慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	多環式天然物の生合成を模倣した合成研究
Sub Title	Biomimetic synthesis of polycyclic natural product
Author	高尾, 賢一(Takao, Kenichi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	天然は, 驚くほどシンプルなプロセスで非常に複雑な構造の化合物を作り上げている。これをフラスコ内で再現できれば, まさしく「ideal synthesis」に近づくことができる。しかしながら, 生合成中間体と想定されている化合物は安定性に欠けているものが多く, 生合成模倣型合成はチャレンジングな課題のひとつである。本研究代表者はこのような背景のもと, 多環式構造を有する天然物アクアトリドに注目した。本天然物は, 分子内[2+2]環化付加反応によって複雑な四環性骨格が形成されていると考えられている。本研究では, 光化学条件による環化付加反応を用い, アクアトリドの短工程な全合成を目指した。 生合成を模倣した分子内[2+2]環化付加反応を実現するには, その基質となる化合物をいかに合成するかが重要な課題となる。基質として想定した化合物は, ブテノリド骨格を含む炭素11員環構造を有している。そこで, ブテノリド骨格の構築に当研究室で開発された環骨格変換メタセシス反応を用いた。反応は速やかに進行し, さらに交差メタセシスと組み合わせることにより, 効率的にブテノリド化合物を合成することができた。炭素11員環は, 分子内野崎-檜山-高井-岸反応によって高収率にて形成された。このようにして合成した基質に対し, 光化学条件下で分子内[2+2]環化付加反応を行ったが, 望む反応は進行しなかった。種々検討の結果, ひとつの炭素- 炭素二重結合を飽和してから分子内[2+2]環化付加反応を行うと, 目的とする四環性骨格が構築できることを見出した。最後に, 二重結合を再生してアクアトリドの全合成を達成した。 今までにアクアトリドの合成研究が2つのグループによって報告されているが, 本研究にて見出されたような渡環型[2+2]環化付加反応に成功している例はない。また, 基質の合成に利用した環骨格変換メタセシス反応は, 当研究室で開発された独自の方法であり, 生合成を模倣した反応と組み合わせることで, 全く新しい骨格構築法を提供できたものと考えている。 Biomimetic synthesis is one of the challenging subjects in organic chemistry. Nature creates many complicated compounds in a particularly simple process. It is really the "ideal synthesis." In this study, we aimed to establish a concise total synthesis of polycyclic natural product aquatolide. A biogenetic study indicated that aquatolide is derived from an intramolecular [2+2] cycloaddition. We investigated photocycloaddition reactions for constructing the complex tetracyclic skeleton of aquatolide. To realize a biomimetic [2+2] cycloaddition, an efficient method for synthesizing the substrate is needed. The substrate for cycloaddition consists of an 11-membered carbocycle containing a butenolide skeleton. We used the ring-rearrangement metathesis developed by our group to construct the butenolide structure. The 11-membered carbocycle was formed by an intramolecular Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi reaction. However, an intramolecular [2+2] photocycloaddition of the synthesized substrate was unsuccessful. After some examinations, the reaction using the modified substrate proceeded, giving the desired tetracyclic skeleton. Finally, the total synthesis of aquatolide was completed. Although two total syntheses of aquatolide have been reported, our synthesis is the first example of a successful transannular [2+2] cycloaddition approach. This study provided a new method for constructing a complex polycyclic structure.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000001-20170242

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2017 年度　学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

2018 年 3 月 13 日

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	500 （特B）千円
	氏名	高尾 賢一	氏名（英語）	Ken-ichi Takao		

研究課題（日本語）

多環式天然物の生合成を模倣した合成研究

研究課題（英訳）

Biomimetic Synthesis of Polycyclic Natural Product

１．研究成果実績の概要

天然は、驚くほどシンプルなプロセスで非常に複雑な構造の化合物を作り上げている。これをフラスコ内で再現できれば、まさしく「ideal synthesis」に近づくことができる。しかしながら、生合成中間体と想定されている化合物は安定性に欠けているものが多く、生合成模倣型合成はチャレンジングな課題のひとつである。本研究代表者はこのような背景のもと、多環式構造を有する天然物アクアトリドに注目した。本天然物は、分子内[2+2]環化付加反応によって複雑な四環性骨格が形成されていると考えられている。本研究では、光化学条件による環化付加反応を用い、アクアトリドの短工程な全合成を目指した。

生合成を模倣した分子内[2+2]環化付加反応を実現するには、その基質となる化合物をいかに合成するかが重要な課題となる。基質として想定した化合物は、ブテノリド骨格を含む炭素 11 員環構造を有している。そこで、ブテノリド骨格の構築に当研究室で開発された環骨格変換メタセシス反応を用いた。反応は速やかに進行し、さらに交差メタセシスと組み合わせることにより、効率的にブテノリド化合物を合成することができた。炭素 11 員環は、分子内野崎-檜山-高井-岸反応によって高収率にて形成された。このようにして合成した基質に対し、光化学条件下で分子内[2+2]環化付加反応を行ったが、望む反応は進行しなかった。種々検討の結果、ひとつの炭素-炭素二重結合を飽和してから分子内[2+2]環化付加反応を行うと、目的とする四環性骨格が構築できることを見出した。最後に、二重結合を再生してアクアトリドの全合成を達成した。

今までにアクアトリドの合成研究が2つのグループによって報告されているが、本研究にて見出されたような渡環型[2+2]環化付加反応に成功している例はない。また、基質の合成に利用した環骨格変換メタセシス反応は、当研究室で開発された独自の方法であり、生合成を模倣した反応と組み合わせることで、全く新しい骨格構築法を提供できたものと考えている。

２．研究成果実績の概要（英訳）

Biomimetic synthesis is one of the challenging subjects in organic chemistry. Nature creates many complicated compounds in a particularly simple process. It is really the “ideal synthesis.” In this study, we aimed to establish a concise total synthesis of polycyclic natural product aquatolide. A biogenetic study indicated that aquatolide is derived from an intramolecular [2+2] cycloaddition. We investigated photocycloaddition reactions for constructing the complex tetracyclic skeleton of aquatolide.

To realize a biomimetic [2+2] cycloaddition, an efficient method for synthesizing the substrate is needed. The substrate for cycloaddition consists of an 11-membered carbocycle containing a butenolide skeleton. We used the ring-rearrangement metathesis developed by our group to construct the butenolide structure. The 11-membered carbocycle was formed by an intramolecular Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi reaction. However, an intramolecular [2+2] photocycloaddition of the synthesized substrate was unsuccessful. After some examinations, the reaction using the modified substrate proceeded, giving the desired tetracyclic skeleton. Finally, the total synthesis of aquatolide was completed.

Although two total syntheses of aquatolide have been reported, our synthesis is the first example of a successful transannular [2+2] cycloaddition approach. This study provided a new method for constructing a complex polycyclic structure.

３．本研究課題に関する発表

発表者氏名 （著者・講演者）	発表課題名 （著書名・演題）	発表学術誌名 （著書発行所・講演学会）	学術誌発行年月 （著書発行年月・講演年月）
甲斐大敬・山田　愛・小椋章弘・高尾賢一	アクアトリドの全合成研究	第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム	2017 年 5 月
甲斐大敬・山田　愛・小椋章弘・高尾賢一	アクアトリドの全合成研究	第 35 回メディシナルケミストリーシンポジウム	2017 年 10 月