

令和4年11月5日	発表者 奥山 陽介
【Journal】 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2022 , <i>144</i> , 1407-1415.	
【Title】 A New Organocatalytic Desymmetrization Reaction Enables the Enantioselective Total Synthesis of Madangamine E	
【Affiliation & Authors】 Department of Chemistry, Chemistry Research Laboratory, University of Oxford. Shinya Shiomi, Benjamin D. A. Shennan, Ken Yamazaki, Ángel L. Fuentes de Arriba, Dhananjayan Vasu, Trevor A. Hamlin,* Darren J. Dixon.*	
【Abstract】 <p><i>Xestospongia</i> 属の海綿から単離された madangamiine 類は、ヒト癌細胞株に対し増殖阻害活性を示すことが明らかになっている。Madangamiine 類は 2 つの窒素原子を含む複雑な五環性骨格を有するため、全合成は容易ではない。一方、筆者らは第一級アミンチオウレア有機触媒を使用し、α,β-不飽和エステルを有するプロキラルなシクロヘキサノンへのエナンチオ選択的非対称分子内 Michael 付加反応により、二環性骨格を形成したことを報告している。そこで、β,β'-二置換ニトロオレフィン を有するプロキラルなシクロヘキサノンへのこの反応を検討し、madangamine E 1 の全合成を検討した。</p> <p>1 の逆合成解析により、1 の大環状 D 環、E 環は閉環メタセシス (RCM) 反応による閉環を計画し、β,β'-二置換ニトロオレフィン を有するプロキラルなシクロヘキサノン 6 からエナンチオ選択性の高い非対称化反応により、キラルな二環性ケトン 5 を合成し、酸化的ラクタム化、RCM 反応による A 環、B 環、C 環の構築を計画した。</p> <p>初めに、ニトロオレフィン 7 をモデル基質として、様々なアミン有機触媒を用いたエナンチオ選択的分子内 Michael 付加反応を検討したところ、アミンチオウレア触媒 9f は目的の二環性 Michael 付加体 8 を 99% ee、70% の収率で与えた。この反応を DFT 計算により研究し、分子内 Michael 付加反応の遷移構造のコンホメーションを探索したところ、コンホメーションのエネルギー差から計算上 99% ee と求め、実験値のエナンチオ選択性と一致した。</p> <p>アミン有機触媒を用いたエナンチオ選択的分子内 Michael 付加反応の結果を受け、1 の全合成への応用を検討した。基質の β,β'-ニトロオレフィン 17 は、ケトン 10 から還元的アミノ化、Henry 反応、脱水反応など 9 工程で合成した。17 の 9f を用いたエナンチオ選択的分子内 Michael 付加反応により、目的の二環性ニトロアルカン 18 を得た。18 のニトロ基の還元、アミンの保護、Wittig 反応によるホモロゲーションなど 10 工程でアミノジオール 4 を合成した。4 の AZADO を用いた酸化的ラクタム化により、B 環を形成し、目的の三環式エノン 25 を得た。次いで 25 の RCM 反応により D 環を閉環後、亜鉛錯体によりブテニル基を導入し、RCM 反応により E 環を閉環後 LAH 還元し、1 の全合成を全 30 工程で達成した。</p> <p>本研究は、β,β'-ニトロオレフィン 17 からエナンチオ選択的分子内 Michael 付加反応を見出し、1 の全合成を達成した。Madangamine 類の詳細な生物活性を明らかにするため、この新規反応を利用した類縁体の全合成への応用が期待される。</p>	