海産オキシリピンの全合成研究

宮岡 宏明
山田 泰司*

Total Synthesis of Marine Oxylipins

Hiroaki Miyaoka and Yasuji Yamada*

A new method for synthesis of cycloalkane derivatives was explored. The new method involves the formation of cycloalkane derivative in a one-pot process using the anion of allyl phenyl sulfone and epoxymesylate. Total synthesis of marine oxylipin constanolactone E and bacillariolides I–III was achieved applying this new method.

Constanolactone E, isolated from the marine red alga *Constantinea simplex*, is a cyclopropane-containing oxylipin. Reaction of the lithio derivative of allyl phenyl sulfone with chiral epoxymesylate gave cyclopropane derivative. Cyclopropane derivative was converted to alkyl sulfone, corresponding to C 1–C 9 segment. Aldehyde corresponding to C 10–C 20 segment was synthesized from 2-deoxy-D-ribose. Coupling reaction of two segments completed the total synthesis of constanolactone E.

Bacillariolides I, II and III, isolated from the marine diatom, *Pseudo-nitzschia multiseries*, are cyclopentane-containing structurally unique oxylipins. Reaction of the lithio derivative of allyl phenyl sulfone with epoxymesylate gave cyclopentane derivative. Cyclopentane derivative was converted to the aldehyde corresponding to C 1–C 8 segment. Coupling reaction of the aldehyde with Wittig reagent corresponding to C 9–C 20 segment completed the total synthesis of bacillariolide II. Bacillariolides I and III were synthesized from the cyclopentane derivative *via* epimerization of the C-7 position, respectively.

Key words: oxylipin, constanolactone, bacillariolide, allyl phenyl sulfone, eicosanoid, marine natural product

はじめに

1969年 A. J. Weinheimer らによりカリブ海産の腔腸動物ヤギからプロスタグランジン類が発見されて以来¹⁾, 海洋生物から多くのエイコサノイドが見いだされている。海洋生物から得られるエイコサノイドは多くの場合, 炭素環状構造を有するものが多く, これら化合物は生合成, あるいは生物活性の観点からも興味あるものである。

筆者らは1982年沖縄産軟体サンゴ *Clavularia viridis* よりアラキドン酸由来の一連の抗腫瘍性海産プロスタノイド clavulone²⁾およびその含ハロゲン関連化合物 chlorovulone³⁾, bromovulone および iodovulone⁴⁾を単離し, その化学構造を明らかにした。これら海産プロスタノイドは交差共役ジエノン構造を有するのが特徴であり, これら化合物はがん細胞に対する強力な増殖抑制活性を有することから, 多くの合成化学者の興味を引き数多くの合成

研究が行われた。筆者らもいち早く海産プロスタノイドの全合成を行い, その一般的合成法を確立した⁵⁾。それらについては本誌の総説⁶⁾を参考にいただきたい。

Fig. 1 Typical marine prostanoids.

また, 海洋生物からはこれらプロスタノイド以外にも興味深いエイコサノイドや脂肪酸由来の関連化合物が数多く発見されている。海綿 *Halichondria okadai* からはシクロプロパンと9員環ラクトンを有する halicholactone⁷⁾が, 紅藻 *Constantinea simplex* からはシクロプロパンと δ -ラクトンを有する constanolactones A–G⁸⁾が見いだされている。これらのうち halicholactone はリポキシゲナーゼ阻害活性を示すことが知られている。ヒドロ虫 *Solanderia secunda* からはシクロプロパンと8員環ラクトンを有する炭素数22の solandelactones A–I が得られている⁹⁾。紅藻 *Laurencia hybrida* からはシクロ

* 東京薬科大学薬学部

* School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science

プロパン, シクロペンタンおよび 13 員環ラク톤を有するユニークな構造の hybridalactone が得られている¹⁰⁾。紅藻 *Agardhiella subulata* からはシクロペンタンと δ -ラク톤を有する agardhilactone¹¹⁾が, ケイ藻 *Pseudo-Nitzschia multiseries* からはシクロペンタンと γ -ラク톤を有する Bacillariolides I – III¹²⁾が得られている。また, Ecklonialactones A, B¹³⁾は褐藻 *Ecklonia stolonifera* から, cymathere ethers A, B¹⁴⁾は褐藻 *Cymathere triplicate* からそれぞれ得られた炭素数 18 からなる不飽和脂肪酸由来の化合物である。Aplydilactone はアメフラシ *Aplysia kurodai* より得られた二量体型の脂肪酸関連化合物であり, ホスホリパーゼ A₂ 阻害作用を有している¹⁵⁾。

オレゴン州立大学 W. H. Gerwick は, このような多種多様な不飽和脂肪酸代謝物の総称としてオキシリピン (oxylipin) という呼称を提案している¹⁶⁾。オキシリピンは, 不飽和脂肪酸からモノオキシゲナーゼあるいはジオキシゲナーゼによる酸化反応を経て生合成される脂肪酸代謝物の総称と定義されており, 炭素数 20 のアラキドン酸やエイコサペンタエン酸由来のプロスタノイドやエイコサノイドをはじめ, 炭素数に関係なくすべての不飽和脂肪酸代謝物が含まれる。

これら炭素環状構造を有する海産オキシリピンは, 不飽和脂肪酸の二重結合へのオキシゲナーゼによる酸化に伴う炭素環化反応により生合成されるため共通した構造的な特徴を有している。その特徴は, シクロアルカン環の隣接位に酸素官能基を有するシクロアルカン i (図 2) で示される共通構造を持っている。

そこで筆者らはまず隣接位に酸素官能基を有するシクロアルカン i で示される共通構造を持つシクロアルカンの合成法を開発し, それを用いたオキシリピンの合成研究を行った。ここでは, シクロプロパン環をもつ constanolactone E およびシクロペンタン環をもつ bacillariolides I – III の全合成について述べる。

これまでに他の方法を用いて constanolactone^{17, 18)}および halicholactone¹⁹⁾の全合成が報告されているが, その詳細は原著を参照していただきたい。

1. 海産オキシリピンに共通するシクロアルカン i の一般的合成法の開発²⁰⁾

スルホンを用いた炭素-炭素結合形成反応は広く天然物等の合成に用いられている²¹⁾。なかでもアリルフェニルスルホン²²⁾は塩基存在下スルホンの α 位で求電子試薬と反応して 2 個の炭素-炭素結合を形成することが可能である。分子内に 2 個の脱離基を有する化合物との反応では 2 当量の塩基を用いればシクロアルカンを一挙に形成することができる²³⁾。筆者らは, アリルフェニルスル

Fig. 2 Typical marine oxylipins.

ホンを用いることによりオキシリピンの共通部分構造 i を効果的に合成できると考えた。すなわち, メシル基等の脱離基とエポキシドを備えた ii に対しアリルフェニルスルホンのアニオンを作用させると, まずアルキル化反応が進行し中間体 iii が生じる。これにさらに塩基が作用するとアニオン iv となり, このアニオンがエポキシドに対して分子内アルキル化を行うことによりシクロアルカン v が得られると考えた。このようにエポキシメシラート ii のアリルフェニルスルホンのアニオンを反応させることによりシクロアルカンの生成と共にその隣接位にエポキシド由来の酸素官能基の導入をすることが可能である。さらにシクロアルカン v はフェニルスルホン基の

除去, オゾン酸化によりビニル基をホルミル基に変換すればその α 位の立体配置を制御することが可能であり, またホルミル基からの炭素鎖の延長も容易なことから, 三連続した不斉中心を持つシクロアルカン **i** の合成が可能である。さらにエポキシメシラート **ii** のメチレンの長さをかえることにより, 多様なサイズのシクロアルカン **i** の合成も可能である。この際, エポキシメシラート **ii** は Sharpless 不斉エポキシ化反応等を用いることにより, 容易に光学活性体として得られるため, 光学活性なシクロアルカン **i** の合成が可能である。さらに本反応において, アリルフェニルスルホンおよび塩基を基質に対して 2 当量用いれば 1 当量は塩基として **iii** $\rightarrow$ **iv** の変換を果たし, **one-pot** でシクロアルカン **v** の合成が可能である。

Scheme 1

アリルフェニルスルホン (2.4 当量) と n BuLi (2.3 当量) より調製したアニオンを -78°C にて *trans*-エポキシメシラート **1a** (1.0 当量) に作用させ, 反応温度を室温まで徐々に昇温したところメシラートに対するアルキル化およびエポキシドに対する環化が **one-pot** で進行し一挙にシクロプロパン **2a** が 96% の収率で得られた (表 1, entry 1)。この際, ヒドロキシブチル基とビニル基が *cis* および *trans* の関係にあるジアステレオマーが 3 : 2 の比率で生成した。この際, アリルフェニルスルホン (1.2 当量) と n BuLi (2.4 当量) より調製したアリルフェニルスルホンジアニオン²⁴⁾と *trans*-エポキシメシラート **1a** (1.0 当量) との反応を試みたが, シクロプロパン **2a** を与えるもののその収率は 43% と低いものであった。*cis*-エポキシメシラート **1b** あるいは三置換エポキシメシラート **1c** に対してアリルフェニルスルホン (2.4 当量) と n BuLi (2.3 当量) より調製したアニオン反応させた場合も良好な収率でシクロプロパン **2b** あるいは **2c** を与えた (entries 2, 3)。また, エポキシメシラート **1d-f** は同様の反応条件下反応させたところ, *cis* 配置のシクロブタン **2d**, シクロペンタン **2e** およびシクロヘキサン **2f** をそれぞれ単一生成物として与えた (entries 4–6)。

Table 1 One-pot synthesis of cycloalkane derivative using allyl phenyl sulfone and epoxymesylate.

Entry	Epoxide	Product	Yield ^{a)}
1		 (<i>cis</i> : <i>trans</i> = 3 : 2) ^{b)}	96%
2		 (<i>cis</i> : <i>trans</i> = 3 : 2) ^{b)}	86%
3		 (<i>cis</i> : <i>trans</i> = 4 : 1) ^{b)}	92%
4		 (<i>cis</i> only)	47%
5		 (<i>cis</i> only)	91%
6		 (<i>cis</i> only)	82%

^{a)} Chemical yield was calculated based on epoxymesylate.

^{b)} The ratio of diastereomers was determined by ^1H NMR analysis.

本合成法はエポキシメシラート **ii** の *cis-trans* 両異性体に適用できることから, 特定の立体配置のシクロアルカン **i** を合成するには適切な立体配置をもつエポキシメシラート **ii** を選択すれば良い。本反応は特にシクロプロパン, シクロペンタンおよびシクロヘキサン環の合成に効果的であり収率も良好である。

2. Constanolactone E の全合成²⁵⁾

Constanolactone 類は, W. H. Gerwick らにより米国オレゴン州の海岸で採集された紅藻 *Constantinea simplex* より単離構造決定されたシクロプロパンを有する海産オキシリピンである⁸⁾。Constanolactones A–D は, 絶対配置を含めた全構造が明らかにされているが, constanolactones E–G は C-5, 6 および 8 位の絶対配置

が未決定であった。Constanolactones A および B の全合成はこれまでに報告されているが¹⁷⁾、その他の化合物の合成に関する報告はなかった。そこで筆者らは前述のアリルフェニルスルホンを用いた one-pot シクロアルカン合成法を用い constanolactone E の全合成を行った。

Fig. 3 Constanolactones from marine red alga *Constantinea simplex*.

2.1 C1—C9 セグメントの合成

(Z)-アリアルアルコール 3²⁶⁾ の L-(+)-DET を用いた Sharpless 不斉エポキシ化反応によりエポキシアルコール 4 (80% ee) を得た後、水酸基を 4-フェニルベンゾエートとして保護し、TBDMS 基を脱保護しアルコール 5 とした (スキーム 2)。これを $CHCl_3$ -hexane より再結晶することにより、光学的に純粋なアルコール 5 とした。再び水酸基の TBDMS 化、4-フェニルベンゾエートの除去によりアルコール 4 (>99% ee) とし、メシル化することにより光学活性なエポキシアルコール 6 を得た。

エポキシシメシラート 6 1.0 当量に対しアリルフェニルスルホン 2.4 当量と $nBuLi$ 2.3 当量より調製したアニオンを作用させたところ、one-pot で反応が進行し一挙にシクロプロパン 7 が C-8 位に関する 8:1 のジアステレオマー混合物として得られた。これら混合物を分離することなく 7 の二級水酸基を TBDPS エーテルとして保護し、ついで HMPA 存在下 SmI_2 を作用させ脱スルホン化を行い、ビニル基をオゾン酸化することによりアルデヒド 8a (8a:8b = 8:1) とした。次いでメタノール中 55 °C で K_2CO_3 を作用させホルミル基の異性化を行い 8b (8a:8b = 1:15) とした後、 $NaBH_4$ によりホルミル基の還元を行い、生じた水酸基をチオフェニル化、フェニルスルフィドの mCPBA によるスルホンへの酸化により C1—C9 セグメントに相当するスルホン 9 を合成した。このようにアリルフェニルスルホンとエポキシシメシラートとの反応を利用することにより、三連続不斉中心を有するシクロプロパンを効果的に合成することができた。

Scheme 2

Reagents and conditions: A. TBHP, L-(+)-DET, $Ti(O^iPr)_4$, 4 AMS, CH_2Cl_2 , -20 °C; B. i) 4-phenylbenzoic acid, DCC, DMAP, CH_2ClCH_2Cl , r.t., ii) $nBuNF$, THF, r.t., iii) recrystallization from $CHCl_3$ -hexane; C. i) TBDMSCl, iPr_2NEt , CH_2ClCH_2Cl , r.t., ii) K_2CO_3 , MeOH, r.t.; D. Ms-Cl, DMAP, CH_2Cl_2 , r.t.; E. allyl phenyl sulfone, $nBuLi$, THF, -78 °C ~ r.t.; F. i) TBDPS-Cl, imidazole, DMF, r.t., ii) SmI_2 , HMPA, THF, r.t., iii) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, -78 °C, Me_2S , r.t.; G. K_2CO_3 , MeOH, 55 °C; H. i) $NaBH_4$, MeOH, 0 °C, ii) $PhSSPh$, Bu_3P , Py, r.t., iii) mCPBA, Na_2HPO_4 , CH_2Cl_2 , r.t.

2.2 C10—C20 セグメントの合成および Constanolactone E の合成

2-Deoxy-D-ribose より得られるアセトニド 10²⁷⁾ に対し、HMPA 存在下 Wittig 反応を行い選択的に (Z)-オレフィン 11 とした (スキーム 3)。化合物 11 の水酸基を

Scheme 3

Reagents and conditions: A. $Ph_3P=CH(CH_2)_4CH_3$, HMPA, THF, -78 °C ~ 0 °C; B. DMSO, $(COCl)_2$, Et_3N , CH_2Cl_2 , -78 °C.

Swern 酸化することにより C10—C20 セグメントに相当するアルデヒド 12 を得ることができた。

先に合成したスルホン 9 に $nBuLi$ を作用させリチオ化した後、アルデヒド 12 を作用させカップリングを行いアルコール 13 とした (スキーム 4)。アルコール 13 をアセタート 14 へ変換後、 $Na-Hg$ を作用させ E-オレ

Scheme 4

Reagents and conditions: A. $n\text{-BuLi}$, THF, -78°C , then 12; B. Ac_2O , Py, DMAP, r.t.; C. Na-Hg, MeOH-THF, 0°C ; D. i) $\text{AcOH-H}_2\text{O-THF}$, r.t., ii) PDC, 4 AMS, CH_2Cl_2 , r.t., iii) NaClO_2 , $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$, 0°C , iv) CH_2N_2 , Et_2O , 0°C , E. i) $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ (4:1), r.t., ii) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, DMF, 45°C , then 1N HCl.

フィン 15 を単一生成物として得た²⁸⁾。次いで、15 の TBDMS 基の選択的な脱保護、生じた一級水酸基の酸化、メチルエステル化によりエステル 16 とし、16 のアセトニドの加水分解、TBDPS 基の脱保護、続く酸処理によりラクトン化を行い constanolactone E ($[\alpha]_D^{25} +34.3^\circ$ (c 0.18, MeOH)) を合成した。合成した constanolactone E と天然物 ($[\alpha]_D^{25} +33^\circ$ (c 0.22, MeOH)) の物理データを比較したところ、比旋光度の符号を含め完全に一致したことから constanolactone E の全合成を達成するとともに不明であった constanolactone E の絶対位置を 5*R*, 6*S*, 8*R*, 11*R* および 12*S* と確定することができた。

3. Bacillariolides I-III の全合成²⁹⁾

Bacillariolides I および II は、ロードアイランド大学清水らによりカナダ Prince Edward 島近海で採集されたケイ藻 *Pseudo-Nitzschia multiseries* から単離されたもので、シクロペンタンとその隣接位に酸素官能基を有する海産オキシリピンである^{11a,b)}。Bacillariolide III は同じく清水らにより米国 Narragansett 湾で採集された同ケイ藻の培養液中より単離された炭素数 12 のオキシリピンである^{11c)}。Bacillariolide I の絶対配置はその誘導体の X 線結晶解析により決定されており、bacillariolide II および III の絶対配置は、bacillariolide I と同じ生合成経路で生合成されているとの考察からそれぞれ図 4 に示したように推定されている。Bacillariolide I はホスホリパーゼ A₂ 阻害作用を有しており³⁰⁾、bacillari-

Fig. 4 Bacillariolides from marine diatom *Pseudo-Nitzschia multiseries*.

olide II および III についても生物活性が期待されている。そこで筆者らは、前述のアリルフェニルスルホンをを用いた one-pot シクロアルカン合成法を用い bacillariolides I-III の全合成と bacillariolide II および III の絶対配置の決定を目的に検討を行った。

3.1 Bacillariolide I および II の C9-C20 セグメントの合成

Bacillariolide I および II の C9-C20 セグメントに相当するホスホニウム塩 20 は、2,5-octadiyn-1-ol (17)³¹⁾ より合成した (スキーム 5)。アルコール 17 の臭素化に

Scheme 5

Reagents and conditions: A. i) CBr_4 , Ph_3P , $\text{CH}_2\text{ClCH}_2\text{Cl}$, 0°C , ii) 3-butyn-1-ol, K_2CO_3 , CuI, NaI, DMF, r.t., 80% (2 steps); B. H_2 , Pd-BaSO₄, quinoline, MeOH, r.t., 76%; C. i) Ts-Cl, Py, CHCl_3 , r.t., quant., ii) NaI, acetone, r.t., 71%, iii) Ph_3P , benzene, reflux, 75%.

より得られる 1-bromo-2,5-octadiyne に CuI, K_2CO_3 および NaI 存在下 3-butyn-1-ol を作用させカップリングを行い 3,6,9-dodecatriyne (18) を合成した³²⁾。トリイン 18 に対し、キノリン存在下 Pd-BaSO₄ を触媒に用いた水素添加反応を行い、(Z,Z,Z)-トリエンアルコール 19 を得た。アルコール 19 のトシル化、ヨウ素化さらにベンゼン中トリフェニルホスフィンと加熱することによりホスホニウム塩 20 を合成した。

3.2 Bacillariolide II の全合成

D-リング酸より得られるジオール 21³³⁾ の一級水酸基をトリチル基で保護し 22³⁴⁾ とした後、二級水酸基を MOM 基で保護、 LiAlH_4 によるエステルの還元、生じた水酸基の TBDMS 基での保護、トリチル基の脱保護によりアルコール 23 を得た (スキーム 6)。アルコール 23 を Swern 酸化し生じたアルデヒドに Horner-Emmons 反応を行い (E)- α,β -不飽和エステルとした後、DIBAL-H 還元することによりアリルアルコール 24 を得た。アリルアルコール 24 の D-(-)-DET を用いた Sharpless 酸化、水酸基の MPM 基による保護により化合物 25 を

Scheme 6

Reagents and conditions: A. Tr-Cl, Et₃N, DMAP, DMF, 65 °C, 87%; B. i) MOM-Cl, Pr₂NEt, CHCl₃, 50 °C, ii) LiAlH₄, Et₂O, 0 °C, iii) TBDMS-Cl, imidazole, DMF, r.t., iv) Na, liq. NH₃-EtOH-THF, -34 °C, 94% (4 steps); C. i) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, ii) (tPrO)₂P(O)CH₂CO₂Et, tBuOK, THF, -42 °C, iii) DIBAL-H, toluene, -78 °C, 89% (3 steps); D. i) TBHP, D(-)-DET, (tPrO)₄Ti, 4 AMS, CH₂Cl₂, -20 °C, 89%, ii) MPM-Br, NaH, THF-DMF, 0 °C, 95%; E. i) tBu₄NF, THF, r.t., ii) Ms-Cl, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C~r.t., quant. (2 steps); F. allyl phenyl sulfone, tBuLi, THF, -78 °C~r.t., 99%; G. i) OsO₄, NaIO₄, 1, 4-dioxane-H₂O, r.t., ii) Jones ox., acetone, 0 °C, 82% (2 steps), iii) Na-Hg, Na₂HPO₄, MeOH, r.t., 91%; H. i) CAN, CH₃CN-H₂O, r.t., 88%, ii) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, quant.; I. i) 20, tBuLi, THF-HMPA, -78 °C, 66%, ii) AcOH-c.HCl (50:1), 40 °C, 97%.

合成した。化合物 25 の TBDMS 基を除去し、生じた水酸基をメシル化することによりシクロペンタン形成前駆体である光学活性なエポキシメシラート 26 を合成した。エポキシメシラート 26 に対しアリルフェニルスルホンのアニオンを 2.4 当量作用させたところ、アルキル化および閉環反応が one-pot で立体選択的に進行し、シクロペンタン 27 が単一化合物として得ることができた。次いでシクロペンタン 27 のビニル基を Lemieux-Johnson 酸化したところ生じたアルデヒドが二級水酸基とヘミアセタールを形成した化合物が得られた。ヘミアセタールを Jones 酸化することによりラクトンとし、Na-Hg により脱スルホン化を行いラクトン 28 が得られた。この 28 の MPM 基の脱保護、生じた水酸基の Swern 酸化によりアルデヒド 29 を得た。このアルデヒド 29 は bacillariolide II の C1-C8 セグメントに相当する化合物である。

アルデヒド 29 に対し、先に合成した C9-C20 セグメントに相当するホスホニウム塩 20 より調製した Wittig 試薬を作用させ (Z)-オレフィンの生成を伴ったカップリングを行った。最後に MOM 基の脱保護を行うことにより bacillariolide II, $[\alpha]_D -58.5^\circ$ (c 0.33,

MeOH), [文献値 $[\alpha]_D -59.2^\circ$ (c 0.33, MeOH)]^{11a)} の最初の全合成を達成すると共に、その絶対配置を 2*S*, 5*R*, 6*S* および 7*R* と確定することができた。

3.3 Bacillariolides I および II の全合成

Bacillariolides I および II は C7 位の立体配置に関して bacillariolide II のそれとは異なっている。そこでまず、bacillariolide II の合成中間体であるアルデヒド 29 の C7 位の異性化を試みた。アルデヒド 29 にメタノール中 K₂CO₃ を作用させ C7 位の異性化を行ったが望む異性化が進行したものは 45% の収率でしか得ることができなかった (式 1)。これは、アルデヒド 29 にはラクトンが存在するため、ラクトンの加溶媒分解を伴う副反応が起こり、収率が低下するのではないかと考え、C7 位の異性化に先立ちラクトン部を保護することにした。

そこでラクトン 28 を DIBAL-H 還元し、生じたヘミアセタールをメチルアセタール 30 へと変換した後、30 の MPM 基の脱保護、生じた水酸基の Swern 酸化によりアルデヒド 31 を合成した (スキーム 7)。アルデヒド

Scheme 7

Reagents and conditions: A. i) DIBAL-H, toluene, -78 °C; ii) PPTS, MeOH, r.t., 99% (2 steps); B. i) DDQ, CH₂Cl₂-H₂O, r.t., 92%, ii) DMSO, (COCl)₂, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °C, 96%; C. K₂CO₃, MeOH, r.t., 82%; D. 20, tBuLi, THF-HMPA, -78 °C, 99%; E. i) AcOH-H₂O (4:1), r.t., 87%, ii) Jones ox., acetone, 0 °C, 89%, iii) AcOH-c.HCl (50:1), r.t., 90%.

31 に対しメタノール中、K₂CO₃ を作用させることにより C7 位の異性化を行い良好な収率でアルデヒド 32 を単一生成物として得た。次に 32 に対し C9-C20 セグメントに相当するホスホニウム塩 20 より調製した Wittig 試薬を作用させ側鎖部の導入を行い 33 を得た。化合物 33 のメチルアセタールの加水分解、生じたヘミアセタールのラクトンへの酸化、MOM 基の脱保護により bacillariolide I, $[\alpha]_D -23.6^\circ$ (c 0.55, MeOH), [文献値 $[\alpha]_D -25.9^\circ$ (c 0.21, MeOH)]^{11a)} の最初の全合成を達

成した。

Bacillariolide IIIはアルデヒド 32 と C9-C12 に相当するセグメントの結合により合成できると考えた。Bacillariolide III の C9-C12 セグメントに相当するホスホニウム塩 34 は、4-bromobutyric acid のメチルエステル化、ホスホニウム塩の形成により合成した。アルデヒド 32 に対しホスホニウム塩 34 より調製した Wittig 試薬を作用させ側鎖部の導入を行い(Z)-オレフィン 35 とした(スキーム 8)。メチルアセタールの加水分解、ラク

Scheme 8

Reagents and conditions: A. 34, LiHMDS, THF-HMPA, -78°C $\sim 0^{\circ}\text{C}$, 95%; B. i) AcOH-H₂O (4:1), r.t., 67%, ii) Jones ox., acetone, 0°C , quant., iii) 1N HCl, 60°C , 70%.

トンへの酸化, MOM 基の脱保護およびメチルエステルの加水分解を行うことにより bacillariolide III, $[\alpha]_{\text{D}} -54.2^{\circ}$ (c 0.31, MeOH), [文献値 $[\alpha]_{\text{D}} -25.3^{\circ}$ (c 0.33, MeOH)]^{11c, 35)}の最初の全合成を達成すると共に, その絶対配置を 2S, 5R, 6S および 7S と確定することができた。

おわりに

筆者らは, アリルフェニルスルホンとエポキシメシラートを用いた新たなシクロアルカン合成法を開発し, ここに生成するシクロアルカンはその隣接位に酸素官能基を備えていることから, 不飽和脂肪酸由来の天然物であるオキシリピンの合成に一般的に適用できることを示した。この方法はシクロアルカンの生成が one-pot でできる点, エポキシメシラートは Sharpless 不斉エポキシ化反応等により容易に光学活性体として得られ, エポキシメシラートの炭素鎖の長さを変えることにより, 種々のサイズのシクロアルカンの合成が可能であり, 三連続不斉中心を有する特徴的化学構造を持つオキシリピン類の合成に広く利用できるものと考えている。

海洋生物由来のオキシリピンは数多く発見されており, その構造解明, 合成および生物活性の解明等に, 本合成がうまく利用されることを希望している。

謝辞 Bacillariolides I-III のスペクトルデータを御恵与いただきましたロードアイランド大学清水譲教授に感謝いたします。本研究の一部は, 文部省科学研究費によるものであり感謝いたします。

(2001 年 3 月 6 日受理)

文 献

- 1) A. J. Weinheimer, R. L. Spraggins, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 5183
- 2) (a) H. Kikuchi, Y. Tsukitani, K. Iguchi, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 23, 5271 (1982); (b) *idem, ibid.*, 24, 1549 (1983); (c) K. Iguchi, Y. Yamada, H. Kikuchi, Y. Tsukitani, *ibid.*, 24, 4433 (1983)
- 3) (a) K. Iguchi, S. Kaneta, K. Mori, Y. Yamada, A. Honda, Y. Mori, *Tetrahedron Lett.*, 26, 5787 (1985); (b) H. Nagaoka, K. Iguchi, T. Miyakoshi, N. Yamada, Y. Yamada, *ibid.*, 27, 223 (1986)
- 4) K. Iguchi, S. Kaneta, K. Mori, Y. Yamada, A. Honda, Y. Mori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 981
- 5) (a) H. Nagaoka, T. Miyakoshi, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 25, 3621 (1984); (b) H. Nagaoka, H. Miyaoka, T. Miyakoshi, Y. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, 108, 5019 (1986)
- 6) 長岡博人, 山田泰司, 有合化, 44, 1145 (1986)
- 7) (a) H. Niwa, K. Wakamatsu, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 30, 4543 (1989); (b) H. Kigoshi, H. Niwa, K. Yamada, T. J. Stouk, J. Clardy, *ibid.*, 32, 2427 (1994)
- 8) (a) D. G. Nagle, W. H. Gerwick, *Tetrahedron Lett.*, 31, 2995 (1990); (b) *idem, J. Org. Chem.*, 59, 7227 (1994)
- 9) Y. Seo, K. W. Cho, J.-R. Rho, J. Shin, *Tetrahedron*, 52, 10583 (1996)
- 10) M. D. Higgs, L. J. Mulheirn, *Tetrahedron*, 37, 4259 (1981)
- 11) M. A. Graber, W. H. Gerwick, *Tetrahedron Lett.*, 37, 4635 (1996)
- 12) (a) R. Wang, Y. Shimizu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 413; (b) R. Wang, Y. Shimizu, J. R. Steiner, J. Clardy *ibid.*, 1993, 379; (c) N. Zheng, Y. Shimizu, *ibid.*, 1997, 399
- 13) (a) K. Kurata, K. Taniguchi, K. Shiraishi, N. Hayama, I. Tanaka, M. Suzuki, *Chem. Lett.*, 1989, 267; (b) J. S. Todd, P. J. Proteau, W. H. Gerwick, *J. Nat. Prod.*, 57, 171 (1994)
- 14) P. J. Proteau, W. H. Gerwick, *Tetrahedron Lett.*, 33, 4393 (1992)
- 15) M. Ojika, Y. Yoshida, Y. Nakayama, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4907 (1990)
- 16) (a) W. H. Gerwick, *Chem. Rev.*, 93, 1807 (1993); (b) *idem, Biochim. Biophys. Acta.*, 1211, 243 (1994)
- 17) (a) J. D. White, M. S. Jennies, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 6224 (1995); (b) C. B.-D. Silva, A. Benkouider, P. Pale, *Tetrahedron Lett.*, 41, 3077 (2000)
- 18) Constanolactone 関連オキシリピンの全合成: (a) J. D. White, M. S. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 115, 2970 (1993); (b) T. Nagasawa, Y. Onoguchi, T. Matsumoto, K. Suzuki, *Synlett*, 1995, 1023; (c) T. Nagasawa, Y. Handa, Y. Onoguchi, K. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 69, 31 (1996)
- 19) (a) D. J. Critcher, S. Connolly, M. Wills, *Tetrahedron Lett.*, 36, 3763 (1995); (b) *idem, J. Org. Chem.*, 62, 6638 (1997); (c) Y. Takemoto, Y. Baba, G. Saha, S. Nakao, C. Iwata, T. Tanaka, T. Ibuka, *Tetrahedron Lett.*, 41, 3653 (2000); (d) Y. Baba, G. Saha, S. Nakao, C. Iwata, T. Tanaka, T. Ibuka, H. Ohishi, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.*, 66, 81 (2001)
- 20) H. Miyaoka, T. Shigemoto, I. Shinohara, A. Suzuki, Y. Yamada, *Tetrahedron*, 56, 8077 (2000)
- 21) N. S. Simokin, "Sulphones in Organic Synthesis", Pergamon, Oxford, 1993
- 22) L. A. Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis", Wiley, Chichester, 1995; Vol. 1
- 23) (a) D. Savoia, C. Trombini, A. Umani-Ronchi, *J. Chem. Soc., Perkin 1*, 1977, 123; (b) M. Hirama, *Tetrahedron Lett.*, 22, 1905 (1981); (c) J. P. Adama, J. Bowler, M. A. Collins, D. N. Jones, S. Swallow, *ibid.*, 31, 4355 (1990)
- 24) J. J. Eisch, S. K. Dua, M. Behrooz, *J. Org. Chem.*, 50, 3674 (1985)
- 25) (a) H. Miyaoka, T. Shigemoto, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*,

- 37, 7407 (1996); (b) *idem*, *Heterocycles*, **47**, 415 (1998)
- 26) K. C. Nicolaou, C. V. C. Prasad, P. K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5335 (1989)
- 27) E. J. Corey, A. Marfat, G. Goto, F. Brion, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 7984 (1980)
- 28) M. Julia, J.-M., Paris, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4833
- 29) (a) H. Miyaoka, M. Tamura, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 621 (1998); (b) *idem*, *Tetrahedron*, **56**, 8083 (2000)
- 30) Y. Shimizu, *Annu. Rev. Microbiol.*, **50**, 431 (1996)
- 31) T. Jeffery, S. Gueugnot, G. Linstrumelle, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5757 (1992)
- 32) M. A. Lapitskaya, L. L. Vasiljeva, K. K. Pivnitsky, *Synthesis*, **1993**, 65
- 33) S. Saito, T. Hasegawa, M. Inaba, R. Nishida, T. Fujii, S. Nomizu, T. Moriwake, *Chem. Lett.*, **1984**, 1389
- 34) L. Banfi, G. Cascio, G. Guanti, E. Manghisi, E. Narisano, R. Riva, *Tetrahedron*, **41**, 11967 (1994)
- 35) 天然物 bacillariolide III の旋光度の値と合成品の旋光度の値が異なるのは、天然物サンプル中に混在する不純物のためと推定している。このことは、清水教授からいただいた bacillariolide III の ^1H NMR から示唆されている。

PROFILE

宮岡宏明 東京薬科大学薬学部・助教授 薬学博士

〔経歴〕1985年東京薬科大学卒業、1990年東京薬科大学大学院薬学研究科博士課程修了。1990年明治薬科大学助手、1993年東京薬科大学薬学部助手、1997年講師、2001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:

山田泰司 東京薬科大学薬学部・教授 理学博士

〔経歴〕1961年東京薬科大学卒業、1966年東北大学大学院理学研究科博士課程中退(中西香爾教授)。1966年日本学術振興会奨励研究生。1967年スイス連邦工科大学(ETH)有機化学研究所博士研究員(A. Eschenmoser教授)。1969年東京薬科大学助手、同年専任講師、1971年助教授、1975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:

会員増強運動にご協力を!!

本協会では会員増強運動を展開しております。お知り合いの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいますようお願い申し上げます。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています。あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお、入会申込書は、本年度協会誌の毎号に綴込みのものをご使用下さい。また、事務所に一報下されれば直ちにお送りいたします。

事務局：社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台1-5 化学会館

(電話 03-3292-7621 FAX 03-3292-7622)