

令和元年6月19日現在

機関番号：33919

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17903

研究課題名(和文)有機分子触媒による不斉4級、4置換炭素構築を鍵とする天然物の不斉全合成と反応開発

研究課題名(英文) Total synthesis of natural products by organocatalytic construction of all-carbon quaternary stereocenter

研究代表者

吉田 圭佑 (Yoshida, Keisuke)

名城大学・薬学部・助教

研究者番号：20709779

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：キラルなスピロ環含有化合物は天然物、医薬品に数多く存在する。しかし、4級炭素を含有するスピロ環の構築法はヘテロ原子を有するスピロ環構築と比較し、4級炭素を作る原子の活性化自体が困難なことから難易度が高く、不斉反応への展開も方法論が制限される。当研究室では、有機分子触媒を用いる分子内Friedel-Crafts型1.4付加反応とオキシマイケル付加によって不斉4級炭素あるいは不斉4置換炭素の構築に成功した。さらにその方法論を利用し(-)-misramineと(-)-(R)-cordiachromeneの二つの天然物の全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

申請者の開発した有機分子触媒によるエナンチオ選択的な不斉4級炭素構築法は、これまで光学活性体の合成報告例のない不斉4級炭素含有天然物が効率的に構築できる。そのため、天然からの供給が少なく、いまだ生物活性の報告例がない各種類縁体の合成が可能であり、新たな活性の発見や、医薬品リード化合物探索としての展開が期待できる。

研究成果の概要(英文)：There are many natural products and drugs including chiral spiro-ring. However, the construction of spiro-ring containing a quaternary carbon is more difficult than the spiro ring having a hetero atom. In our laboratory, we developed the new method using organocatalyst to construct the all-carbon quaternary stereocenter or tetrasubstituted carbon by intramolecular Friedel-Crafts type 1.4 addition reaction and oxy-Michel addition. Furthermore, we succeeded to apply these reactions into the total synthesis of (-)-misramine and (-)-(R)-cordiachromene.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 天然物化学 有機触媒 全合成

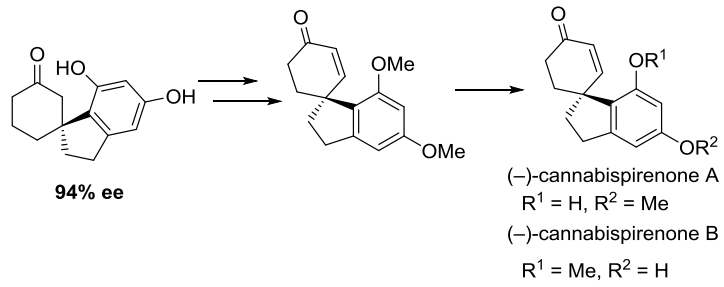
30 mol% < 65% MWZ SE

98E SE
G@VSKK@
Yb@
68Su
SC@PK@
p-
M G\WZ@
b5B@
K@
KKS@APK4:KSG98@
B@S
b@4:Y

eb@W

1 SNX

q4:



A, B bg@Y@B@S

2> (-)-N

(1)bYg@

(-)-N

(1) c 1985 Shamma J W@S@

Roemeria

hybrida @
684@W@

R. dodecandra @@

8 @

@@

1 @

8r @

Friedel-Crafts ° 1,4-@

o@G[
2,4,6-@

1 @

XdB@J@9Q

2 @

2 @

Friedel-Crafts ° 1,4-@

@YgD(t@M@

@

@

3 @

@

3

Rubottom @

@

@

4 dB@D@

@

4 @

@@

5 @

Claisen 3)@Kd@

5 @

94@9@G@

6

AS @

5 @

Claisen 3)@Kd@

5 @

94@9@G@

6

6 @

@

@

enantioselective spirocyclization

3 (60%, 73% ee)

@

4

4@

2

@

enantioselective spirocyclization

3 (60%, 73% ee)

@

4

@

5 (73% ee)

@

double reductive amination

6

@

6

TBSO @

5 (73% ee)

@

double reductive amination

6

@

6

TBSO @

5 (94% ee)

@

recrystallization

6

@

6

TBSO @

5 (94% ee)

@

recrystallization

6

@

6

TBSO @

5 (94% ee)

@

recrystallization

6

@

6

3) @

1) @

α,β

β

oxy-Michael @

[YgD*(nt@vM@

@

@E@S (M@

b6@K@S@b

)Y W @

y@yK@

@@

wM@y@

8@WZ

@

@E@G@

(W@A

,96#@S@K@S@A

PK4:K@S@G@

99% b@

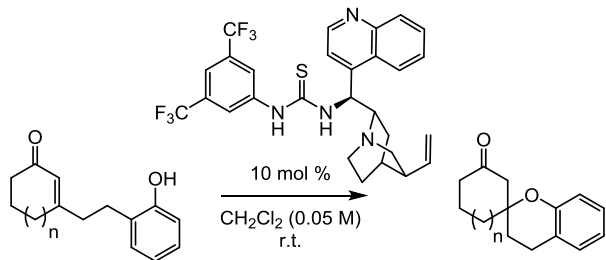
6P

% @

@

q±

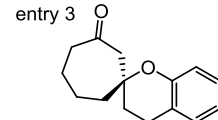
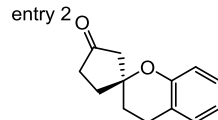
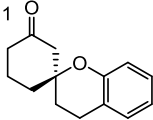
[<



entry 1

entry 2

entry 3



1 day,
>95% yield, 93% ee

3 days,
88% yield, 73% ee

3 days,
79% yield, 99% ee

15. Keisuke Yoshida, * Yuta Fujino, Yukihiro Itatu, Hiroki Inoue, Yohei Kanoko, Ken-ichi Takao ,
Amine free silylation of alcohols under 4-methylpyridine N-oxide-catalyzed conditions.
Tetrahedron Letters **57**, 627–631 (2016) 1w

- 26 6
1. Enantioselective Total synthesis of (S)-Misramine # _____ ICPAC LANGKAWI
2018: 2018° 10 v 30 ¥ ()
2. Friedel-Crafts ° 1,4- (S)-
_____ 1i(57° 29EG 2E 2P× 1E 1i
92M 2 & 1 # 2 #> " 48 GO(= 2018° 9 v 4
3. g. 178 G. 2018° 6 v 22

4. # _____ (57° 29EG 2E 2P× 1E 1i
AB • misramine b " 43 Go 2017
° 11 v 7 ¥

U

<http://www.yaku.meijo-u.ac.jp/kenkyu/medic-chem>

↓ % c % b 0 \ 2i 2 M % b x 28Y b 1. _
B \ b 03... _ ö 28Y _ 6 M 0 x 2i c 21 _ M