

A Thesis for the Degree of Ph.D. in Science

Two-step Synthesis of Multi-substituted Amines and
Unified Total Synthesis of Stemoamide-type Alkaloids

February 2018

Graduate School of Science and Technology
Keio University

Makoto Yoritate

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	寄立 麻琴
主 論 文 題 名 :				
多置換アミンの二段階合成および ステモアミド系アルカロイドの網羅的全合成				
(内容の要旨)				
Part 1. 多置換アミンの二段階合成法				
<p>Chapter 1 では <i>N</i>-メトキシアミノ基を有する化合物の特徴的な反応性をまとめ、これまでに盛んに研究されてきたアミド基に対する求核付加反応について紹介した。</p> <p>Chapter 2 では多置換 <i>N</i>-メトキシピペリジンの二段階合成法について述べた。1 段階目の反応は二級 <i>N</i>-メトキシアミドとアルデヒドの分子間縮合、続くアシルイミニウムイオンに対する分子内細見・櫻井アリル化である。2 段階目は得られた <i>N</i>-メトキシラクタムに対する連続的求核付加反応であり、わずか二工程にて 2,3,6-多置換 <i>N</i>-メトキシピペリジンの合成に成功した。Chapter 3 では、開発した二段階合成法を利用した、koumidine が有する四環性骨格の構築について述べた。また、<i>N</i>-メトキシアミドとアルデヒドの二成分反応であった 1 段階目の反応を、三成分カップリング反応へと応用し、より一般性の高い反応を実現した。Chapter 4 では「多置換アミンの二段階合成」の結論を述べた。</p>				
Part 2. ステモアミド系アルカロイドの網羅的全合成				
<p>Chapter 5 ではステモナルカロイド類の生物活性、構造的分類、およびステモアミド、ステモニン、クルーミンの合成例を紹介した。ステモアミドの合成例は 20 例以上もの報告があるため、代表的な不斉全合成例のみを記載した。Chapter 6 では一つ目のブロック連結反応であるビニログスマイケル反応を鍵とした、ステモアミドのグラムスケール合成について述べた。開発した合成経路は、最長工程数 7 工程、1 サイクルで最大 1.07 グラムのステモアミドと合成できた。Chapter 7 では二つ目のブロック連結反応であるステモアミドに対する γ-ラクトンおよび γ-ラクタム選択的な求核付加反応を用いた、サキソラムアミド、イソサキソラムアミドおよびステモニンの網羅的全合成について述べた。γ-ラクトン選択的な求核付加反応により、サキソラムアミドアミドおよびイソサキソラムアミドの初の全合成を達成した。一方、γ-ラクタム選択的な求核付加反応により、ステモニンを共通中間体であるステモアミドよりわずか 2 工程で合成できた。Chapter 8 では「ステモアミド系アルカロイドの網羅的全合成」の総括を述べた。</p>				

Thesis Abstract

Registration Number	<input checked="" type="checkbox"/> "KOU" No.	<input type="checkbox"/> "OTSU" *Office use only	Name	Makoto Yoritate
Thesis Title				
Two-step Synthesis of Multi-substituted Amines and Unified Total Synthesis of Stemoamide-type Alkaloids				
Thesis Summary				
Part 1. Two-step Synthesis of Multi-substituted Amines				
<p>In Chapter 1, the unique reactivity of <i>N</i>-methoxyamine derivatives and the nucleophilic addition to <i>N</i>-methoxyamides were summarized. In Chapter 2, the two-step synthesis of multi-substituted <i>N</i>-methoxypiperidine was described. The first step was the intermolecular condensation of a secondary <i>N</i>-methoxyamide and an aldehyde, followed by the intramolecular Hosomi-Sakurai allylation of <i>N</i>-acyl-<i>N</i>-oxyiminium ion. The second step was the nucleophilic addition to the resulting <i>N</i>-methoxypiperidone utilizing a variety of nucleophiles. In Chapter 3, the two-step synthesis of the tetracyclic structure involved in koumidine by taking advantage of the established two-step reaction was described. In addition, although the first step was the two-component coupling reaction between an <i>N</i>-methoxyamide and an aldehyde, we demonstrated a three-component coupling reaction of an <i>N</i>-methoxyamide, an enolether, and a nucleophile, which would be applicable for further various substrates. Finally, a conclusion of the "Two-step Synthesis of Multi-substituted Amines" was shown in Chapter 4.</p>				
Part 2. Unified Total Synthesis of Stemoamide-type Alkaloids				
<p>In Chapter 5, we introduced the bioactivity and the structural classification of stemona-alkaloids, as well as previous reports on the total synthesis of stemoamide, stemonine, and croomine. In particular, the synthetic examples of stemoamide of representative asymmetric total synthesis were listed. In Chapter 6, a synthetic plan for the unified total synthesis of stemoamide-type alkaloids using two block building reaction was described. Furthermore, the gram-scale total synthesis of stemoamide which takes advantage of the vinylogous Michael reaction/reduction sequence was depicted in this section. In Chapter 7, the unified total synthesis of saxorumamide, isosaxorumamide, and stemonine by utilizing the chemoselective nucleophilic addition to the carbonyl group of the γ-lactone and the γ-lactam of stemoamide was described. The lactone-selective nucleophilic addition to stemoamide led to the first total synthesis of saxorumamide and isosaxorumamide. On the other hand, the lactam-selective nucleophilic addition enabled the direct access to stemonine in 2 steps from stemoamide. Finally, the conclusion of the "Unified Total Synthesis of Stemoamide-type Alkaloids" was shown in Chapter 8.</p>				