

連続的 Overman/Claisen 転位の開発と  
ステモナルカロイド類の合成

2015 年度

中山 泰彰

# 主 論 文 要 旨

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	中山 泰彰
主論文題目： 連続的 Overman/Claisen 転位の開発とステモナルカロイド類の合成				
(内容の要旨) 本論文は、アリル-1,2-ジオールに対する連続的 Overman/Claisen 転位の開発と、これを用いたステモナルカロイド類の合成について述べたものである。  緒論第一章では、転位を含むカスケード型反応と、これを応用した全合成例について紹介した。第二章では、ステモナルカロイドについて、特にステモアミドとネオステニン、ならびにその類縁体であるステニンの構造、生物活性、これまでに報告された全合成例を紹介した。  本論第一章では、アリル-1,2-ジオールに対する Overman/Claisen 転位の開発について述べた。L-酒石酸、D-リボースより、それぞれ <i>syn</i> -, <i>anti</i> -アリル-1,2-ジオールを合成した。ジオールを 0 °C にて小過剰の CCl <sub>3</sub> CN、触媒量の DBU、ZnCl <sub>2</sub> で処理すると、良好な収率で環状オルトアミドに変換できた。これを触媒量の BHT 存在下、封管中 180 °C に加熱すると、平衡反応によりアリルイミデートを経由して Overman 転位が 1 回のみ進行し、アリルアルコールを生じた。これを単離せず、ワンポットにて MeC(OMe) <sub>3</sub> 、2-ニトロフェノール、BHT を添加し加熱すると Johnson–Claisen 転位が進行し、対応する転位体を単一の立体異性体として与えた。以上のように、環状オルトアミドの平衡反応を利用して、保護基の着脱を経由せずワンポットにて 2 種類の異なる転位反応が適用可能なことを見出した。  本論第二章では、開発した Overman/Claisen 転位を鍵反応としたステモナルカロイドである(-)-ステモアミドの全合成について述べた。  第三章では、Overman/Claisen 転位を鍵反応とした、より複雑な構造を有するステモナルカロイド、(+)-ネオステニンの全合成について述べた。出発原料である D-リボース誘導体より合成した Z-アリルアルコールに対し、Johnson–Claisen 転位を適用し 2 連続不斉中心を導入した。種々官能基変換により導いた環状オルトアミドに対し、ワンポット Overman/Claisen 転位を適用した。2 つの転位反応はともに完全な立体選択性で進行し、対応する転位体を単一の異性体として与えた。このように Overman/Claisen 転位を含む 3 回のシグマトロピー転位により、天然物に対応する含窒素 4 連続不斉中心を構築できた。次に、導入した窒素原子を利用して、A・B 環を合成した。オレフィン部を増炭し不飽和エステルとした後、残る水酸基の酸化によりアルデヒドを得た。SmI <sub>2</sub> を用いた分子内環化反応は、THF に対し HMPA を共溶媒として添加すると高立体選択的に進行した。本反応により、C・D 環ならびに 3 連続不斉中心を一挙に構築できた。最後に、ラクトン共存下、Vaska 錯体を用いたラクタム選択的な還元により、初となる(+)-ネオステニンの不斉全合成を達成した。  総括では本研究の成果を簡潔にまとめた。				

## SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

<b>School</b> Fundamental Science and Technology	<b>Student Identification Number</b> 81345048	<b>SURNAME, First name</b> NAKAYAMA, Yasuaki
<b>Title</b>  The Sequential Overman/Claisen Rearrangement: Development and Application to Synthesis of <i>Stemona</i> Alkaloids		
<b>Abstract</b> <p>This dissertation describes the development of sequential Overman/Claisen rearrangement and the synthesis of <i>Stemona</i> alkaloids utilizing the sequential sigmatropic rearrangements as the key reactions.</p> <p>Chapter 1 in <i>Introduction</i> describes the cascade reactions including sigmatropic rearrangement, and application to total syntheses. The Chapter 2 illustrates the structures, biological activities and previous total syntheses of stemoamide, neostenine, and stenine.</p> <p>Chapter 1 of <i>Results and Discussion</i> describes the development of Overman/Claisen rearrangement of allylic 1,2-diols derived from tartaric acids or ribose. Cyclic orthoamide was smoothly formed upon treatment of allylic 1,2-diol with CCl<sub>3</sub>CN, DBU and ZnCl<sub>2</sub> at 0 °C. A solution of a cyclic orthoamide in <i>tert</i>-butylbenzene in the presence of BHT was heated to 180 °C in a sealed tube to give rearranged product. The resulting allylic alcohol was then subjected to the Johnson–Claisen rearrangement in one pot. The equilibrium between cyclic orthoamide and allylic imidate enabled us to differentiate the 1,2-diol without protecting group manipulation of the homoallylic alcohol, and perform two contiguous rearrangements in one-pot sequence.</p> <p>In Chapter 2, the total synthesis of (–)-stemoamide utilizing the one-pot sequential Overman/Claisen rearrangement as the key transformation was described.</p> <p>In Chapter 3, the total synthesis of (+)-neostenine was described. The Johnson–Claisen rearrangement of a <i>Z</i>-allylic alcohol, prepared from D-ribose, gave a corresponding ethyl ester, installing two continuous stereocenters. The one-pot Overman/Claisen rearrangement of the cyclic orthoamide proceeded in complete diastereoselectivity, thus giving a rearranged product which has four continuous stereocenters seen in neostenine. The AB-rings were synthesized by intramolecular cyclizations. After installing trisubstituted enoate, the alcohol was oxidized to afford an aldehyde. The SmI<sub>2</sub>-mediated cyclization of resulting aldehyde in THF/HMPA smoothly underwent to give desired product as a major isomer. The cyclization reaction successfully constructed three carbon stereocenters as well as the CD-rings in one pot. The first enantioselective total synthesis of (+)-neostenine was finally accomplished through chemoselective reduction of the lactam carbonyl in the presence of the lactone.</p>		