

令和4年2月14日	発表者 奥山 陽介
【Journal】 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2021 , <i>143</i> , 18287-18293.	
【Title】 Total Synthesis of (+)-Cyclobutastellettolide B	
【Affiliation & Authors】 State Key Laboratory of Chemical Oncogenomics and Laboratory of Chemical Genomics, School of Chemical Biology and Biotechnology, Peking University Shenzhen Graduate School, Key Laboratory of Bioorganic Chemistry and Molecular Engineering of Ministry of Education, Beijing National Laboratory for Molecular Science and Peking-Tsinghua Center for Life Sciences, Peking University Zhongchao Zhang, Sijia Chen, Fu Tang, Kai Guo, Xin-Ting Liang, Jun Huang,* and Zhen Yang*.	
【Abstract】 <p><i>Stelletta</i> 属の海綿から単離された(+)-cyclobutastellettolide B 1 は 6/6/4 縮合三環式骨格および 6 つの不斉中心、そのうち 3 つは連続した不斉中心を有するユニークな構造である。筆者らは 1 の全合成を検討した。逆合成解析により、ジアステレオ選択的 Johnson-Claisen 転位、ジアステレオ選択的 Norrish-Yang 環化反応に続く分子内ラクトン化反応を鍵反応とした合成が計画された。初めに、酢酸ゲラニルを既知合成法 5 工程でエポキシド 6 を合成した。6 を塩化チタン、ジブロモメタンを用いたタンデム環化反応により臭化ビニル体 7 に変換後、Bouveault aldehyde 合成によりアルデヒドとし、還元してアリルアルコール体 5 を得た。続く Johnson-Claisen 転位では、5 の上面の立体障害のため、下面にエステル基が導入された 4 を立体選択的に得た。4 のエポキシ化、ルイス酸によるエポキシドの開環反応でアルデヒド 12 を 3:1 のジアステレオマーとして得た。12 をシリルエーテル 14 に変換後、Simmons-Smith 反応、濃塩酸を用いたシクロプロパン開環反応により、C8 の下面にメチル基を導入したアルデヒド 3 を立体選択的に得た。3 から 3 工程でα-ジケトン 2 を得た後、2 の Norrish-Yang 光環化反応で 1 を単一の生成物として得た。</p> <p>筆者らは Norrish-Yang 環化反応のメカニズムを研究するため、密度汎関数計算を行った。2 の Norrish-Yang 環化反応は C7、C9、C17 の 3 か所のうち、C9-H の引き抜きによるエネルギー障壁が最も低いこと、また、C9-H の引き抜き反応は不可逆的である一方、C7-H および C17-H は可逆的であることが明らかになった。この 2 つの計算から C9-H の引き抜きによる Norrish-Yang 環化反応が選択的に進行したことが示唆された。</p> <p>さらにスピン-軌道相互作用を検討したところ、C14 スピン中心と C10 メチル基間の立体障害により、2 および 2 のエステル基を水素に置き換えた IN2-1-Me は Norrish-Yang 環化反応で同じ立体選択性を示すことが示唆された。この立体選択性を実験的に検証するために 2 のエステル基をメチル基に変換したジケトン 19 を合成し、19 を Norrish-Yang 環化反応させたところ、C14 から C13 に 1,2-メチル転位し環化した 21 が得られた。このことから、2 のエステル基により 1,2-メチル転位を防ぎ、分子内ラクトン化を鍵とした 1 の全合成を可能にしたことが明らかになった。位置および立体選択的な Norrish-Yang 環化反応が複雑な天然物の合成に応用されることが期待される。</p>	