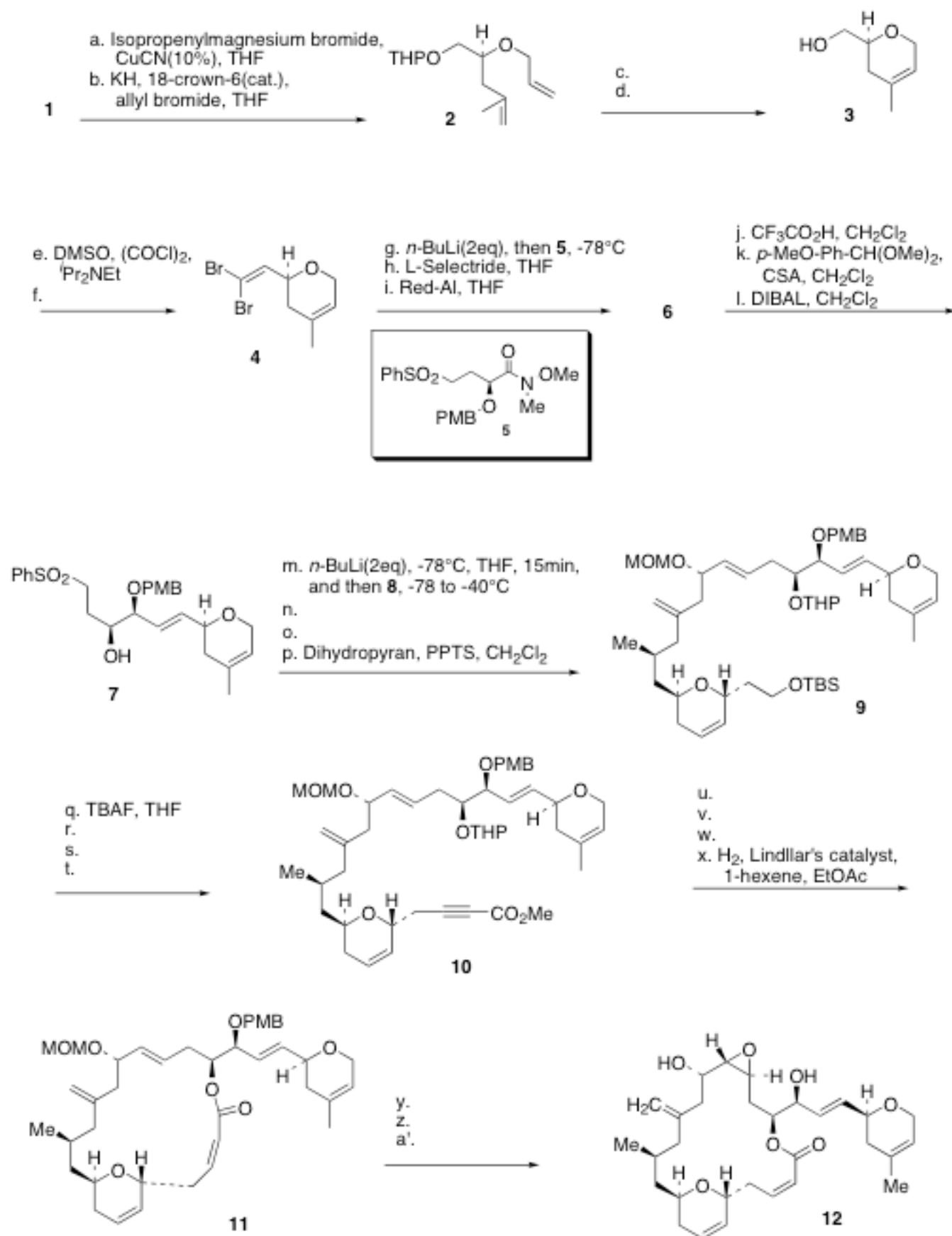


(-)-Laulimalide

Arun K. Ghosh, Yong Wang, and Joseph T. Kim

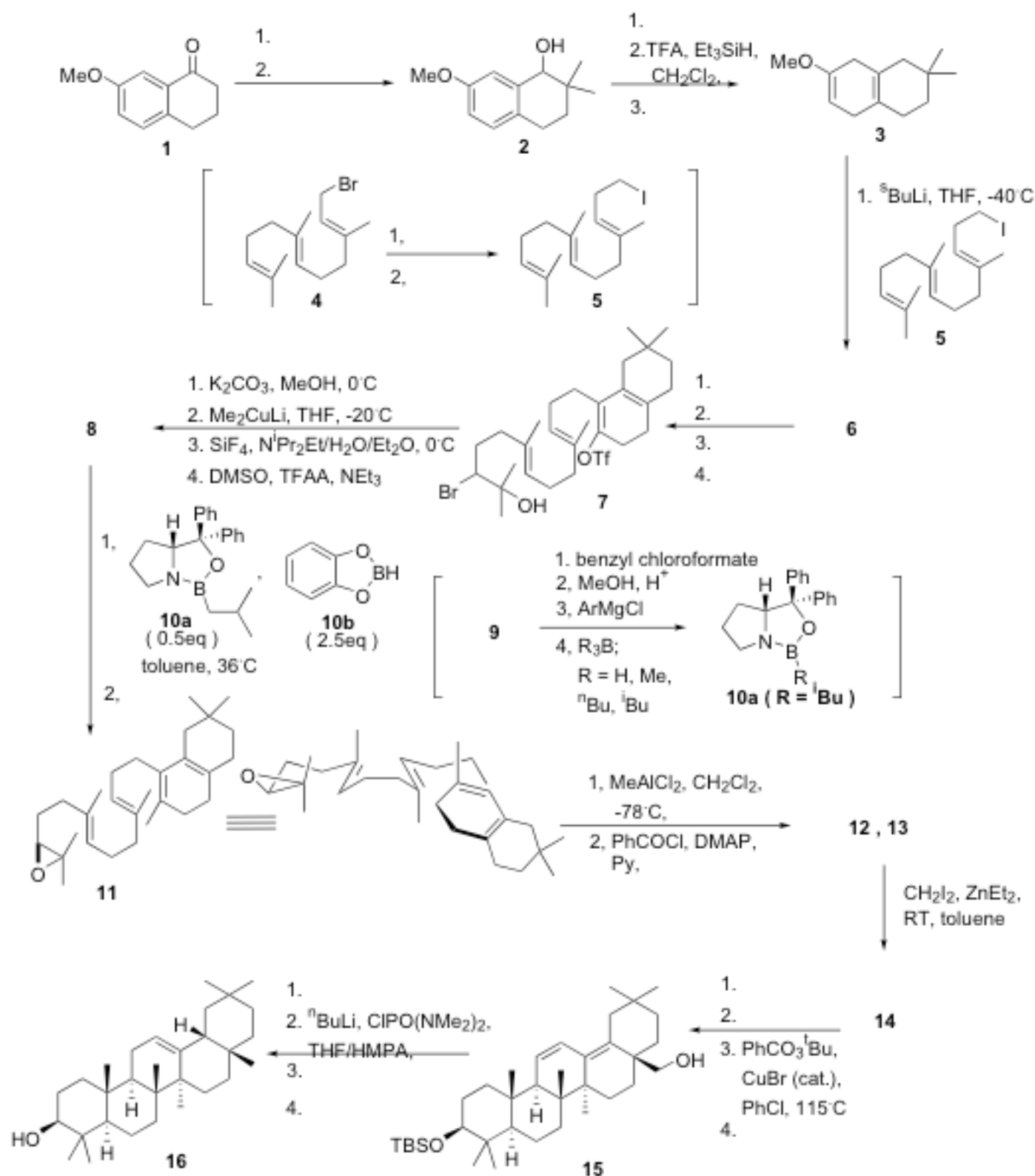
J. Org. Chem., **2001**, *66*, 8673



β -Amyrin

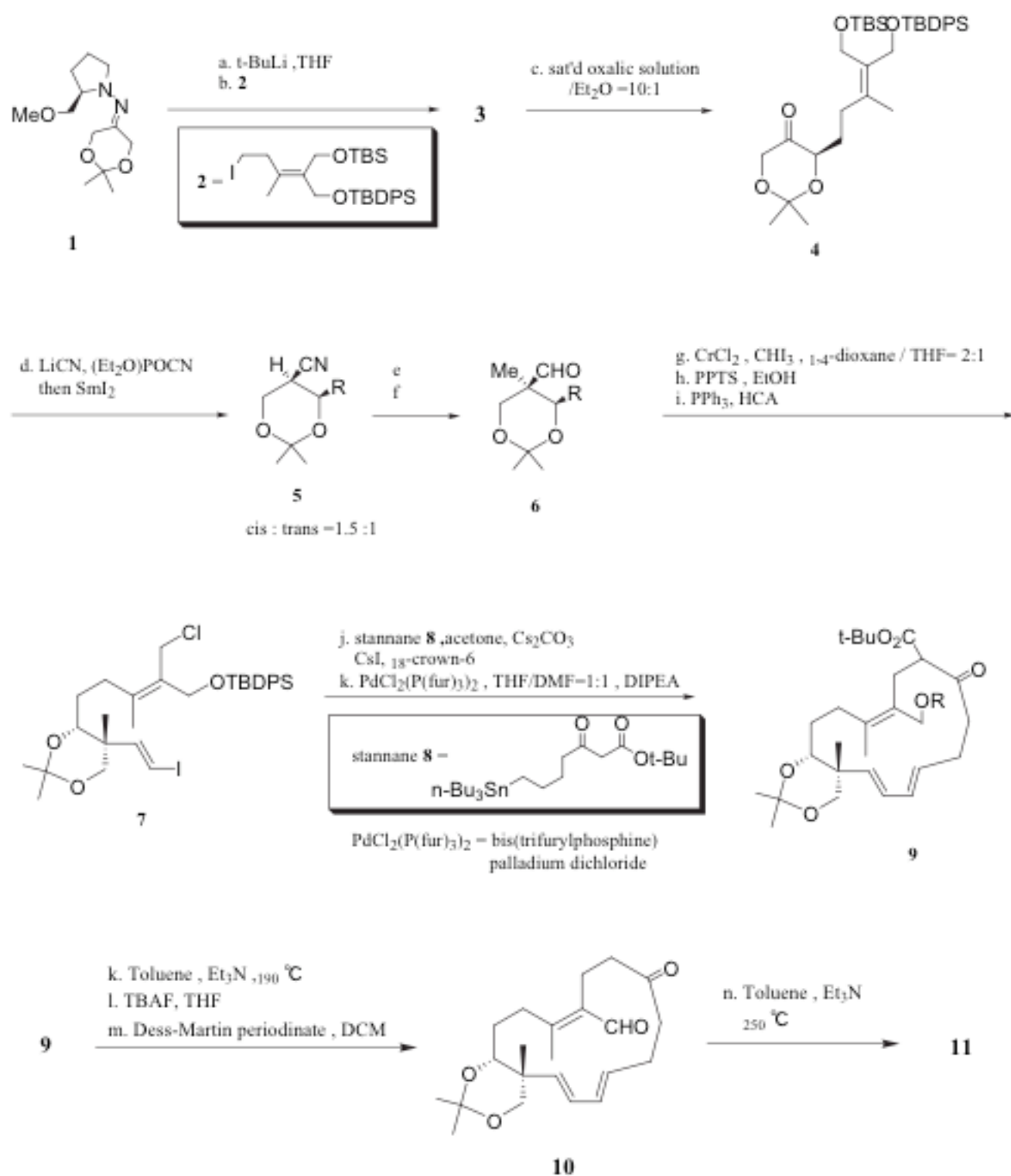
E. J. Corey¹ and Jaemoon Lee

J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 8873-8874



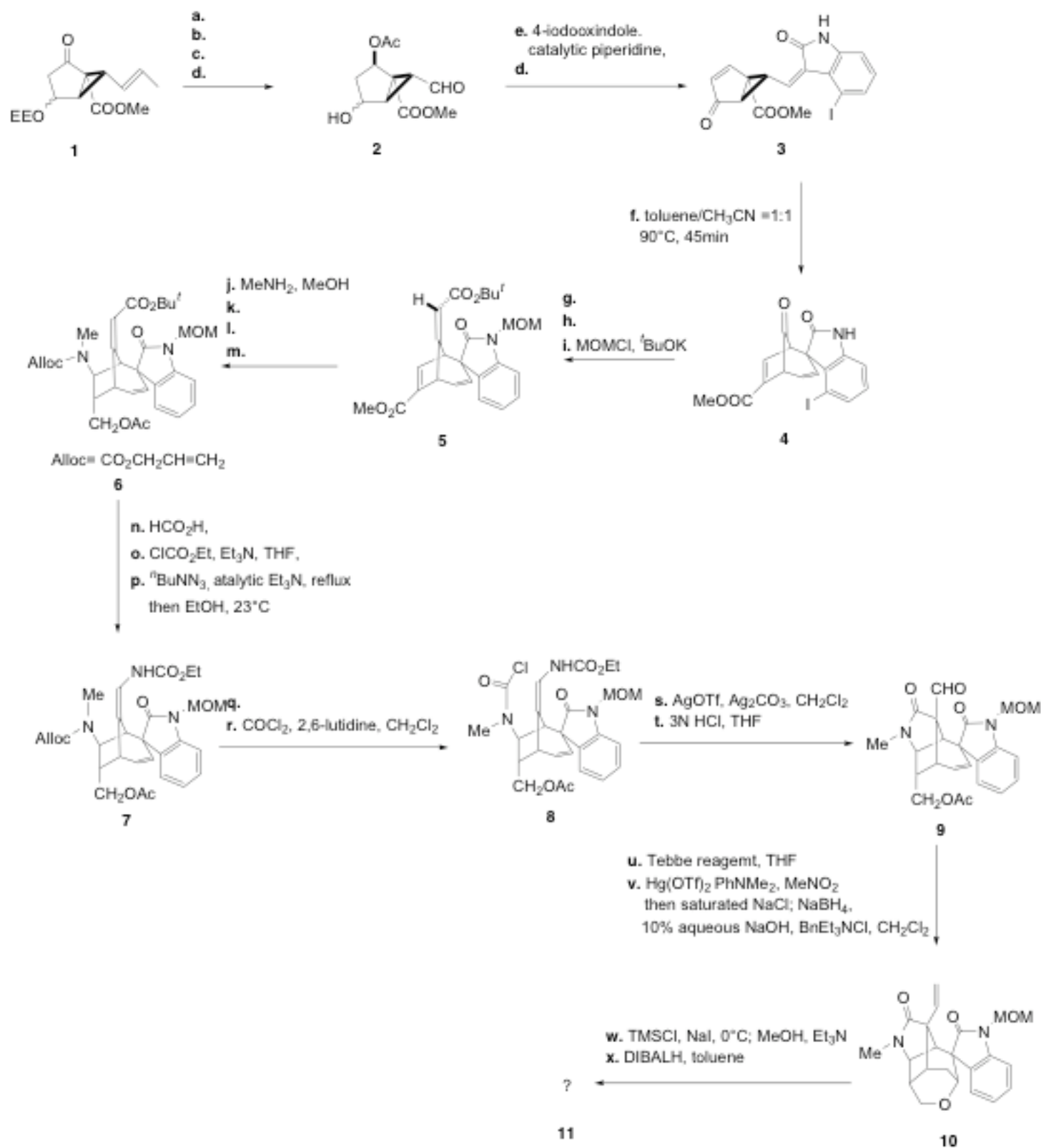
(+)-aphidicolin

Tetrahedron 59 (2003) 2781-2791
 Francois Bilodeau, Laurence Dube, Pierre deslongchamps



(±)- Gelsemine の合成

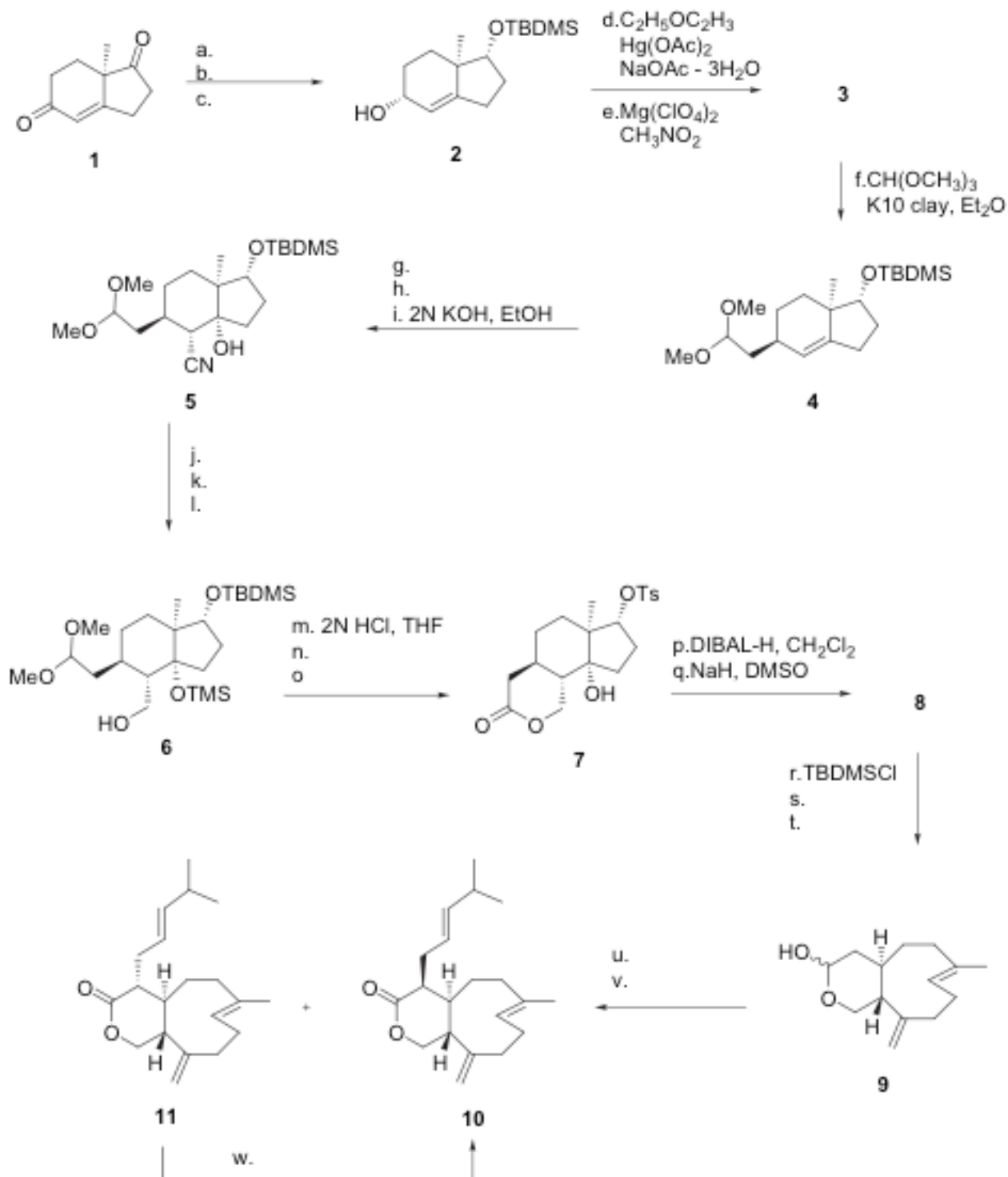
J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 7426-7427

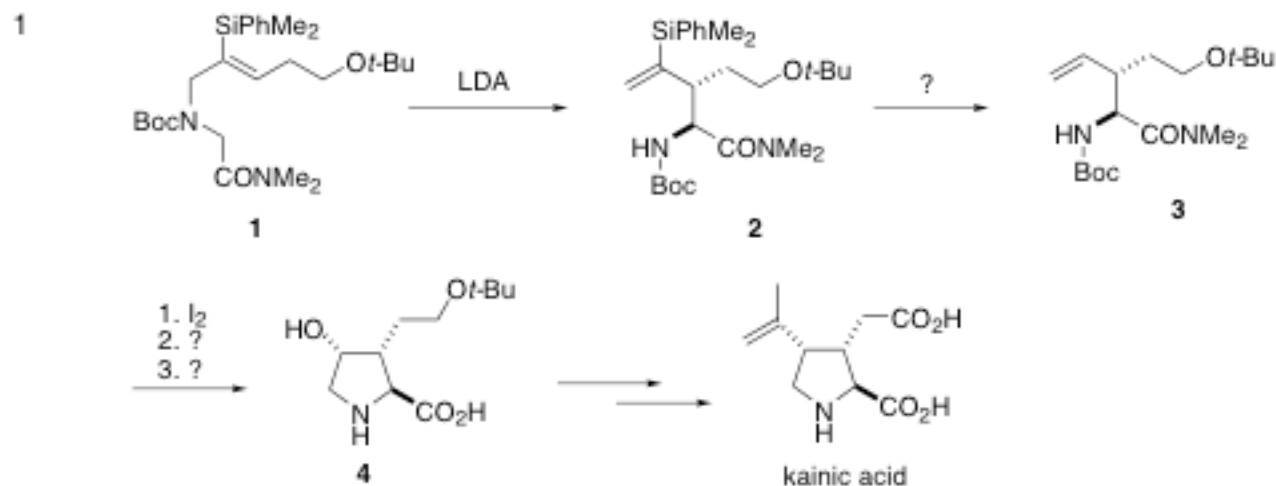


Total Synthesis of Coraxeniolide-A

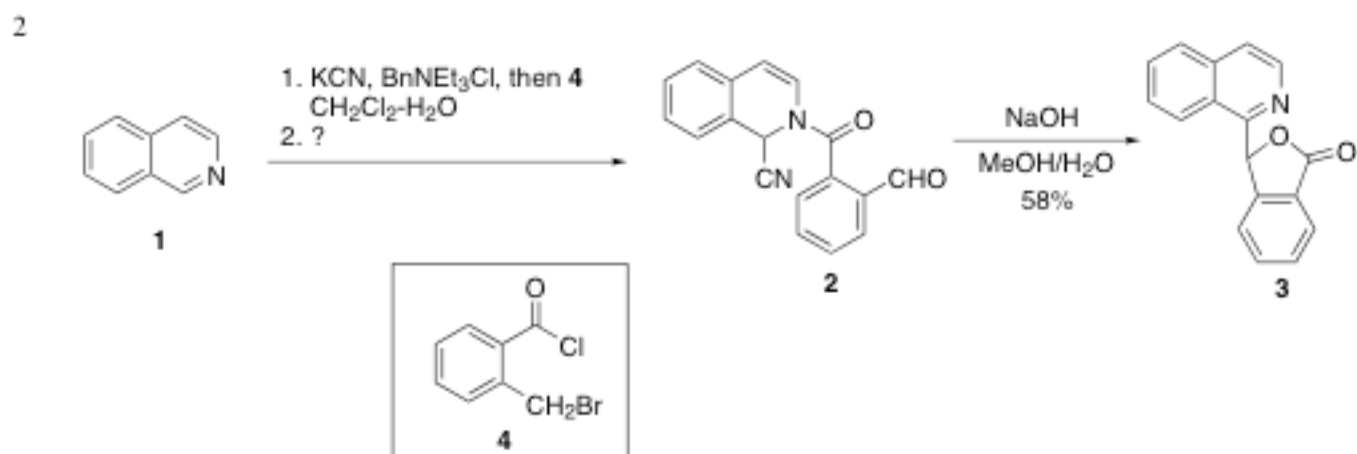
Dorte Renneberg, Hanspeter Pfander, and Christian J. Leumann

J. Org. Chem. 2000, 65, 9069-9079



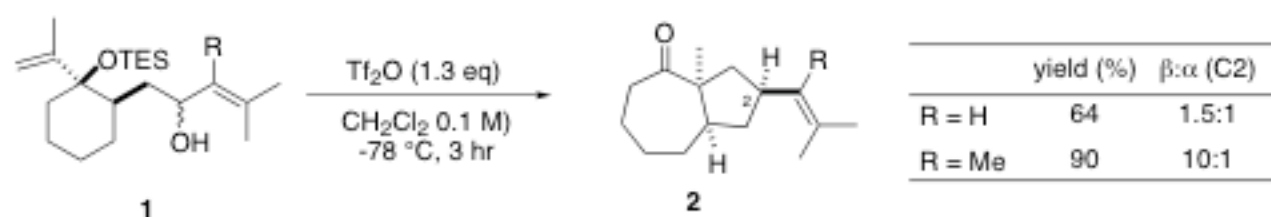


Anderson, C. A.; Whiting, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6160-6163.



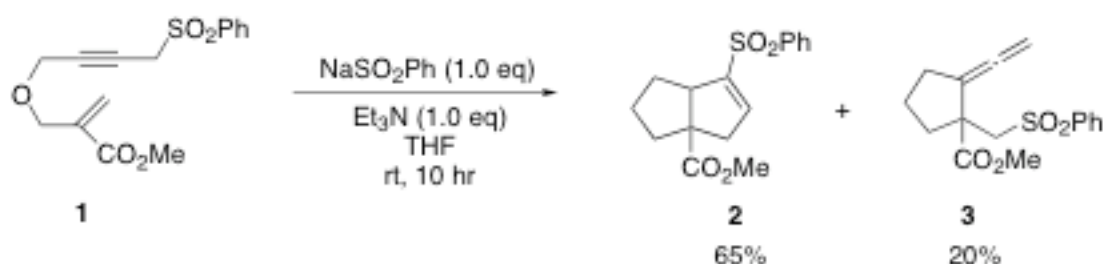
Tyrell, J. A.III.; McEwen, E. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 2476-2479.

3. Suggest a mechanism for the transformation of **1** to **2**, and explain the stereoselectivity obtained in the reaction.



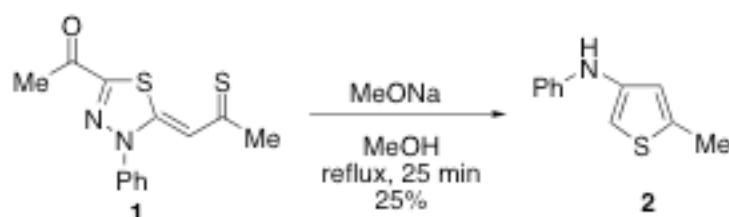
Overman, L. E.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6421-6429.

4. Give a mechanism for the formation of **2** and **3**.



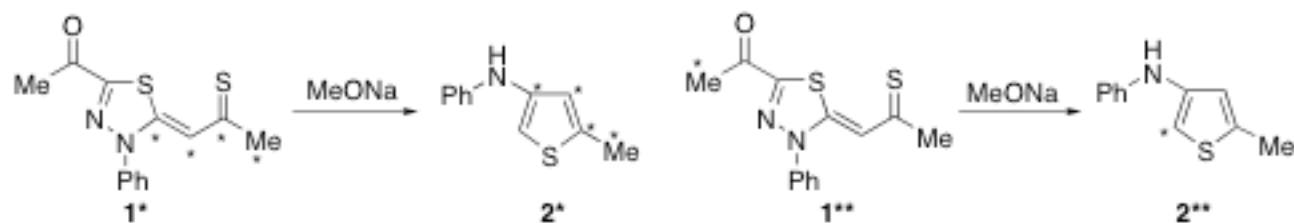
Padwa, A.; Lipka, H.; Wattersom, S. H.; Murphree, S. S. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6238-6250.

5. Suggest a mechanism to account for the formation of **2**.



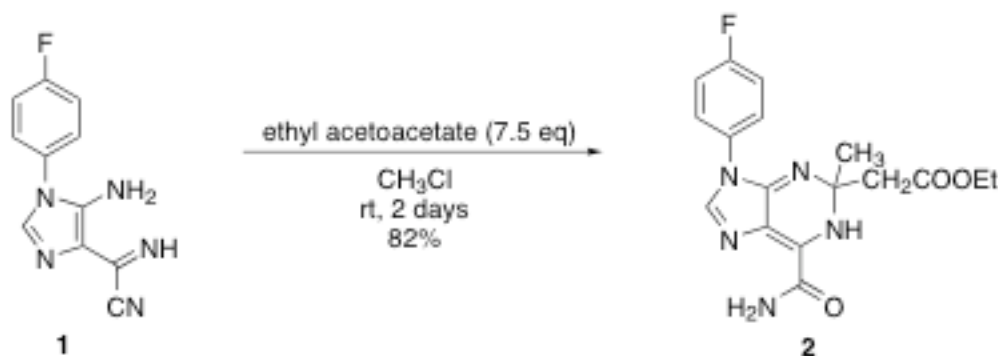
Hints

- 1) The yield in **2** increased up to 50% when non-nucleophilic base (NaH, DBN) in THF were employed instead of NaOMe.
- 2) The reaction of ^{13}C -labeled **1**^{*} with MeONa gave **2**^{*}.
- 3) The reaction of ^{13}C -labeled **1**^{**} with MeONa gave **2**^{**}.



Benincori, T.; Pilati, T.; Rizzo, S.; Sada, M.; Sannicolo, T. *Euro. J. Org. Chem.* **2003**, 2480-2487.

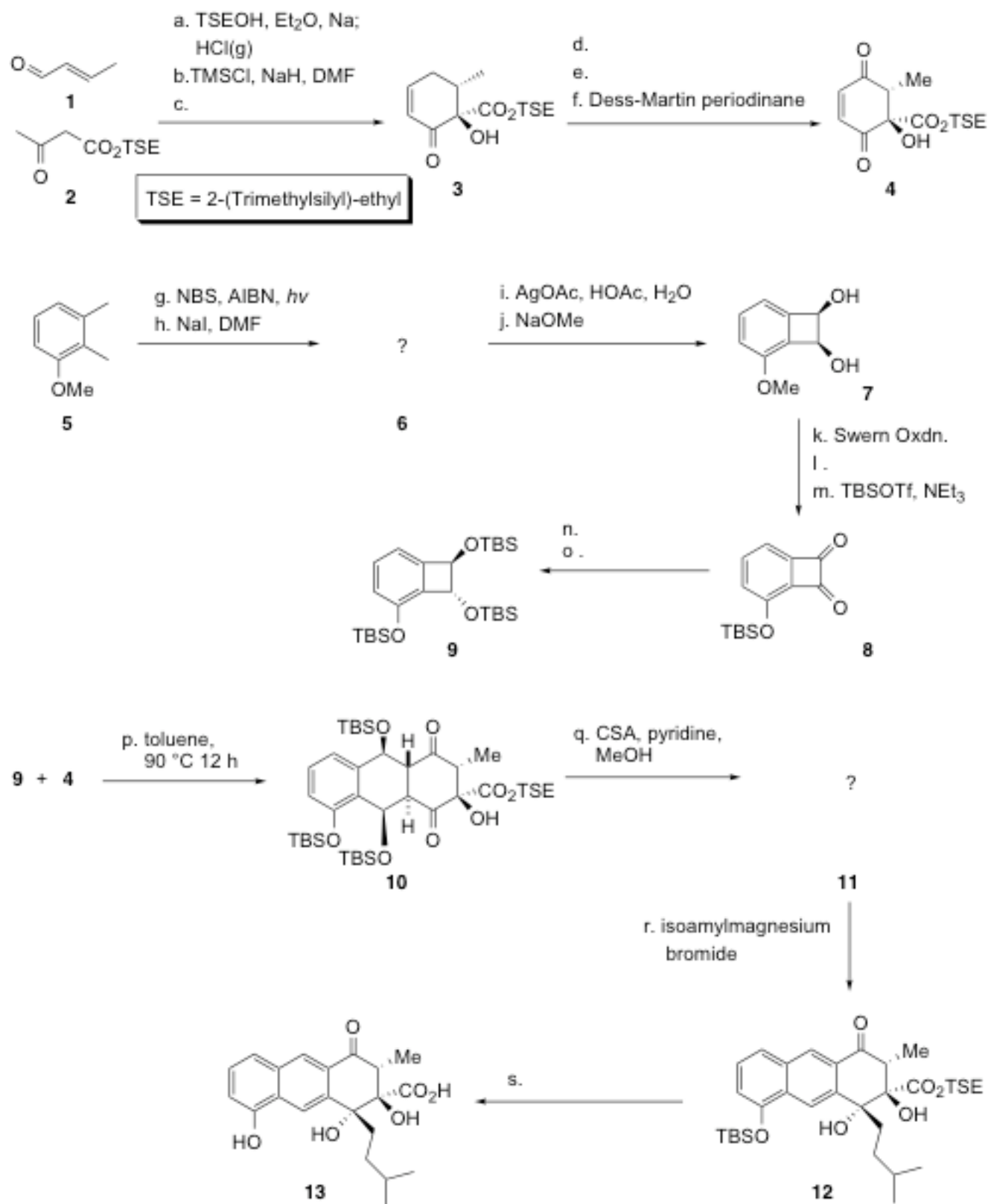
6. Suggest a mechanism for this transformation.



Zaki, M. E. A.; Proenca, M. F.; Booth, B. L. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 276-282.

Total Synthesis of (±)-Rishirilide B

K. Yamamoto, M. F. Hentemann, J. G. Allen, S. J. Danishefsky,
Chem. Eur. J. **2003**, *9*, 3242-3252



Discussion point

1. suggest the mechanism of step p.
2. explain the regio- and diastereo selectivities of step r.

11/08/03

1 $\xrightarrow{\text{a. 2, } t\text{-BuLi, Et}_2\text{O, } -78^\circ\text{C}}$ **3** $\xrightarrow{\text{b. } t\text{-BuCOCl, Et}_3\text{N, DMAP, CH}_2\text{Cl}_2}$ **4** $\xrightarrow{\text{c. TsOH, MeOH}}$ **5** $\xrightarrow{\text{d. Swern oxdn. e. NaClO}_2, \text{NaH}_2\text{PO}_4, \text{5, } t\text{-BuOH-H}_2\text{O f. CH}_2\text{N}_2, \text{Et}_2\text{O}}$ **6** $\xrightarrow{\text{g. 7, CH}_3\text{CN, } -20^\circ\text{C TMSOTf (cat.)}}$ **8** $\xrightarrow{\text{h. i. j.}}$ **9** $\xrightarrow{\text{k. l.}}$ **10** $\xrightarrow{\text{m. 10, DCC, DMAP, CH}_2\text{Cl}_2, \text{then ? n. LiAlH}_4, \text{THF o. PhCOCl, Et}_3\text{N, DMAP p. Swern oxdn.}}$ **11** $\xrightarrow{\text{q. Me}_3\text{SiCN, KCN 18-crown-6, CH}_3\text{CN}}$ **12** $\xrightarrow{\text{r. 0.1 M HCl s. PhI(OAc)}_2, \text{I}_2, h\nu}$ **13** $\xrightarrow{\text{t. concd. HCl, dioxane u. (COCl)}_2, \text{DMF (cat.) v.}}$ **14** $\xrightarrow{\text{w. PhCH}_2\text{OCOC l, Et}_3\text{N, DMAP, CH}_2\text{Cl}_2 \text{ x. O}_3, \text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2 \text{ y. } p\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4\text{COCl, Et}_3\text{N, DMAP, CH}_2\text{Cl}_2 \text{ z. 15, BF}_3\text{-Et}_2\text{O, toluene}}$ **15** $\xrightarrow{\text{a'. H}_2, \text{Pd(OH)}_2, \text{MeOH-AcOEt-H}_2\text{O}}$ **16**

7

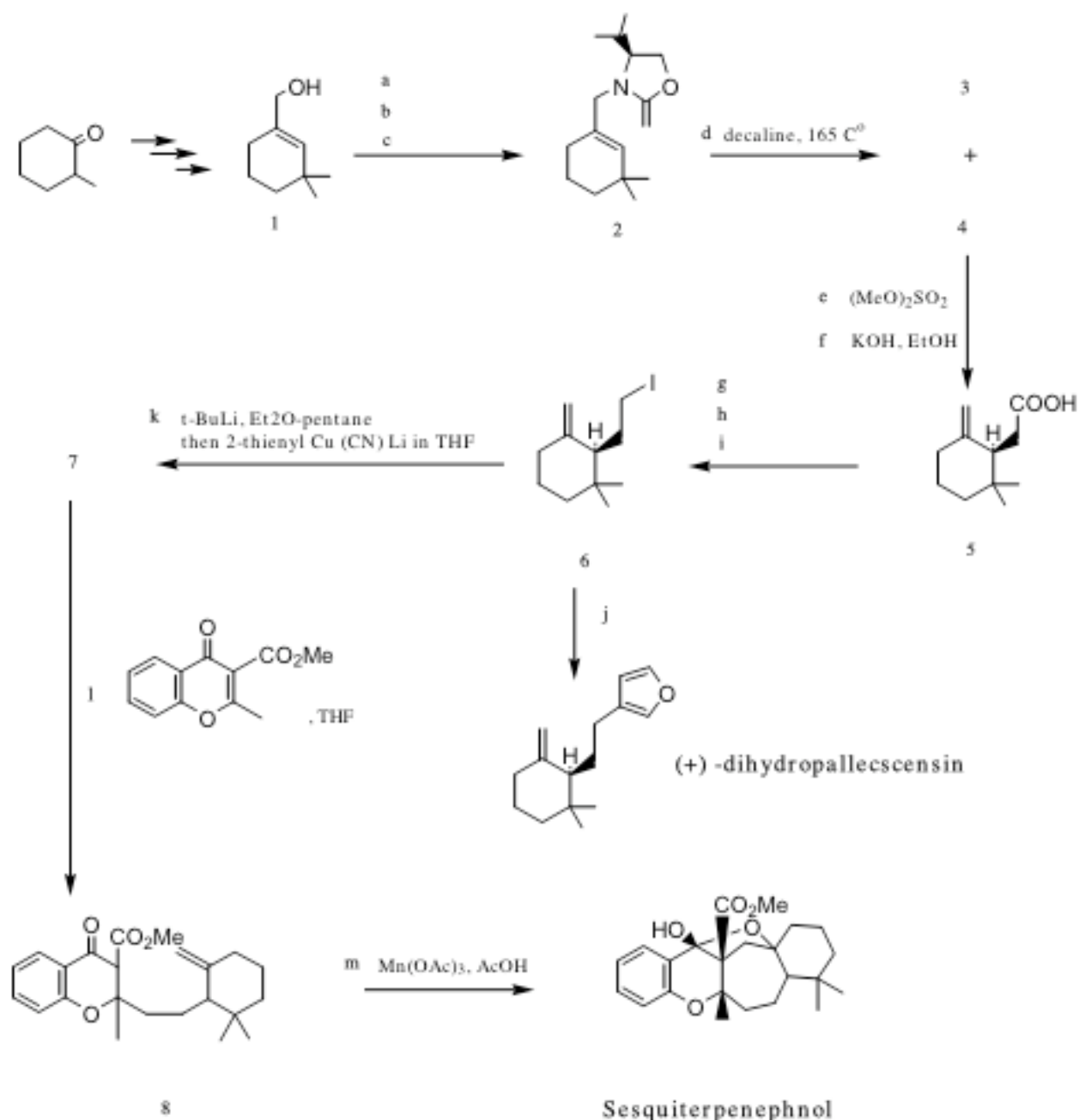
10

15

1. Give the additive **5** employed in step **e**.
2. What is the purpose of **10** in step **m**?
3. What is the mechanism of oxy-radical etherification step **s**?
4. Propose a mechanism for the ozonolysis step **x** followed by *p*-nitrobenzoylation step **y**.

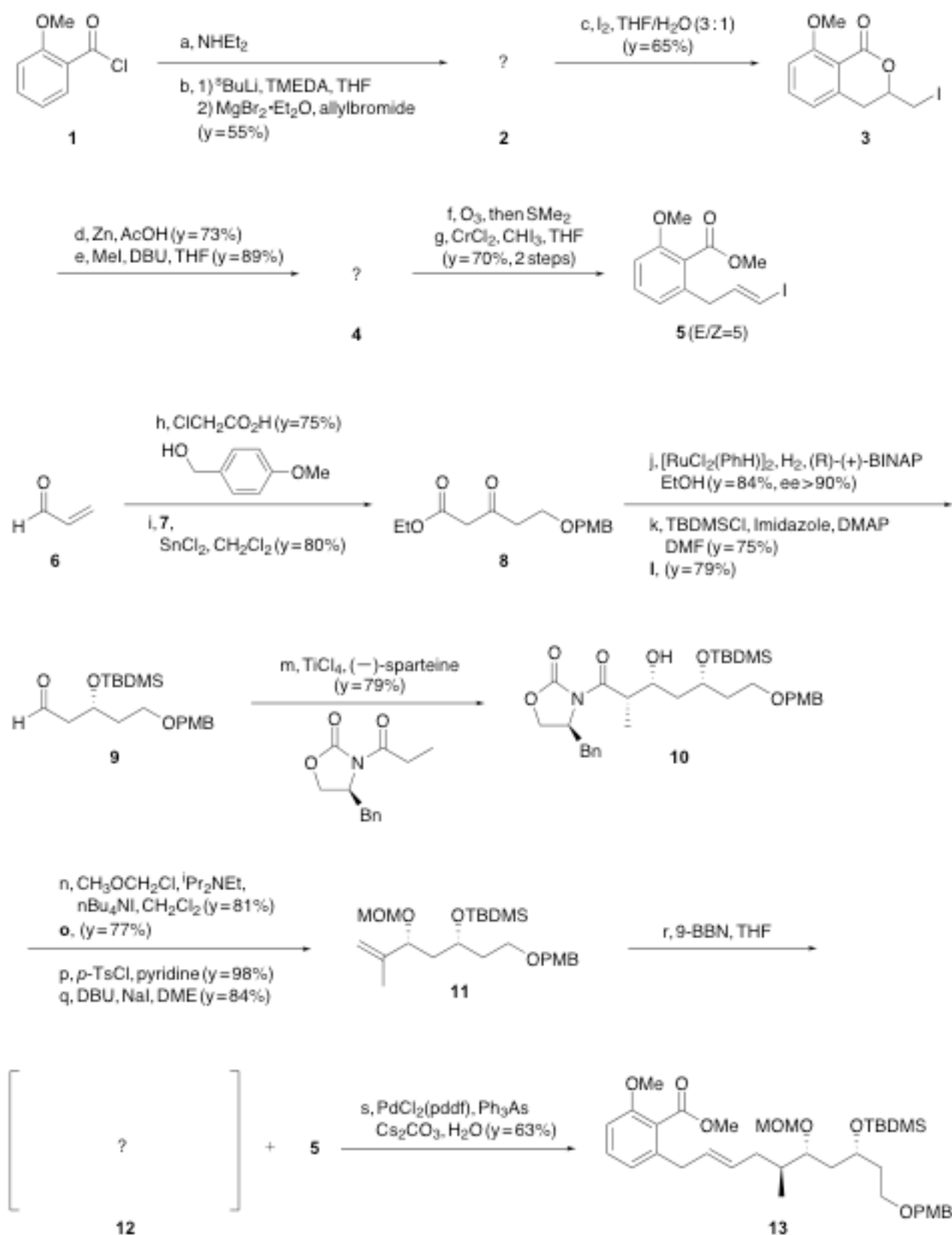
Synthesis of Sesquiterpenephennol ¹, (+) -dihydropallecscensin ²

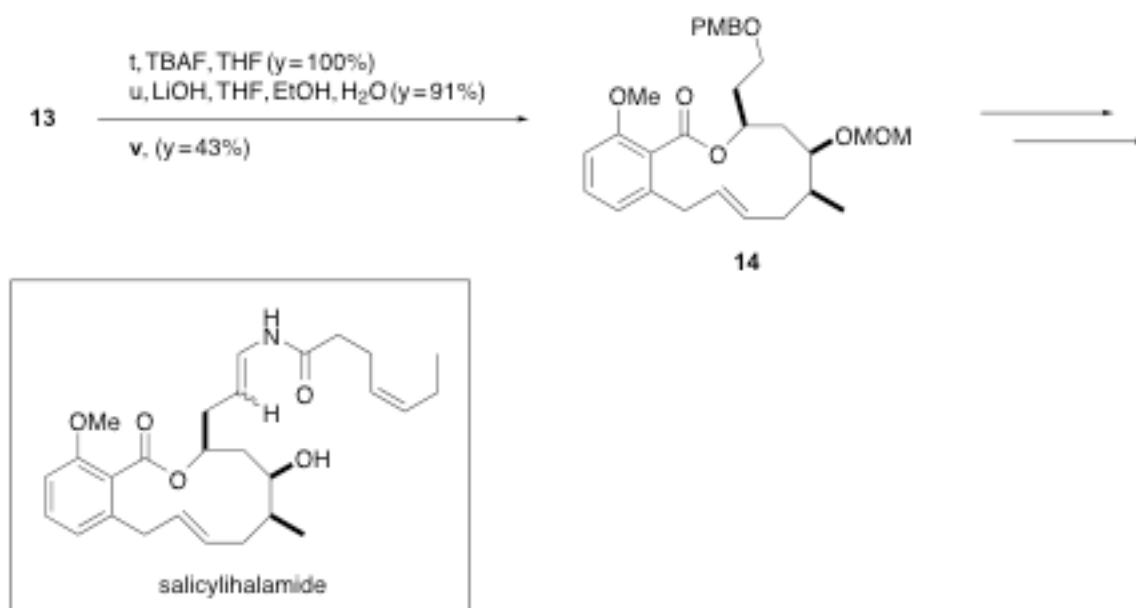
1. Barry S. Crombie, Colin Smith, Christalla Z. Vanavas and Timothy W. Wallace
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **2001**, 206-215
2. Gilbert Stork, Marie E. Krafft, and Scott A. Biller
Tetrahedron Letters, **1987**, 28, 1035-1038



10. (–)-salicyliharamideの形式合成

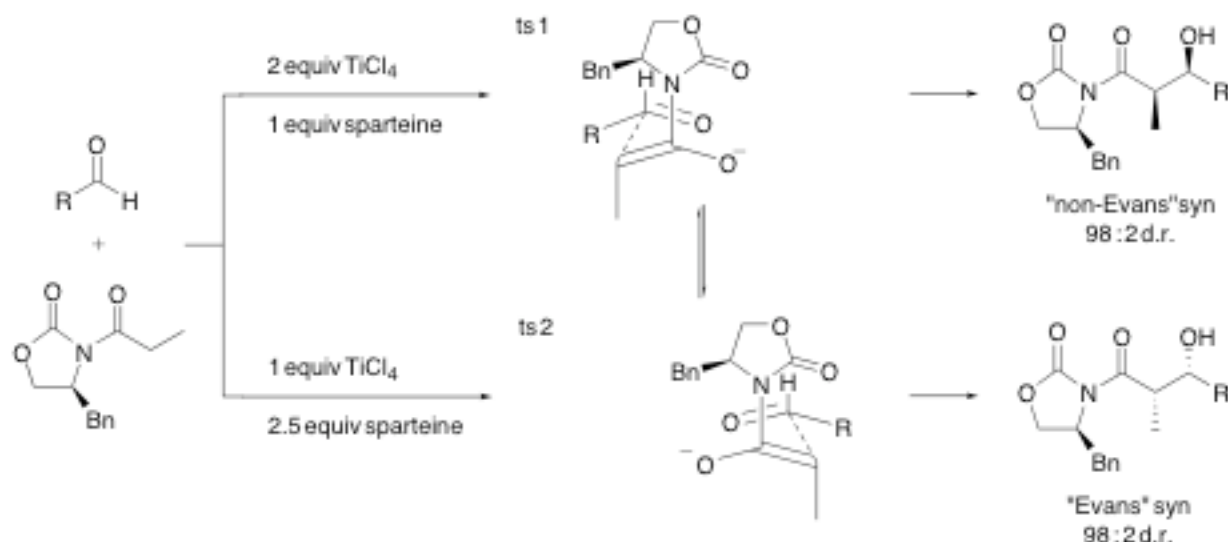
Christian Herb and Martin E. Maier*, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8129-8135





問題

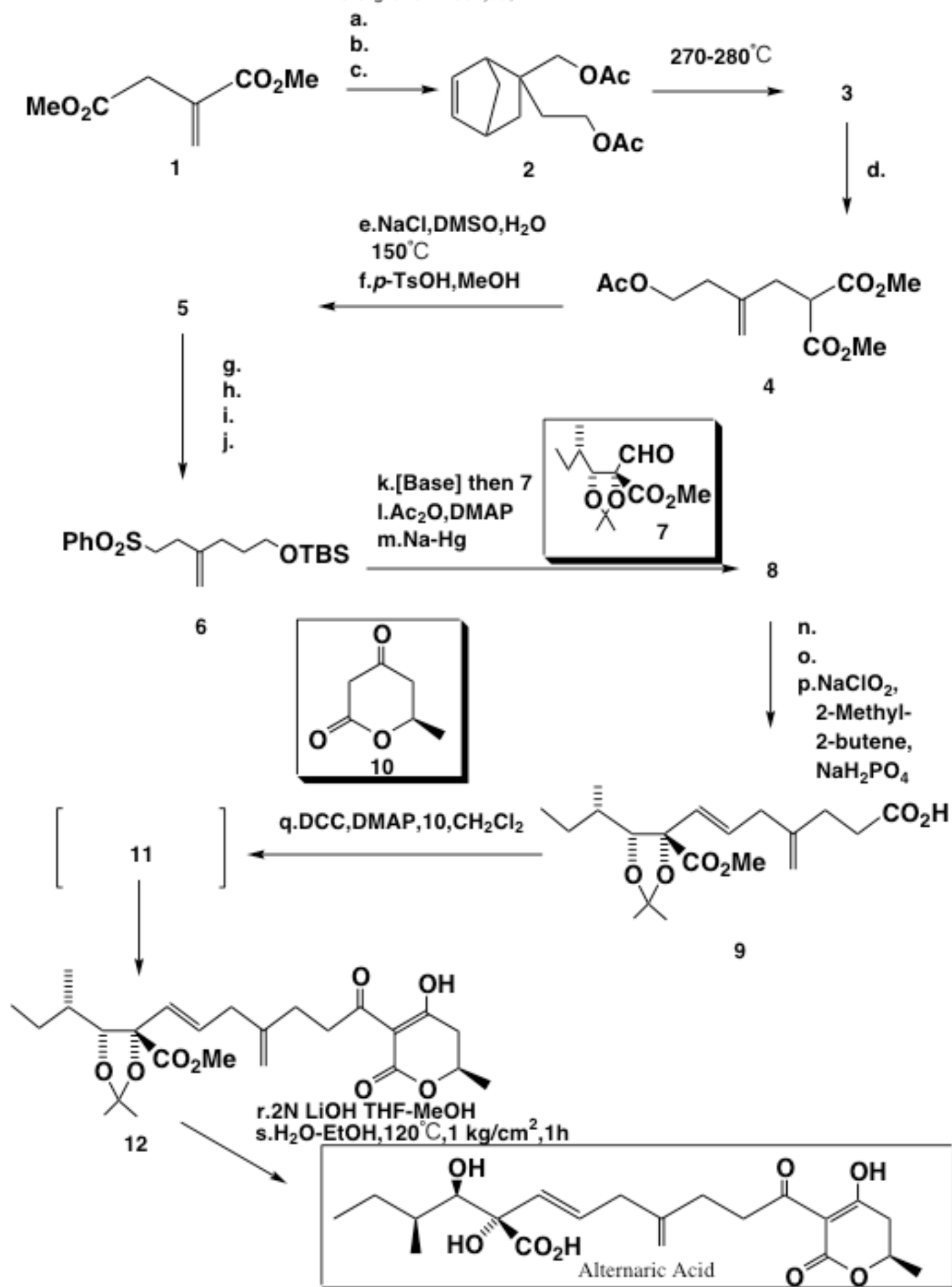
1. bのアルキル化における位置選択性を説明しなさい。
2. ラクトン3を経由するのはなぜか。
3. 7として何を用いているか。
4. mのEvans-aldol反応において、 TiCl_4 とsparteineの当量を変えることで立体選択性が大きく変化する
ことが報告されている (M.T.Crimmins, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 894-902). sparteineは塩基として用いて
いるが、過剰に加えることでどのように働くと考えられるか。遷移状態ts1とts2を用いて説明しなさい。
5. rのヒドロホウ素化における立体選択性を説明しなさい。



Total Synthesis of Alternaric Acid

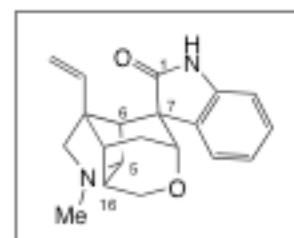
2003.12.6

Hiroyasu Tabuchi, Taisuke Hamamoto, Shokyou Miki, Tsuyoshi Tejima, and Akitami Ichihara
J. Org. Chem. **1994**, *59*, 4749-4759

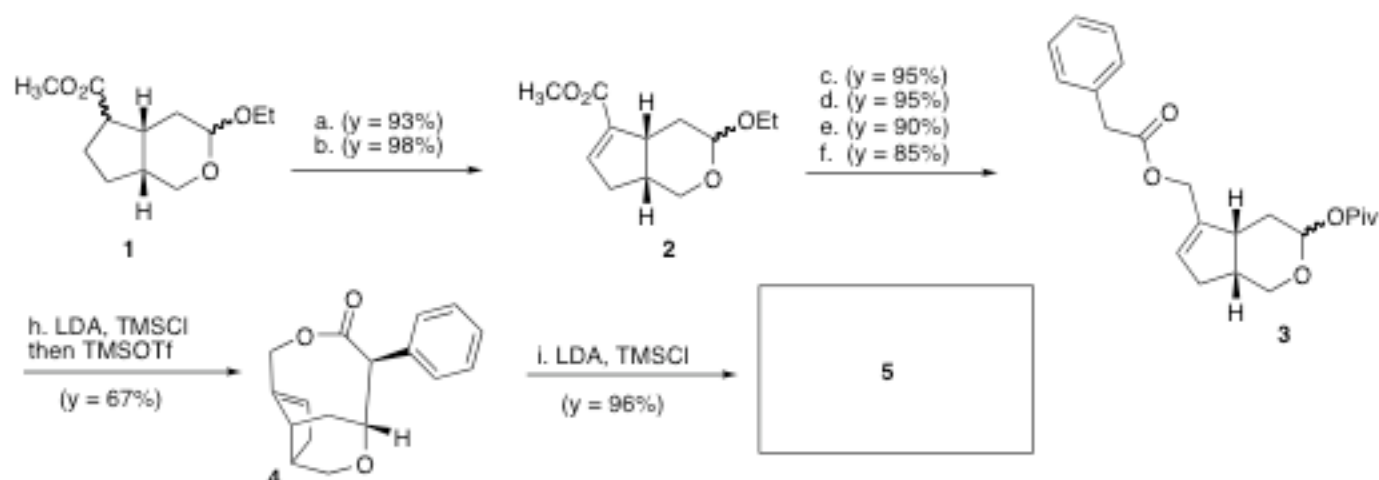


Total Synthesis of Gelsemine

Strategies for the Assembly of the Bicyclo[3.2.1]-octane Skeleton

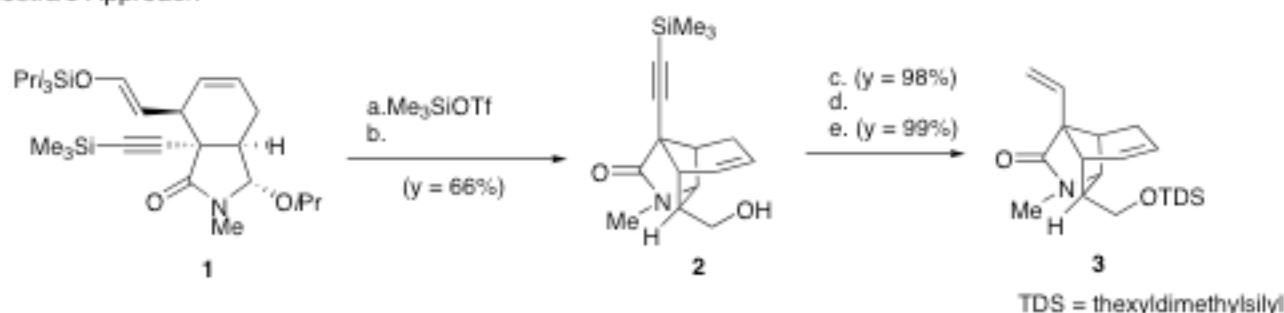


The Stork's Approach



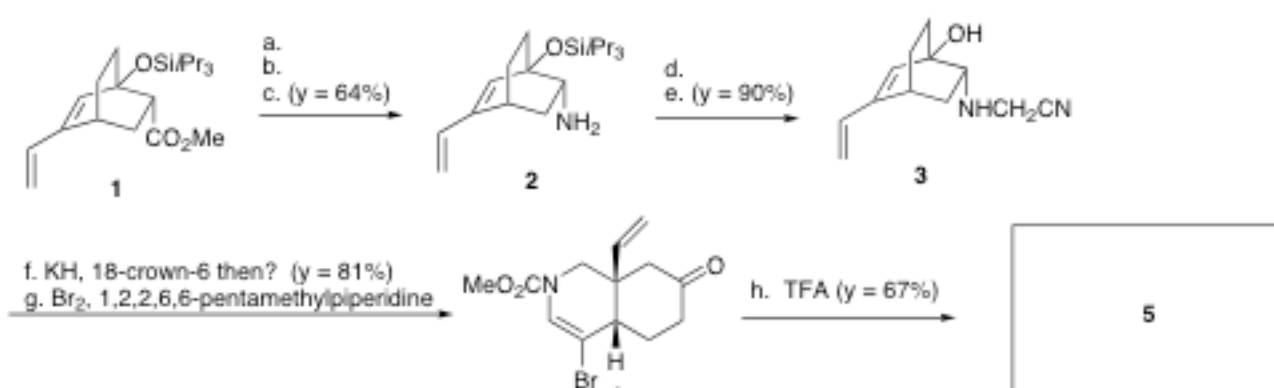
Stock, G.; Krafft, M. E.; Biller, S. E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1035-1038.

The Hiestra's Approach



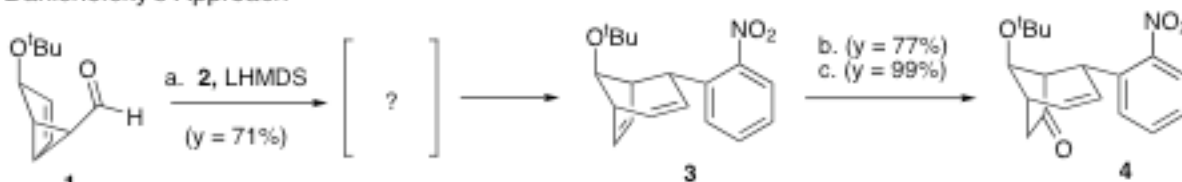
Dijkink, J.; Cintrat, J.-C.; Speckamp, W. N.; Hiestra, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5919-5922.

The Overman's Approach



Madin, A. M.; O'Donnell, C. J.; Oh, T.; Old, D. W.; Overman, L. E.; Sharp, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2934-2936.

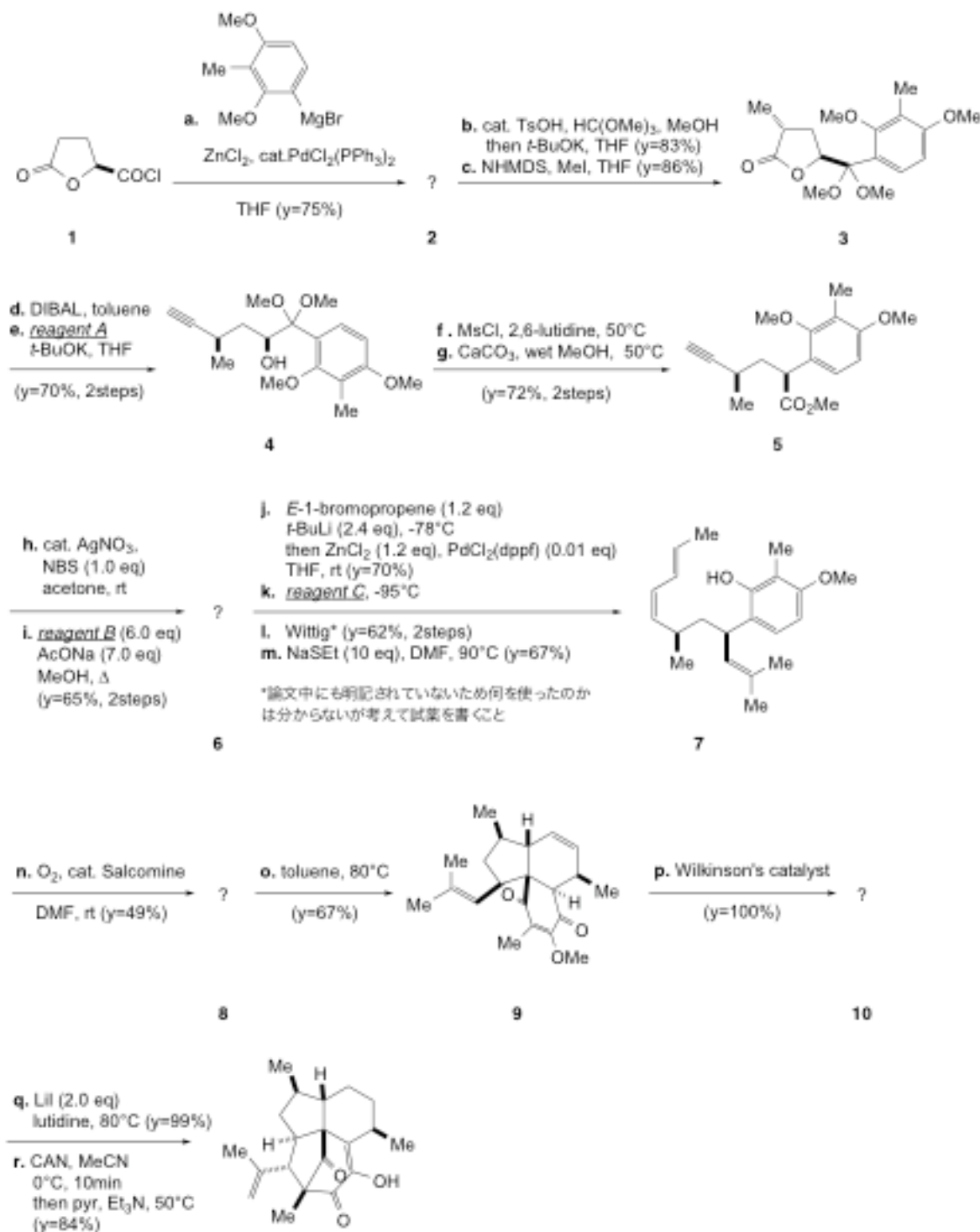
The Danishefsky's Approach



Ng, F. W.; Lin, H.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 33, 9812-9824.

13. Elisapterosin Bの全合成

Nobuaki Waizumi, Ana R. Stankovic, and Viresh H. Rawal* *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13022-13023



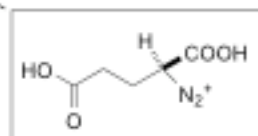
Elisapterosin B (ent)

total yield 1.4%

問題

- ・この全合成の出発物質であるラクトン1はL-glutamic acidから亜硝酸ナトリウムと2Nの硫酸で処理することで得られるカルボン酸から合成される。 (Gringore, O. H.; Rouessac, F. P. *Org. Synth.* **1985**, 63, 99-102)
- この条件での反応機構について、下記のヒントも参考にし説明しなさい。また最終的に得られるElisabethin Bがエナンチオマーであるにも関わらず、D-glutamic acidを用いなかった理由はなぜか？

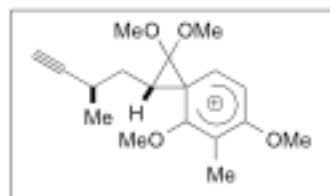
ヒント



- ・中間体は左のジアゾニウム種を含め二種類。
- ・見た目では立体が保持される反応機構で進行する。

- ・step aの反応機構を説明しなさい。
- ・step bにおいて、反応後t-BuOKを加える理由を説明しなさい。
- ・reagent Aは、Seyferth-Gilbert reagentと呼ばれる試薬である。 reagent Aの構造を示し、反応機構を説明しなさい。 (Seyferth, D.; Gilbert, P. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1379-1386)
- ・4→5の反応はpinacol-type rearrangementと呼ばれる。 ヒントを参考に反応機構について説明しなさい。

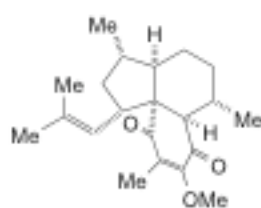
ヒント



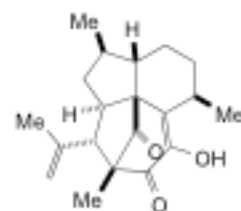
- ・左記の中間体を経由すると考えられる。

- ・step hでAgNO₃の役割を説明しなさい。
- ・step iの reagent Bはp-Toluenesulfonylhydrazideによるアルキンの還元である。生成するアルケンがZ体になる反応機構を説明しなさい。
- ・step kの reagent Cには何が良いか？
- ・step nにて得られる化合物8の構造とSalcomineの構造を書け。
- ・step oの反応はIMDA(intramolecular Diels-Alder)reactionと呼ばれる反応で、この場合の生成物はエンド体のみである。また、反応の遷移状態は二種類考えることができるが得られる化合物9は一種類のみである。この反応の反応機構とともに二種類の遷移状態を示し、さらに選択性についても説明しなさい。
- ・step pのWilkinson's 試薬の特徴を簡単に説明しなさい。
- ・step rのEt₃Nを入れる前に生成する化合物の構造を示し、CANを用いた環化反応の機構を説明しなさい。

Elisabethin Bについて



Elisabethin A



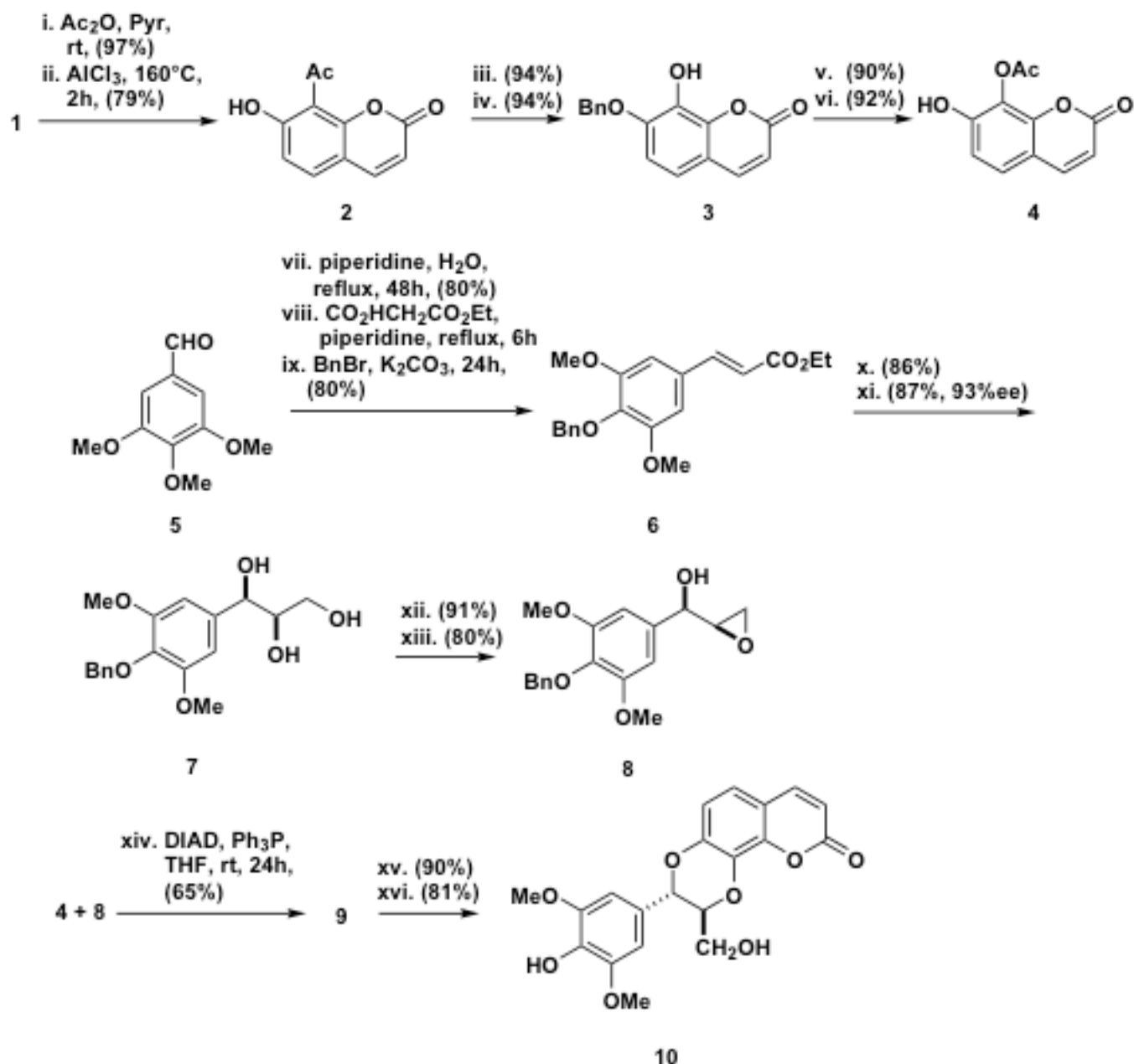
Elisapterosin B

ムチヤギという珊瑚から1995年に単離された
その複雑な骨格から全合成のターゲットとして注目されている
筆者らは、エナンチオマーではあるが完全に立体をコントロールした
Elisapterosin Bの全合成を達成した
またElisabethin AについてもElisapterosin Bを合成する過程で、エビマ
ーとして得られている

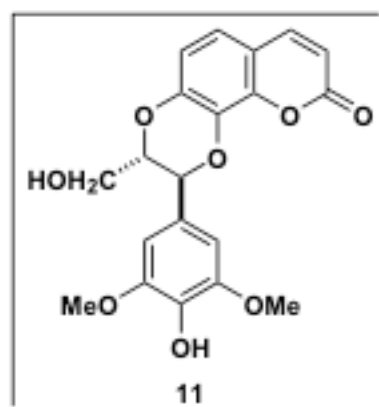
First Enantioselective Synthesis of Daphneticin and Its Regioisomer

Xinfeng Ren, Xiaochuan Chen, Kun Peng, Xingang Xie, Yamu Xia and Xinfu Pan*

Tetrahedron:Asymmetry, **13**, 1799-1804 (2002)



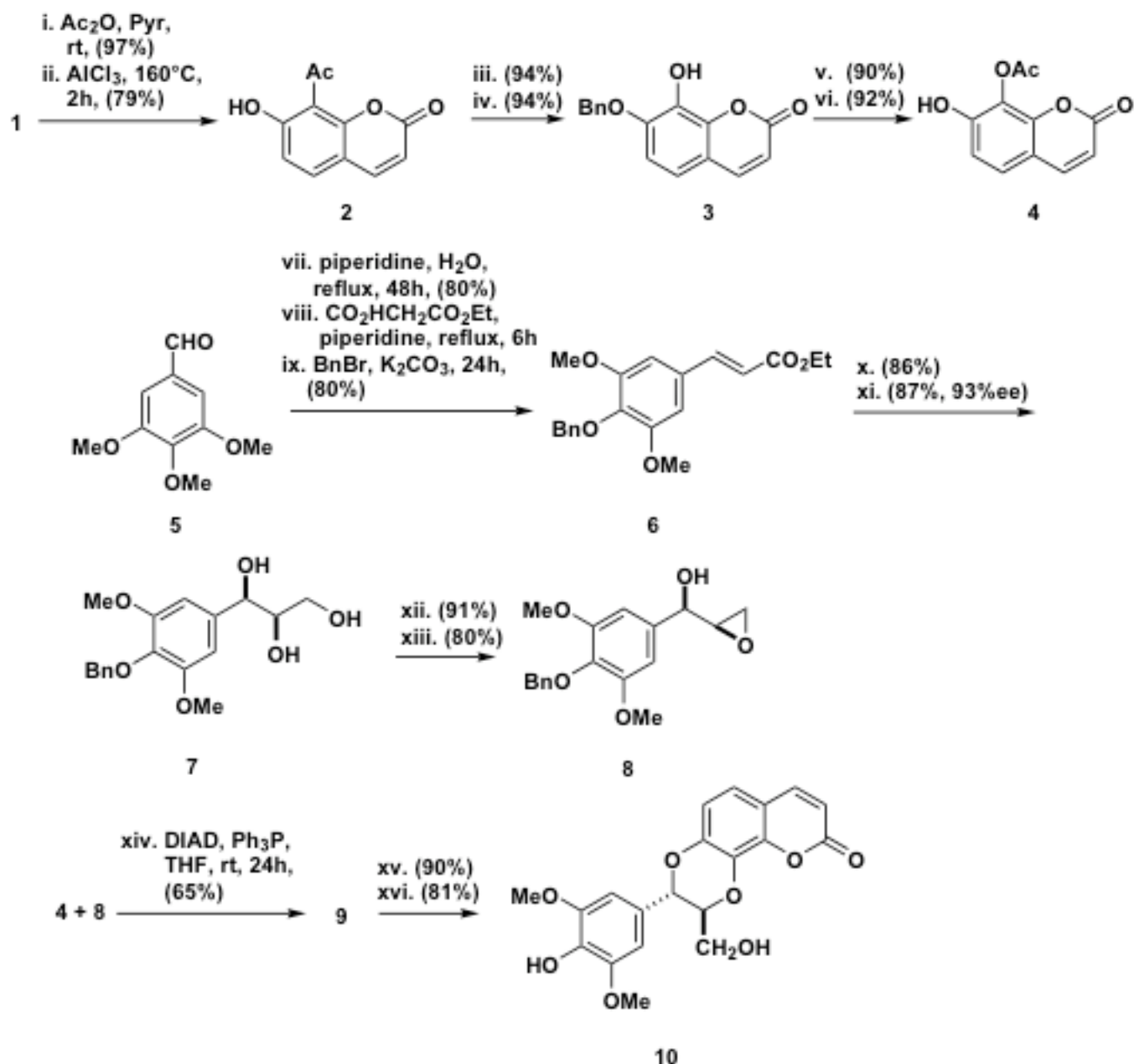
問題 10のregioisomerである11を作る方法を考えよ。



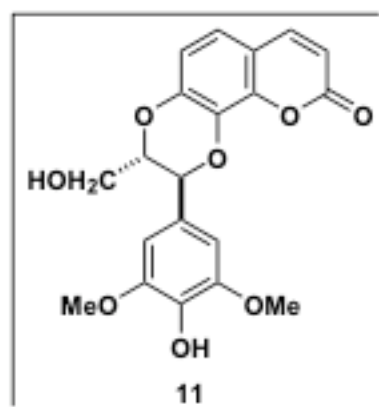
First Enantioselective Synthesis of Daphneticin and Its Regioisomer

Xinfeng Ren, Xiaochuan Chen, Kun Peng, Xingang Xie, Yamu Xia and Xinfu Pan*

Tetrahedron:Asymmetry, **13**, 1799-1804 (2002)

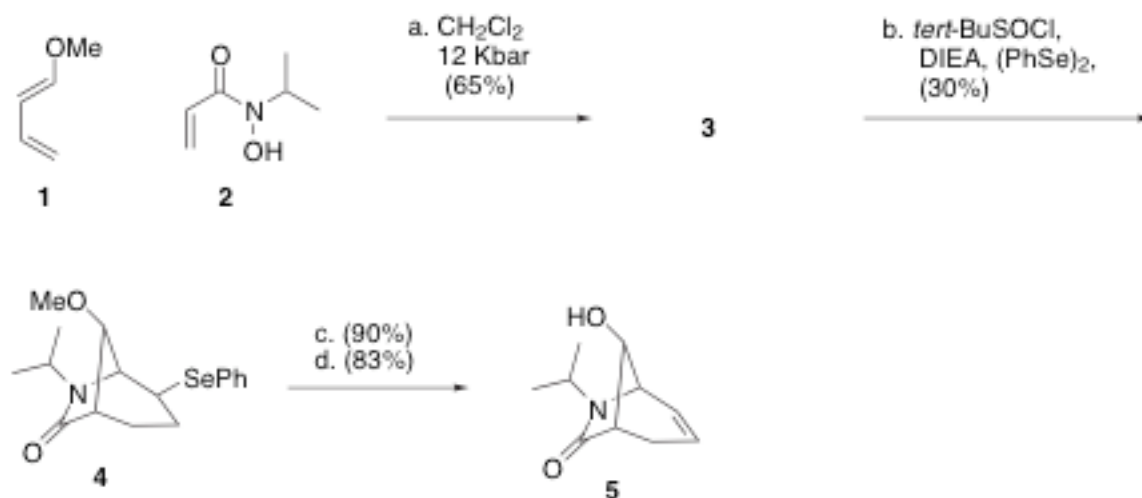


問題 10のregioisomerである11を作る方法を考えよ。

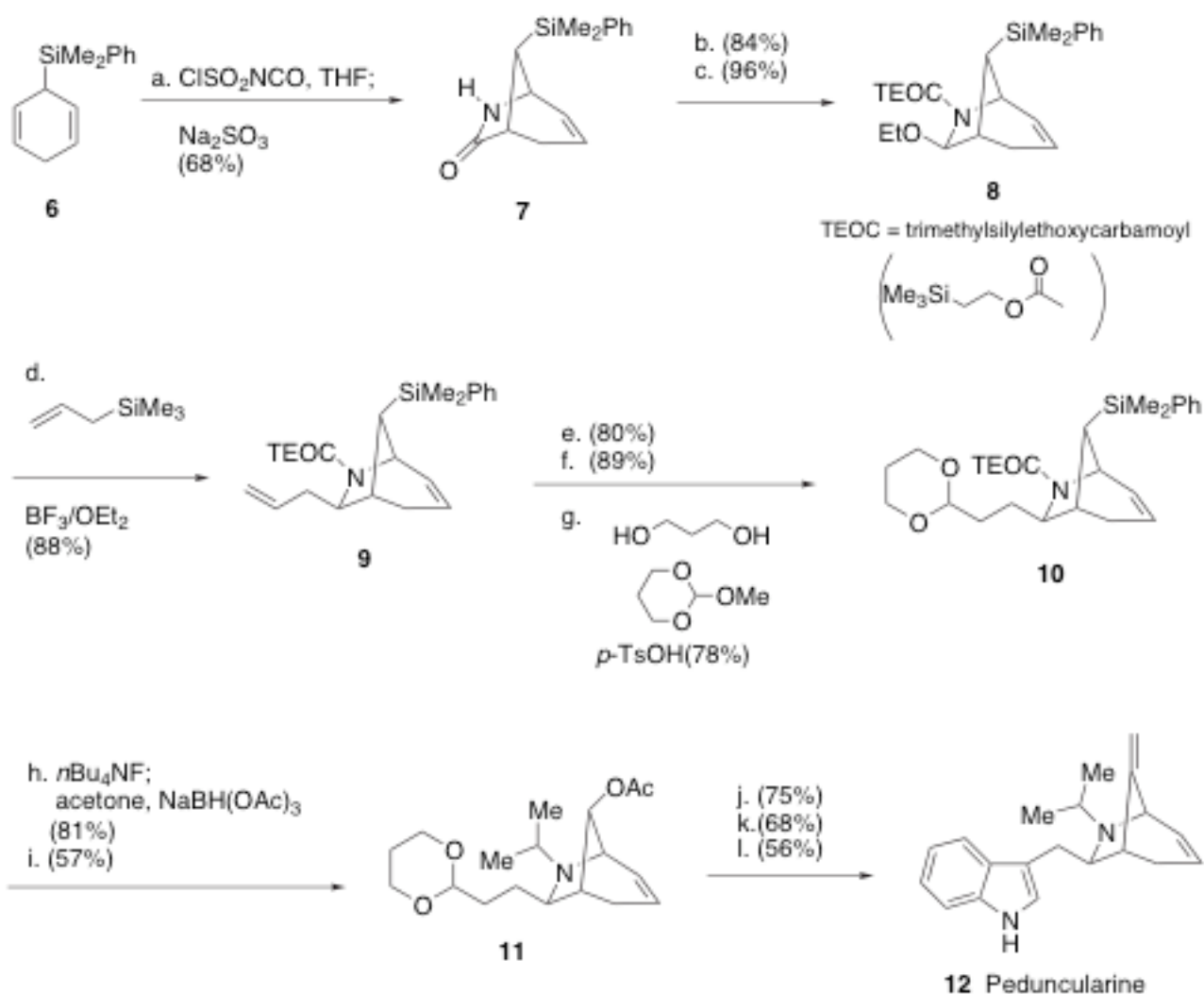


Total Synthesis of Peduncularine

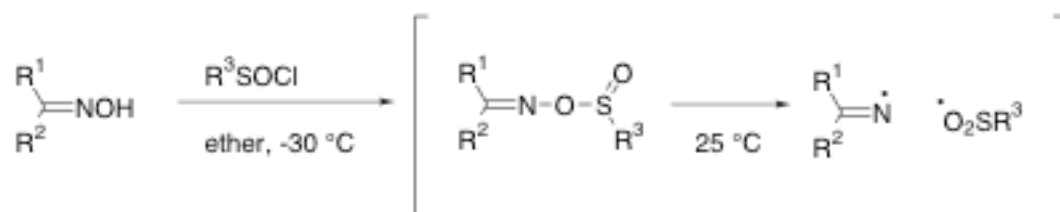
1. Lin, X.; Stien, D.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2333.



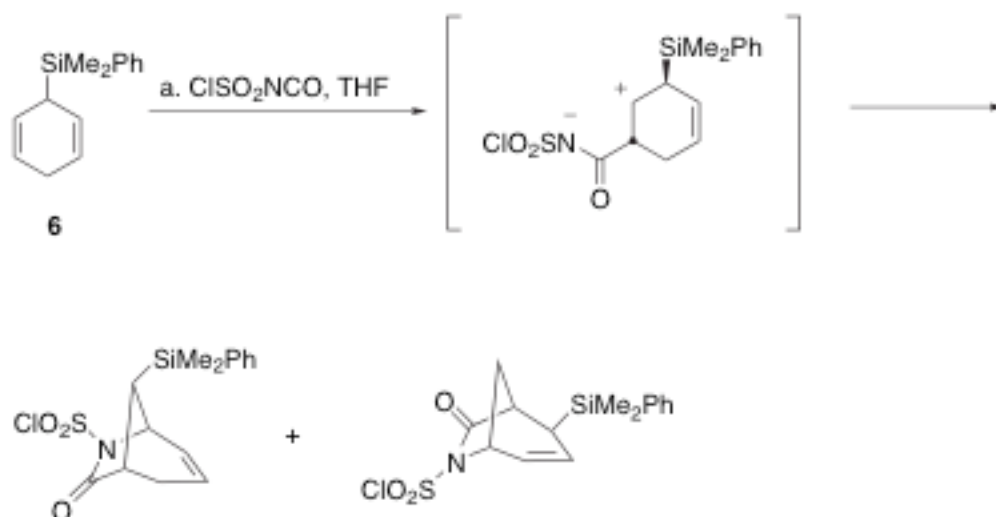
2. Roberson, C. W.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11342.



ketoxime は sulfinyl chloride と反応して sulfinate ester を形成した後、iminyl radical を発生させることが、知られている。これをもとに 1 の **b** の反応機構を考えなさい。

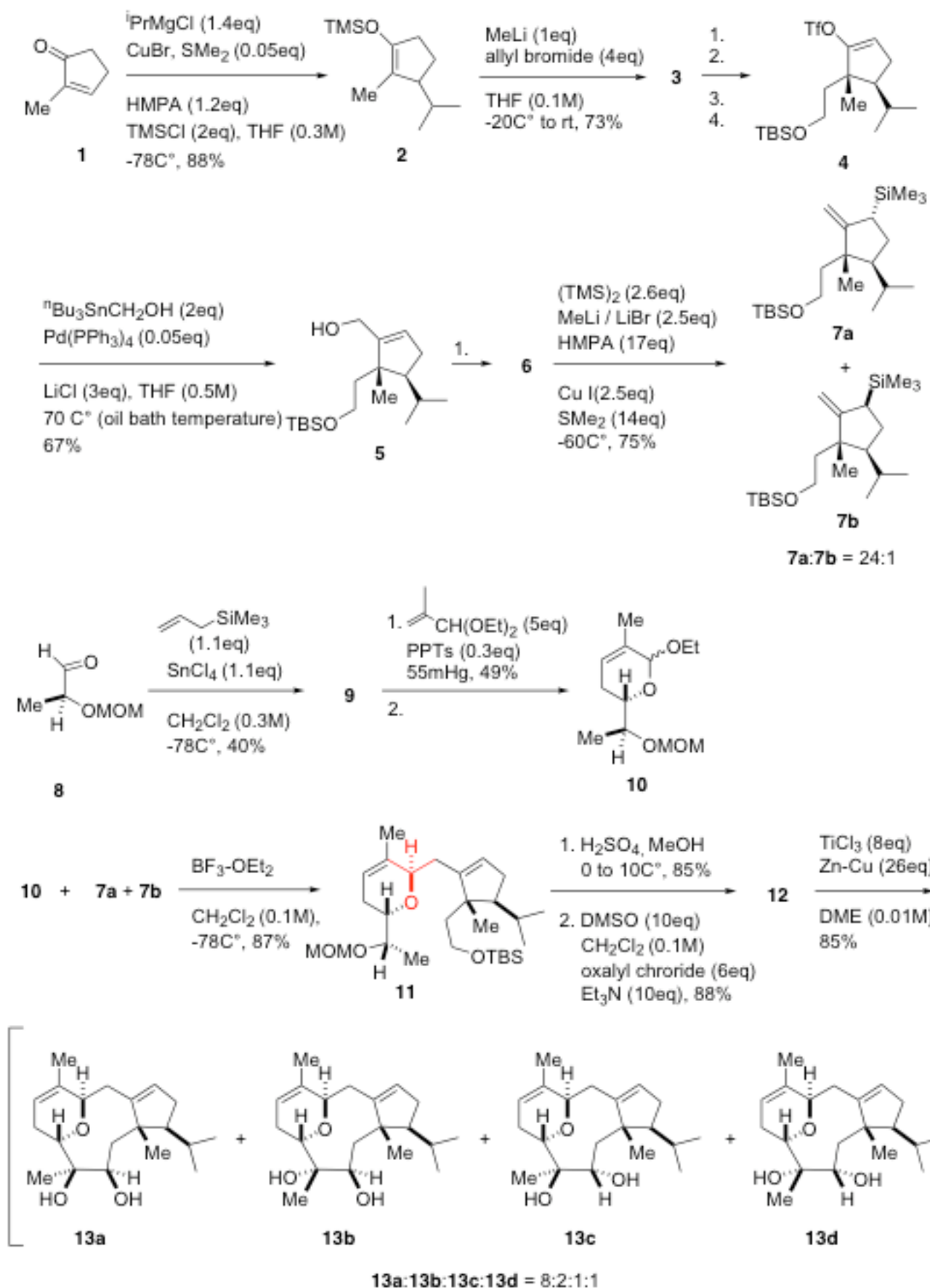


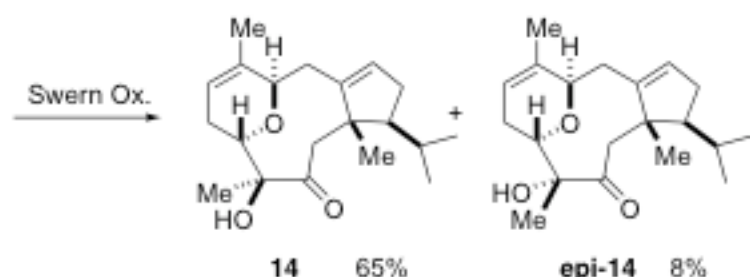
2 の a は、chlorosulfonyl isocyanate の cyclohexadienylsilane **6** への求電子的攻撃から始まり、生成物はふたつの位置異性体の混合物である。これをもとに反応機構を考えなさい。



Total Synthesis of (+)-4,5-Deoxyneodolabelline

David R. Williams^{*} and Richard W. Heidebrecht, Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 1843-1850





問題

問1 有機銅試薬の反応において、ジメチルスルフィドなどの配位性溶媒は有機銅試薬の反応性、溶解性を上げるが、それはどうしてと考えられるか。

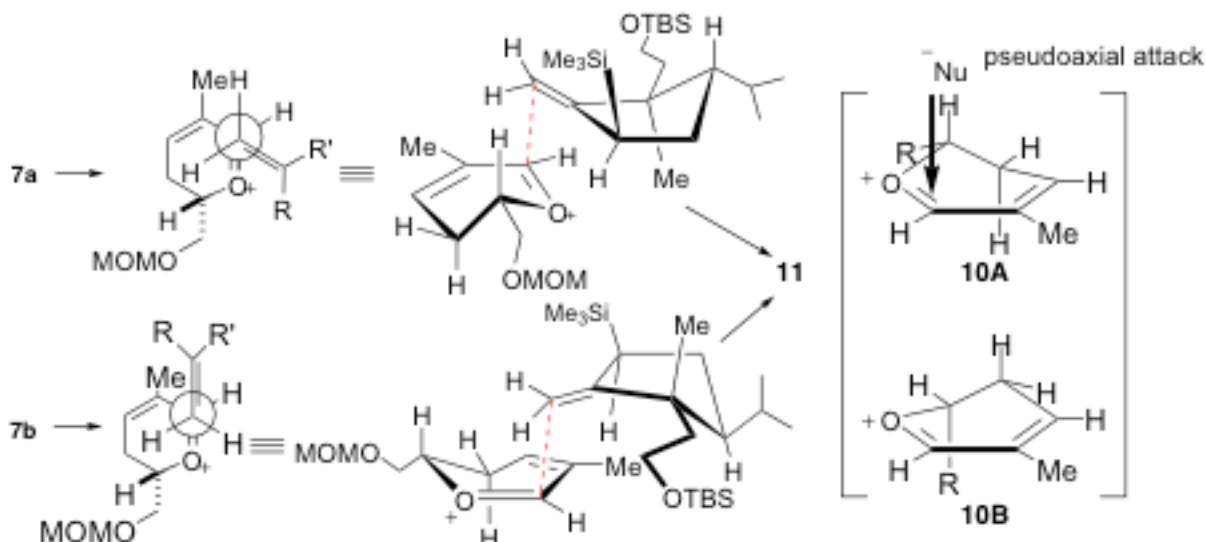
問2 8→9の様に鎖状で α 位にキラル中心を持つカルボニルへの求核剤の付加はFelkin-Ahn modelやchelation modelなどで反応後の立体が予測可能である。今回の様に α 位にヒドロキシ基があり酸素に配位可能なスズを用いた場合、生成物の立体はどうなるかを予測せよ。

問3 9→10のacrolein diethyl acetalを用いる反応は、常圧で反応を行うと完全に反応を進行させることは難しいが、減圧下で反応を行うことにより反応を終結させることができる。それは何故と考えられるか。

問4 11の合成において、原料7a, 7bの立体に関わらず、11は単一のジアステレオマーとして取れてくる。この選択性は下の様に7a, 7bそれぞれが異なる遷移状態を経て反応することによって説明される。この遷移状態を考えるにあたっての根拠を下のポイントを参考に考えよ。

a. 10は二つ考えられるpseudochair型 (10A, 10B) の内、10Aで反応し、そのpseudochair型に対し求核剤は、pseudoequatorialからではなくpseudobaxialから反応を起こす。その理由を考えよ。

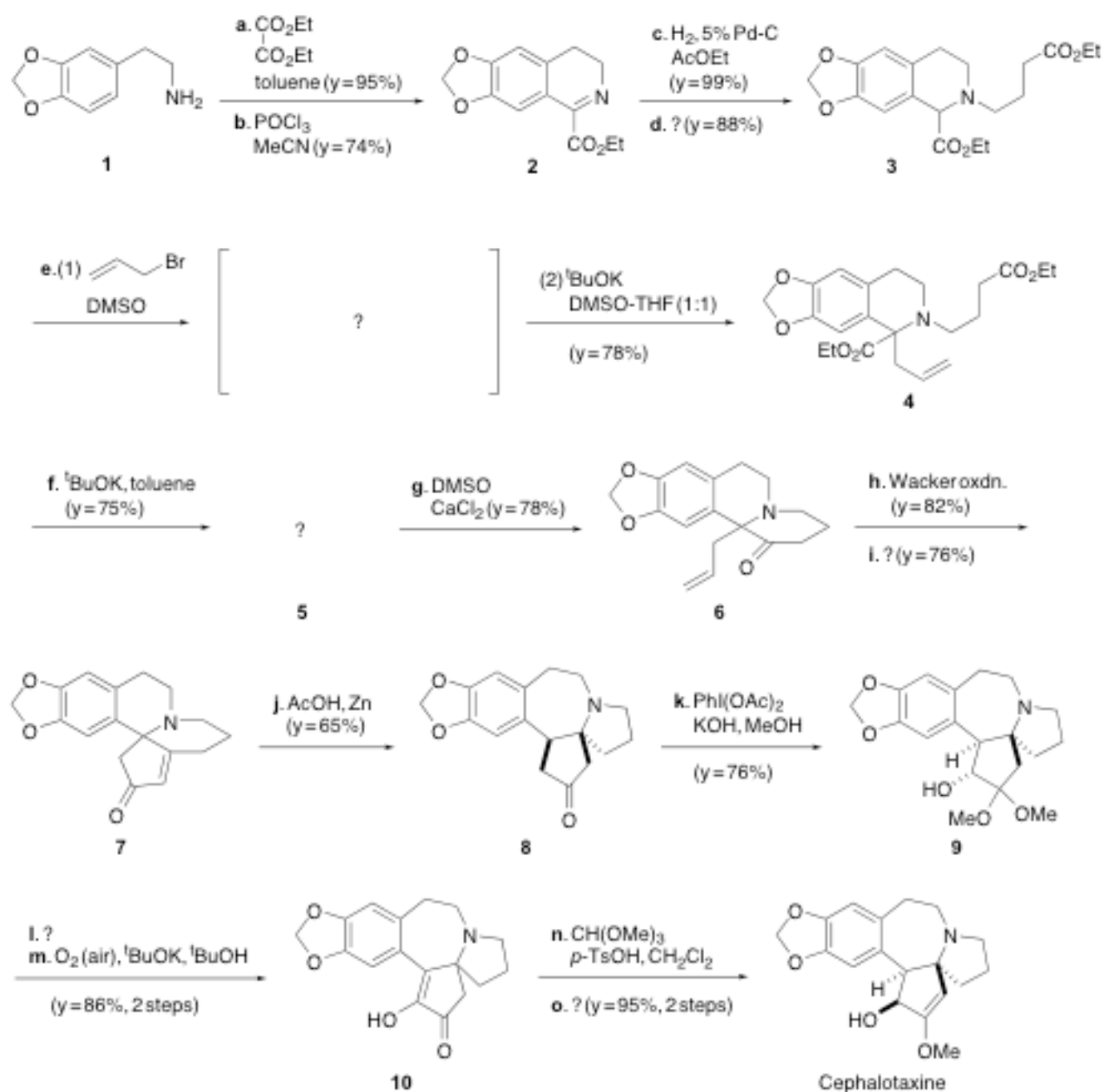
b. 7は4級炭素のOTBS基の付いているエチル基がpseudoequatorialに配置され、新しく形成される炭素-炭素結合と切断される炭素-ケイ素結合がアンチになる遷移状態で反応は進行する。アンチで進行するのはなぜと考えられるか。



問5 12→13においてMcMurry conditionではオレフィン化された化合物ができてもおかしくはないが、今回のケースでは全くできてこず、ピナコールのみを得た。より還元されたオレフィンを与えず、ピナコールで反応が止まったのはどうしてと考えられるか。

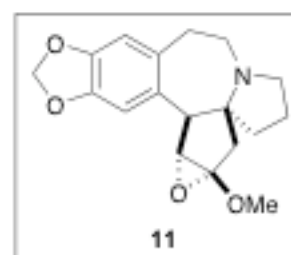
17. Total Synthesis of Cephalotaxine

Wei-Dong Z. Li* and Yong-Qiang Wang *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2931.



Discussion Points

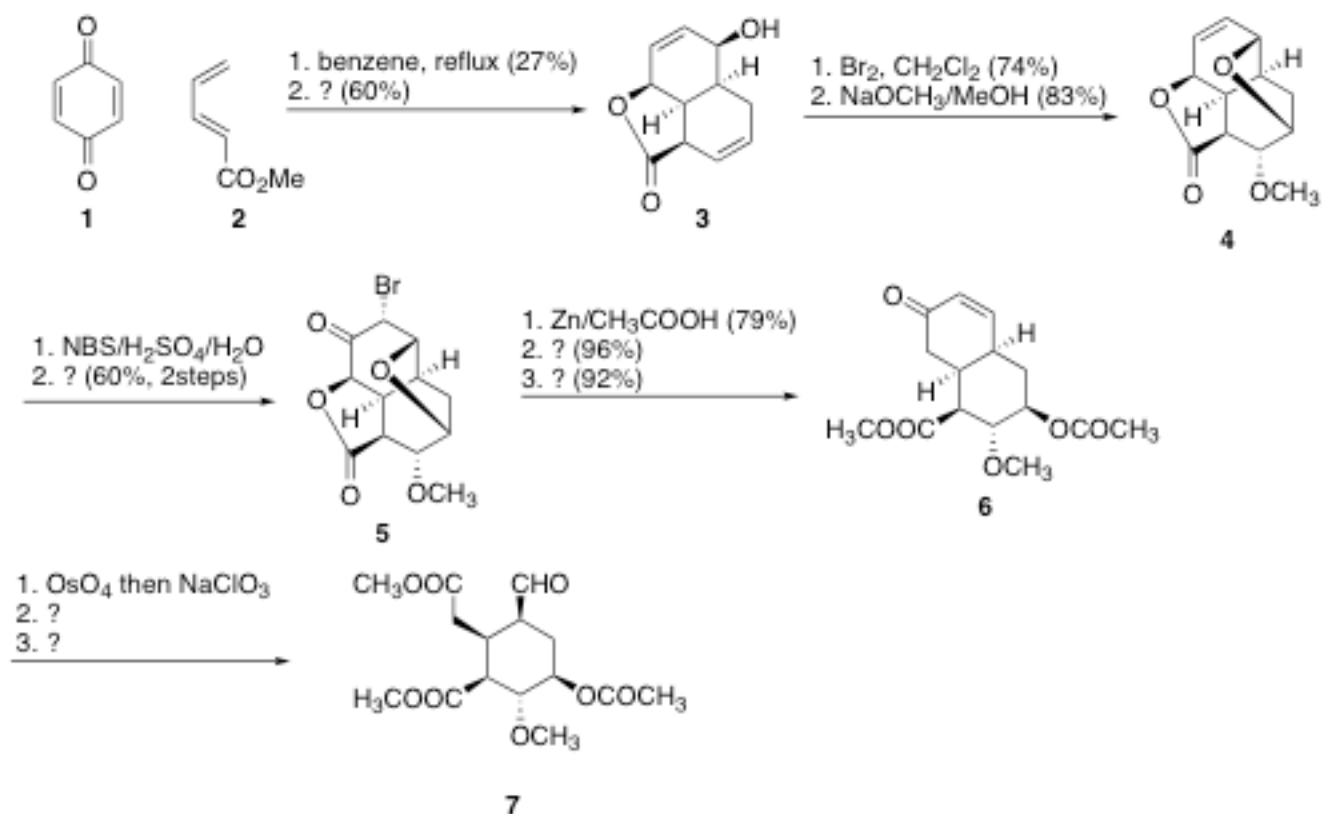
1. Give a mechanism for the step **b** and **j**.
2. In the step **k**, the reaction proceeds through intermediate **11**. Propose a mechanism for this reaction.



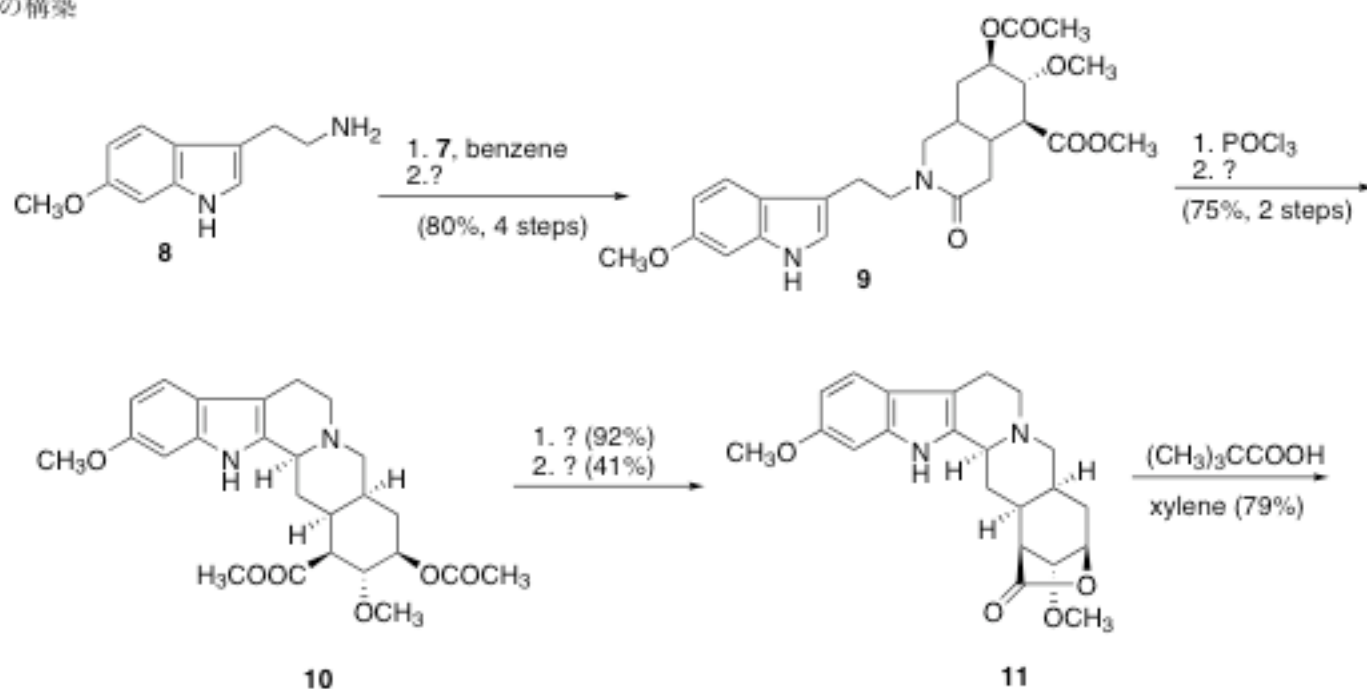
The Total Synthesis of Reserpine

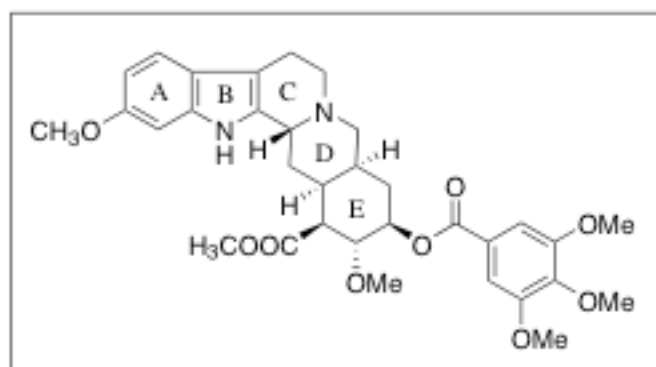
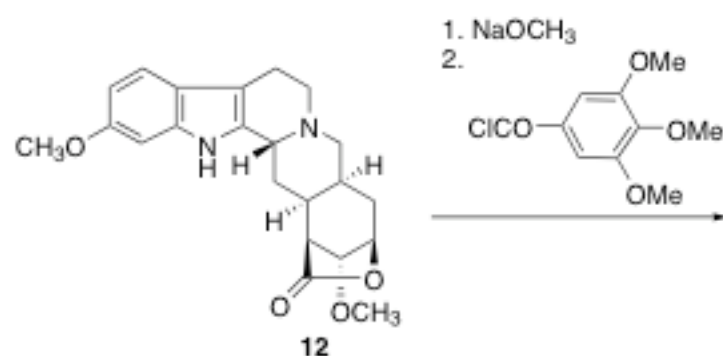
Woodward R. B.; Bader, F. E.; Bikel, H.; Frey, A. J.; Kierstead, R. W. *Tetrahedron*, **1958**, 2,1-57.

5つの不斉中心を含むE環の構築



C, D環の構築





Discussion Points

核間に窒素を含むテトラヒドロキノリチジン環は、Nの反転を容易に起こすため、**10**は二つのコンフォメーション**10a**, **10b**をとることができ、すべての置換基がエクソトリアルである**10a**の方が安定である。**10**から**11**へ変換していることを踏まえ、**11**をピバリン酸で処理することでC-3位の異性化が起こるのはなぜか考えよ。

