

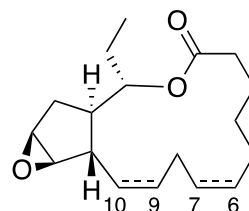
Synthetic Studies toward Ecklonialactones

(エクロニアラクトン類天然物の合成研究)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 ASMAA SAID ALI YASSEN

[目的]

高度に置換されたシクロペンタン骨格を有する天然有機化合物には、抗生物質ブレフェルジンや腎臓ガンの細胞増殖を強力に抑制するエングレリンなど、創薬リードとして注目されるような興味深い生物活性を有するものも多い。一方、海藻を起源とする多価不飽和脂肪酸は、その生物学的特徴から生化学的にも薬学的にも重要な役割を担っている。これら多価不飽和脂肪酸は、種々の酸化酵素により多様な環構造を有するオキシリピン類へと代謝される。エクロニアラクトン類天然物は、1989年に蔵多らにより褐藻ツルアラメ (*Ecklonia stolonifera*) からとして単離されたシクロペンタン骨格を有する C₁₈-オキシリピンである。本天然物はアワビなどの捕食動物に対する摂餌忌避活性を有し、褐藻において化学防御物質として機能していると考えられる。また、エポキシドを有するシクロペンタン環と、2つのシス二重結合を含む 14 員環ラクトンがトランス縮環した魅力的な構造を有しており、これまでに二つのグループが全合成を報告している。演者も本天然物の特異な構造とその生物活性における興味から、独自の合成方法を確立することを目的とし、エクロニアラクトン類天然物の合成研究に着手した。



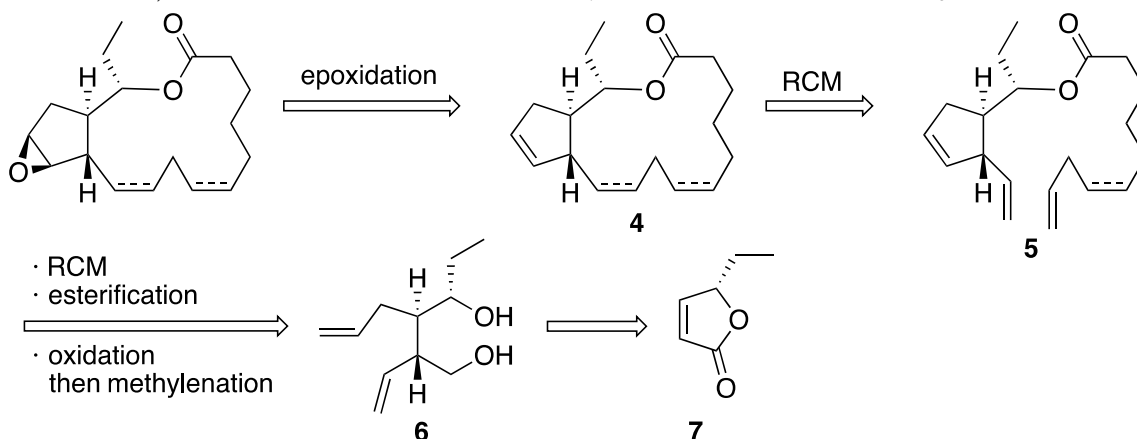
Ecklonialactone A (1): $\Delta^{6,7}$, $\Delta^{9,10}$

Ecklonialactone B (2): $\Delta^{9,10}$

9,10-Dihydroecklonialactone B (3)

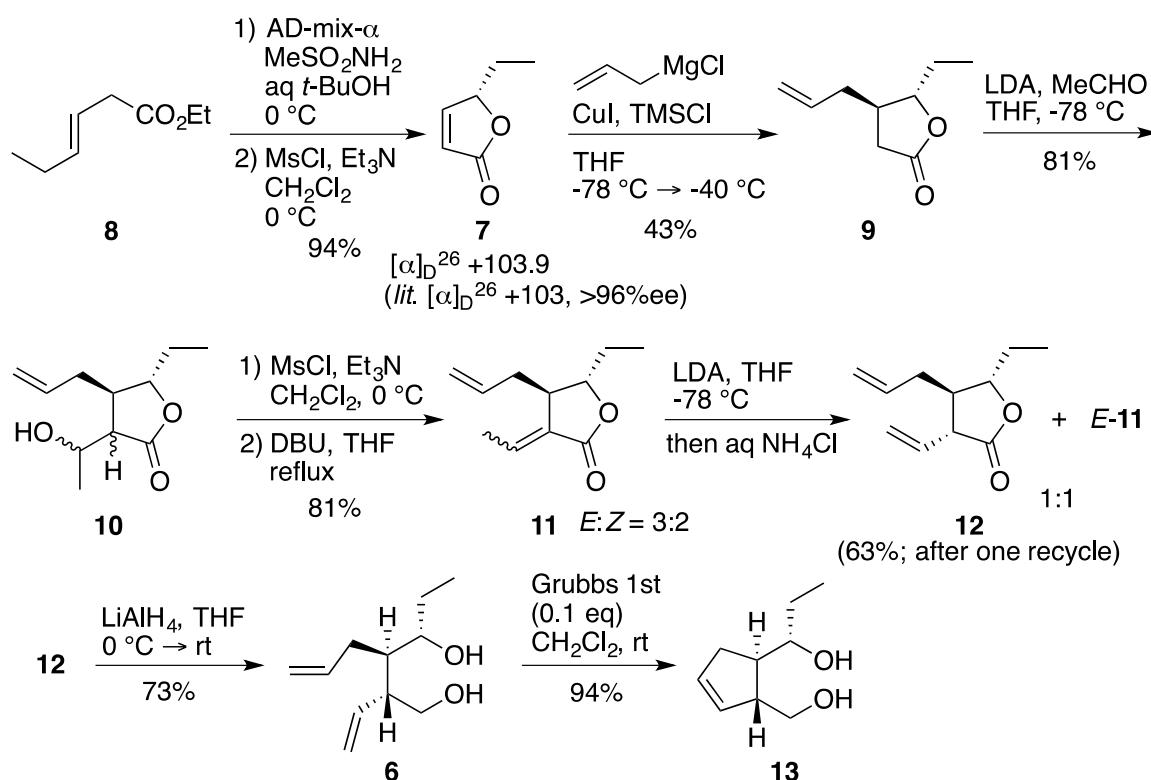
[結果・考察]

本天然物を合成するために、以下のような逆合成解析を行った (Scheme 1)。すなわち、エクロニアラクトン類天然物は合成の最終段階で **4** の位置および立体選択的エポキシ化により合成し、化合物 **4** の 14 員環ラクトンは **5** の閉環メタセシス反応により構築することを計画した。また、**5** は **6** の閉環メタセシス反応および第一級ヒドロキシ基の酸化とメチレン化等により誘導できると考えられる。**6** は、光学活性なブテノリド **7** の 1,4-付加反応および α -アルキル化により入手可能である。



Scheme 1. Retrosynthetic analysis

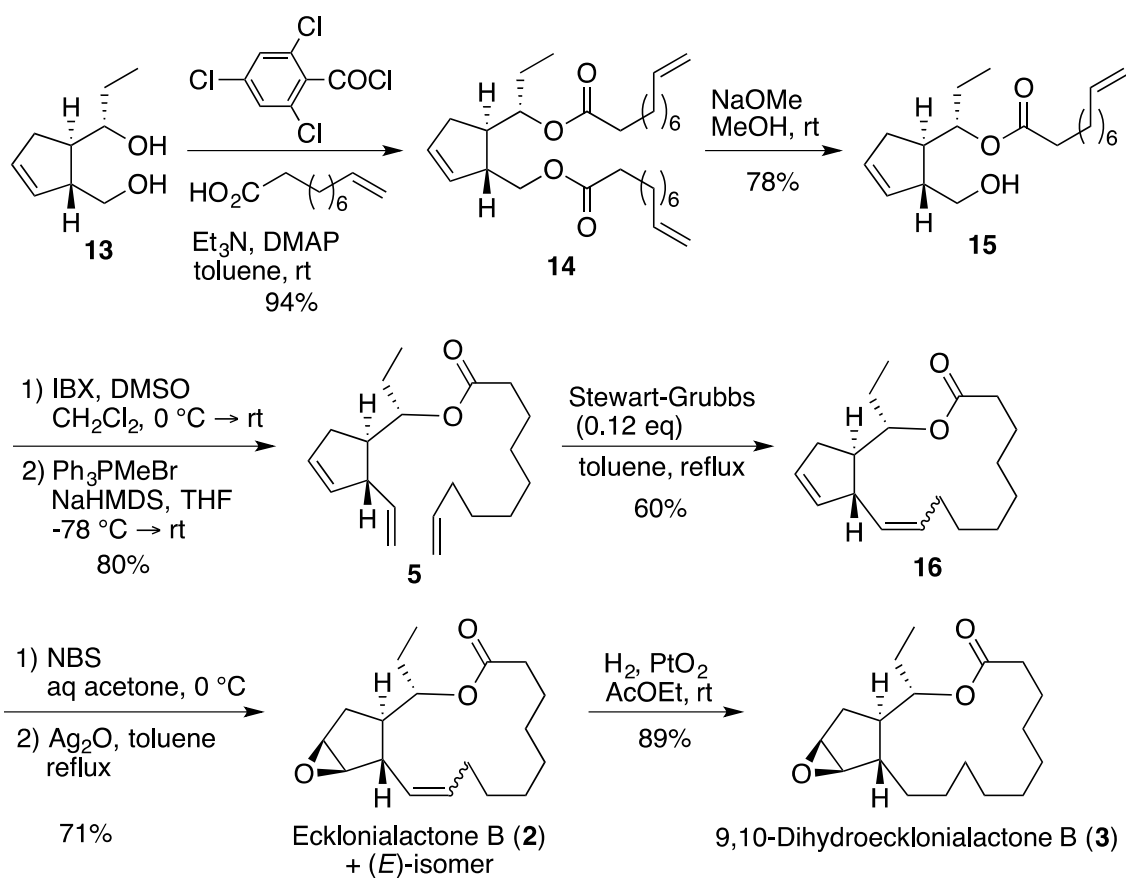
演者はシクロペンテン化合物 **13** を合成するために様々な合成経路を検討したが、最終的に以下のような経路で効率的に **13** が合成可能なことを見出した。すなわち、市販のエチル *E*-ヘキサセノエート **8** を出発原料とし、AD-mix- α による不斉ジヒドロキシ化と、それに続くラクトン化および脱離反応により、高収率かつ高い光学純度でブテノリド **7** を合成した (Scheme 2)。ブテノリド **7** におけるアリル基の 1,4-付加反応は困難を伴ったが、Lipshutz の方法を用い、TMSCl 存在下、アリル銅試薬を作用させることで、立体選択的に化合物 **9** を得ることができた。続く **9** のアセトアルデヒドとのアルドール縮合とヒドロキシ基の脱離反応は、*E* 体と *Z* 体の混合物として **11** を与えた。この混合物は LDA による異性化が可能であり、得られた **12** を還元しジオール体 **6** を合成した。さらに Grubbs 1st を用いることにより **6** のメタセシス反応を行い、シクロペンテン化合物 **13** が収率良く得られることを見出した。



Scheme 2. Synthesis of cyclohexene **13**

13 と 9-デセン酸とのエステル縮合は、2,4,6-トリクロロベンゾイルクロリドを用いることで容易に進行し、高収率でジアシル体 **14** を与えた。**14** は第一級選択的な加メタノール分解によりアルコール体 **15** へ変換可能であった。さらに、**15** の酸化および Wittig 反応を行い、化合物 **5** を合成した。次に **5** の閉環メタセシス反応を検討した。種々検討した結果、**5** を加熱条件下 Stewart-Grubbs 試薬を用いて閉環メタセシス反応を行うと 14 員環骨格が形成し、2 : 1 の *EZ* 混合物として **16** が得られることがわかった。Hiersemann の手法を用い、**16** を含水アセトン中 NBS と反応することでブロモヒドリンとしたのち、酸化銀にて処理することで、エポキシ化を行い、エクロニアラクトン **B** (**2**) とその *E*-異性体の混合物を得た。本混合物は分離が不能であり、これを酸化白金触媒にて接触水素添加し、9,10-ジヒドロエクロニアラクトン **B** (**3**) の合成を完了した。なお、本合成経路は官能基の保護、脱保護の工程のない保護基フリーの

合成であることが大きな特徴である。



Scheme 3. Synthesis of 9,10-Dihydroecklonialactone 3

[基礎となった学術論文]

1. Yassen A S A, Ishihara J, Hatakeyama S. Enantioselective Protecting-Group-Free Synthesis of (+)-9,10-Dihydroecklonialactone B. *Heterocycles*, in press (2017). DOI: 10.3987/COM-16-13602.