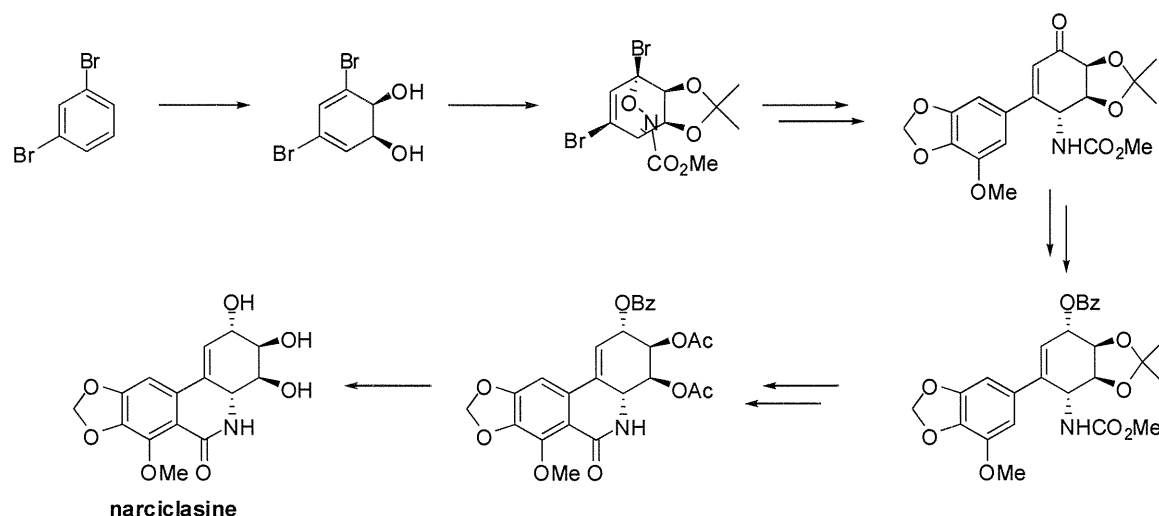


Figure 1

ヒガンバナアルカロイドの全合成の一例として、ここでは1996年にKeckらによって報告された narciclasine の全合成を紹介する。narciclasine は *Narcissus* の鱗茎より単離されたアルカロイドで強力な抗有糸分裂活性を有する化合物として期待されており、また同科アルカロイドの lycorine 型に分類されている。この合成戦略ではニトロソDiels-Alder反応を用いることでN-O結合が導入されている (Scheme 10)。

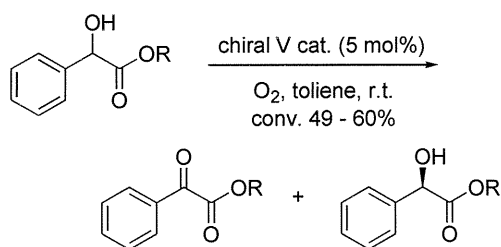


Scheme 10

1-4. バナジウム触媒

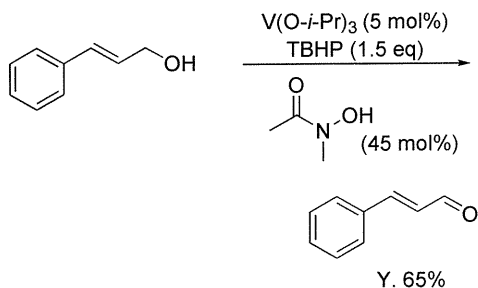
バナジウムは古くからアルコールをケトンへと酸化させる優れた酸化触媒として利用されており、さらに最近ではヘテロDiels-Alder反応を促進するLewis酸触媒としての機能が見出される¹⁾など選択的触媒反応の金属触媒として期待されている。

前周期金属であるバナジウムはアルコールをケトンへと変換する酸化触媒能が知られている (Scheme 11)。



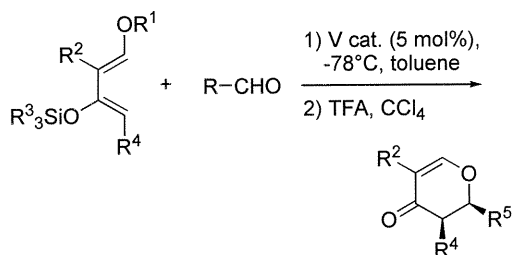
Scheme 11

また、酸化触媒としてのバナジウムと配位子として触媒の過剰量のヒドロキサム酸を用いるアリルアルコールのアルデヒドへの酸化反応が報告されている (Scheme 12)。



Scheme 12

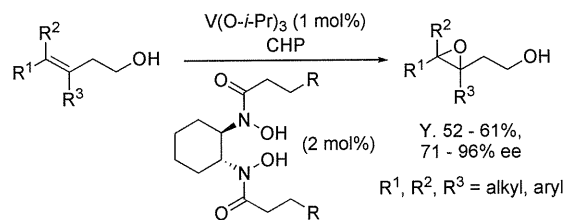
Diels-Alder反応のような電子環状反応を促進するLewis酸触媒能を有することも知られている (Scheme 13)。



Scheme 13

バナジウムは化学工業や高分子合成の分野では触媒として活躍しているが、精密有機合成分野での利用、開拓は遅れており、選択的触媒反応の開発が期待されている。

山本らは金属触媒としてバナジウムと光学活性なジヒドロキサム酸配位子を用いた不斉エポキシ化反応を報告している (Scheme 14)。



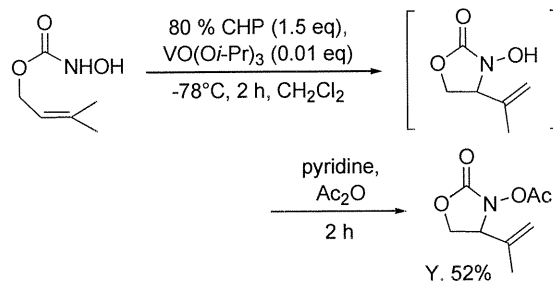
Scheme 14

1-5. 研究目的

1-5-1. バナジウム触媒を用いたニトロソ

Diels-Alder反応

過去、当研究室ではバナジウム触媒と酸化剤としてCHPを用いて系中でニトロソ化合物を発生させることで、分子内ニトロソエン反応が進行することを見出した (Scheme 15)。

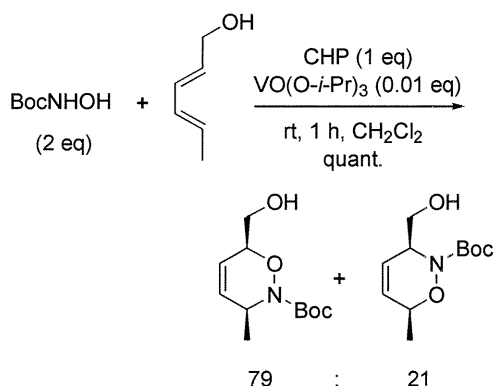


Scheme 15

この反応では比較的安価な前周期金属であるバナジウムを触媒として用い反応を進行させている。結果として、これまでニトロソカルボニルの発生において検討されることのなかった前周期金属のバナジウムを用いたニトロソエン反応の進行を見出した。

さらに以上の背景を踏まえて、系中でのニトロソカルボニルの発生にバナジウムを用いたニトロソDiels-Alder反応の開発が行われている (Scheme 16)。この検討はバナジウム触媒の酸化能によるヒドロキサム酸のニトロソカルボニル化合物への酸化と続くDiels-Alder反応においてバナジウムがルイス酸として機能することで反応を促進することを期待して施行された。結果として、反応は定量的に進行し、さらに様々な官能基 (e.g. Carboxylic acid, Amide) を持つジエンとの反応においても効率的に進行することが見出された。N-Oの位置選択性についてはアルコールが金属触媒と配位しやすいことやバナジウムが全周期遷移金属特有の酸素を好む性質により、高いN-O位置選

択性が得られているものと考えられる。



Scheme 16

1-5-2. ニトロソDiels-Alder反応を鍵反応としたnobilisineの合成研究

上記で述べたバナジウム触媒を用いたニトロソDiels-Alder反応は穏和な反応条件かつ非常に簡便な操作のみで実行することができ、さらに様々な置換基を有する化合物に対しても適応可能な非常に汎用かつ効率的な反応である。本研究では当研究室にて開発されたこのニトロソDiels-Alder反応を複雑な官能基変換の必要な全合成に活用することで、標的化合物の全合成を達成すると共に本反応の反応適応性に対する更なる知見を得てより合成法としての完成度を高めようと考えた。

標的化合物として、ヒガンバナアルカロイドの一つであるnobilisine (Figure 2)の全合成を目的とすることにした。nobilisineは南アフリカ原産種の*Clivia nobilis*から初めて単離された化合物である。*C. nobilis*は*C. miniata*と共に伝

統的なZulu医術で発熱への対処やへびに噛まれた際の傷の治療などに一般的に用いられている。nobilisineのその構造は1988年にJeffsらによって分光学的およびマススペクトル、NMRスペクトルによって帰属された。その他に*C. nobilis*から単離されたアルカロイドとして、clivatine、clivimine、nobilisitine A (Figure 3)およびBが知られているが、このうちnobilisitine Aは2010年にSchwartzらによって達成されたエナンチオマーの全合成によりその帰属が誤りであったことが明らかとなっている。これら*Clivia* (クンシラン属)アルカロイドは抗微生物、殺菌活性を示し現在でも様々な薬理活性の調査が進められている。最近では*C. miniata*から単離されnobilisineのジアステレオマーにあたる(-)-clividineの(+)の全合成も報告されており、それらの合成は非常に重要かつ興味深いものになっている (Figure 4)。そこで本研究でも、鍵反応としてニトロソDiels-Alder反応を用いて重要なN-O結合を立体選択的に導入することで初のnobilisineの全合成を目指すことにした。

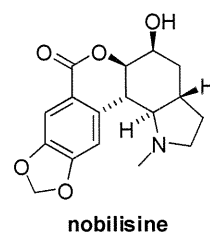


Figure 2

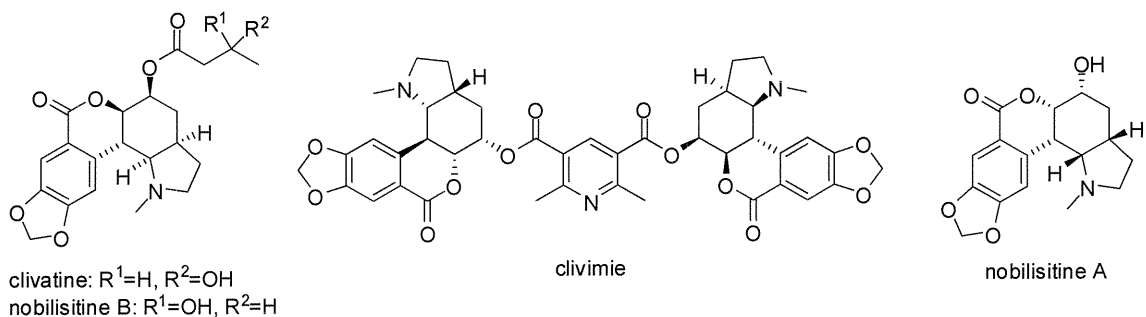


Figure 3

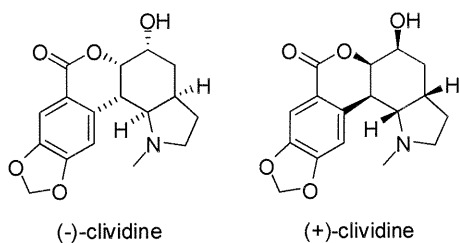
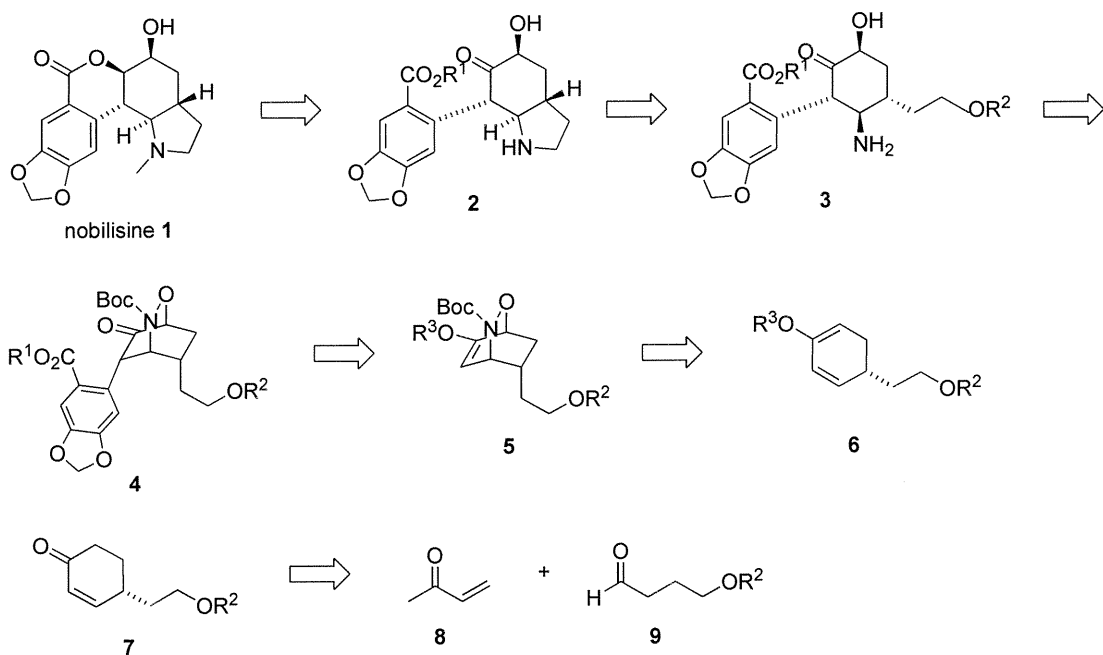


Figure 4

第2章

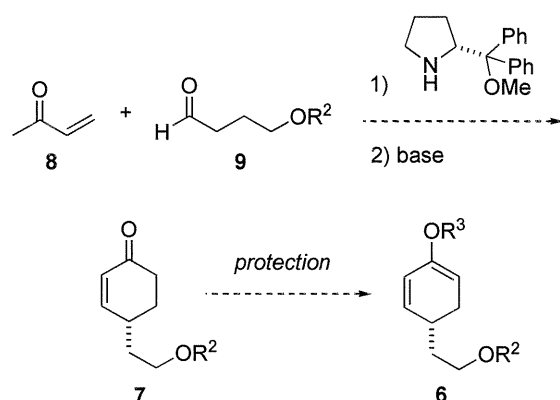
2-1. 逆合成解析 Path A

nobilisitine **1**は合成中間体**2**のN-メチル化とケトンの立体選択的還元および環化によって合成できる。**2**は**3**のピロリジン環構築、**3**は**4**のN-O結合開裂によって得られると考えた。**4**はシリルエノールエーテル**5**にパラジウム触媒存在下でアリールハライドを作用させる α -アリール化反応を施すこととした。そして、**5**はジエン**6**に鍵反応となるニトロソDiels-Alder反応を用いて選択的にN-O結合を導入することで合成する (Scheme 17)。



Scheme 17

原料となるジエン6は、8と9の不斉触媒を用いるMichael反応と環化、得られた α 、 β -不飽和ケトン7のエノラート保護により得られると考えた (Scheme 18)。このMichael付加反応はGellmanらによって報告された反応で、プロリンから誘導されるピロリジン触媒を用いることで高いエナンチオ選択性が期待できる。

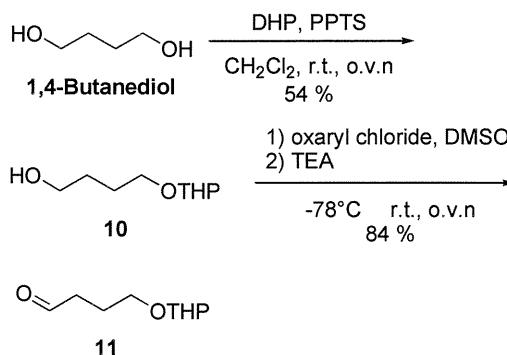


Scheme 18

2-2. ジエンの合成

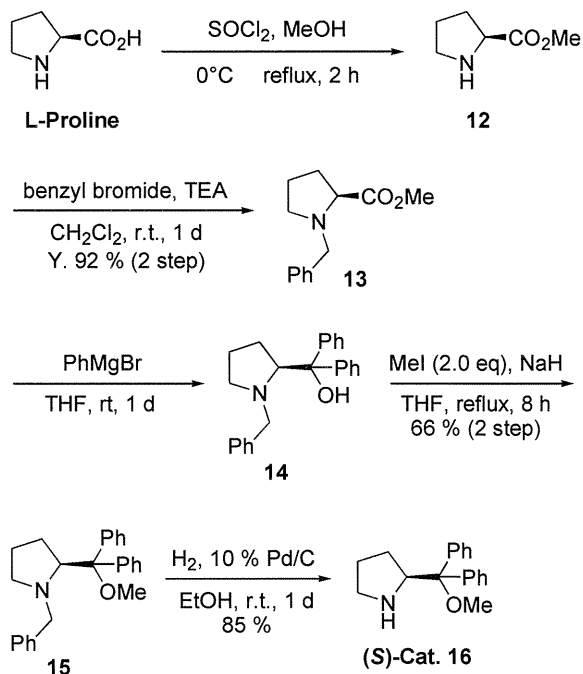
2-2-1. ピロリジン触媒を用いるMichael反応による合成

Michael反応の原料となるアルデヒド11 (9, $R^2 = \text{THP}$)を合成した (Scheme 19)。まず1,4-ブタンジオールを出発原料として、PPTS触媒存在下でDHPと反応させることで一方のヒドロキシ基のみを保護したアルコール体10を得た。さらにアルコール10をSwern酸化によりアルデヒド11へと変換した。



Scheme 19

次に文献の反応手順を参考にL-プロリンからピロリジン触媒(S)-Cat. 16を合成した (Scheme 20)。Path Aにて用いる触媒はD-プロリンから誘導することのできる(R)体のピロリジン触媒であったが、反応検討段階であることからより安価で入手可能なL-プロリンを原料として用いることにした。



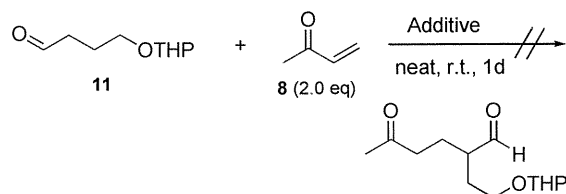
Scheme 20

メタノール溶媒中、L-プロリンに塩化チオニル

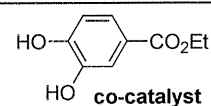
を作用させることで得られた**12**をクルードのままベンジルブロミドと反応させることで(*S*)-1-ベンジル-2-カルボキシメチルピロリジン**13**が得られた。次にブロモベンゼンとマグネシウムから調整したGrignard試薬PhMgBrと反応させることで*N*-ベンジルジフェニルプロリノール**14**を得た。このときシリカゲルカラムクロマトグラフィーで**14**の単離を試みたが、副生成物のビフェニルとの極性が近く完全に分離することができなかつたため、これらの混合物をそのまま続く*O*-メチル化反応に用いた。**14**の*O*-メチル化体**15**をPd/C触媒による水素添加反応により脱*N*-ベンジル保護することで目的のピロリジン触媒 (*S*)-**Cat. 16**が得られた。

アルデヒド**11**と市販のメチルビニルケトン**8**、ピロリジンおよびピロリジン触媒 (*S*)-**Cat. 16**を用いてMichael反応の検討を行なった (Table 1)。また、反応にはピロリジンの共触媒として酢酸とカテコール**co-cat**を用いた。しかしながら、検討から得られた生成物はNMRでの解析が困難なものであり、同時に目的のMichael反応付加体は得られなかった。おそらく複数回のMichael反応を経て生じた副生成物が多く得られたのではないかと予想している。したがって、反応時間や温度等の条件の改善により目的物が得られると考えられたが、ここで並行して進めていた (2-2-2にて後述する) 効率的な α - β 不飽和ケトン**7**のラセミ体合成を達成したため、この検討の更なる追求は一時中断することにした。

Table 1

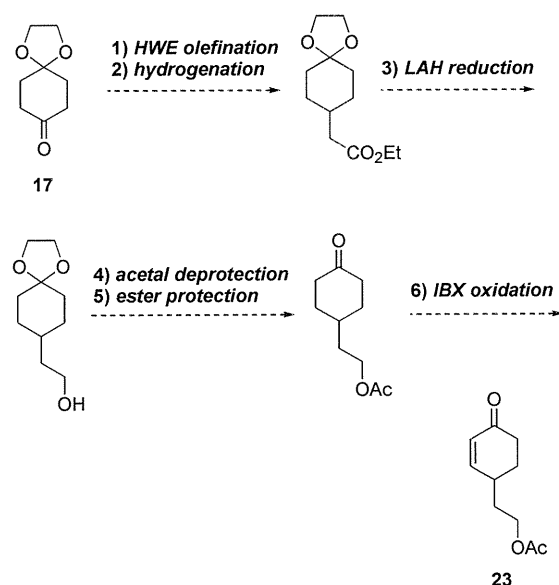


Entry	Additive	Yield [%]
1	pyrrolidine (0.1 eq)	N.D.
2	pyrrolidine (0.1 eq), AcOH (0.2 eq)	N.D.
3	pyrrolidine (0.15 eq), co-cat.(0.2 eq)	N.D.
4	Cat. 16 (0.05 eq), co-cat.(0.2 eq)	N.D.



2-2-2. ラセミ体の原料ジエン合成

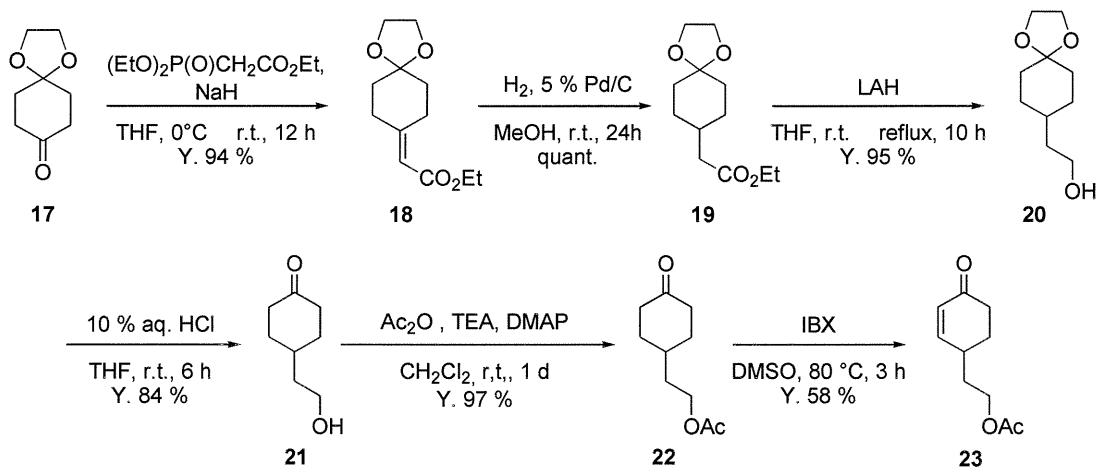
ニトロソDiels-Alder反応の検討基質を供給するためにより一般的な合成戦略を適用して原料ジエンの合成検討を行なった。まず市販の1,4-シクロヘキサジエンモノエチレンケタール**17**から文献既知および類似の化合物を中間体として経て α , β -不飽和ケトン**23**を合成することにした (Scheme 21)。



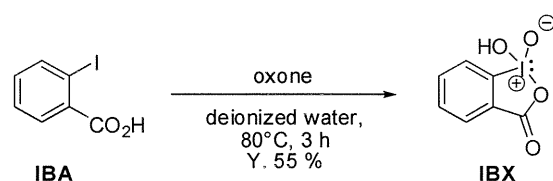
Scheme 21

Scheme 21に従い、目的の α , β -不飽和ケトン23を合成した (Scheme 22)。22から23の反応に用いた2-ヨードキシ安息香酸 (IBX)は2-ヨ-

ド安息香酸 (IBA)から調整したものを用いた (Scheme 23)。

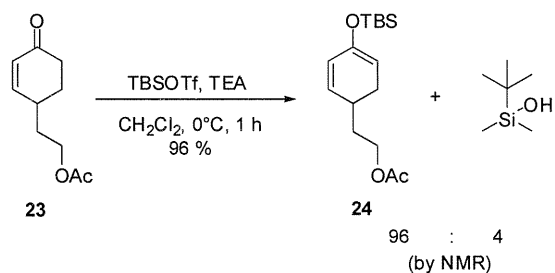


Scheme 22



Scheme 23

次に23のエノラートの*t*-ブチルジメチルシリル(TBS-)エーテル保護を行い、ジエン24を合成した (Scheme 24)。ジエン24基質は脱シリル保護が容易に起こり、シリカゲルおよびアルミナカラムでの単離が困難であったため、精製は分液操作のみで行なった。反応は1.1等量のTBSOTf用いることでほぼ定量的に進行し、目的のジエン24と反応混合物のシラノールが得られた。収率およびシラノールとの混合物比はNMR解析により明らかにした。



Scheme 24

得られたジエン24を用いてニトロソDiels-Alder反応の検討を行うことにした。

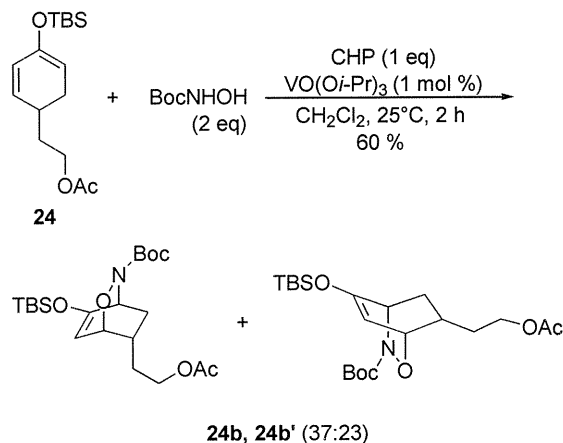
2-3. ニトロソDiels-Alder反応検討①

2-3-1. ジエン24を用いたニトロソDiels-Alder反応

ジエン24を原料として、当研究室で開発したバナジウム触媒を用いるニトロソDiels-Alder反応を実施した。その結果、目的のN-Oの位置選択性と反対のDiels-Alder環化付加体24bおよ

び**24b'**が得られた (Scheme 25)。N-O位置選択性について、当研究室の過去の検討でもその構造帰属方法が問題であったが、本研究では¹H-¹H COSYおよびHSQCを用いて¹H-¹H COSYで水素を帰属後、NまたはOに当たる付け根の炭素の化学シフトから決定することにした。炭素の化学シフトがより低磁場側に現れた方が酸素原子と推測している。また、NOESYから面選択性を判断しようと考えたが、解析の結果、明らかな相関が得られなかったために未だ決定できていない。よって、今後の議論では**24b**と**24b'**はそれぞれ面選択性により生じた立体異性体のどちらか一方という意味で用いることにする。

2001年にHoukらによって提唱されたニトロソDiels-Alder反応のN-O位置選択性はジエンとニトロソの間の立体的相互作用、さらに静電的相互作用の関係によって決まるというものであった¹⁾。それはつまりニトロソの嵩高い置換基を有するN原子はより立体的に空いている方に、さらにNまたはOの電子密度 (形式的な電荷)とジエンのそれとの引き合いによって位置が決まるというものである。このことから分かるようにN-O位置選択性を予想する上で明確な規則性はなく、実際にジエン**24**を用いたこの検討では望む位置選択性とは逆になるという結果になった。

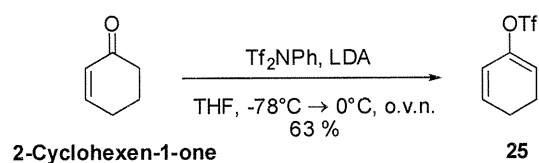


Scheme 25

結果から、望むN-O位置選択性を得るためにジエンもしくはヒドロキサム酸を変える必要があった。ジエン**24**は2位に電子供与基であるシロキシ基を有しており、その電子供与による効果が位置選択性を制御する上で立体的な効果よりも優先したと考察できる。このような2位に置換基を有するシクロヘキサジエンのニトロソDiels-Alder反応について、Studerらが*t*-ブチルジメチルシリルオキシ基 (TBSO-)とトリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (TfO-)を持つ基質での比較を行い、それぞれのN-O位置選択性が反転することを報告している。そこで本検討でもジエン**24**のTBS保護基をTf保護に変えて再度ニトロソDiels-Alder反応を試みることにした。

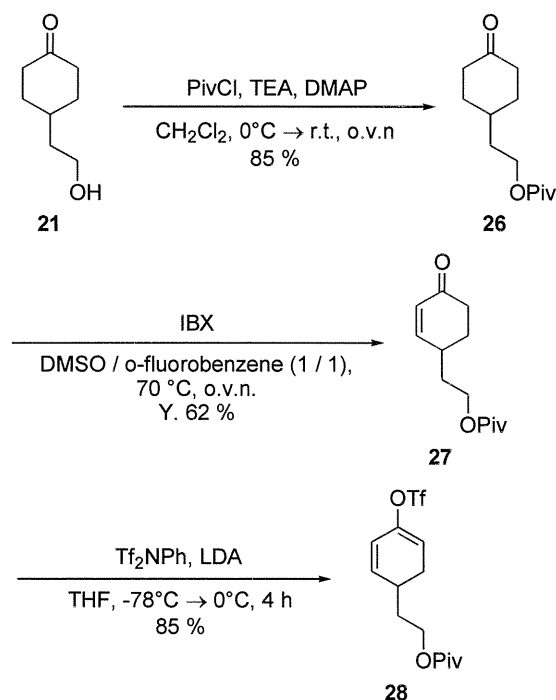
2-3-2. 2位にTfO基を持つジエン**28**の合成

まず既知の文献に習い、フェニルトリフリミド (Tf₂NPh)を用いて市販の2-シクロヘキセン-1-オンのTf保護を試みた (Scheme 26)。



Scheme 26

次にこの方法を用いてジエン**24**に対応する**28**を合成した (Scheme 27)。エノラートのTf保護を行う際に塩基としてLDAを作用させるため、側鎖のアルコールはアセチル保護 (Ac-)ではなくピバロイル保護 (Piv-)を用いた。Piv保護した後**24**の合成法と同様にIBX酸化し、続いてケトンをもTf保護することで2位にTfO基を持つジエン**28**を得た。

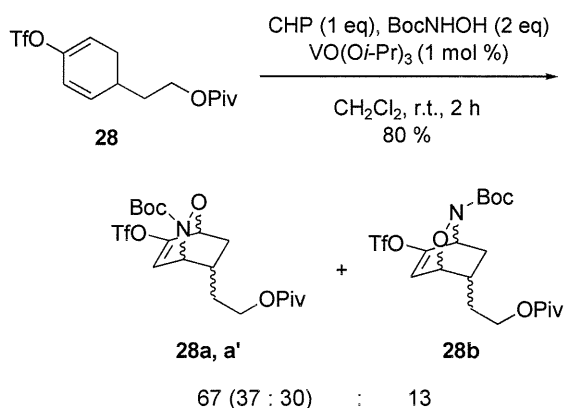


Scheme 27

2-3-3. 2位にTfO基を持つジエン**28**を用いたニトロソDiels-Alder反応検討、及び比較

新たに合成した**28**をジエンとして用い、Scheme 28と同様の条件でニトロソDiels-Alder反応を実施したところ、望むN-O位置選択性の**28a**と**28a'**が優先的に得られた (Scheme 28)。構造の帰属は2-3-2と同様の方法で行い、こちら

も面選択性による異性体は特定できていない。



Scheme 28

これまで示してきた結果を含め、本研究にて実施した2位にTfO基またはTBSO基を有するジエンを用いたニトロソDiels-Alder反応の結果を次のようにまとめた (Table 2)。

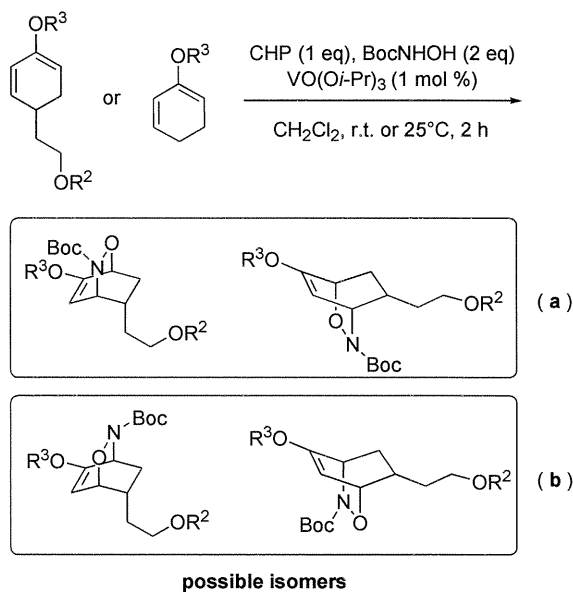
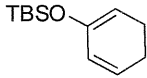
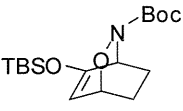
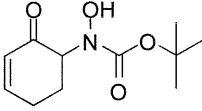
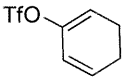
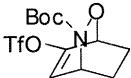
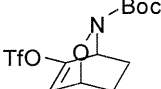
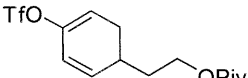
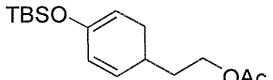
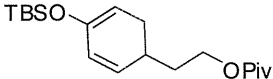


Table 2

Entry	Reactant	Products	Yield (%)
1 a)	 29	 29x  29y	29x = 13 29y = 24
2	 25	 25x  25y	25x = 16 25y = trace
3	 28	28a, 28a', 28b	28a, 28' = 67 (37 : 30) 28b = 13
4	 24	24b, 24b'	24b, 24b' = 60 (37 : 23)
5	 30	30a, 30b, 30b'	30a = 11 30b, 30b' = 29 (17 : 12)

a) 鈴木健三 横浜国立大学大学院環境情報学府修士論文 2009.

Entry 2, 3のように $R^3 = \text{Tf}$ のとき、(a)のN-O位置選択性を持つ異性体が優先的に得られた。 $R^3 = \text{TBS}$ のジエンでは、ほとんどが(b)の化合物しか得られなかったが、**Entry 5**のような $R^3 = \text{Piv}$ のジエンを用いたとき僅かながら**30a**も生成した。

これらの結果から、N-O位置選択性は当初の **nobilisine** 合成戦略として考えていた**24**のジエンではなく、**28**を用いたときに優先的に得られることが分かった。

2-4. 脱保護検討

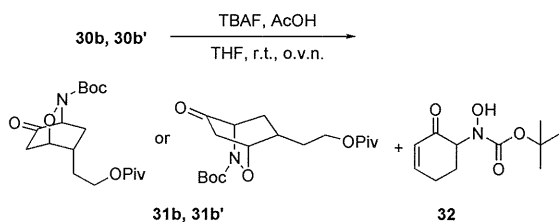
2-3-3で得られたN-O付加体**28a**と**28a'**を後の合成経路に適応させるとき、直接的にTfO基の α 位にアール基を導入することは難しいよ

うに思われる。そこで次段階以降の官能基変換を見据えて脱Tf保護の検討を行うことにした。また、これまでの検討においてN-O位置選択性はNMRの化学シフトのみでの判断であったので、ここで同時にTBSO基を有する異性体についてもその脱TBS保護を行い、それぞれを比較することにした。

2-4-1. 脱TBS保護

30bと**30b'**にそれぞれ脱シリルエーテル保護剤としてTBAFを作用させることで脱TBS保護を行なった (**Table 3**)。副生成物としてオキサアザピシクロ環が開裂した**32**が得られた。

Table 3

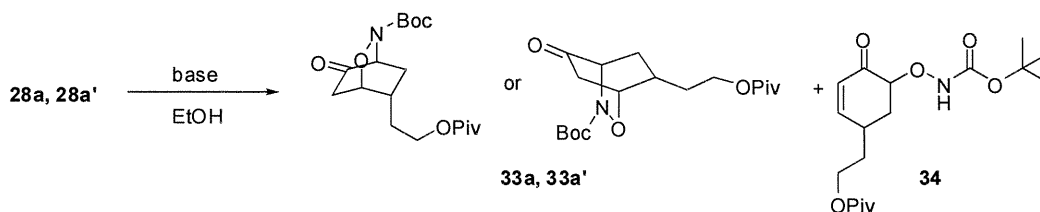


Entry	Reactant	31b, 31b' (%)	32 (%)
1	30b	65	20
2	30b'	34	40

2-4-2. 脱Tf保護

塩基性条件で脱Tf保護を行なった (Table 4)。塩基の存在下、反応および処理の段階で熱が加わるとTLC上で多点となって表れる副生成物が生じ、良い収率は得られなかった。

Table 4

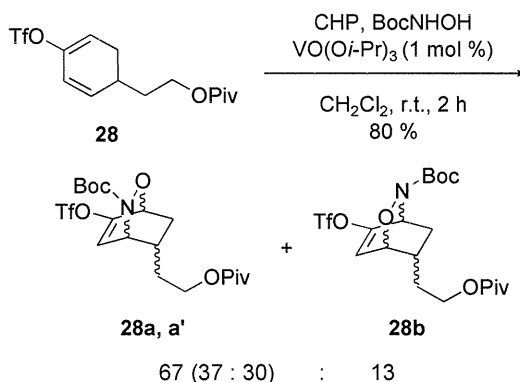


Entry	Reactant	Condition	33a, 33a' (%)	34 (%)
1	28a+28a' (2:1)	K ₂ CO ₃ (5 eq), r.t. → 50°C, 3 h	N. D.	
2	28a+28a' (2:1)	K ₂ CO ₃ (3 eq), 30°C, 16 h	N. D.	
3 ^{a)}	28a+28a' (2:1)	Na ₂ CO ₃ (2 eq), 10°C → 60°C, 3 d	trace	-
4 ^{a)}	28a'	K ₂ CO ₃ (3 eq), 20°C, 24 h	21	12

a) クエンチの際に濃縮せずに有機溶媒で希釈し、塩酸で洗浄する方法をとった。得られた33a、33a'、34は低収率であったが、NMRによる構造解析から31b、31b'、32とは異なる化合物であることが確かめられた。

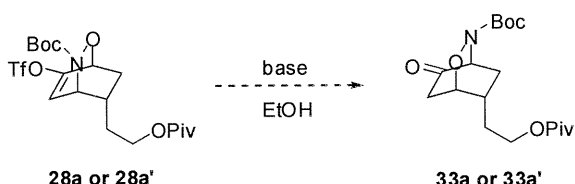
2-5. nobiletineの合成研究 Path A

本研究での鍵となるニトロソDiels-Alder反応の結果、Scheme 29に示すように目的のN-O付加体である28aまたは28a'を得ることができた。



Scheme 29

しかしながら、続く脱Tf保護ではあまり良い結果が得られなかった (Scheme 30)。このことから**28a**, **28a'**では**nobilisine**を合成する上でその後の官能基変換が難しいと考え、新たな合成経路**Path B** (第三章)を展開することにした。

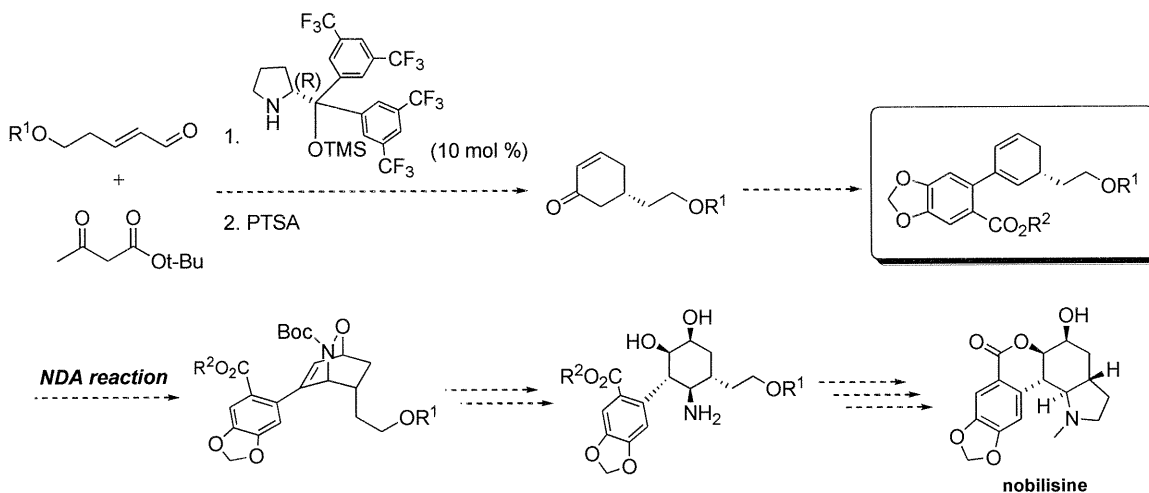


Scheme 30

第3章

3-1. 新合成経路 **Path B**

Path Aでの結論から、ニトロソDiels-Alder反応から得られるN-Oの位置選択性とその後の展開を考慮し、以下の合成経路を提案する



Scheme 31

合成経路**Path B**の利点は**Path A**の際に生じた複雑な化合物でのTf基の変換という難題を回避することができ、さらにニトロソDiels-Alder反応をより全合成の後半に適応することがで

(Scheme 31)。まず側鎖に酸素官能基を持つ α , β -不飽和アルデヒドとアセト酢酸*t*-ブチルのピロリジン触媒によるMichael反応と続く環化反応から α , β -不飽和ケトンを合成し¹⁾、ケトンを変化させた後Tf保護、さらにカップリング反応を用いることで2位にアリール基を有するジエンとする。次に鍵反応であるニトロソDiels-Alder反応によりN-O結合を導入する。このときのN-O位置選択性について、ジエンの2位にフェニル基を有するシクロヘキサジエンでは1位の炭素にN原子が結合することが報告されており¹⁾、その電子供与効果により置換基を持つアリール基についても同等の選択性が得られると予想した。続いてヒドロホウ素化、N-O結合の開裂を行い目的の立体化学を完成させる。その後、修飾と閉環反応により**nobilisine**へと導く。

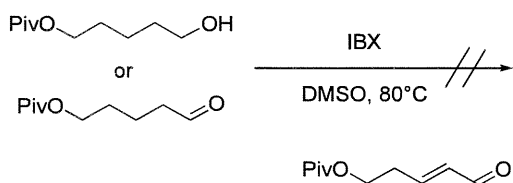
きる点にある。また合成の鍵は本研究において最も重要となるニトロソDiels-Alder反応のN-O選択性と続くヒドロホウ素化の際の立体選択性である。これらの段階で**nobilisine**の立体化

学を構築することができれば、立体と同時に必須の官能基を導入した化合物が得られ、全合成の達成へと大きく近づくことができるだろう。

3-2. α, β -不飽和アルデヒドの合成

3-2-1. IBX酸化による合成

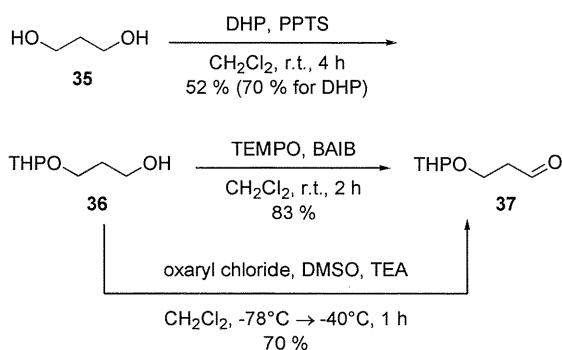
少ない段階数で α, β -不飽和アルデヒドを合成できる手段としてIBX酸化を用いる検討を行なったが、原料としてアルコールおよびアルデヒドを用いた反応においていずれもTLC上で高極性の化合物のピークが現れ、目的の化合物は得られなかった (Scheme 32)。



Scheme 32

3-2-2. HWE反応を用いた合成

まず1,3-プロパンジオールをテトラヒドロピラニル基 (THP-)で保護し得られたアルコール36を酸化 (TEMPOまたはSwern酸化)することでアルデヒド37を得た (Scheme 33)。



Scheme 33

続いてHWE反応により不飽和側鎖を導入した (Table 5)。生成物38はE/Zの混合物となり、低温条件において良好な収率が得られた。このときMichael反応を行う際に α, β -不飽和アルデヒドのE/Zは影響しないと考え、混合物の状態での合成を進めた。

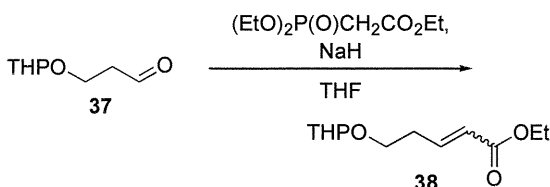
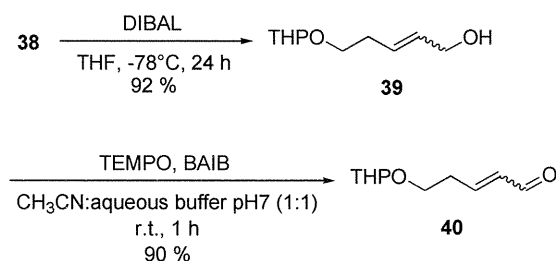


Table 5

Entry	Condition	Yield (%)
1	-30°C (2 h) → 0°C (20 h)	39
2	0°C → r. t. (24 h)	N. D.
3	-30°C (24 h)	86

得られた α, β -不飽和エステル38をDIBALで α, β -不飽和アルコール39へと還元し、さらにTEMPO酸化により α, β -不飽和アルデヒド40を合成した (Scheme 34)。

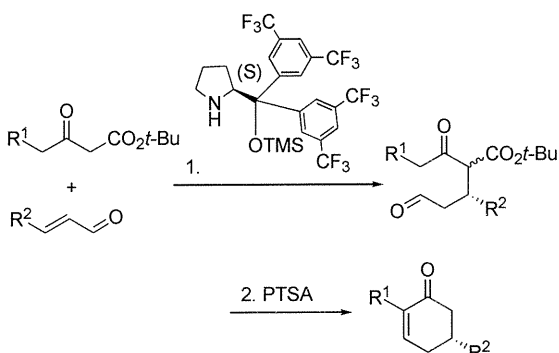


Scheme 34

3-3. α, β -不飽和ケトンの合成検討

α, β -不飽和ケトンの合成は3-1の合成戦略でも述べたが、 α, β -不飽和アルデヒドとアセト酢酸*t*-ブチルとのMichael反応と続く環化反応によって達成できる。次に記す合成法は2006年にCarloneらによって報告されたもので、本研究

に用いる α , β -不飽和ケトンも同様の方法で得られると考えた (Scheme 35)。

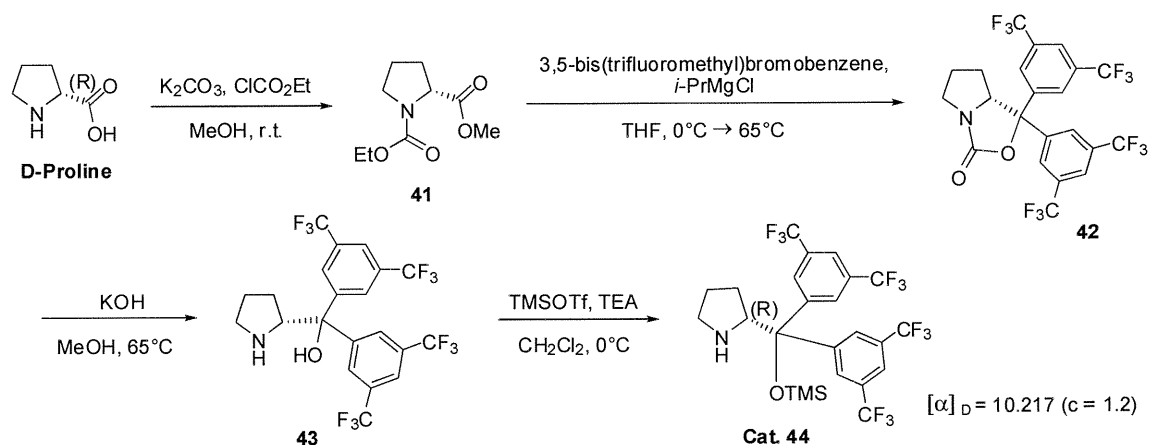


Scheme 35

3-3-1. ピロリジン触媒 ((R)-Cat. 44)

Michael反応に用いるピロリジン触媒Cat. 44を合成した (Scheme 36)。Scheme で登場するピロリジン触媒は(S)体の化合物であるが、本

研究では(R)体を用いる。まず、原料となるD-プロリンをメタノール溶媒中、炭酸カリウム存在下でクロロギ酸エチルと反応させることでピロリジンジカルボキシラート**41**とし、イソプロピルマグネシウムクロリド (*i*-PrMgCl)を用いるハロゲン-金属交換反応によるGrignard反応でアリール基を導入した。化合物**42**はクルードの状態での脱保護を行い、ビスアリールピロリジニルメタノール**43**とした。最後にトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルでヒドロキシ基を保護することで目的のピロリジン触媒Cat. 44が得られた。



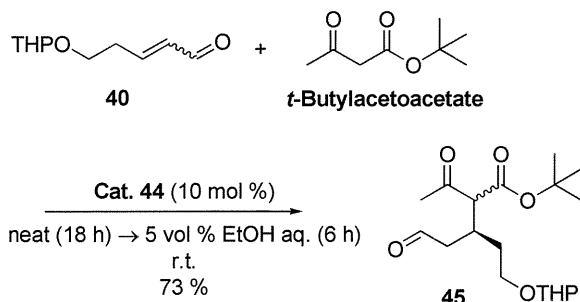
Scheme 36

3-3-2. α , β -不飽和アルデヒド**40**を用いたMichael反応と環化

これまでに合成したアルデヒド**40**と市販のアセト酢酸*t*-ブチルをCat.44存在下で反応させた (Scheme 37)。初段階では反応は無希釈で行なったが、攪拌効率が悪いように思えたので途

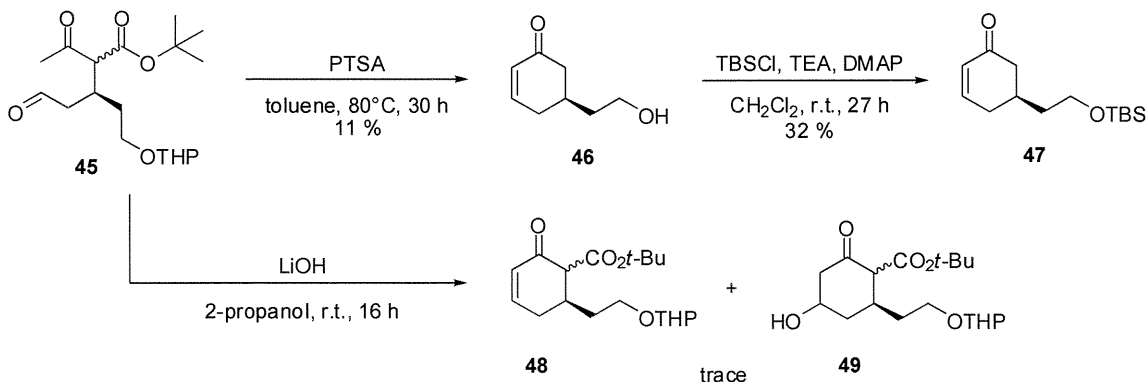
中、エタノール水溶液を溶媒として加えた。合わせて24時間反応させた後、簡単な抽出操作とシリカゲルクロマトグラフィーにより単離精製を行い、Michael付加体**45**を良好な収率で得た。ワンポットで次の環化反応までを行うこともできたが、環化反応には強い酸を用いるためTHP保護が外れるなどの副反応も予想さ、今回

は一先ず**45**の化合物を単離した。



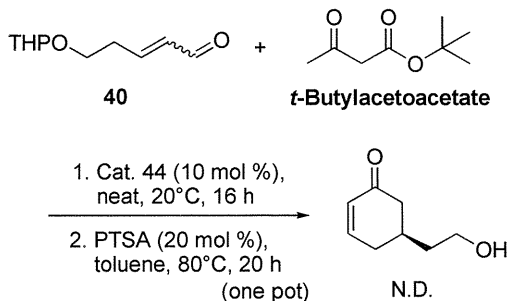
Scheme 37

続いてMichael付加体**45**を用いて分子内アルドール縮合反応検討を行なった (Scheme 38)。



Scheme 38

またワンポットでMichael反応と環化を行う検討では、さらに系が複雑になり環化体**46**やMichael付加体**45**は得られなかった。この系では原料のアルデヒド体が大量に確認できたことから、逆Michael反応が進行したということも考えられる。



まず**45**から**46**で

-トルエンスルホン酸 (PTSA)を酸触媒として縮合反応を行なったところ、TLCで多点のピークが現れ目的の環化体は酸により脱THP保護された化合物が低収率で得られた。**46**は非常に極性が高く扱いにくい化合物であったのでヒドロキシ基のTBS保護を行なった。未だエナンチオ過剰率は確かめられていないが、まず反応の効率性を高めることを先決とした。**45**から**48**, **49**の反応では水酸化リチウムを塩基触媒として用いたが、目的物に当たる化合物はNMRスペクトル解析によってわずかに確認できたのみであった。

Scheme 39

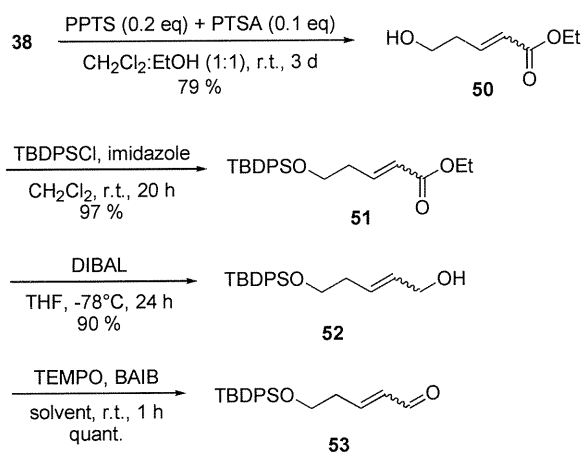
3-3-3. 異なる α , β -不飽和アルデヒドの合成

3-3-2のMichael反応および環化反応検討では目的物は得られたものの非常に低収率な結果となった。各収率と反応の様子からその原因の多くは二段階目のアルドール縮合の効率性の悪さということがわかる。酸触媒を用いた系では、酸により脱THP保護して生じたアルデヒド等の副生成物が予期せぬ副反応を起こしていると予想できる。また塩基での環化は条件により収率向上は見込めるが、同一系中での脱炭酸

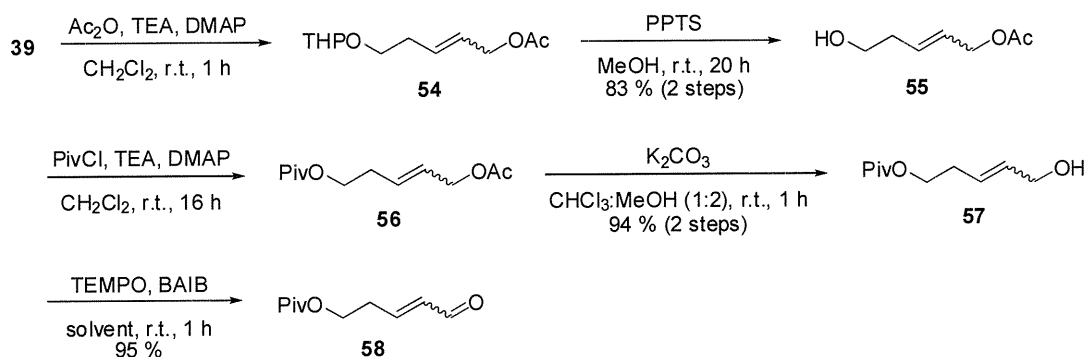
はおそらく達成されないため、酸性条件下での環化反応の収率を向上させることが望ましいと考えた。よってここでは酸性条件に耐えうる、または脱保護体が反応に関与しないような原料アルデヒドを合成することにした。

側鎖の高さにより Michael 反応の効率性が低下する可能性もあるが、現段階での問題が酸への強度であることを優先的に考慮し、**40**とは異なる保護基を有するアルデヒドを合成した。まず**38**を酸性条件下で脱THP保護し、非常に嵩高く強固な *t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS-) エーテル保護を施した。続けて **Scheme 34**と同様の反応により側鎖に TBDPS 基を持つ α , β -不飽和アルデヒド**53**を得た (**Scheme 40**)。

続いて側鎖のヒドロキシ基をピバロイル基 (Piv-) で保護した α , β -不飽和アルデヒド**49**を合成した (**Scheme 41**)。Piv保護はDIBAL等の還元剤を用いた場合、容易に脱保護してしまうのでDIBAL還元反応後の**39**から官能基変換を行なった。まず**39**のヒドロキシ基をAc保護し、続けてもう一方のヒドロキシ基を脱THP保護することで**55**を得た。次に**55**のPiv保護および脱Ac保護、続くTEMPO酸化により目的の原料アルデヒド**58**が得られた。ここでアルコール**55**は容易に脱保護が可能なAc保護した化合物なので、上記の α , β -不飽和アルデヒド**53**の合成を含めて多種の原料アルデヒド合成の中間体として用いることが可能である。



Scheme 40



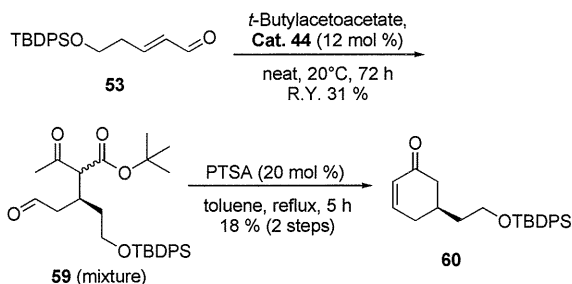
Scheme 41

3-3-4. Michael反応と環化検討

先に合成した α, β -不飽和アルデヒド**53**と**58**を用いて、Michael反応および環化反応を行なった (Scheme 42, 43)。3-3-2の検討からワンポットで反応を行うと反応系が複雑になり、副反応増加や精製操作と解析が難しくなることが予想される。よって本検討ではMichael反応後に一度シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行なったものを次の環化反応に用いた。ここでの精製操作では純粋なMichael付加中間体を単離することができなかったため、NMRスペクトル解析により、精製後の混合物中に目的物が存在するか、また原料アルデヒドが混ざっていないことを確認している。

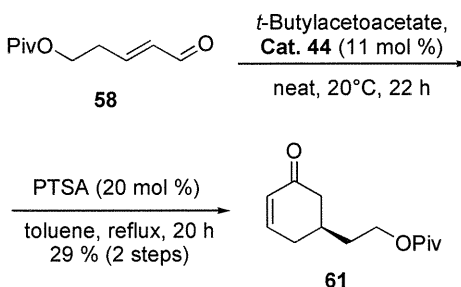
原料アルデヒド**53**を用いたMichael反応では反応後の単離精製により生成物を含む反応混合物の他に純粋な原料回収が得られた。TLC上の観察において原料のピークの消失は観察できず、3日間反応を続けながらも31%の原料回収が得られたことから、**53**を用いたMichael反応の反応速度は非常に遅いことがわかった。側鎖の高さによる収率低下は予想できたことだが、その要因としては付加反応時の化合物同士の間接の起こりにくさが考えられる。また、反応時間を長くしたために中間体の反応混合物が多く得られた。続く酸触媒による環化反応を終えた時点での二段階収率は18%と低収率になった。しかしながら、中間体**59**を含む混合物のNMRスペクトル解析から大まかに見積もった**59**の割合と、さらにTLC上で一つのピークのみが消失し**60**のピークが生じた他には変化が見られず多くのピークがそのまま残ったこ

とから、環化反応自体は効率的に進んだと思われる。



Scheme 42

続いて原料としてアルデヒド**58**を用いたとき二段階収率29%と上記と比べると高い収率が得られた。しかしながらMichael反応終了時の原料回収はなく、この時点で単離ができずにNMRスペクトル解析からも帰属の難しい不明の副生成物が多く得られている。



Scheme 43

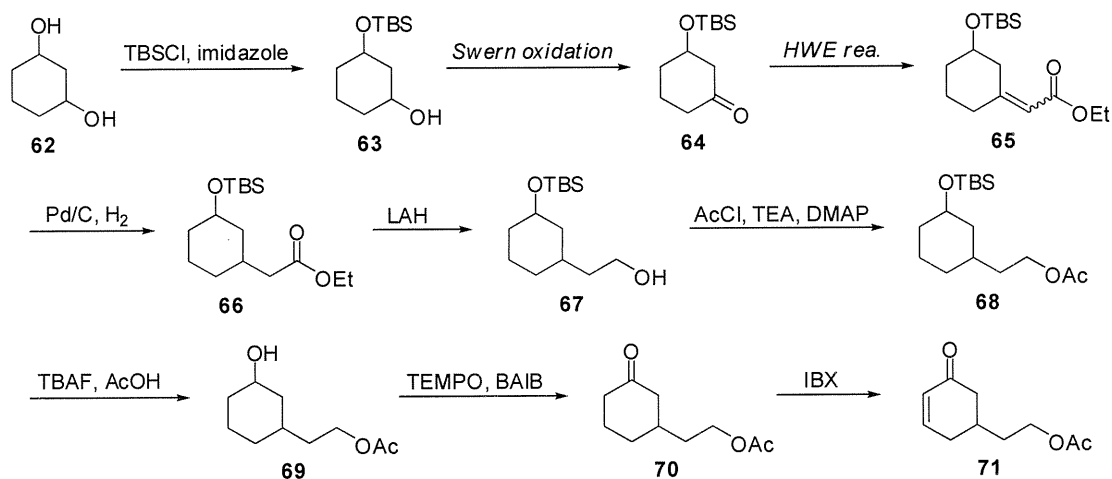
以上、新たに試みたMichael反応と環化反応では α, β -不飽和アルデヒド**40**を用いたときに比べて良い収率で目的の α, β -不飽和ケトンが得られた。今後更なる収率向上を目指し、実際に用いる原料基質はエナンチオ選択性や今後の展開への適応性が良いものを考察し決定する予定である。

3-3-5. ラセミ体の合成

これまでにMichael反応と環化反応により α 、 β -不飽和ケトンを合成する検討を行ってきたが、ここでHPLCを用いてそれらの化合物のエナンチオ過剰率測定のためにラセミ体を合成することにした (Scheme 44)。また同時にニトロソDiels-Alder反応検討に用いる原料の供給方法として大量合成の可能性を探っている。

まず1,3-シクロヘキサジオール**62**を出発原料として一方のヒドロキシ基のみの保護を試みた。結果、保護試薬の等量を少なく抑えたにもかかわらず、両方に保護基がついた化合物が多く得られた。これはおそらく**62**の有機溶媒への溶解性が悪く、一方に保護基が入ることで溶解性が上がったアルコールが優先的にもう一方のヒドロキシ基も保護されたためと考えら

れる。得られたアルコール**63**をSwern酸化によりケトン**64**とし、続いてHWE反応を用いて α 、 β -不飽和エステル**65**を合成した。次に**65**を水素添加反応にて還元し、さらにエステル基を水素化リチウムアルミニウム (LAH)を用いてアルコール**67**へと還元した。さらに連続してAc保護と脱TBS保護を施すことで3位置換シクロヘキサノール**69**とした。**65**から**69**までの反応ではそのほとんどが簡単な分液操作のみで各工程に進むことができた。続いてTEMPO酸化により**69**を3位置換シクロヘキサノン**70**とし、最後にIBX酸化反応を用いることで α 、 β -不飽和ケトン**71**を得た。



Scheme 44

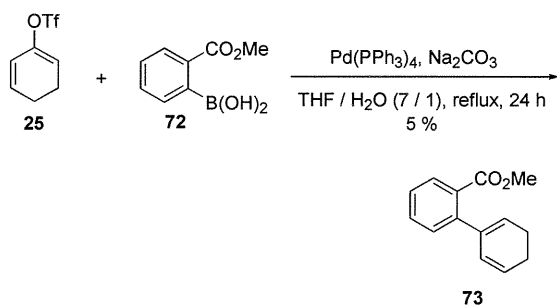
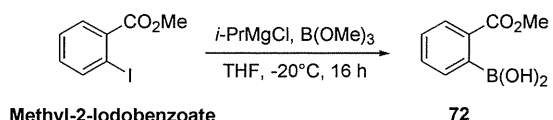
3-4. シクロヘキサジエンへのアリール基の導入

ニトロソDiels-Alder反応の原料となる2-アリールヘキサジエンの合成検討を行なった。検討段階のため、導入するアリール基は実際の化合物とは異なりメチレンジオキシ基を持たない

2-メトキシカルボニルフェニル基を採用した。

まず一つ目の方法として鈴木カップリングを用いるアリール基導入検討を行なった (Scheme 45)。カップリング反応の原料であるフェニルボロン酸**72**を2-ヨード安息香酸メチルのハロゲン-金属交換反応によって合成した。しかし、得られた**72**の固体は有機溶媒に難溶で

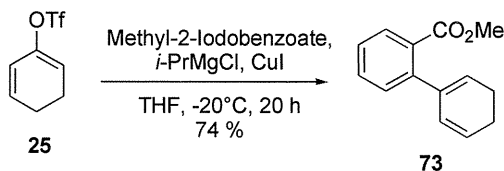
再結晶により精製することができず、多量の結晶水を含む実収率の確かでない状態で次のカップリング反応に用いた。そのためか続く鈴木カップリング反応では、確かな**73**の生成を確認できたものの5%と非常に低収率な結果となった。



Scheme 45

一旦、**72**のようなボロン酸の合成は難しいと判断し、異なる方法として銅触媒存在下でのGrignard反応を試みた (**Scheme 46**)。本検討では基質にエステル基が存在するため、ブromoアリールからのGrignard試薬の調整は行わず、低温条件にて*i*-PrMgClを作用させる交換反応を利用した。実際の操作としては、系中で調整したGrignard試薬 (2-メトキシカルボニルフェニルマグネシウムクロリド)にCuIのTHF懸濁液を加え、さらにシクロヘキサジエニルトリフラート**25**のTHF溶液を滴下した。その結果、高収率で目的の2-アリールヘキサジエン**73**が得られた。生成物は2-メトキシカルボニルフェニルマグネシウムクロリドが水素付加されて生じた安息香酸メチルとの混合物となったが、NMRスペクトル解析から収率を見積もることができた。また、得られたスペクトルデータは

Scheme で得られた化合物**73**と一致した。

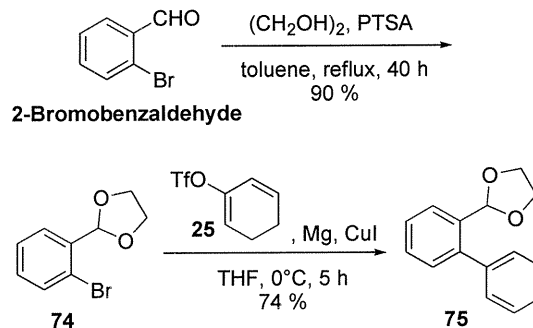
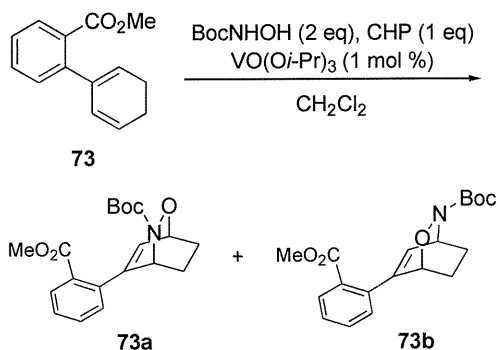


Scheme 46

3-5. ニトロソDiels-Alder反応検討②

3-5-1. ジエン**73**でのニトロソDiels-Alder反応

先に合成した2-アリールヘキサジエン**73**をジエン基質としてニトロソDiels-Alder反応を行なった (**Table 6**)。Entry 1は当研究室での標準的な条件で反応させたが、目的のN-O選択性の**73a**ではなく**73b**のN-O付加体が主生成物として得られた。次にEntry 2で低温条件にて選択性を見たが、反応が遅く収率は低下した。考察するに、まずニトロソの嵩高いNとジエンのアリール基とが立体反発を起こしたことが上げられる。置換基を有するアリール基を持つジエンでは、無置換のフェニル基を持つもの比べて官能基の反発により平面性が損なわれるためにニトロソの接近面に障害を為す可能性が高くなると考えられる。またフェニル基2位のエステル基によって電子が引かれ、アリール基の電子供与が弱められたことも予想できる。低温条件下でも反応性が変わらないことについて、ニトロソの反応性が非常に高いために選択性には影響を及ぼさなかったこと、つまりニトロソ生成速度は遅くなったものの発生したニトロソはすみやかに立体制御で反応が進んだのではないかと考察した。



Scheme 47

ジエン**75**を原料としてニトロソDiels-Alder反応検討を行なった (Table 7)。ここではジエンとして**75**を用い、その他のヒドロキサム酸、バナジウム触媒、溶媒について検討した。

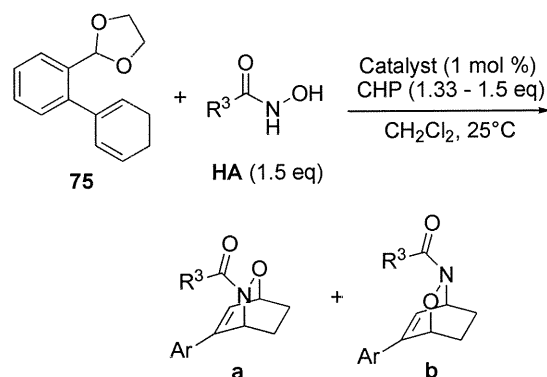
Table 6

Entry	Temp.	Time	Yield (%)	
			73a	73b
1	25°C	2 h	20	42
2	-20°C	20 h	12	44

3-5-2. ジエン**75**の合成とニトロソDiels-Alder反応

3-5-1の結果から**73**のフェニル基2位のエステル基の電子求引性による影響を考慮し、それよりも多少電子求引効果が低いと思われるアルデヒドエチレンアセタールを持つジエン基質を合成した (Scheme 47)。まず市販の2-ブロモベンズアルデヒドを酸触媒によりアセタール保護することでブロモフェニルジオキサラン**74**とした。続いて金属マグネシウムと**74**でGrignard試薬を調整し、銅触媒存在下でカップリング反応を行なった。ジエン**75**はシリカクロマトグラフィーで単離することができた。

Table 7



Entry	R ³	Catalyst	Time	Yield (%)	
				a	b
1 ^{a)}	<i>t</i> -BuO	VO(<i>O</i> - <i>i</i> -Pr) ₃	2 h	15	55
2 ^{a)}	<i>t</i> -BuO	VO(acac) ₂	2 h	22	58
3 ^{a, c)}	<i>t</i> -BuO	VO(acac) ₂	5 h	11	37
4	Ph	VO(acac) ₂	36 h	N. D.	
5 ^{b)}	EtO	VO(acac) ₂	5 h	26	33