

令和4年6月18日	発表者 奥山 陽介
【Journal】 <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2022 , <i>144</i> , 6871-6881.	
【Title】 Asymmetric Total Synthesis of Antibiotic Elansolid A	
<p>【Affiliation & Authors】</p> <p>State Key Laboratory of Phytochemistry and Plant Resources in West China, Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, School of Food and Chemical Engineering, Shaoyang University, Green Catalysis Center and College of Chemistry Zhengzhou University, Department of Chemistry and Biomolecular Sciences, University of Ottawa, Institute of Organic Chemistry, Leibniz Universität Hannover.</p> <p>Liang-Liang Wang,* Qi Yu, Wenjing Zhang, Shuai Yang, Lin Peng, Liang Zhang, Xiao-Nian Li, Fabien Gagosz, and Andreas Kirschning*.</p>	
<p>【Abstract】</p> <p>滑走細菌 <i>Chitinophaga sanctii</i> から単離され、グラム陽性菌に対し抗菌活性を示すことが明らかになっている elansolid A 1 はアトロプ異性を有し、tetrahydroindane 骨格と 19 員環の macrolactone が特徴のユニークな構造である。筆者らは、複雑な構造のため合成上の挑戦的なターゲットとされている 1 の全合成を検討した。逆合成解析により、1 は <i>trans</i>-tetrahydroindane を含む西側フラグメント 4、アルデヒドの東側フラグメント 5 および炭素 2 個のフラグメント 6 に切断し、それぞれのフラグメントはアルドール縮合と Still カップリングおよび鈴木-宮浦クロスカップリングによる連結を計画した。4 は <i>trans</i>- tetrahydroindane 7 から誘導し、7 は単一の立体中心を有する直鎖前駆体 8 の選択的分子内 Diels-Alder (IMDA) 付加環化反応による合成を計画した。C20 に CH₂OPMB 基、C18 にヨウ素を導入した 8 を設計し、C19-C20 結合を制限することで、選択的 IMDA 反応に最適なコンホメーションに固定し、7 の合成を検討した。</p> <p>初めに、キラルリン酸 15 とアルデヒド 16 の HWE 反応により α,β-不飽和イミド 17 を合成した。その後、水素添加、Evans アルドール反応など 11 工程で 8 を合成した。8 の IMDA 反応は、強力な Brønsted 酸で非キラルな触媒 triflimidic acid 34 を用いた条件下で収率 60%、dr>20:1 の優れた立体選択性で 7 を得た。IMDA 反応を DFT 計算により研究し、C20 の CH₂OPMB 基、C18 のヨウ素との間の 1,3-アリル相互作用や立体的相互作用により、目的の選択的 IMDA 反応に最適なコンホメーションのエネルギーが最小であることが明らかとなり、DFT 計算と実験結果が一致した。</p> <p>7 から西沢・Grieco 法など 9 工程で 4 を合成し、アルデヒド 45 から Wittig 反応など 6 工程で 5 を合成した。4 と 5 のアルドール縮合後、6 との Still カップリング、分子内鈴木-宮浦クロスカップリングにより、elansolid A2 (1*) を全 28 工程、総収率 0.18% で合成した。さらに、macrolactone の triene 部位の配置を確認するため、1* は前駆体 61 の向山 macrolactone 化を用いた合成経路によっても合成し、同じ 1* を得た。</p> <p>本研究の反応基質の合理的な構造設計により、選択的 IMDA 付加環化反応が可能となり、1* の全合成を達成した。この選択的 IMDA 付加環化反応は、天然物の類似体の全合成に応用されることが期待される。</p>	