

令和 3 年 4 月 3 日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23620

研究課題名(和文)新規ビススピロアセタール骨格構築法を基盤とした生物活性天然物の収束的全合成

研究課題名(英文)Development of Nobel construction method of bis-spiroacetal

研究代表者

梅原 厚志(Umehara, Atsushi)

東北大学・生命科学研究科・助教

研究者番号：40847018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：ニッケル触媒を用いた新規カップリングによる1,4-ケトカルボン酸の新規合成法を開発した。1,4-ケトカルボン酸は様々な有用化合物に誘導可能であるため合成価値の高い化合物群であるが、従来の合成法は塩基性の高い金属試薬の用事調整が必要であった。そのため、取り扱いが難しく、試薬由来の塩基性から複雑な構造を有する基質への応用はしばしば困難であった。一方、開発された反応は、ワンポットで温和に条件下にて進行するため有用性が極めて高い。アルキルヨードを用いたワンポット1,4-ケトカルボン酸合成法はこれまで全く知られておらず、今後、本研究の更なる発展と応用が大いに期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニッケル触媒を用いた新規カップリングによる1,4-ケトカルボン酸の新規合成法を開発した。1,4-ケトカルボン酸は様々な有用化合物に誘導可能であるため合成価値の高い化合物群であるが、従来の合成法は塩基性の高い金属試薬の用事調整が必要であった。そのため、取り扱いが難しく、試薬由来の塩基性から複雑な構造を有する基質への応用はしばしば困難であった。一方、開発された反応は、ワンポットで温和に条件下にて進行するため有用性が極めて高い。アルキルヨードを用いたワンポット1,4-ケトカルボン酸合成法はこれまで全く知られておらず、今後、本研究の更なる発展と応用が大いに期待される。

研究成果の概要(英文)：In the research, I developed novel synthetic method of 1,4-ketocarboxylic acid that useful building block for bis-spiroacetal Skeleton. Ni-catalyzed coupling of alkyl iodide with succinic anhydride produced the 1,4-ketocarboxylic acid in ~50% yield. The yield is still moderate, this result is novel and would be better in the future.

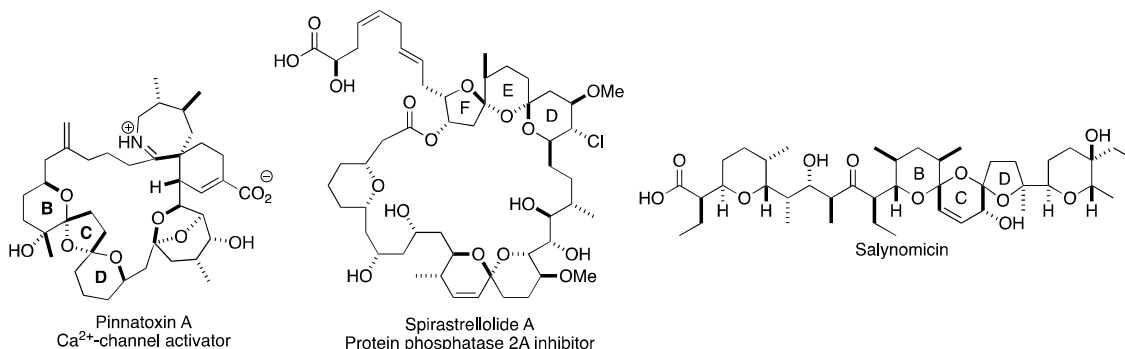
研究分野：有機合成化学

キーワード：ニッケル触媒 クロスカップリング ビススピロアセタール 全合成 遷移金属触媒

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

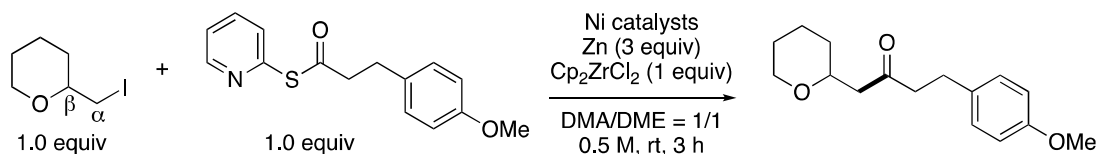
自然界には、ビススピロアセタール骨格を有する一連の天然物群が存在し、多様で顕著な生物活性を有することが知られている。これらの天然物は、医薬品開発の手がかりとして期待できるが、未だ効率的な合成法が確立されていないのが現状である。最近、申請者は、ニッケル触媒を用いた穏和な新規ケトンカップリング反応を開発した。この結果を応用し、ビススピロアセタール骨格構築への新たなアプローチを行うことにした。



2. 研究の目的

本研究課題では、環状酸無水物とアルキルヨードとのニッケル触媒を用いたクロスカップリング反応を新規に開発する。続いて、ケトンカップリング、二重の環化反応を経る高効率・収束的ビススピロアセタール骨格構築法を確立する。さらに、新規骨格構築法を用いてビススピロアセタール型天然物の収束的全合成を達成する。

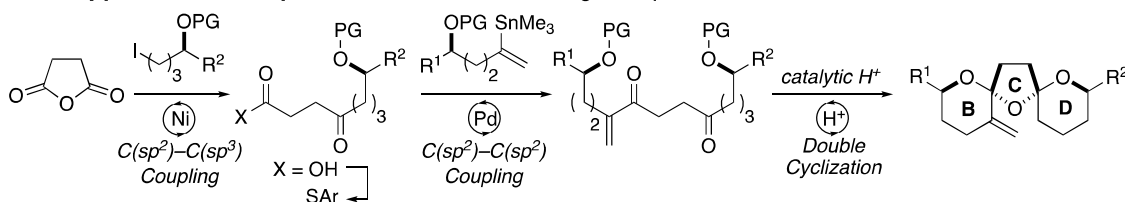
Development of Nickel-Catalyzed Ketone Coupling



3. 研究の方法

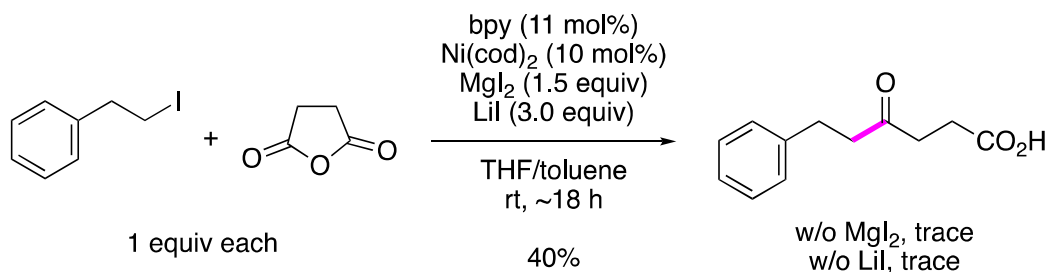
ニッケル触媒を用いた無水コハク酸とアルキルヨードとの新規クロスカップリングにより、1,4-ジケトンカルボン酸が得られるものと考えた。続いて生じるカルボン酸単位を足掛かりにチオエステルへと導いた後、パラジウム触媒を用いたビニルスズとのケトンカップリングにより1,4-ジケトンが合成できると考えた。最後に酸触媒を用いた熱力学支配による二重のジアステレオ選択的な環化反応によりビススピロアセタールの構築を収束的に行うことができる。

Novel Approach to Bis-Spiroacetal PG = Protecting Group



4. 研究成果

ニッケル触媒を用いたアルキルヨードと無水コハク酸とのカップリングによる1,4-ケトカルボン酸の新規合成法を開発した。1,4-ケトカルボン酸は様々な有用化合物に誘導可能であるため合成価値の高い化合物群であるが、従来の合成法は塩基性の高い金属試薬の用事調整が必要であった。そのため、取り扱いが難しく、試薬由来の塩基性から複雑な構造を有する基質への応用はしばしば困難であった。一方、開発された反応は、ワンポットで温和に条件下にて進行するため有用性が極めて高い。アルキルヨードを用いたワンポット1,4-ケトカルボン酸合成法はこれまで全く知られておらず、今後、本研究の更なる発展と応用が大いに期待される。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Atsushi Umehara and Yoshito Kishi	4. 巻 48
2. 論文標題 Further Studies on Ni/Zr-mediated One-pot Ketone Synthesis: Use of a Mixture of NiII- and NiIII-catalysts Greatly Improves the Molar Ratio of Coupling Partners	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 947-950
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190405	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Umehara Atsushi, Ueda Hirofumi, Tokuyama Hidetoshi	4. 巻 79
2. 論文標題 Synthesis of leuconoxine, leuconodine B, and rhazinilam by transformation of melodinine E via 6-hydro-21-dehydroxy-leuconolam	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 131809 - 131809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2020.131809	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 梅原厚志
2. 発表標題 Halichondrinの収束的合成を可能にする穏和なケトンカップリング
3. 学会等名 第 61 回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅原厚志
2. 発表標題 穏和な新規反応が可能にする 生物活性天然物の高効率全合成
3. 学会等名 第23回 生命科学 交流ミーティング (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅原厚志、岩崎浩太郎、荒井啓介、佐々木誠
2. 発表標題 カリブ海型シガトキシンの合成研究 KLMN環部フラグメントの合成
3. 学会等名 第 62 回 天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅原厚志
2. 発表標題 Halichondrinの収束的合成を可能にする穏和なケトンカップリング
3. 学会等名 第31回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 梅原厚志
2. 発表標題 穏和な新規反応が可能にする生物活性天然物の高効率全合成
3. 学会等名 武田薬品プロセスケミストリーデベロップメントシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------