フェニルピルビン酸オキシムを基本骨格とする海洋生物由来の生物活性物質の化学

小神野孝尚
西山 繁*

The Chemistry of Phenylpyruvic Acid Oxime, Bioactive Substances from Marine Origin

Takahisa Ogamino and Shigeru Nishiyama*

Natural products, isolated as secondary metabolites of such marine origins as sponge, alga and sea hare, have served new and various structures with a variety of bioactivity. Since 1970, the phenylpyruvic acid oxime derivatives have widely been isolated as a main group of marine natural products containing bromine atoms. This family has potent bioactivities such as antimicrobial, antitumor, antifeedant activities, and so on. Synthetic studies on phenylpyruvic acid oxime derivatives are described. Among them, the phenolic oxidation has been recognized as one of important methods to synthesis of bastadines and spiroisoxazolines.

Key words: phenylpyruvic acid oxime, bromotyrosine, natural products, bastadin, spiroisoxazoline, phenolic oxidation, bioactivity

はじめに

海洋に生息する豊富な種類の生物が代謝生産する化学物質は、新規で多彩な化学構造を持ち、様々な生物活性作用を有することから近年盛んに研究がなされてきた¹⁾。特に海綿動物を取り扱った活性物質探索研究から得られる天然物は、顕著な生物活性を示すことが多く、これに関連する数多くの論文が報告されている。現在、これらの化合物の多くは、海洋生物自身が生産するのではなく、共生細菌や共生藻などが生産していることが明らかとなりつつあり、その真の生産者である菌類に関する研究も大幅に進められている。また、分子レベルでの生化学研究において、これら天然物が重要なツールとして用いられている研究例が少なくない。このように注目されている海洋天然物の中でも、特に分子内に臭素を含む生物活性物質は、山村、平田らによりアプリシン(図1)²⁾が単離されて以来、多数単離構造決定されてきた。

Fig. 1 Structure of aplysin.

これらは多様性に富んだ構造を持ち、その中でも主流をなす化合物群としてフェニルピルビン酸オキシム関連物質が知られている。その生物活性研究も以前は抗腫瘍性が主であったが、最近では抗菌活性を有する成分により、他の無脊椎動物の幼生や固着生物による付着を防御する作用、捕食動物から身を守るための摂餌阻害作用など、多岐にわたる生物活性作用に関する研究が多くなされている。また、フェニルピルビン酸オキシム関連物質であるバスタジン類やスピロイソキサゾリン類はその特徴的な構造から、合成化学的にも興味ある合成ターゲットとして注目され、効率的な合成法がいくつか報告されている。筆者らは、フェノール酸化の立場からこれらの天然物を扱ってきたが³⁾、本稿では総説として関連する研究を網羅して解説していく。

1. フェニルピルビン酸オキシム類

1.1 構造的特徴と生物活性

図2に示したプサマプリンA(1)、アプリサミン、ブルプレアミン、ペロンガミン(2)、トカラジンに代表されるこれらフェニルピルビン酸オキシム類は、ベンゼン環上に臭素および酸素官能基をもつフェニル基と、オキシム基およびアミド基の基本骨格を持ち、アミド結合およびフェノール水酸基のエーテル結合の組み合わせにより、その天然物の多様性を生み出している⁴⁾。また、その生物活性は mycothiol S-conjugate amidase 阻害活性などをはじめとして多彩な活性が知られている⁵⁾。

* 慶應義塾大学理工学部 ()

* Faculty of Science and Technology, Keio University ()

Fig. 2 Phenylpyruvic acid oxime natural products.

2.2 フェニルピルビン酸オキシム類の合成

古典的なピルビン酸合成法としてアズラクトン法が知られており、筆者らもこの方法を用いて天然物合成へと展開した²²⁾。星野らは、このアズラクトン法を活用したプサマプリン A の合成を行った(スキーム 1)⁶⁾。すなわち、モノブromoチロシン 3 とトリフルオロ酢酸無水物とを封管中加熱することでアズラクトン誘導体 4 を形成し、酸加水分解によりピルビン酸 5 へと変換後、オキシ

Scheme 1 Synthesis of psammaplin A (1) and verongamine (2).

ム化および縮合によりプサマプリン A (1) の合成を行った。

Wasserman らは、ホスホランを中間体とした効率的な合成を報告している⁷⁾。すなわちカルボン酸誘導体 7 と Ph₃PCHCN とを縮合させ、ケトイリド 8 を形成し、オゾン酸化でジケトニトリルへと変換後、この反応性の高い中間体に対しヒスタミンを作用させアミド結合を構築し、最後にオキシム基の導入によりペロンガミン (2) の合成を達成した。また、Boehlow らはチロシン 9 を出発原料とし、Na₂WO₄を用いたオキシム 10 への酸化による生合成仮説に沿った 2 の合成法を確立した⁸⁾。

2. バスタジン類

2.1 構造的特徴と生物活性

1980 年、Kazlauskas らによってはじめて単離されたバスタジン類は、現在までに 20 種類以上知られている(図 3)⁹⁾。その基本となる構造は、フェニルピルビン酸オキシムおよびチラミンユニットがそれぞれ 2 個ずつそ

Fig. 3 Structure of bastadins.

の分子内に存在し、アミド結合ならびにビフェニルエーテル結合、ビフェニル結合などの特徴的な結合によりその骨格を形成している。中には環状になっているものもあり、その大きさは28員環にも及ぶ。これらバスタジン類は様々な生物活性を有しており、現在までに、筋小胞体内へのカルシウムイオン取り込みを阻害する活性¹⁰⁾、血管新生阻害活性¹¹⁾などが研究されてきた。このような生物活性の観点から注目されているバスタジン類は、合成研究もいくつか行われており、それらについて概説する。

2.2 バスタジン類の合成

バスタジン類の合成研究において重要となるのがビフェニルエーテル骨格およびビフェニル骨格の構築法である。筆者らは、バスタジンの基本骨格であるビフェニルエーテル構造を生合成を指向したフェノール酸化により構築することを試み、その結果、バスタジン類の最初の全合成に成功した¹²⁾。

3,5-ジブromo-4-ヒドロキシフェニルピルビン酸オキシム 16 に対し、メタノール中硝酸タリウム (thallium (III) nitrate: TTN) を -35°C の条件下作用させると、エーテル結合を有した二量体 17 が 37–44% の収率で得られる。またこの時、副生成物としてスピロ化合物 18 も生成する。17 を亜鉛-酢酸により還元するとバスタ

ジン 2 (12) の部分構造であるビフェニルエーテル体 19 となり、19 より天然物の合成を達成した。同様に、3-ブromo-4-ヒドロキシフェニルピルビン酸オキシム 20 に対し、トリフルオロ酢酸タリウム (thallium (III) trifluoroacetate: TTFA) を作用させると、先の反応とは異なり、ビフェニルエーテル体 21, 22 の他にスピロ体 23 とビフェニル体 24 が副生する。ビフェニル体 24 は、一度還元することにより 25 へと変換して構造を確認した。21 を亜鉛により還元することで 26 へと変換し、26 はバスタジン 1 (11) の、ビフェニル体 25 はバスタジン 3 (13) の部分構造であり、いずれも天然物への変換に成功した (スキーム 2)。

大環状化合物であるバスタジン 6 (15) に向けた合成において、先の合成法により合成したユニットとチラミンとを縮合させた 27 を再びタリウムによる酸化を行い、環化体 28 および 29 の構築に成功した。28, 29 は環化の方向が異なる異性体である。28 を亜鉛還元により付すことで 30 とし、最終的にベンジル基の脱保護を行い、バスタジン 6 (15) の全合成を達成した (スキーム 3)。

タリウムはフェノールに対し強い相互作用を持つことから、環化が進行するものと考えられ、反応機構はスキーム 3 に示したように提唱されている。すなわち、鎖状の両末端にハロゲン化フェノールを有する A に対し、

Scheme 2 Synthesis of bastadin 1 (11) and bastadin 2 (12) by Nishiyama *et al.*

Scheme 3 Synthesis of bastadin 6 (15) by Nishiyama *et al.* and plausible reaction mechanism of oxidative cyclization by thallium salt.

タリウム試薬を作用させると、Bに示すような環状中間体が形成されるものと考えられる。その後、2つのフェノールがエーテル結合を介して環化したCのような形となり、つづいて臭素を脱離して得られるジエノン体の還元で芳香環化が起こり、ビフェニルエーテル体Dが最終的に構築される。

Sihらは酸化酵素である horseradish ペルオキシダーゼ (HRP) を用いてチロシンおよびチラミンのモノ、ジハロゲン化誘導体を反応させることにより、酸化的 C-C あるいは C-O フェノールカップリングによるバスタジンの基本骨格構築に成功した (スキーム 4)¹³⁾。

ジプロモ誘導体 31 に対し HRP による反応を行うと、C-O フェノールカップリングが起こり、二量化体 32 が得られる。このとき若干ではあるが副生成物としてスピロ体 33, 34 が得られた。32 を還元した後、プロモチラミンと縮合させることにより、バスタジン 2 (12) の短段階合成を達成した。これに対し、オキシム水酸基をベンジルで保護したモノプロモ誘導体 35 を HRP の反応に付すと、C-C フェノールカップリングが進行し、二量化体 36 が得られ、その後、ベンジル基の脱保護およびチラミンと縮合させることでバスタジン 3 (13) へと変換できる。これらの反応を応用して環状であるバスタジン 6 (15) の合成にも成功した。Boc 基で保護されたジプロモチラミン 37 に対し HRP を反応させると、C-O フェ

ノールカップリングによる二量化が起こり 38 が得られた。その後 CrCl₂ により還元を行い 39 とし、先に合成した 32 と縮合させることにより 40 へと導かれ、還元、脱保護のあと、環状ラクタムを形成させ、バスタジン 6 (15) の合成を達成した (スキーム 5)。

このように、フェノール酸化を用いる二量化反応は温和な条件に加えて、基質合成が簡便で、保護、脱保護の多段階プロセスを省略できるメリットがある。バスタジン類の中には、チラミン部の一部に不飽和結合、あるいは水酸基を有するバスタジン 4, 7, 12 などが存在する。これらはその官能基により非対称性を帯びており、フェノール酸化によるカップリング反応では合成が困難であると予想される。Couladouros らは二量化反応とは異なる、ヨードニウム塩を用いた芳香環に対する求核置換反応 (S_NAr 反応) を鍵反応としたビフェニルエーテルの構築を行い、非対称バスタジン類の合成へと展開した (スキーム 6)¹⁴⁾。

ベンズアルデヒドを有するヨードニウム塩 43 と、遊離のフェノール性水酸基を持つプロモフェノール 44 とを DMF 中 NaH 存在下、加熱条件によりカップリングさせると 76% の収率でビフェニルエーテル 45 が構築された。この反応を活用して、ビフェニルエーテル結合を有する 2 つのユニット 46 および 48 を合成後、順次アミド結合を形成させることにより、バスタジン 12 と同様

Scheme 4 Synthesis of bastadin 2 (12) and 3 (13) by Sih *et al.*

の骨格を有する化合物 51 の合成に成功した。この合成は、チラミン部のベンジル位に水酸基を有することから、非対称環状バスタジン類合成の初めての試みである。同様に、Bailey らも S_NAr 反応を用いたビフェニルエーテル形成を行い、バスタジン類の合成を行った¹⁵⁾。二量化反応と比較すると、S_NAr 反応は反応自体の収率は高いが、工程数が長くなるという傾向がある。

3. スピロイソキサゾリン類

3.1 構造的特徴と生物活性

1970 年, Fattorusso によりアエロチオニン (52) が単離されて以来, ホモアエロチオニン (53), アエロホビン (54), アラプリシリン, ヘミフィスツラリンなど, 図 4 に示したようなスピロイソキサゾリン類が数多く研究されてきた¹⁶⁾。これら天然物群の共通の骨格は枠内に示した E である。すなわち, 共役したシクロヘキサジエン上に, 2つの臭素, メトキシ基および水酸基を有し, イソキサゾリン環とスピロ構造を持つ構造である。また, その相対立体化学において, 水酸基とイソキサゾリン環内の酸素とがトランス配置になっている。この基本ユニット E に対し, 様々なユニットがアミド結合で縮合するこ

Scheme 5 Synthesis of bastadin 6 (15) by Sih *et al.*

とにより, 多様な天然物を作り上げていると考えられる。中にはジアミンを介して分子内に2つの基本ユニットを有する大天然物もあり, 構造的に興味深い。これらスピロイソキサゾリン類は様々な生物活性を持っており, 抗菌活性はもとより, 生物付着阻害活性作用^{16h)}, Na, K-ATPase 阻害活性^{16i, 18)}, 抗ヒスタミン作用^{16j)}, 抗結核作用¹⁷⁾, 抗 HIV¹⁹⁾などが示されてきた。このスピロイソキサゾリン類の生合成に関しては次のように提唱されている¹⁹⁾。すなわち, パラメトキシフェニルピルビン酸オキシム F のベンゼン環がエポキシ化され G となり, その後分子内でオキシム水酸基が求核攻撃を行い, エポキシが開環することにより (ルート I) スピロイソキサゾリンユニット E が構築されるものと考えられる。また, この生合成ルートにおいて, エポキシ中間体が C-C 結合開裂を伴って環拡大 (ルート II) が起ると, 天然物プサマプリシン類²¹⁾の基本骨格 H となると考えられる。

Scheme 6 Synthetic studies toward macrocycle bastadin by Couladouros *et al.*

3.2 スピロイソキサゾリン類の合成

最初のスピロイソキサゾリン天然物の合成は筆者らにより達成された²²⁾。メチルエステルを有するオキシム体 55 をタリウムによる酸化条件に付すと、スピロ体 56 とともにベンゾフラン 57 および二量化体 58 が得られた。このスピロ体 56 のケトン部を $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ により還元すると、約 4 : 3 の比で天然型と非天然型のアルコール体 59 および 60 が生成した。トランスアルコール体 59 のメチルエステル部を各種アミンにより変換し、アエロチオニン (52)、ホモアエロチオニン (53)、アエロホビン 1 (54) の全合成を達成した (スキーム 7)。

Fig. 4 Structure and biosynthetic route of spiroisoxazolinones.

また、筆者らはタリウムによる反応の改良法として、電極反応を用いたフェノール酸化を適用することとした²³⁾。結果を表 1 に示した。

55 を基質として、定電位および定電流反応を行った。メタノール中では副生成物としてキノン体 61 と二量化体 58 が生成した (entry 1–3)。これに対し、アセトニトリル溶媒では選択的にスピロ体 56 が得られた (entry 7)。

星野らは、スピロイソキサゾリン体のキラル合成の検討を行った (スキーム 8)²⁴⁾。

メチルエステル 55 のエステル部にキラル補助基を導入し、環化を行うことでキラル選択性を出すという戦略である。基質として 62 および 63 を用いて反応を行ったところ、63 からスピロ体が 84% ee の鏡像体過剰率で得られた。

3.3 スピロイソキサゾリン類の応用

筆者らはスピロイソキサゾリン類合成の応用として、構造に特徴のある天然物のアエロプリシニン 1 (64)、ザ

Scheme 7 First synthesis of spiroisoxazoline natural products by Nishiyama *et al.*

Scheme 8 Asymmetrical cyclization by Hoshino *et al.*

Fig. 5 Structure of spiroisoxazolines (II).

Table 1 Anodic oxidation of 55 to synthesis of spiroisoxazoline.

Entry	Solvent	Supporting salt	Potential (V) ^b	Conc. of 55 (mmol/L)	56	61	Yield (%)	58	55
1 ^c	MeOH	LiClO ₄	0.9-1.3	3.0	11	8	41	-	-
2 ^c	MeOH	LiClO ₄	0.9-1.3	1.0	18	12	14	-	-
3	MeOH	LiClO ₄	1.3	3.0	19	17	14	20	-
4 ^c	a	LiClO ₄	1.5-1.7	3.0	No reaction				
5	Acetone	Bu ₄ NClO ₄	1.6	3.0	Multispots				
6	MeCN	Bu ₄ NClO ₄	1.6	3.0	49	-	-	-	7
7	MeCN	Bu ₄ NClO ₄	1.6	1.0	68	-	-	-	-

a. 10% HClO₄/dioxane.

b. vs. SCE. Equivalent of current: 2 F/mol.

c. Constant current (0.3 mA/cm²)

マミスタチン(71), カラフィアニン(81)の合成研究を行った(図5)。

アエロプリシニン1(64)は1970年に単離された天然

物であり, その構造は他のスピロイソキサゾリン類と比較すると, シクロヘキサジエン部は一致するが, イソキサゾリン環がなく, β -ヒドロキシニトリルの骨格を有

Scheme 9 Synthesis of aeropylsinin 1 (64).

する特徴的な構造である²⁵⁾。1975年にFaulknerらによってその合成が達成された(スキーム9)²⁶⁾。

すなわち側鎖にニトリルを持つフェノール誘導体 65 に対し四酢酸鉛を用いた酸化反応によりアセトキシ基を導入し、その後、アセチル基の脱保護、NaBH₄によるケトンの還元により 64 を合成した。筆者らは従来法とは異なる方法でアエロプリシニン 1(64)の効率的合成法を確立した²⁷⁾。アルデヒドオキシムから誘導したイミン上に水素があるスピロイソキサゾリン誘導体 68 の場合、トリエチルアミンのような塩基の作用により開環反応が進行し、ニトリル体 69 へとほぼ定量的に変換した。また、エステル体 59 から誘導したカルボン酸 70 では DMF 中、60℃に加熱することで容易に脱炭酸が生じ、アエロプリシニン 1(64)がほぼ定量的に得られた。このようにスピロイソキサゾリンの N-O 結合の開裂に伴うイソキサゾリン環の開環反応を新たに見出し、この反応を活用して 64 の合成へと展開することに成功した。

ザマミスタチン(71)は2つのスピロイソキサゾリンが直接二重結合を介して縮重している化合物で、C₂対称性を有する構造的に非常に興味深い化合物である²⁸⁾。また、その生物活性も顕著な生物付着阻害活性を有することが知られている。合成を行うにあたり、出発原料として先に合成法を確立しているスピロイソキサゾリン体

59 を設定した。アルコール体 59 の水酸基を TBS 基で保護した後、LiBH₄によるメチルエステル 72 の還元、続く 73 の酸化によりアルデヒド体 74 とした。74 とジメチルホスファイトを塩基性条件下カップリングさせ、得られた化合物の水酸基を TBS 基により保護することでホスホナート 75 とした。75 を LHMDs により活性化した後、ベンズアルデヒド誘導体と Horner-Emmons 反応を行うことで、TBS エノールエーテル体 76 とした。

76 の2つの TBS 基を TBAF により脱保護し、その後ヒドロキシルアミンを作用させオキシム体 77 へと変換した。ベンジル基の脱保護により得られた 78 に対し、電極反応を行ったところ、環化が進行しビススピロイソキサゾリン体 79 を構築した。ケトン部を Zn(BH₄)₂ により還元し、つづいて塩基処理を行いデヒドロザミスタチン 80 を合成することに成功した(スキーム10)²³⁾。

79 から 80 への変換の際、塩基処理を行ったのは以下のような理由からである。すなわち Zn(BH₄)₂ により還元を行うと、天然型であるトランスアルコール体 I と非天然型であるシスアルコール体 J が生成する。このとき得られるシスアルコール体 J は、水酸基を有する炭素上の水素と、イソキサゾリン環内の酸素原子とがトランス配置となっているため、Et₂NH のような塩基により容易に開環し、フェノール K へと変換されることが見出された。副生成物であるシスアルコール体をこの変換法を活用して、選択的にフェノール体 81 へと導き精製を容易にするため、塩基処理を行ったものである。

カラフィアニン(81)は2000年 Christophersen らによって単離された新規海洋天然物である²⁹⁾。図4に示してある今までに得られているスピロイソキサゾリン類と比較すると、構造上の大きな相違点がある。1つはシクロヘキサン上の置換基であり、メトキシ基および共役ジエンはなく、α,β-不飽和ケトンおよびエポキシに代わっており、臭素が1つのみ存在している。また、その相対立体化学はイソキサゾリン環上の酸素とエポキシ酸素がシスの関係にあり、他の類縁体とは異なっている。このように特徴的な構造を有する 81 の合成を行うにあたり、出発原料としてシスアルコール体 60 を設定した(スキーム11)。

まず、酢酸中加熱処理することでメチルエノールエーテルを開裂させ不飽和ケトン 82 とした後、DBU により分子内環化によるエポキシ構築を行い、基本骨格であるエポキシ体 83 を得た。エステル部を加水分解しカルボン酸 84 に変換した後、ジアミンとの縮合反応により提唱構造 81 を合成した。しかし¹H NMR シフトが文献値と一致しなかった。その理由として考えられたのが、相対立体化学である。そこでイソキサゾリン環上の酸素とエポキシ酸素の相対立体化学がトランスである 88 を合

Scheme 10 Synthetic studies on zamamistatin (71) by Nishiyama *et al.*

成ターゲットとして設定し、トランスアルコール体 59 より先の合成法に則って合成をすすめ、85 を得た。そのスペクトルデータは文献値と完全に一致したことから、天然物の構造は 85 であることを証明した³⁰⁾。

おわりに

以上、フェニルピルビン酸オキシム類縁体に関する構造および合成研究について、筆者らの研究をまじえて紹介した。最近の動向としてバスタジン類に関しては、新しい生物活性が次々と報告されており、スピロイソキサゾリン類はザマミスタチン(71)やカラフィアニン(81)の

Scheme 11 Synthesis and the relative stereochemistry of calafianin by Nishiyama *et al.*

ような特徴的な構造を有する天然物が続々と発見されている。このように海洋生物由来の生物活性物質に関する研究は今なお盛んであり、新規含臭素天然物はこれらも増え続けていくことは確実であると予想され、さらなる効率的な合成法の開拓が期待される。誌面の制約上そのすべてを網羅しているわけではない。もし重要な論文が欠落しているような場合、ご教示願えれば幸いである。

(2004 年 12 月 17 日受理)

文 献

- (a) D. J. Faulkner, *Nat. Prod. Rep.*, **19**, 1 (2002); (b) J. W. Blunt, B. R. Copp, M. H. G. Munro, P. T. Northcote, M. R. Prinsep, *ibid.*, **20**, 1 (2003); (c) *idem*, *ibid.*, **21**, 1 (2004). Many references are cited therein
- (a) S. Yamamura, Y. Hirata, *Tetrahedron*, **19**, 1486 (1963); (b) *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 2560 (1971)
- (a) S. Yamamura, S. Nishiyama, "Studies in Natural Products Chemistry", (Atta-ur-Rahman ed.), Elsevier, **10F**, 629 (1992); (b) 山村庄亮, 西山繁, 有合化, **55**, 107 (1997); (c) S. Yamamura, S. Nishiyama, *Synlett*, 2002, 533

- 4) Psamaplines: (a) E. Quinoa, P. Crews, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3229 (1987); (b) C. Jimenez, P. Crews, *Tetrahedron*, **47**, 2097 (1991); aplysamine: (c) R. Xynas, R. J. Capon, *Aust. J. Chem.*, **42**, 1427 (1989); purpureamines: (d) H. Yagi, S. Matsunaga, N. Fusetani, *Tetrahedron*, **49**, 3749 (1993); (e) J. N. Tabudravu, M. Jaspars, *J. Nat. Prod.*, **65**, 1798 (2002); verongamine: (f) R. Mierzwa, A. King, M. A. Conover, S. Tozzi, M. S. Puar, M. Patel, S. J. Coval, S. A. Pomponi, *ibid.*, **57**, 175 (1994); tokaradine: (g) N. Fusetani, Y. Masuda, Y. Nakao, S. Matsunaga, R. W. M. van Soest, *Tetrahedron*, **57**, 7507 (2001)
- 5) G. M. Nicholas, L. L. Eckman, G. L. Newton, R. C. Fahey, S. Ray, C. A. Bewley, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 601 (2003)
- 6) O. Hoshino, M. Murakata, K. Yamada, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2**, 1561 (1992)
- 7) (a) T. R. Boehlow, C. D. Spilling, *Nat. Prod. Lett.*, **7**, 1 (1995); (b) T. R. Boehlow, J. J. Harburn, C. D. Spilling, *J. Org. Chem.*, **66**, 3111 (2001)
- 8) H. H. Wasserman, J. Wahng, *J. Org. Chem.*, **63**, 5581 (1998)
- 9) Bastadines: (a) R. Kazlauskas, R. O. Lidgard, P. T. Murphy, R. J. Wells, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 2277 (1980); (b) R. Kazlauskas, R. O. Lidgard, P. T. Murphy, R. J. Wells, J. F. Blount, *Aust. J. Chem.*, **34**, 765 (1981); (c) E. O. Pordesimo, F. J. Schmitz, *J. Org. Chem.*, **55**, 4704 (1990); (d) S. Miao, R. J. Andersen, T. M. Allen, *J. Nat. Prod.*, **53**, 1441 (1990); (e) M. S. Butler, T. K. Lim, J. Robert, L. S. Hammond, *Aust. J. Chem.*, **44**, 287 (1991); (f) J. R. Carney, P. J. Scheuer, J. Paul, M. K. Borges, *J. Nat. Prod.*, **56**, 153 (1993); (g) A. F. Dexture, M. J. Garson, M. E. Hemling, *ibid.*, **56**, 782 (1993); (h) N. K. Gulavita, A. E. Wright, P. J. McCarthy, S. A. Pomponi, M. K. Borges, M. Chin, M. A. Sills, *ibid.*, **56**, 1613 (1993); (i) S. K. Park, J. Jurek, J. R. Carney, P. J. Scheuer, *ibid.*, **57**, 407 (1994); (j) M. Jaspars, T. Rali, M. Laney, R. C. Schatzman, M. C. Diaz, F. J. Schmitz, E. O. Pordesimo, P. Crews, *Tetrahedron*, **50**, 7367 (1994); (k) S. K. Park, H. Park, P. J. Scheuer, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **15**, 534 (1994); (l) G. R. Pettit, M. S. Butler, C. G. Bass, D. L. Doubek, M. D. Williams, J. M. Schmidt, R. K. Pettit, J. N. A. Hooper, L. P. Tackett, M. J. Filiatrault, *J. Nat. Prod.*, **58**, 680 (1995); (m) S. K. Park, J. K. Ryu, P. J. Scheuer, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **16**, 677 (1995); (n) G. R. Pettit, M. S. Butler, M. D. Williams, M. J. Filiatrault, R. K. Pettit, *J. Nat. Prod.*, **59**, 927 (1996); (o) M. A. Franklin, S. G. Penn, C. B. Lebrilla, T. H. Lam, I. N. Pessah, T. F. Molinske, *ibid.*, **59**, 1121 (1996); (p) Y. Venkateswarlu, U. Venkatesham, M. R. Rao, *ibid.*, **62**, 893 (1999); (q) J. C. Coll, P. S. Kearns, J. A. Rideout, V. Sankar, *ibid.*, **65**, 753 (2002)
- 10) (a) M. M. Mack, T. F. Molinski, E. D. Buck, I. N. Pessah, *J. Biol. Chem.*, **269**, 23236 (1994); (b) M. A. Franklin, S. G. Penn, C. B. Lebrilla, *J. Nat. Prod.*, **59**, 1121 (1996); (c) L. Chen, T. F. Molinski, I. N. Pessah, *J. Bio. Chem.*, **274**, 32603 (1999)
- 11) (a) 青木俊二, 古徳直之, 趙碩煥, 河西基之, 辻田博昭, 小泉紀子, 小林資正, 小野眞弓, 中尾新太郎, 桑野隆史, 桑野信彦, 第45回天然有機化合物討論会講演要旨集, P 127 (2003); (b) 古徳直之, 辻田博昭, 平松篤, 森千夏, 趙碩煥, 青木俊二, 小林資正, 第46回天然有機化合物討論会講演要旨集, P 581 (2004)
- 12) (a) H. Noda, M. Niwa, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 3247 (1981); (b) S. Nishiyama, S. Yamamura, *ibid.*, **23**, 1281 (1982); (c) S. Nishiyama, T. Suzuki, S. Yamamura, *ibid.*, **23**, 3699 (1982); (d) *idem*, *Chem. Lett.*, **1982**, 1851
- 13) (a) Z. Guo, G. M. Salamonczyk, K. Han, K. Machiya, C. J. Sih, *J. Org. Chem.*, **62**, 6700 (1997); (b) Z. Guo, K. Machiya, G. M. Salamonczyk, C. J. Sih, *ibid.*, **63**, 4269 (1998)
- 14) ビフェニルエーテル構造構築法として芳香族求核置換反応 (S_NAr 反応)が開発されており, 代表的なものとしてニトロフルオロベンゼンを利用した Zhu らの報告がある。(a) J. Zhu, *Synlett*, **1997**, 133; (b) E. A. Couladouros, V. I. Moutsos, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 7023 (1999); (c) E. A. Couladouros, V. I. Moutsos, *ibid.*, **40**, 7027 (1999)
- 15) (a) K. L. Bailey, T. F. Molinski, *J. Org. Chem.*, **64**, 2500 (1999); (b) K. L. Bailey, T. F. Molinski, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 9657 (2002)
- 16) Aerotionin: (a) E. Fattorusso, L. Minale, G. Sodano, *Chem. Commun.*, **1970**, 752; (b) K. Moody, R. H. Thomson, E. Fattorusso, L. Minale, G. Sodano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1972**, 18; (c) J. A. McMillan, I. C. Paul, Y. M. Goo, K. L. Rinehart Jr., W. C. Krueger, L. M. Pschigoda, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 39 (1981); aerophobin: (d) G. Cimino, S. De Rosa, S. De Stefano, R. Self, G. Sodano, *ibid.*, **24**, 3029 (1983); araplysillin: (e) H. Gao, M. Kelly, M. T. Hamann, *Tetrahedron*, **55**, 9717 (1999); hemifistularin: (f) I. Mancini, G. Guella, P. Laboute, C. Debitus, F. Pietra, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1993**, 3121; others: (g) Y. Gopichand, F. J. Schmitz, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3921 (1979); (h) S. Tsukamoto, H. Kato, H. Hirota, N. Fusetani, *Tetrahedron*, **52**, 8181 (1996); (i) Y. Okamoto, M. Ojika, S. Kato, Y. Sakagami, *ibid.*, **56**, 5813 (2000); (j) P. Ciminiello, C. De Aversano, E. Fattorusso, S. Magno, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 55; (k) B. M. Saeki, A. C. Granato, R. G. S. Berlinck, A. Magalhaes, A. B. Schefer, A. G. Ferreira, U. S. Pinheiro, E. Hajdu, *J. Nat. Prod.*, **65**, 796 (2002); (l) P. Ciminiello, V. Constantino, E. Fattorusso, S. Magno, A. Mangoni, M. Pansini, *ibid.*, **57**, 705 (1994); (m) P. Ciminiello, E. Fattorusso, S. Magno, M. Pansini, *ibid.*, **58**, 689 (1995); (n) P. Ciminiello, C. De Aversano, E. Fattorusso, S. Magno, L. Carrano, M. Pansini, *Tetrahedron*, **52**, 9863 (1996); (o) P. Ciminiello, E. Fattorusso, M. Forino, S. Magno, M. Pansini, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 6565 (1997); (p) P. Ciminiello, C. De Aversano, E. Fattorusso, S. Magno, M. Pansini, *J. Nat. Prod.*, **62**, 590 (1999); (q) *idem*, *ibid.*, **63**, 263 (2000)
- 17) K. A. El Sayed, P. Bartyzel, X. Shen, T. L. Perry, J. K. Zjawiony, M. T. Hamann, *Tetrahedron*, **56**, 949 (2000)
- 18) A. Longeon, M. Guyot, J. Vacelet, *Experientia*, **46**, 548 (1990)
- 19) T. Ichiba, P. J. Scheuer, M. K. Borges, *J. Org. Chem.*, **58**, 4149 (1993)
- 20) K. T. Okamoto, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4969 (1987)
- 21) (a) D. M. Roll, C. W. J. Chang, P. J. Scheuer, G. A. Gray, J. N. Shoolery, G. K. Matsumoto, G. D. Van Duyne, J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2916 (1985); (b) S. Liu, X. Fu, F. J. Schmitz, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.*, **60**, 614 (1997)
- 22) (a) S. Nishiyama, S. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3351 (1983); (b) *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 3453 (1985)
- 23) T. Ogamino, Y. Ishikawa, S. Nishiyama, *Heterocycles*, **61**, 73 (2003)
- 24) (a) M. Murakata, K. Yamada, O. Hoshino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 443; (b) *idem*, *Tetrahedron*, **52**, 14713 (1996); (c) M. Murakata, M. Tamura, O. Hoshino, *J. Org. Chem.*, **62**, 4428 (1997); (d) M. Murakata, K. Yamada, O. Hoshino, *Heterocycles*, **47**, 921 (1998)
- 25) (a) E. Fattorusso, L. Minale, G. Sodano, *Chem. Commun.*, **1970**, 751; (b) W. Fulmor, G. E. Van Lear, G. O. Morten, R. D. Mills, *Tetrahedron Lett.*, **2**, 4551 (1970); (c) E. Fattorusso, L. Minale, G. Sodano, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1972**, 16; (d) L. Minale, G. Sodano, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 674
- 26) R. J. Andersen, D. J. Faulkner, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 936 (1975)
- 27) T. Ogamino, S. Nishiyama, *Tetrahedron*, **59**, 9419 (2003)
- 28) N. Takada, R. Watanabe, K. Suenaga, K. Yamada, K. Ueda, M. Kita, D. Uemura, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5265 (2001)
- 29) (a) R. D. Encarnacion, E. Sandoval, J. Malmstrom, C. Christopherson, *J. Nat. Prod.*, **63**, 874 (2000); (b) R. D. Encarnacion, M. R. Ramirez, J. H. Luna, *Pharmaceutical Biology*, **41**, 384 (2003)
- 30) T. Ogamino, S. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1083 (2005)

PROFILE

小神野孝尚 慶應義塾大学大学院理工学研究
科基礎理工学専攻後期博士課程3年

〔経歴〕2001年慶應義塾大学理工学部化学科
卒業，2003年慶應義塾大学大学院理工学研究
科基礎理工学専攻前期博士課程修了，現在
同後期博士課程在学中，2005年より日本学
術振興会特別研究員。〔専門〕天然物合成化
学，有機電解合成。

西山 繁 慶應義塾大学理工学部化学科・教
授

〔経歴〕1977年慶應義塾大学大学院工学研究
科博士課程応用化学専攻修了，1978-80年ド
イツ ダルムシュタット工科大学 Alexander
von Humboldt 研究員，1980年慶應義塾大学
工学部助手，1985年慶應義塾大学理工学部
専任講師，1991年慶應義塾大学理工学部助
教授，1997年慶應義塾大学理工学部教授。
〔専門〕天然物有機化学。〔連絡先〕e-mail:
[redacted]

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せ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。

なお入会申込は，協会誌の毎号に綴込みの申込書，またはホームページをご利用下さい。

事務局にご一報下さ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

TEL 03-3292-7621, FAX 03-3292-7622, HP: <http://www.soc.nii.ac.jp/ssocj/>