

アミド基選択的な求核付加反応の開発と
ゲフィロトキシンの全合成

2013 年度

白兼 研史

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	白 兼 研 史
主 論 文 題 目： アミド基選択的な求核付加反応の開発とゲフィロトキシンの全合成				
(内容の要旨) 本論文は、アミド基選択的な求核付加反応の開発と、本反応を用いたゲフィロトキシンの全合成について述べたものである。 緒論第一章では、これまでに報告されているアミド基に対する求核付加反応を紹介した。第二章では、ゲフィロトキシンの構造、生物活性、そしてこれまでに報告された全合成および形式合成例を紹介した。 本論第一章では、アミド基選択的な求核付加反応の開発について述べた。まず、DIBAL を用いてアミド基に対する直接的な求核付加反応を検討した。 <i>N</i> -メトキシアミドを -78°C でDIBAL還元し、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ を添加するとオキシイミニウムイオンが生じた。続いて、アリルトリブチルスズを添加して室温に昇温すると還元的アリル化が進行することを見出した。本反応は、脂肪族アミドや芳香族アミドなど幅広い基質一般性を有している。さらに、中間体が容易に分解しやすい大環状ラクタムにも適用できた。続いて、Schwartz 試薬 (Cp_2ZrHCl) を用いて官能基選択的な求核付加反応を検討した。エステル基が共存した <i>N</i> -メトキシアミドを Schwartz 試薬で還元し、アリルトリブチルスズと触媒量の $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ を添加した。反応は完全な官能基選択性で進行し、望みの化合物を収率良く与えた。本反応は、ニトロ基、ハロゲン、カルバメート基、スルホンアミド基、アセタール基、そしてオレフィンなど様々な官能基が共存する基質にも適用可能である。 本論第二章では、 <i>N</i> -メトキシ基を反応性制御素子に用いたゲフィロトキシンの全合成について述べた。一つ目の鍵反応は、 <i>N</i> -メトキシアミドとアルデヒドとのカップリングである。市販の 4-ペンテン酸から誘導される <i>N</i> -メトキシアミドをアルデヒド存在下、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ で処理すると、分子内アリル化により完全な <i>cis</i> 選択性でピリドンが得られた。このピリドンの末端オレフィンを増炭して <i>Z</i> 体の不飽和エステルを構築した後、ラジカル環化により二環性ラクタムを構築した。二つ目の鍵反応は、二環性ラクタムに対する官能基選択的な還元的アリル化である。この二環性ラクタムは <i>N</i> -メトキシアミドより求電子性の高いエステル基が共存しているが、開発した反応を用いると完全な官能基選択性で反応が進行し、望みの立体化学を有したデカヒドロキノリンを得た。得られたデカヒドロキノリンの側鎖を増炭し不飽和エステルを構築した後、メトキシ基を除去すると <i>aza</i> -Michael 反応も進行しピロリジン環を構築できた。最後にエンイン側鎖を構築し、ゲフィロトキシンの全合成を達成した。 総括では本研究の成果を簡単にまとめた。				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

<p>School Fundamental Science & Technology</p>	<p>Student Identification Number</p>	<p>SURNAME, First name SHIROKANE, Kenji</p>
<p>Title</p> <p>The Development of Amide-Selective Nucleophilic Addition and Total Synthesis of Gephyrotoxin</p>		
<p>Abstract</p> <p>This dissertation describes the development of amide-selective nucleophilic addition and the total synthesis of gephyrotoxin by chemoselective reductive allylation as the key reaction.</p> <p>The Introduction described the general procedure for the nucleophilic addition to amides and illustrated the structure, biological activities and previous synthetic studies of gephyrotoxin.</p> <p>Chapter 1 of Results and Discussion described the development of amide-selective nucleophilic addition utilizing <i>N</i>-methoxyamides. DIBAL reduction of <i>N</i>-methoxyamide at -78 °C, followed by adding $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ generated oxyiminium ion. This intermediate spontaneously underwent nucleophilic addition with allyltributylstannane to give a desired product in good yield. This reaction could be applied to aliphatic amides, aromatic amides, and macrolactams. The author then developed chemoselective nucleophilic addition with Schwartz reagent (Cp_2ZrHCl). Exposure of <i>N</i>-methoxyamide bearing an ester group to the Schwartz reagent gave an oxyiminium ion, which was treated with catalytic amounts of $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ and allyltributylstannane to give the desired product. The developed conditions exhibited high chemoselectivity and were compatible with a variety of functional groups.</p> <p>In Chapter 2, the total synthesis of gephyrotoxin was described. The first key reaction was a direct coupling of <i>N</i>-methoxyamide, prepared from 4-pentenoic acid, with an aldehyde to give a pyridone with complete <i>cis</i> selectivity. After constructing the <i>Z</i> enoate from this pyridone, the radical cyclization gave a bicyclic lactam. The next challenge was chemoselective reductive allylation of this bicyclic lactam. The reaction proceeded in complete chemoselective fashion in the presence of more electrophilic ester than the <i>N</i>-methoxylactam, affording decahydroquinoline. The pyrrolidine ring was constructed by the cleavage of the methoxy group of an enoate, synthesized from decahydroquinoline, and aza-Michael addition in one-pot. The total synthesis of gephyrotoxin was accomplished through construction of the enyne side chain.</p>		