 18, 24), 5.84-5.91 (1H, m, H2), 7.42-7.58 (9H, m, NAPx3), 7.77-7.87 (12H, m, NAPx3); MALDI-TOF MS, calcd. for $\text{C}_{91}\text{H}_{110}\text{O}_{17}\text{Na}$ 1497.7641 ($\text{M}+\text{Na}^+$), found 1497.7655.

10

20

30

【0025】

化合物7の合成;

化合物6のアルコール(3.3 mg、2.2 μmol)と Et_3N (60 μL 、450 μmol)の CH_2Cl_2 (0.2 mL)- DMSO (0.2 mL)を、0 に冷却し、 SO_3 ピリジン錯体(11 mg、70 μmol)を加えた。反応溶液を室温で2時間攪拌し、酢酸エチルと飽和 NH_4Cl 水溶液で希釈した。水層を酢酸エチルで2回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した。濃縮後、粗アルデヒドをフロリジルパッドで精製し、次の反応に使用した。

40

トリフェニルホスホニウムプロミド(20 mg、56 μmol)の THF (0.2 mL)を NaHMDS (55 μL 、1 M THF 溶液、55 μmol)で、0 で処理し、混合物を0 で20分間攪拌した。この溶液に、アルデヒドの THF (0.8 mL)を導入し、0 で1時間攪拌した。反応溶液にさらに、同様に調製したイリド(56 μmol)の THF (0.4 mL)溶液を導入し、0 で30分間攪拌した。これに飽和 NH_4Cl 水溶液を加え反応を停止し、水層を酢酸エチルで2回抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した。この溶液を濃縮し、フラッシュカラムで精製して、化合物7のペンタエン(3.2 mg、2.2 μmol)を得た。化合物7の物性を表5に示す。

50

【 0 0 2 6 】

【 表 5 】

化合物7の物性;

$[\alpha]_D^{26} -5.1 \pm 2.8$ (c 0.21, CHCl_3); IR (film) ν 2927, 2872, 1641, 1509, 1456, 1377, 1272, 1090, 1026, 854, 817, 755 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87-0.92 (3H, m, Me57), 1.04 (3H, d, $J=6.0$ Hz, Me56), 1.10 (3H, d, $J=7.5$ Hz, Me54), 1.12 (3H, d, $J=7.5$ Hz, Me55), 1.26 (3H, s, Me53), 1.36-1.44 (1H, m, H40), 1.46-1.62 (5H, m, H10, 35, 37, 47, 48), 1.63 (1H, q, $J=11.5$ Hz, H32), 1.72-2.05 (12H, m, H22, 25, 28x2, 32, 35, 36, 37, 50x2, 51x2), 2.10-2.39 (6H, m, H4, 10, 17, 25, 40, 43), 2.45-2.51 (1H, m, H22), 2.53-2.60 (1H, m, H17), 2.66 (1H, ddd, $J=16.0, 8.0, 4.0$ Hz, H4), 2.88 (1H, dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, H42), 2.94 (1H, td, $J=8.5, 2.5$ Hz, H21), 2.98-3.03 (1H, m, H38), 3.07-3.15 (3H, m, H9, 33, 39), 3.14 (1H, t, $J=9.0$ Hz, H8), 3.17-3.23 (1H, m, H11), 3.22 (1H, dd, $J=12.5, 4.5$ Hz, H31), 3.29 (1H, td, $J=9.5, 4.5$ Hz, H5), 3.35-3.44 (4H, m, H6, 29, 34, 46), 3.49-3.58 (4H, m, H7, 16, 26, 44), 3.67 (1H, d, $J=10.0$ Hz, H45), 3.66-3.90 (7H, m, H12, 15, 20, 27, 41, 52x2), 4.02-4.09 (1H, m, H1), 4.32 (1H, dd, $J=16.0, 6.0$ Hz, H1), 4.78 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.81 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.84 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.96 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.97-5.03 (2H, m, H24'x2), 5.00 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.06 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.06-5.12 (2H, m, H23'x2), 5.25 (1H, dd, $J=11.5, 5.5$ Hz, H19), 5.60-5.90 (7H, m, H2, 3, 13, 14, 18, 23, 24), 7.42-7.58 (9H, m, NAPx3), 7.77-7.86 (12H, m, NAPx3); MALDI-TOF MS, calcd. for $\text{C}_{92}\text{H}_{110}\text{O}_{16}\text{Na}$ 1493.7692 ($\text{M}+\text{Na}^+$), found 1493.7682.

10

20

【 0 0 2 7 】

化合物8のトリス-NAP CTX3C 44の合成;

凍結脱気した化合物7のペンタエン (3.2 mg、2.2 μmol) の CH_2Cl_2 (2.2 mL) 溶液に、 $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ (Grubbs 触媒, 65 μL 、10 mM CH_2Cl_2 溶液, 0.7 μmol) を加え、40 で13時間攪拌した。この溶液に2滴の Et_3N を導入し反応を停止し、濃縮し、フラッシュカラムで精製して、化合物8のトリス-NAP CTX3C (2.8 mg、1.9 μmol 、90%) を得た。化合物8の物性を表6に示す。

30

【 0 0 2 8 】

【 表 6 】

化合物8の物性;

IR (film) ν 2927, 2874, 1640, 1509, 1454, 1370, 1331, 1088, 1027, 855, 817, 756 cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (3H, d, $J=6.0$ Hz, Me57), 1.03 (3H, d, $J=6.0$ Hz, Me56), 1.06 (3H, d, $J=7.5$ Hz, Me54), 1.12 (3H, d, $J=7.5$ Hz, Me55), 1.23 (3H, s, Me53), 1.40 (1H, q, $J=12.0$ Hz, H40), 1.39-1.63 (5H, m, H10, 35, 37, 47, 48), 1.68 (1H, q, $J=12.0$ Hz, H32), 1.74-2.00 (7H, m, H35, 36, 37, 50x2, 51x2), 2.03-2.11 (2H, m, H28, 32), 2.16-2.38 (8H, m, H4, 10, 17, 22, 25, 28, 40, 43), 2.60-2.68 (2H, m, H4, 17), 2.70-2.90 (2H, m, H22, 25), 2.87 (1H, dd, $J=9.0, 4.5$ Hz, H42), 2.96-3.02 (1H, m, H38), 3.06-3.16 (5H, m, H8, 9, 31, 33, 39), 3.18-3.41 (4H, m, H5, 11, 27, 34), 3.37 (1H, t, $J=8.5$ Hz, H6), 3.39 (1H, t, $J=9.5$ Hz, H46), 3.47-3.60 (5H, m, H7, 16, 21, 29, 44), 3.67 (1H, d, $J=9.5$ Hz, H45), 3.64-3.90 (5H, m, H12, 20, 26, 41, 52), 3.75 (1H, q, $J=8.0$ Hz, H52), 3.95-4.00 (1H, m, H15), 4.01-4.07 (1H, m, H1), 4.30 (1H, dd, $J=15.5, 6.0$ Hz, H1), 4.74 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.80 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 4.81 (1H, d, $J=12.5$ Hz, NAP), 4.84 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 4.98 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.03 (1H, d, $J=12.0$ Hz, NAP), 5.57-5.62 (1H, m, H14), 5.67-5.90 (7H, m, H2, 3, 13, 18, 19, 23, 24), 7.42-7.56 (9H, m, NAPx3), 7.75-7.85 (12H, m, NAPx3); MALDI-TOF MS, calcd. for $\text{C}_{90}\text{H}_{106}\text{O}_{16}\text{Na}$ 1465.7379 ($\text{M}+\text{Na}^+$), found 1465.7493.

10

20

【 0 0 2 9 】

目的化合物であるCTX3Cの合成;

化合物8のトリス-NAP CTX3C (1.4 mg、1.9 μmol) の (CH_2Cl_2)₂ (0.8 mL) - H_2O (40 μL) 溶液に、DDQ (1.1 mg、5.0 μmol) を加え、室温で3時間攪拌した。この溶液に、飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液を加え、反応を停止し、酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈した。水層を酢酸エチルで3回抽出し、あわせた有機層を飽和食塩水で洗い、 MgSO_4 で乾燥した。溶液を濃縮し、フロリジルカラムを通した後、粗CTX3CをHPLCで精製し、合成CTX3C (0.53 mg、0.52 μmol 、54%) を得た。目的化合物CTX3Cの物性を表7に示す。

30

【 0 0 3 0 】

【表7】

目的化合物CTX3Cの物性;

¹H NMR (600 MHz, C₃D₃N, 25 °C): δ 0.91 (3H, d, *J* = 7 Hz, Me54), 0.97 (3H, d, *J* = 7 Hz, Me57), 1.23-1.32 (9H, m, Me53, 55, 56), 1.49-1.56 (1H, m, H35), 1.60 (1H, dq, *J* = 10, 7 Hz, H48), 1.63-1.98 (11H, m, H10, 32, 35, 36, 37, 40, 47, 50x2, 51x2), 2.02 (1H, brd, *J* = 15 Hz, H37), 2.23-2.33 (4H, m, H17, 22, 25, 32), 2.40-2.61 (6H, m, H4, 10, 28x2, 40, 43), 2.67 (1H, ddd, *J* = 16, 8, 4 Hz, H4), 2.82-2.88 (1H, m, H17), 2.95-3.08 (2H, m, H22, 25), 3.20 (1H, dd, *J* = 10, 4 Hz, H42), 3.17-3.23 (1H, m, H38), 3.28-3.39 (4H, m, H9, 31, 33, 39), 3.43 (1H, t, *J* = 9 Hz, H8), 3.43 (1H, t, *J* = 9 Hz, H11), 3.40-3.50 (2H, m, H5, 34), 3.53 (1H, t, *J* = 9 Hz, H6), 3.55-3.75 (4H, m, H16, 21, 26, 27), 3.85-3.90 (2H, m, H52x2), 3.94 (1H, t, *J* = 10 Hz, H46), 4.04 (1H, brd, *J* = 10 Hz, H45), 4.05-4.20 (6H, m, H1, 7, 12, 15, 20, 29), 4.21 (1H, brs, H44), 4.33 (1H, dd, *J* = 16, 6 Hz, H1), 4.45-4.50 (1H, m, H41), 5.71-5.77 (1H, m, H3), 5.81-5.89 (3H, m, H2, 13, 18), 5.93 (1H, brd, *J* = 13 Hz, H14), 5.98 (1H, dd, *J* = 11, 5 Hz, H19), 6.00-6.06 (2H, m, H23, 24); MALDI-TOF MS calcd for C₅₇H₈₂O₁₆Na [M+Na]⁺ 1045.5501; found 1045.5553; CD (MeOH, 1.0x10⁻⁵ M) λ_{ext} 203 nm (Δε -5), [natural 2 (MeOH, 1.0 x10⁻³ M) λ_{ext} 203 nm (Δε -7)].

10

20

【 0 0 3 1 】

【 発明の効果 】

以上述べたように、本発明の新規ルートのシガトキシン合成法法によれば、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つの保護基を温和で基質特異的な酸化条件脱保護が可能であることにより、効率的な C T X 3 C 類の合成が可能となり、種々の生理学的研究の活性化と、これに伴う新規技術の発展の可能性が推測され、優れた効果をもたらされることが推測できる。

30

【 0 0 3 2 】

略号の説明;

N A P 2 - n a p h t h y l m e t h y l
 D T B M P 2 , 6 - d i - b u t y l - 4 - m e t h y l p y r i d i n e
 T M S O T f p h e n y l t h i o t r i m e t h y l s i l a n e
 T M S S P h t r i m e t h y l s i l y l t r i f l u o r o m e t h a n e s
 u l f o n a t e
 M e m e t h y l
 T I P S t r i i s o p r o p y l s i l y l
 P h p h e n y l
 E E e t h o x y e t h y l
 E V E e t h y l v i n y l e t h e r
 P P T S p y r i d i n i u m p - t o l u e n e s u l f o n a t e
 T B A F t e t r a b u t y l a m m o n i u m f l u o r i d e
 N M M 4 - m e t h y l m o r p h o r i n e
 P M B M 4 - m e t h o x y b e n z y l o x y m e t h y l
 A I B N , ' - a z o b i s (i s o b u t y r o n i t r i l e)

40

50

DIBAL diisobutylaluminum hydride
NaHMDS sodium bis(trimethylsilyl)amide
CSA 10-camphorsulfonic acid
THF tetrahydrofuran
DMSO dimethylsulfoxide
Cy cyclohexyl
DDQ 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
Grubbs触媒 benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium
Tf trifluoromethanesulfonyl