カロテノイドの Biomimetic Synthesis を指向した Crassostreaxanthin B の全合成

都出千里

神戸薬科大学, 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町 4-19-1

Total Synthesis of Crassostreaxanthin B Directed toward the Biomimetic Synthesis of Carotenoids

Chisato TODE

Kobe Pharmaceutical University, 4-19-1, Motoyamakita-machi,
Higashinada-ku, Kobe 658-8558, Japan

(Received August 30, 1999)

Marine carotenoids halocynthiaxanthin **2**, mytiloxanthin **3** and crassostreaxanthin B **4** have characteristic structures, commonly possessing a monoacetylenic end group. The cyclopentyl end group of **3** is believed to be formed in nature from the epoxide end group of 5,6-epoxy carotenoids such as **2** (Chart 1, route *a*). It is also conceivable that **4** including a novel tetrasubstituted olefinic end group arises from epoxy carotenoids by the opening of the C-6-oxygen bond of the oxirane ring and the subsequent migration of the methyl group at the C-1 position (route *b*). We found that treatment of the epoxide **6a** having a partial structure of epoxy carotenoids with Lewis acids gave the cyclopentyl ethyl ketone **9** possessing the same configuration as **3**, and the acyclic tetrasubstituted olefinic methyl ketone **11** including a partial structure of **4** (Chart 2). It supported the proposed metabolic pathway of 5,6-epoxy carotenoids. Toward the biomimetic synthesis of **4**, we examined the reaction of epoxides having several substituents at C-6 position with Lewis acids. Among these epoxides, an epoxide **60** was found to provide a tetrasubstituted compound **61** as a major product. This could be converted into an aldehyde **73** in 8 steps which was transformed into a compound **75** through the coupling reaction with vinyl lithium **63**. Then, the first total synthesis of **4** was accomplished via the double Wittig condensation of **75** with phosphonium salts **76** and **77**.

Key words—crassostreaxanthin B; Lewis acid; rearrangement; tetrasubstituted olefine; total synthesis; tetrasubstituted epoxide

はじめに

カロテノイドの代表的な化合物であるβ-カロテンは最近、顕著な抗酸化作用や抗腫瘍作用があることが明らかとなり、老化防止、がん予防の見地から急速に脚光を浴びている。¹⁾ 西野²⁾らは、β-カロテン以外のカロテノイドについても抗腫瘍活性を検討しており、ワカメやヒジキなどの褐藻に多く含まれる fucoxanthin **1** (Chart 1) に、β-カロテンよりもかなり強いヒト神経芽腫 GOTO 細胞などの悪性腫瘍細胞に対する増殖抑制作用があり、また、マウスを用いた *in vivo* の実験系においても抗発がんプロモーター活性を示すことを報告している。さらに、GOTO 細胞に対する増殖抑制効果については、ホヤやカキ類などにおいて **1** の代謝産物と推定されている halocynthiaxanthin **2**³⁾ に、**1** よりもさらに強い活性があることも報告している。⁴⁾

著者の研究室では、このような系統の化合物の中

からより強い制がん作用を持つ化合物を開発することを目的として、このような複雑な構造を有するカロテノイド類の合成研究を行っており、**1** や **2** の全合成については既に達成している。⁵⁾

Mytiloxanthin **3** は、ムラサキガイ (*Mytilus edulis*) から単離された⁶⁾ カロテノイドで、そのシクロペンチル末端部は、halocynthiaxanthin **2** のようなカロテノイドの 5,6-エポキシ末端部がピナコール型の転位反応 (Chart 1, route *a*) を起こすことにより形成されているものと考えられている。^{7,8)} 一方、crassostreaxanthin B **4** は、マガキ (*Crassostrea gigas*) から単離された⁹⁾ 四置換オレフィン構造を末端部に持つ新しいカロテノイドであるが、3' 位の水酸基の立体配置についてはまだ確認されていない。著者は、crassostreaxanthin B **4** の四置換オレフィン末端部も **2** の 5,6-エポキシ末端部の転位反応により生成しているのではないかと考えた。すなわち、route *b* に示

Chart 1

すように、1位のメチル基の転位を伴いながら6位のC-O結合においてエポキシ環が開裂し、カルボニル基の形成と同時に1-6位間に二重結合が形成されるのではないかと考えた。本論文では、四置換エポキシドのルイス酸による転位反応と、この転位反応を用いた crassostreaxanthin B 4 の初めての全合成について述べる。

1. エポキシド 6a, b の転位反応¹⁰⁾

既に Rüttimann⁸⁾ は、エポキシド 5a 及び 5b (Chart 2) をそれぞれルイス酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理後アセチル基を加水分解すると、互いに立体構造の異なる五員環メチルケトン 7 及び 12 が、いずれも単一の成績体として 70% 以上の収率で得られることを報告している。また、高い立体選択性が得られた理由として、エポキシドの開裂がどちらの場合も“axial”開裂 (axial 開裂, equatorial 開裂とは、エポキシドが開裂して残る C-O 結合が axial 又は equatorial となる開裂方式をいう) で進行し、Chart 2 に示した I 及び II のような中間体を経由したためと説明している。しかし、この Rüttimann が提唱する anti-エポキシド (anti, syn とは、3 位の水酸基と 5, 6 位のエポキシ基との相対関係を示す) 5a からメチルケトン 7 が生成する機構は、mytiloxanthin 3 のようなシクロペンチル末端構造を持つ天然カロテノイドの生成機構 (Chart 1, route a) とは異なる。天然体が得られるためには、5 位の C-O 結合が切れる“equatorial”開裂 (Chart 2, 中間体 III) で転位反応が進行しなければならない。エポキシド 5a, b の場合、5 位と 6 位の置換基がどちらもメチル基であるため、エポキシドの開裂方向を知ることはできない。そこで、6 位の置換基をエチル基に変えたエポキシド 6a, b を合成して $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理してみることにした

Chart 2

(Chart 2).

1-1) エポキシド 6a, b の合成 エポキシド 6a, b は光学活性ヒドロキシケトン 16¹¹⁾ から Chart 3 に示すような方法で合成した。まず、16 の水酸基を trimethylsilyl (TMS) 基で保護した後、リチウムトリメチルシリルアセチリドを付加させ、中間体 18 を精製することなくアルカリで処理して保護基を除去

Chart 3

Table 1. Rearrangement of the α -Acetylenic Alcohol **19** and the α,β -Unsaturated Aldehyde **20** by a Silyl Vanadate Catalyst^{a)}

Entry	Substrate	Catalyst (molar eq)			Reaction time (h)	Isolated yield (%)	
		(Ph ₃ SiO) ₃ VO	Ph ₃ SiOH	PhCO ₂ H		20	21
1	19	0.02	0.15	0.02	23	43	48
2	19	0.02	—	0.02	6	—	96
3	19	0.02	—	—	24	—	76
4	20	0.02	—	0.02	6.5	—	95
5	20	0.02	—	—	5.5	—	85

a) All reactions were carried out in refluxing xylenes.

Chart 4

し、続いてアセチル化を行って、アセチレニックアルコール **19** を単一の成績体として **16** から 91% の収率で得た。

次に、アセチレニックアルコール **19** のシリルバナデート触媒を用いる転位反応¹²⁾ を利用して β, γ -不飽和アルデヒド **21** を合成した。 **19** を Table 1, entry 1 に示す文献記載の触媒系¹²⁾ で処理したところ、収率よく転位成績体が得られたが、 α, β -不飽和アルデヒド **20** と望む β, γ -不飽和アルデヒド **21** との生成比率は約 1:1 であった。しかし、転位反応の条件を検討した結果、反応の触媒系からトリフェニルシラノールを取り除くと、反応時間が短縮されると同時に望む **21** のみが収率よく得られることが判明した (entry 2)。さらに、シリルバナデート触媒のみを用いた場合 (entry 3) でも、**19** から **21** が主成績体として得られることが分かった。

そこで、**20** から **21** への転位反応が、どの触媒系で進行しているのかを確かめるため、単離した **20**

を entry 4 及び 5 に示すような条件で処理した。その結果、シリルバナデート触媒が **20** から **21** への転位を促進していることが確認できた。

シリルバナデート触媒による **20** から **21** への転位反応については次のように考察した。すなわち、**20** とシリルバナデート触媒との間でエステル **25** (Chart 4) が形成される際に、5 位の水素が引き抜かれてシラノールとして脱離し、さらに、**25** へシラノールが付加して **21** が生成するものと考えた。また、反応中にシラノールが多量に存在すると、**20** から **25** への生成が抑制されるために **21** への転位が進行しなかったものと考えた。このことは、シリルバナデート触媒による α -アセチレニックアルコールの転位反応において、トリフェニルシラノールはシリルバナデート触媒をリサイクルさせる際の回転効率を上げるが反応速度は低下させるという Pauling ら¹²⁾ の報告と一致する。

続いて、**21** のホルミル基を還元してアルコール

Table 2. Rearrangement of Epoxides **6a**, **b**

Entry	Substrate	Conditions (eq)	Isolated yield (%)		
			9	11	14
1	6a	BF ₃ ·OEt ₂ (3)/CH ₂ Cl ₂ –78°C, 3 h to 0°C, 1 h	31	54	—
2	6a	SnCl ₄ (2)/CH ₂ Cl ₂ –25°C, 25 h to 0°C, 2.5 h	trace	70	—
3	6a	(<i>p</i> -BrC ₆ H ₄) ₃ N ⁺ ·SbCl ₆ [–] 26 (0.1) CH ₂ Cl ₂ /r.t., 1.5 h	12	71	—
4	6b	BF ₃ ·OEt ₂ (2)/CH ₂ Cl ₂ –78°C, 1.25 h to –25°C, 1.5 h	—	49	44
5	6b	SnCl ₄ (2)/CH ₂ Cl ₂ –78°C, 2 h	—	59	14
6	6b	TiCl ₄ (3)/CH ₂ Cl ₂ –78°C, 30 min	—	15	—
7	6b	ZnCl ₂ (2)/toluene r.t., 60 h	—	50	12
8	6b	(<i>p</i> -BrC ₆ H ₄) ₃ N ⁺ ·SbCl ₆ [–] 26 (0.1) CH ₂ Cl ₂ /r.t., 1.5 h	—	62	23

体 **22** とした後、これをメシル化して **23** を 86% の収率で得た (Chart 3). さらにメシル体 **23** を tetrahydrofuran (THF) 還流下、水素化リチウムアルミニウムを用いて還元し、3 位の水酸基を再度アセチル化して **24** を **23** から 90% の収率で得た. 最後に **24** をメタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) で酸化して *anti*-エポキシド **6a** (34%) 及び *syn*-エポキシド **6b** (61%) を得た. これらの立体構造については、既に著者の研究室で報告¹³⁾ された 2 位のメチレン水素のケミカルシフト値に関する経験則 (*anti*-エポキシドでは axial 水素が高磁場側に equatorial 水素が低磁場側に現れるのに対して、*syn*-エポキシドではこの関係が逆転する) から確認した.

1-2) エポキシド **6a, **b** のルイス酸による転位反応** 以上のようにして合成した *anti*-エポキシド **6a** 及び *syn*-エポキシド **6b** を用いて、ルイス酸による転位反応を行い、エポキシドの開裂方向を調べることにした.

まず、Rüttimann⁸⁾ が報告したエポキシド **5a**, **b** (Chart 2) の転位反応の場合と同様に、ルイス酸として BF₃·OEt₂ を用いて **6a**, **b** の転位反応を行った. Rüttimann は、*anti*-エポキシド **5a** からは **7** が、*syn*-エポキシド **5b** からは **12** がいずれの場合も立体選択的かつ好収率で得られたと報告している. しかし、6 位の置換基がエチル基である **6a** 及び **6b** の場合、**7** 及び **12** に対応する **9** 及び **14** だけでなく、どちらのエポキシドからも同一の新規化合物 **11** がかなりの収率 (Table 2, entry 1, 4) で得られることが判明した (Chart 2). また、**6a** からはメチルケトン **15** ではなく、エチルケトン **9** が得られたことから、**7** 及び **9** はシクロペンチル末端構造を持つ天然カロテ

ノイドの生成機構 (Chart 1, route *a*) と同様に、*anti*-エポキシド **5a** 及び **6a** の 5 位の C–O 結合が切れるエポキシ環の開裂 (Chart 2, route *a*) で転位が進行していることが確認できた. 一方、**6a** の 6 位の C–O 結合が切れた場合 (route *b*), 縮環が起こってメチルケトン **15** が生成するのではなく、1 位のメチル基の転位を伴って、crassostreaxanthin **B 4** の部分構造を持つ四置換オレフィン化合物 **11** が生成することが確認できた.

以上の結果から、crassostreaxanthin **B 4** 及び mytiloxanthin **3** のようなカロテノイドの末端部構造は、halocynthiaxanthin **2** のような 5,6-末端部構造を持つ化合物から代謝され生成しているものと化学的に推定できた.

次に、BF₃·OEt₂ 以外のルイス酸についてもエポキシド **6a**, **6b** の転位反応を検討した.

まず、*syn*-エポキシド **6b** を用いてルイス酸による転位反応を検討した. その結果、BF₃·OEt₂ を用いた場合よりも、他のルイス酸を用いた場合のほうが、オレフィン化合物 **11** の生成比が増加することが分かった.

なお、アミニウム塩 **26**¹⁴⁾ は、一電子酸化剤でありルイス酸ではないが、最近、エポキシドの転位反応の触媒として用いられている報告があったので、**26** を用いても **6b** の転位反応を行った. その結果、ルイス酸の場合は、原料が消失するためには当量以上のルイス酸が必要であったが、アミニウム塩 **26** の場合は 0.1 当量で反応が速やかに進行し、また、収率も良かった (entry 8).

そこで、収率良く反応が進行した SnCl₄ とアミニウム塩 **26** を用いて、*anti*-エポキシド **6a** についても

Chart 5

転位反応を行った (entry 2, 3). その結果, *syn*-エポキシド **6b** の場合と同様に, オレフィン化合物 **11** が主に得られ, その生成比率は **6b** の場合よりも多いことが分かった. しかし, ルイス酸の種類により, 成績体の生成比率が異なる理由については分からない.

1-3) 新規四置換オレフィン化合物 **11 の構造決定¹⁰⁾** 上記の転位反応で得られた五員環エチルケトン **9** 及び **14** の立体構造は, それぞれ既知化合物 **7** 及び **12** (Chart 2) と ¹H-NMR スペクトルを比較することにより確認した. 一方, 新規化合物 **11** の構造は, ¹H-NMR において δ 1.67, 1.69 に2つのメチル基のシグナルが現れ, ¹³C-NMR において δ 122.7 及び 134.1 に水素に結合しないオレフィン性炭素のシグナルが2本現れたことから, 四置換オレフィン構造を持つメチルケトン体であることが推定できた. しかし, 二重結合の立体配置については, スペクトルデータからだけでは確認することはできなかった. そこで, Chart 5 に示すような方法で, 両異性体 **11'** 及び **32** を別途合成することによりその構造を確認した.

まず, アセタールケトン **27** と文献の方法¹⁵⁾ を参考にして合成したホスホロチオエートとの反応を行い, 四置換 α, β -不飽和エステル **29** を異性体の混合物として得た. この反応は **28** のようなチラン中間体を経て反応が進行しているものと考えられている. エステル **29** は異性体の分離が困難であったが, エステル部をアルコールに還元するとシリカゲルカラムクロマトグラフィーで容易に分離することができた. これらの立体構造は nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy (NOESY) スペクトルから確認した. 次に, **30a** 及び **30b** のヒドロキシメチレン部をメチル基に, アセタール部をアルデヒドにそれぞれ変換して **31a** 及び **31b** に導き, アセトンとのアルドール反応を行い, 最後にアセチ

ル化して, *E* 体 **11'** 及び *Z* 体 **32** を合成した. このうち *E* 体 **11'** がエポキシド **6a**, **6b** の転位反応で得られた四置換オレフィン化合物と ¹H-NMR が完全に一致することが分かった.

このことから **11** は **6a** 及び **6b** から Chart 1 の route *b* に示したように, 連続的に *antiperiplanar* な転位反応が進行した結果, 立体選択的に生成したものと説明することができる.

2. エポキシド **5a** 及び **5b** の転位反応の追試

前述のように, Rüttimann⁸⁾ が報告した6位がメチル基のエポキシド **5a**, **b** の場合と, 著者が行ったエチル基のエポキシド **6a**, **b** の場合とでは, 転位反応の結果がかなり異なったことから, エポキシド **5a**, **b** についても $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ による転位反応を追試することにした.

Rüttimann⁸⁾ は, エポキシド **5a** 及び **5b** を, safranal からキラルなジイソピノカンフェニルボラン [(+)-(IPC)₂BH] による 3,4-二重結合部のヒドロボレーション反応を鍵反応として, 既に合成されている (3*R*)-3-hydroxy- β -cyclogeraniol¹⁶⁾ を経て合成している (Chart 6). しかし, safranal の入手が困難でありヒドロボレーション反応の収率が低い (30%) ことから, 著者は, 光学活性ヒドロキシケトン **16** から既に合成されているエノールトリフレート **34**¹³⁾ を用いて, Chart 6 に示すような方法で収率よく別途合成した.

まず, パラジウム触媒存在下トリフレート **34** とメチルビニルケトンとのカップリング反応を行い, ジエノン **35** を 81% の収率で得た. 次に **35** をオゾン分解して得られるアルデヒド **36** を単離することなく還元してアルコール **37** を **35** から 79% の収率で得た. さらに, **37** を Rüttimann の方法¹⁵⁾ に従い三酸化硫黄ピリジン錯体で処理後, 硫酸モノエステル中間体を単離することなく還元して **38** を 94% の収率で得た. さらに, **38** の *tert*-butyldimethylsilyl

Chart 6

Chart 7

(TBS) 基を除去後アセチル化して **39** に導き、最後にエポキシ化して **5a** 及び **5b** を合成した。

以上のようにエポキシド **5a** 及び **5b** が収率よく合成できたので、続いてこれらの $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ による転位反応を行った (Chart 2)。その結果、*syn*-エポキシド **5b** からは、Rüttimann の報告⁸⁾ と同様に五員環メチルケトン **13** のみが得られた。しかし、*anti*-エポキシド **5a** からは、Rüttimann の報告とは異なり、天然カロテノイドと同じ立体構造を持つ五員環メチルケトン **8** だけでなく、6 位がエチル基のエポキシド **6a** から得られた四置換オレフィン化合物 **11** と同じ骨格を持つ化合物 **10** が約 1:1 の生成比で得られることが分かった。

このことから、**8** はエポキシド **5a** の 5 位の C-O 結合が切れるエポキシ環の開裂 (Chart 2, route a) で転位が進行して生成していることが確認できた。一方、**5a** の 6 位の C-O 結合が切れた場合 (route b), 縮環が起こってメチルケトン **15** が生成するのではなく、6 位がエチル基のエポキシド **6a** の転位反応の場合と同様に、四置換オレフィン化合物 **10** が生成することが確認できた。

3. 種々の置換基を持つエポキシドの $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ による転位反応¹⁷⁾

この転位反応を利用すれば *syn* 及び *anti* 両エポキシドから *E* 体の四置換オレフィン化合物が立体選択的に得られ、また光学活性体の合成が可能である (Chart 7)。そこで、この反応を利用した crassostrea-

xanthin **B 4** の biomimetic な全合成を行うことを目的として、次に (4*R*, 6*R*)-ヒドロキシケトン **16**¹¹⁾ から 6 位に種々の置換基を持つエポキシドを合成し、その転位反応を検討した。

まず、halocynthiaxanthin **2** の合成中間体⁵⁾ から容易に合成できるエポキシド **40** (Fig. 1) から四置換オレフィン化合物 **41** が得られれば、crassostreaxanthin **B 4** の全合成が可能であると考え、**40** を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理したが、望む **41** は得られず複雑な混合物を与えるのみであった。

Nicolau ら¹⁸⁾ は、エポキシ基に隣接するカルボカチオンを安定化させるような π -軌道を持つ置換基が存在すれば、その置換基がエポキシ環の開裂を促進するため、その置換基側での C-O 結合の開裂が優先することを報告している。そこで、**42** や **43** のようなエポキシドでは 6 位でのエポキシ環の開裂が優先し、四置換オレフィン化合物が得られるのではないかと考え、**42** 及び **43** を合成して $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 処理を行った。しかし、予想に反して、**42** では 5 位でのエポキシ環の開裂が優先して五員環化合物 **44a** (*anti* 体から 20%; *syn* 体から 18%) 及び **44b** (*syn* 体から 67%) が得られ、**43** では複雑な混合物となった。

次に、6 位の置換基に酸素官能基を持ち、メチレン側鎖の長さの異なるエポキシド **45—48** を合成して $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 処理を行った。メチレン側鎖が 1 個のエポキシド **45** では、ジオキセニウムカチオン中間

Fig. 1. Rearrangement of Other Epoxides with $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

体¹⁹⁾ **49** を経由して生成したと考えられるジオール **50a** (*anti* 体から 98%) 及び **50b** (*syn* 体から 28%) が得られるのみであった。そこで、6 位側の保護基を TBS 基に変換したエポキシド **46** (*anti* 体) の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 処理を行ったところ、5 位の C-O 結合が開裂した転位反応が選択的に進行し、五員環化合物 **51** (62%) 及び **52** (28%) が得られた。メチレン側鎖を 1 つ延長したエポキシド **47** でも主に五員環化合物 **53a** 及び **53b** が得られ、四置換オレフィン化合物は得られなかった。一方、メチレン側鎖をさらに延長したエポキシド **48** では、四置換オレフィン化合物 **54** (*anti* 体から 51%, *syn* 体から 26%) 及び **54** から脱酢酸したエノン体 **55** (*anti* 体から 16%, *syn* 体から 13%) が五員環化合物 **56a** (*anti* 体から 26%) あるいは **56b** (*syn* 体から 29%) とともに得られることが分かった。

これらの結果から、6 位のメチレン側鎖が長くなり 6 位酸素原子の電子吸引性誘起効果が軽減され、アルキル基としての性質が強くなると、6 位でのエポキシ環が開裂しやすくなり、四置換オレフィン化合物が生成しやすくなる傾向があるように考えられた。

そこで、6 位の置換基として、酸素官能基ではなく、後に官能基変換が可能であるアリル基を導入したエポキシド **57** を合成して $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 処理を行った。しかし、四置換オレフィン化合物 **58** (*anti* 体から 13%; *syn* 体から 12%) は得られたものの満足はいく収率ではなく、五員環化合物 **59a** (*anti* 体から 16%) あるいは **59b** (*syn* 体から 77%) がかなりの割合で得られた。

4. Crassostreaxanthin B の全合成

前述のように、エポキシド **48** の転位反応では、目

的の四置換オレフィン化合物 **54** が得られたが、一部脱酢酸を伴った **55** を副生した。また、**54** を利用して crassostreaxanthin B **4** を合成するためには、2 級水酸基の保護基としてアセチル基は適当ではない。そこで、3 位の保護基を TBS 基に変換した **60** から **61** へ誘導し、さらに **61** の側鎖部分を一炭素減炭してアルデヒド **62** へと導き、ビニルリチウム **63** とのカップリング反応を経由して **4** を全合成する計画をたてた (Chart 8)。

4-1) 四置換オレフィン化合物 61 の合成 エポキシド **60** は、光学活性ヒドロキシケトン **16**¹¹⁾ から Chart 9 に示すような方法で合成した。まず、3 位がアセトキシ基の β, γ -不飽和アルデヒド **21** を合成した場合 (Chart 3) と同様に、**16** から α -アセチレニクアルコール **64** のシリルバナデート触媒¹²⁾ による転位反応を経由してアルデヒド **65** を合成した (Chart 9)。次に、**65** のホルミル基をアルコールに還元し、メシル化後、メシレート部をシアノ基に変換して一炭素増炭した。次に、**66** のシアノ基を diisobutylaluminum hydride (DIBAL) でホルミル基に還元し、続いてアルコールに還元後アセチル化して **67** に誘導した。最後に **67** を *m*-CPBA で酸化して、*anti*-エポキシド **60a** 及び *syn*-エポキシド **60b** を約 2:3 の混合物として得た。以上のように、ヒドロキシケトン **16** から総収率 55% で非常に収率よく **60a**, **60b** を合成することができた (Chart 9)。

次に、エポキシド **60a** 及び **60b** のそれぞれを $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理したところ (Chart 9), *syn*-エポキシド **60b** からは一部脱保護を伴ったが目的の四置換オレフィン化合物 **61** が収率よく得られた。一方、*anti*-エポキシド **60a** の場合には、オレフィン体 **68** と五員環化合物 **69a** との比率は約 1:1 となった。ま

Chart 8

Chart 9

た、**60b** の場合よりも原料が消失するのに時間を要したため、TBS 基が脱保護された転位成績体のみが得られた。次にエポキシド **60a, b** の複雑な分離操作を避けるため **60a, b** の混合物で BF₃·OEt₂ 処理を行ってみたが、四置換オレフィン体の収率は低かった。そこで、ルイス酸の種類を変えて種々検討したところ、SnCl₄ を用いた場合に四置換オレフィン化合物 **61** 及び **68** が収率よく得られることが分かった。また、脱保護体 **68** は容易に **61** へと変換することができた。

4-2) Crassostreaxanthin B の全合成 次に、転位成績体 **61** から Chart 10 に示したような方法で crassostreaxanthin B **4** を合成した。まず、**61** のケトン部をアセタール化し、その際脱保護された水酸基部を再度 TBS 化して **71** を得た。次に、**71** のアセテート部をアルコールに還元後、pyridinium dichromate (PDC) でカルボン酸に酸化²⁰⁾ し、トリメチルシリルジアゾメタンを用いてメチル化²¹⁾ してエステル **72** を **71** から 64% の収率で得た。続い

て **72** のエステル部の α-位に Davis 試薬²²⁾ を用いて水酸基を導入後、エステル部を還元し、得られたジオールを酸化開裂して一炭素減炭したアルデヒド **73** を合成した。さらに、ビニルブロミド **74**²³⁾ と *tert*-BuLi から調製したビニルリチウムを **73** に付加させ、生じた水酸基を活性 MnO₂ で酸化し、一級水酸基の保護基のみを除去後、再度活性 MnO₂ で酸化してアルデヒド **75** から **73** へ 59% の収率で誘導した。その後、ホスホニウム塩 **76**²⁴⁾ 及び **77**²⁵⁾ との Wittig 反応を行って、順次共役側鎖を延長し、最後に *p*-トルエンスルホン酸を用いてアセタール部と TBS 基の脱保護を一挙に行なって (3*R*, 3'*S*)-crassostreaxanthin B **4a** の全合成を達成することができた (Chart 10)。

4-3) 天然物の立体配置の確認 上記のように合成した (3*R*, 3'*S*) 体 **4a** は眞岡博士よりご恵与頂いた crassostreaxanthin B の標品と ¹H-NMR スペクトルデータが完全に一致した。しかし、これらは CD (circular dichroism) スペクトルにおいて符号が一致

Chart 10

Chart 11

Fig. 2. HPLC Chromatogram of **4**

するものの明確なコトンを示さず振幅も小さかったため、CD スペクトルから天然物の立体配置を決定するのは困難であった。そこで、Chart 11 に示すように、(4*S*, 6*R*)-ヒドロキシケトン **78**¹¹⁾ から (3*R*, 3'*R*)-crassostreaxanthin **4b** を別途合成し、HPLC を用いてこれらを分離する条件を検討した。その結果、光学活性カラム (Chiralcel OD; Daicel Ind., 1.0 × 25 cm) を用いたとき、Fig. 2 に示すようにこれらジアステレオマーを分離することができた。天然の標品は (3*R*, 3'*S*) 体 **4a** と保持時間が一致したことから、不明であった crassostreaxanthin **B** の 3' 位の立体化学を *S* であると確認することができた。

謝辞 最後に本研究を行うにあたりご指導とご支援を賜りました神戸薬科大学学長 伊藤允好教授並びに和田助教授、山野講師に深く感謝申し上げます。また、貴重な crassostreaxanthin **B** の標品及びスペクトルデータをご供与くださいました京都薬科大学 眞岡博士、(4*R*, 6*R*)-ヒドロキシケトンをご提供下さいました F. Hoffmann-La Roche Basel の U. Hengartner 博士に深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Palozza P., Krinsky N. I., *Methods Enzymol.*, **213**, 403–420 (1992).
- 2) Okuzumi J., Nishino H., Murakoshi M., Iwashima A., Tanaka Y., Yamane T., Fujita Y., Takahashi T., *Cancer Lett.*, **55**, 75–81 (1990); Okuzumi J., Takahashi T., Yamane T., Kitao Y., Inagake M., Ohya K., Nishino H., Tanaka Y., *ibid.*, **68**, 159–168 (1993).
- 3) Matsuno T., Ookubo M., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 4659–4660; Matsuno T., Ookubo M., Nishizawa T., Shimizu I., *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 4309–4315 (1984).
- 4) Nishino H., Tsushima M., Matsuno T., Tanaka Y., Okuzumi J., Murakoshi M., Satomi Y., Takayasu J., Tokuda H., Nishino A., Iwashima A., *Anti Cancer Drugs*, **3**, 493–497 (1992).
- 5) Yamano Y., Tode C., Ito M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1895–1904.
- 6) Khare A., Moss G. P., Weedon B. C. L., *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3921–3924.
- 7) Weedon B. C. L., *Pure Appl. Chem.*, **35**, 113–130 (1973); Chopra A. K., Khare A., Moss G. P., Weedon B. C. L., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1383–1388.
- 8) Rüttimann A., "Carotenoid Chemistry & Biochemistry," Pergamon Press, Oxford, 1982, pp. 71–86.
- 9) Fujiwara Y., Maoka T., Ookubo M., Matsuno T., *Tetrahedron Lett.*, **33**, 4941–4944 (1992).
- 10) Yamano Y., Tode C., Ito M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1337–1339.
- 11) Leuenberger H. G. W., Boguth W., Widmer E., Zell R., *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1832–1849 (1976).
- 12) Olson G. L., Cheung H. C., Morgan K. D., Borer R., Saucy G., *Helv. Chim. Acta*, **59**, 567–585 (1976); Pauling H., Andrews D. A., Hindley N. C., *ibid.*, **59**, 1233–1243 (1976).
- 13) Yamano Y., Ito M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1599–1610.
- 14) Lopez L., Mele G., Fiandanese V., Cardellicchio C., Nacci A., *Tetrahedron*, **50**, 9097–9106 (1994).
- 15) Matsui S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 426–434 (1984).
- 16) Rüttimann A., Mayer H., *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1456–1462 (1980).
- 17) Yamano Y., Tode C., Ito M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2569–2581.
- 18) Nicolau K. C., Prasad C. V. C., Somers P. K., Hwang C.-K., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5330–5334 (1989).
- 19) Fujioka H., Kitagaki S., Imai R., Kondo M., Okamoto S., Yoshida Y., Akai S., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3219–3222 (1995); Kita Y., Kitagaki S., Yoshida Y., Mihara S., Fang D.-F., Kondo M., Okamoto S., Imai R., Akai S., Fujioka H., *J. Org. Chem.*, **62**, 4991–4997 (1997).
- 20) Corey E. J., Schmidt G., *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 399–402.
- 21) Hashimoto N., Aoyama T., Shioiri T., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1475–1478 (1981).
- 22) Davis F. A., Reddy G. V., Chen B.-C., Kumar A., Haque M. S., *J. Org. Chem.*, **60**, 6148–6153 (1995).
- 23) Schlosser M., Hammer E., *Helv. Chim. Acta*, **57**, 2547–2550 (1974); de Lera A. R., Iglesias B., Rodríguez J., Alvarez R., López S., Villanueva X., Padrós E., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8220–8231 (1995).
- 24) Bernhard K., Kienzle F., Mayer H., Müller R. K., *Helv. Chim. Acta*, **63**, 1473–1490 (1980).
- 25) Widmer E., Soukup M., Zell R., Broger E., Wagner H. P., Imfeld M., *Helv. Chim. Acta*, **73**, 861–867 (1990).