

学位論文 博士 (理学)

連続的シグマトロピー転位の開発と  
(-)-カイニン酸全合成への応用

2012 年度

慶応義塾大学大学院理工学研究科

北元 克典

# 主 論 文 要 旨

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	北元 克典
主 論 文 題 目 :				
連続的シグマトロピー転位の開発と(-)-カイニン酸全合成への応用				
(内容の要旨)				
<p>本論文は、アリルジオールに対する 2 種類の連続的シグマトロピー転位 (Claisen/Claisen, Claisen/Overman)の開発と、それを用いた海洋性天然物で神経興奮作用を示す(-)-カイニン酸の合成について述べたものである。</p> <p>緒論第一章では、Claisen 転位の反応機構、一般的特徴、そしてカスケード型反応への応用例について紹介した。第二章では、カイノイド類の構造、生物活性、生合成仮説、そしてこれまでに報告された合成例を紹介した。</p> <p>本論第一章では、アリル隣接ジオールに対する 2 種類の連続的なシグマトロピー転位の開発について述べた。酒石酸及びリボースを出発原料として、アリル-<i>syn</i>隣接ジオール及びアリル-<i>anti</i>隣接ジオールを合成した。これらジオールに対して、過剰の MeC(OMe)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>を用いて封管中 180 °C に加熱したところ、反応は完全な立体選択性で進行し、Claisen/Claisen 転位体が得られた。一方、ジオールを 2 当量の MeC(OMe)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> 存在下、室温あるいは 60 °C で攪拌した後、モレキュラーシーブスを添加し封管中 160 °C に加熱すると、1 回転位体が選択的に得られた。続いて、得られた 1 回転位体に対して Overman 転位を行ったところ、反応は良好に進行し、転位体を単一の立体異性体として得た。これらの結果から、アリル隣接ジオールに対して、保護基の脱着段階を経由せず、Claisen 転位の回数を制御できること、また連続的なシグマトロピー転位を行うことができることを見出した。</p> <p>第二章では、(-)-カイニン酸の全合成について述べた。出発原料である D-アラビノースから Wittig 反応、選択的 MOM 化、そしてメシル化によってメシラートへと誘導した後、S<sub>N</sub>2' 反応によって水酸基の不斉を転写しつつ、イソプロペニル基を導入した。続いて官能基変換によりアリル隣接ジオールへと誘導した。得られたジオールに対する連続的 Claisen/Overman 転位は、ともに完全なジアステレオ選択性で進行し、トリクロロアセトアミドを単一の立体異性体として与えた。(-)-カイニン酸に対応する 3 連続不斉中心を、3 度の不斉転写を利用して立体選択的に構築することに成功した。次に四酸化オスミウムを用いて、水酸基の配位を利用した選択的ジヒドロキシ化と四酢酸鉛によるジオールの酸化開裂により、アルデヒドを得た。酸化及びメチル化によってメチルエステルとした後、MPM 基の除去に続く光延反応によってピロリジン環を構築した。最後に、全ての保護基を除去して(-)-カイニン酸の全合成を達成した。</p> <p>総括では本研究の成果を簡潔にまとめた。</p>				

## SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School <b>Fundamental Science &amp; Technology</b>	Student Identification Number  <b>80847524</b>	SURNAME, First name  <b>KITAMOTO, Katsunori</b>
Title  The Development of Sequential Sigmatropic Rearrangements and Application to the Total Synthesis of (-)-Kainic Acid		
Abstract <p>This dissertation describes the development of the novel sequential sigmatropic rearrangement and the synthesis of (-)-kainic acid, a marine natural product with potent anthelmintic properties and neurotransmitting activities in the mammalian central nervous system, utilizing sequential Claisen/Overman rearrangement as the key reaction.</p> <p>The Chapter 1 in <i>Introduction</i> describes the mechanism and general properties of the Claisen rearrangement, and cascade reactions involving [3,3]-sigmatropic rearrangements. The Chapter 2 illustrates the structures, biological activity and previous synthetic studies of kainoids.</p> <p>The Chapter 1 of <i>Results and Discussion</i> describes the development of two types of novel sequential sigmatropic rearrangements of enatiopure allylic vicinal diols. When a variety of diols, derived from L-tartaric acid or D-ribose, were heated to 180 °C with an excess amount of MeC(OMe)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, the cascade-type Claisen rearrangement successfully took place to provide a double rearranged products as a sole isomer. On the other hand, treatment of the diols with 2.0 equivalents of MeC(OMe)<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> at room temperature or 60 °C led to the formation of orthoamides, which were heated in the same vessel at 160 °C in the presence of MS4Å to afford singly rearranged products. The resulting allylic alcohols were transformed to trichloroimidates, which underwent Overman rearrangement at 140 °C in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> to give trichloroacetamides, stereoselectively.</p> <p>In the Chapter 2, the total synthesis of (-)-kainic acid was described. A mesylate, prepared from D-arabinose, was transformed into an α,β-enoate through S<sub>N</sub>2' reaction. Sequential Claisen/Overman rearrangement of an allylic vicinal diol, synthesized from the α,β-enoate, proceeded with complete diastereoselectivity, affording trichloroacetamide. The chemoselective oxidative cleavage was achieved through a hydroxy-directed dihydroxylation with OsO<sub>4</sub> followed by action of Pb(OAc)<sub>4</sub> to give an aldehyde. The total synthesis was accomplished through construction of pyrrolidine structure, followed by global deprotection.</p>		