

Title	中・大員環化合物の面不斉から中心不斉への立体選択的な変換反応の開発と応用
Sub Title	Development of reactions for the stereoselective transfer of planar chirality to stereogenic centers in medium- and large-sized ring compounds and their application
Author	高尾, 賢一 (Takao, Ken-ichi)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>中・大員環は渡環相互作用などの理由からその形成が不利とされており、それらの効率的な合成反応の開発は有機化学の分野において挑戦的な研究課題のひとつである。本研究では、歪みが大きい中・大員環化合物をあえて合成中間体として設定し、それらの化合物が有する面不斉を立体選択的に中心不斉へと変換する反応の開発を目的とした。さらに、開発した反応を用いて天然物(+)-アkuatリドおよびその類縁体の全合成研究を行った。</p> <p>(+)-アkuatリドは、1989年にキク科植物より単離されたセスキテルペノイドである。その構造は五連続不斉中心を含む特異な四環性骨格を有しており、炭素11員環を有する(-)-アステリスクノリドCより渡環[2+2]環化付加反応にて生合成されていると推定されていた。そこで私たちは、アステリスクノリド類縁体を合成中間体に設定した。すなわち、シクロブテンカルボン酸エステル誘導体の開環 / 閉環 / 交差メタセシスによりブテノリド骨格を構築し、続いて分子内野崎-檜山-高井-岸反応を用いて炭素11員環を形成した。検討の結果、(-)-アステリスクノリドDのメタノール付加体に光照射することで渡環[2+2]環化付加反応が進行し、(+)-アkuatリドの5/5/4/8員環からなる四環性骨格を構築できることを見出した。本反応において、基質の炭素11員環化合物が有する面不斉は立体選択的に四つの中心不斉に変換され、単一の異性体として目的とする生成物を得ることができた。この他にも、5/4/4/7員環からなる四環性骨格や5/5/8員環からなる三環性骨格の構築も達成した。</p> <p>以上のように、私たちは(+)-アkuatリドおよびその類縁体の短工程、かつ効率的な全合成に成功した。本研究は有機合成化学の分野において、今までにない独自の方法論を確立することができた。</p> <p>The direct formation of medium- and large-sized rings is problematic because of unfavorable transannular interactions. Therefore, the development of reactions for their efficient formation is one of challenging subjects in organic chemistry. In this study, highly strained medium- and large-sized ring compounds were set as synthetic intermediates and the stereoselective transfer of their planar chirality to stereogenic centers was investigated. Furthermore, the developed reaction was applied to the total syntheses of (+)-aquatolide and related compounds.</p> <p>(+)-Aquatolide is a sesquiterpenoid that was isolated from the composite plant in 1989. Its structure consists of a unique tetracyclic skeleton containing five contiguous stereogenic centers. The proposed biosynthesis of (+)-aquatolide involves a transannular [2+2] cycloaddition of (-)-asteriscunolide C bearing an 11-membered carbocycle. We set an asteriscunolide-type compound as a synthetic intermediate. Thus, a ring-opening/ring-closing/cross metathesis of cyclobutenecarboxylate constructed the butenolide skeleton and a subsequent intramolecular Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi reaction formed the 11-membered carbocycle. After extensive examinations, we found that the transannular [2+2] cycloaddition of a methanol-adduct of (-)-asteriscunolide D proceeded by irradiation of light to construct the tetracyclic 5/5/4/8-ring skeleton of (+)-aquatolide. In this reaction, the planar chirality of the 11-membered ring compound was stereoselectively transferred to four stereogenic centers and the desired product was obtained as a single isomer. In addition, a tetracyclic 5/4/4/7-ring skeleton and a tricyclic 5/5/8-ring skeleton were also constructed.</p> <p>In conclusion, we achieved the short, efficient total syntheses of (+)-aquatolide and related compounds. This research established a new, original methodology in synthetic organic chemistry.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190246

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）						
中・大員環化合物の面不斉から中心不斉への立体選択的な変換反応の開発と応用						
研究課題（英訳）						
Development of Reactions for the Stereoselective Transfer of Planar Chirality to Stereogenic Centers in Medium- and Large-Sized Ring Compounds and Their Application						
1. 研究成果実績の概要						
<p>中・大員環は渡環相互作用などの理由からその形成が不利とされており、それらの効率的な合成反応の開発は有機化学の分野において挑戦的な研究課題のひとつである。本研究では、歪みが大きい中・大員環化合物をあえて合成中間体として設定し、それらの化合物が有する面不斉を立体選択的に中心不斉へと変換する反応の開発を目的とした。さらに、開発した反応を用いて天然物(+)-アkuatリドおよびその類縁体の全合成研究を行った。</p> <p>(+)-アkuatリドは、1989年にキク科植物より単離されたセスキテルペノイドである。その構造は五連続不斉中心を含む特異な四環性骨格を有しており、炭素 11 員環を有する(-)-アステリスクノリド C より渡環[2+2]環化付加反応にて生成されていると推定されていた。そこで私たちは、アステリスクノリド類縁体を合成中間体に設定した。すなわち、シクロブテンカルボン酸エステル誘導体の開環／閉環／交差メタセシスによりブテノリド骨格を構築し、続いて分子内野崎-檜山-高井-岸反応を用いて炭素 11 員環を形成した。検討の結果、(-)-アステリスクノリド D のメタノール付加体に光照射することで渡環[2+2]環化付加反応が進行し、(+)-アkuatリドの 5/5/4/8 員環からなる四環性骨格を構築できることを見出した。本反応において、基質の炭素 11 員環化合物が有する面不斉は立体選択的に四つの中心不斉に変換され、単一の異性体として目的とする生成物を得ることができた。この他にも、5/4/4/7 員環からなる四環性骨格や 5/5/8 員環からなる三環性骨格の構築も達成した。</p> <p>以上のように、私たちは(+)-アkuatリドおよびその類縁体の短工程、かつ効率的な全合成に成功した。本研究は有機合成化学の分野において、今までにない独自の方法論を確立することができた。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>The direct formation of medium- and large-sized rings is problematic because of unfavorable transannular interactions. Therefore, the development of reactions for their efficient formation is one of challenging subjects in organic chemistry. In this study, highly strained medium- and large-sized ring compounds were set as synthetic intermediates and the stereoselective transfer of their planar chirality to stereogenic centers was investigated. Furthermore, the developed reaction was applied to the total syntheses of (+)-aquatolide and related compounds.</p> <p>(+)-Aquatolide is a sesquiterpenoid that was isolated from the composite plant in 1989. Its structure consists of a unique tetracyclic skeleton containing five contiguous stereogenic centers. The proposed biosynthesis of (+)-aquatolide involves a transannular [2+2] cycloaddition of (-)-asteriscunolide C bearing an 11-membered carbocycle. We set an asteriscunolide-type compound as a synthetic intermediate. Thus, a ring-opening/ring-closing/cross metathesis of cyclobutenecarboxylate constructed the butenolide skeleton and a subsequent intramolecular Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi reaction formed the 11-membered carbocycle. After extensive examinations, we found that the transannular [2+2] cycloaddition of a methanol-adduct of (-)-asteriscunolide D proceeded by irradiation of light to construct the tetracyclic 5/5/4/8-ring skeleton of (+)-aquatolide. In this reaction, the planar chirality of the 11-membered ring compound was stereoselectively transferred to four stereogenic centers and the desired product was obtained as a single isomer. In addition, a tetracyclic 5/4/4/7-ring skeleton and a tricyclic 5/5/8-ring skeleton were also constructed.</p> <p>In conclusion, we achieved the short, efficient total syntheses of (+)-aquatolide and related compounds. This research established a new, original methodology in synthetic organic chemistry.</p>						
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)			
Ken-ichi Takao, Hirota Kai, Ai Yamada, Yuuki Fukushima, Daisuke Komatsu, Akihiro Ogura, and Keisuke Yoshida	Total Syntheses of (+)-Aquatolide and Related Humulanolides	Angewandte Chemie International Edition	2019年6月			
小松大佑・甲斐大敬・小椋章弘・高尾賢一	非天然型アkuatリドの合成	第 77 回有機合成化学協会関東支部(横浜)シンポジウム	2019年5月			