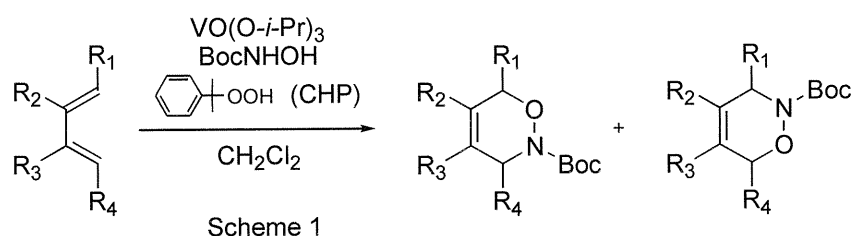


バナジウム触媒によるニトロソカルボニルの発生とジヒドロ-1,2-オキサジン合成

1. 緒言

含窒素複素環化合物は優れた生理活性を有するものが多く、医薬品開発において重要な役割を果たしている化合物である。ジエンとニトロソ化合物を用いたニトロソDiels-Alder反応は、直接的窒素官能基化反応として注目されており、近年活発に研究が行われている。中でもニトロソカルボニル化合物は反応性が高く魅力的な窒素化剤であるが、単離が困難なため、系中で発生させる必要がある。最近、後周期遷移金属錯体と過酸化水素あるいはROOHからなる触媒反応系を用いて、系中でヒドロキサム酸などを酸化し、ニトロソカルボニル化合物を効率良く発生させる試みがなされている¹⁾。しかし、これまでに報告され

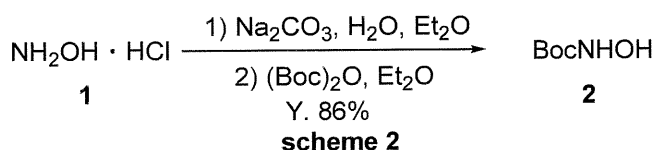
た例ではいずれも単純ジエンとの反応であり、ニトロソDiels-Alder反応が本来秘めている可能性²⁾が十分に検討されてこなかった。金属触媒により低環境負荷で選択的酸化反応の構築が期待できることから、この分野での更なる発展が望まれる。そこで、当研究室では配位子交換が早く、比較的安価な前周期遷移金属に着目した³⁾。その結果、バナジウム触媒がBocNHOHをニトロソカルボニルへと速やかに酸化し、ヒドロキシ基を持つジエンとの分子間ニトロソDiels-Alder反応が定量的に進行することを見出した。さらに、カルボキシル基などの官能基を持つジエンとの反応を検討し、中程度の収率ではあるが高い位置選択性で反応が進行することを見出した。これにより官能基化されたジヒドロ-1,2-オキサジンを単段階で得ることに成功したので報告する。



2. 結果と考察

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル (BocNHOH) は文献記載の方法に従い、(Boc)₂O

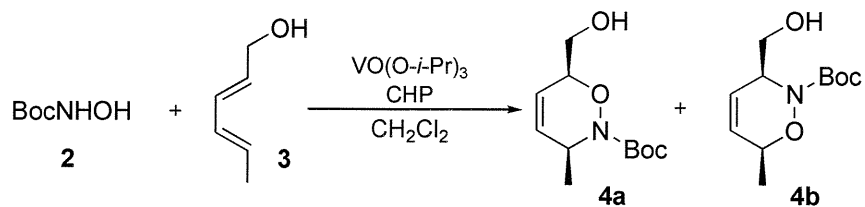
とヒドロキシルアミン塩酸塩 (1) から収率86%で合成した。



BocNHOH とヒドロキシ基をもつ *trans, trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オール(3) を用いてDiels-Alder反応の条件検討を行った(Table 1)。検討の結果、室温でBocNHOHとCHPを2等量用いることで最高収率99%、異性体比79 / 22で環化物を得た(Entry 6)。こ

で、反応条件として遷移金属触媒とヒドロペルオキシドを使用するため、副反応として基質であるアリルアルコールの二重結合がエポキシ化された副生成物ができてしまうことが考えられたが、副反応はみられなかった。

Table 1




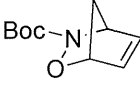

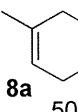
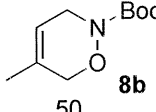
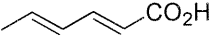
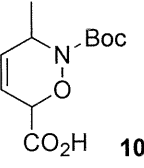
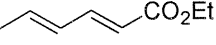
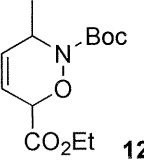
Entry	BocNHOH (eq)	CHP (eq)	Temp (°C)	Cat (mol%)	Time (h)	Yield (%)	4a / 4b
1	1	1	-20	1	4	66	79 / 21
2	1	1	-20	1	1	65	83 / 17
3	1.5	1.5	-20	1	1	94	79 / 21
4	1.5	1.5	rt	1	1	93	78 / 22
5	2	2	rt	1	1	99	79 / 21

次に、対称・非対称ジエンやカルボキシル基をもつ官能性ジエンとの反応を検討した(Table 2)。シクロペンタジエン(5)を用いたEntry 1では環化物6を収率62%、イソプレン(7)を用いたEntry 2では環化物8a、8bを異性体比50 / 50で収率46%、官能基をもつソルビ

ン酸(9)やソルビン酸エチル(11)を用いたEntries 3,4ではイソプレン同様に異性体が考えられるが、単一の環化物10、12をそれぞれ44%、70%で得た。これにより官能基化されたジヒドロ-1,2-オキサジンを単段階で得ることに成功した。

Table 2

$\text{BocNHOH } \mathbf{2} + \text{Diene} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 1 h}]{\text{Oxidant VO(Oi-Pr)}_3}$

Entry	Diene	Oxidant	Product(s)	Yield (%)
1	 5	CHP	 6	62
2	 7	TBHP	 8a $\mathbf{50}$:  8b $\mathbf{50}$	46
3	 9	CHP	 10	44
4	 11	TBHP	 12	70

1) (a) S. Iwasa, K. Tajima, S. Tsushima and H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5897. (b) K. R. Flower, H. Wan, A. Whiting and A. P. Lightfoot, *Chem. Commun.*, **2001**, 1812. 2) 例え、F. Li, B. Yang, M. J. Miller, J. Zajicek, B. C. Noll, U. Möllmann, H.-M. Dahse and P. A. Miller, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 2923. 3) 季刊「化学総説」No. 17, 学会出版センター, **1993**.

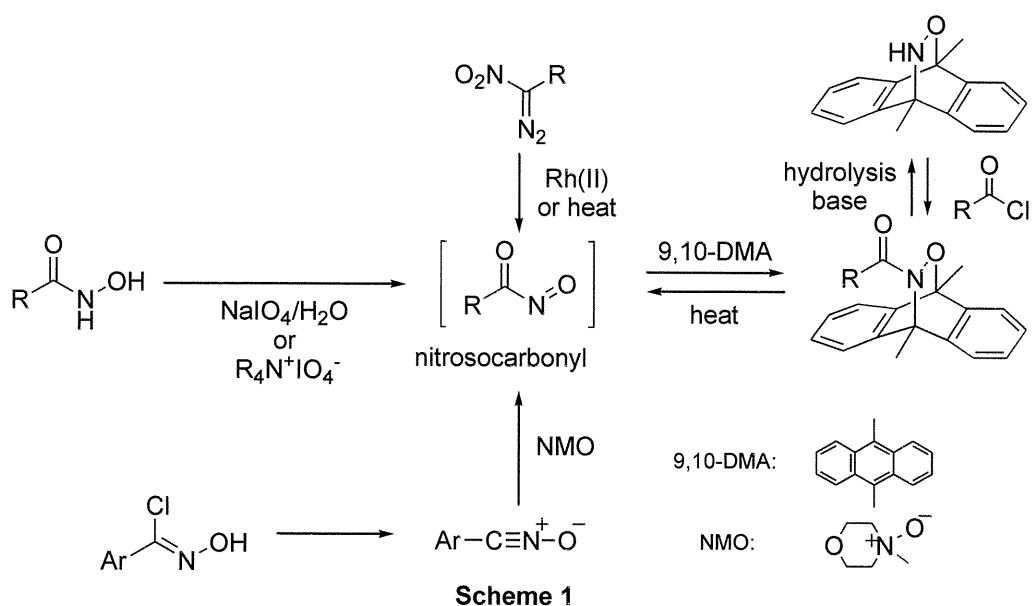
天然物合成への応用を目指したニトロソ Diels-Alder反応の開発研究

A. 研究目的

ニトロソカルボニル化合物はN-Oヘテロジエノフィルとして、共役1,3-ジエンと反応し、*N*-アシル-3,6-ジヒドロ-1,2-オキサジンを与える。これらの環化付加物は多くの含窒素天然化合物の全合成への高度に官能基化された出発物質を与える。

ニトロソカルボニル化合物は分光学的には存在が確認されているが単離精製できたという報告はないことから分かるように、非常に反応性が高く不安定な化合物である¹⁾。ニトロソカルボニル化合物は極性、非極性溶媒の両方で二量化や分解をすぐに引き起こしてしまうことが知られている¹⁾。そこで、ニトロソカルボニル化合物を活性な合成中間体と

して系中で発生させる方法が開発されてきた。例えば、ヒドロキサム酸に酸化剤として過ヨウ素酸塩を用いて発生させる方法²⁾、ニトリルオキシドに対して*N*-メチルモルホリンオキシド (NMO) を用いて発生させる方法³⁾、ロジウム触媒や熱によりニトロジアゾ化合物から分解し発生させる方法などが開発されてきた⁴⁾。酸化剤が共存しない系で反応を行いたいときは、ニトロソカルボニル化合物を9,10-ジメチルアントラセンのようなジエン体と一旦Diels-Alder付加体として保護することで単離精製して利用することも良く行なわれている⁵⁾。このDiels-Alder付加体を利用すると異なるアシル基を導入することができるという利点もある。ニトロソカルボニル化合物はDiels-Alder反応付加体の熱分解 (レトロ Diels-Alder反応) により系中でニトロソ化合物を発生させることができる (Scheme 1)⁵⁾。



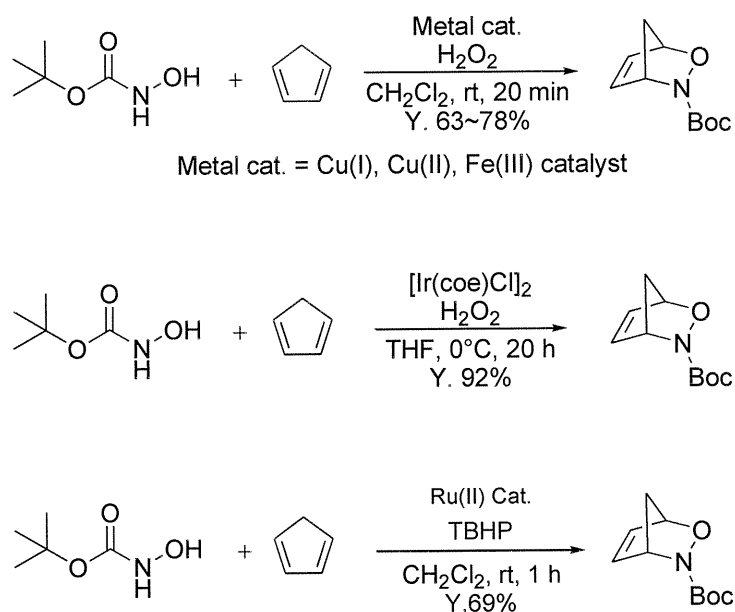
生体中に多く存在する含窒素有機化合物には、アミノ酸やアルカロイドなど様々な生理

活性を持つものが多く存在する。そのため有機化合物へ窒素官能基を導入する方法は重要

である。その一つであるニトロソDiels-Alder反応は窒素、酸素官能基の直接的導入によるヘテロ環形成の強力な合成法として用いられてきた。また、エネルギー枯渇問題を考慮した場合、なるべく短工程で目的物を得ることが重要となってくるが、この反応は一段階で官能基が導入できるのでその方面でも魅力的

な反応といえる。

近年イリジウム、ルテニウム、銅をはじめとする高周期遷移金属触媒とヒドロキサム酸を用いたニトロソカルボニル化合物の発生と続くDiels-Alder反応に関する報告がいくつかなされた (Scheme 2)^{6,7,8)}。



Scheme 2

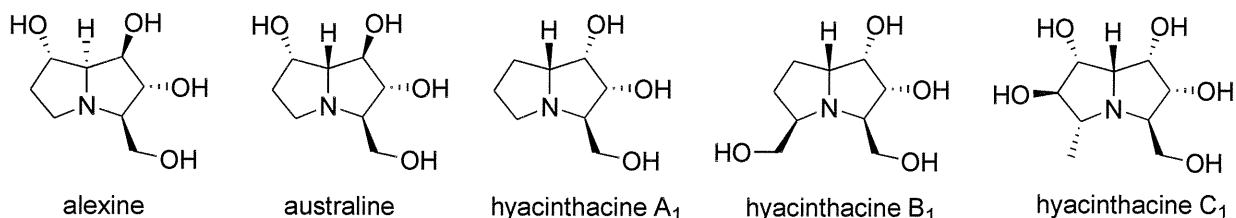
これらの反応は、金属触媒と過酸化水素やアルキルヒドロペルオキシドを組み合わせることによりヒドロキサム酸からニトロソ化合物を発生させることに成功している。そこへジエンを作用させDiels-Alder反応が進行するという反応機構である。この手法はこれまでに報告されたニトロソカルボニルの発生 (Scheme 1) と比べて、触媒反応であること、より環境に配慮した酸化剤を用いていること、反応がワンステップと簡便な操作で済むこと、といった利点がある。しかし、後周期遷移金属特有の酸化還元反応を起こしやすい特徴か

ら、系中でアミンなどの望まない生成物が多く生成してしまう点や、選択的反応の構築には多くの場合成功していないこと、また、用いているジエンは単純な構造を持つジエンのみであり様々な官能基を持つジエンを用いた反応は検討されておらず、これらの反応においても大きな課題が残されている。

構造的に複雑な含窒素複素環アルカロイドであるピロリジジンアルカロイドは、植物や微生物から単離され、様々なグリコシダーゼの働きを抑制する。このようなグリコシダーゼ阻害剤は、潜在的に抗ウイルス、抗糖尿病、

抗がん、抗腫瘍活性、昆虫摂食障害といった免疫調整特性があることが発見され、長年研究されている。例えば、alexineやaustralineのようなピロリジジナルカロイドは強いグリコシダーゼ阻害活性と同様に抗HIV活性を持つことがわかっている^{9,10,11)}。

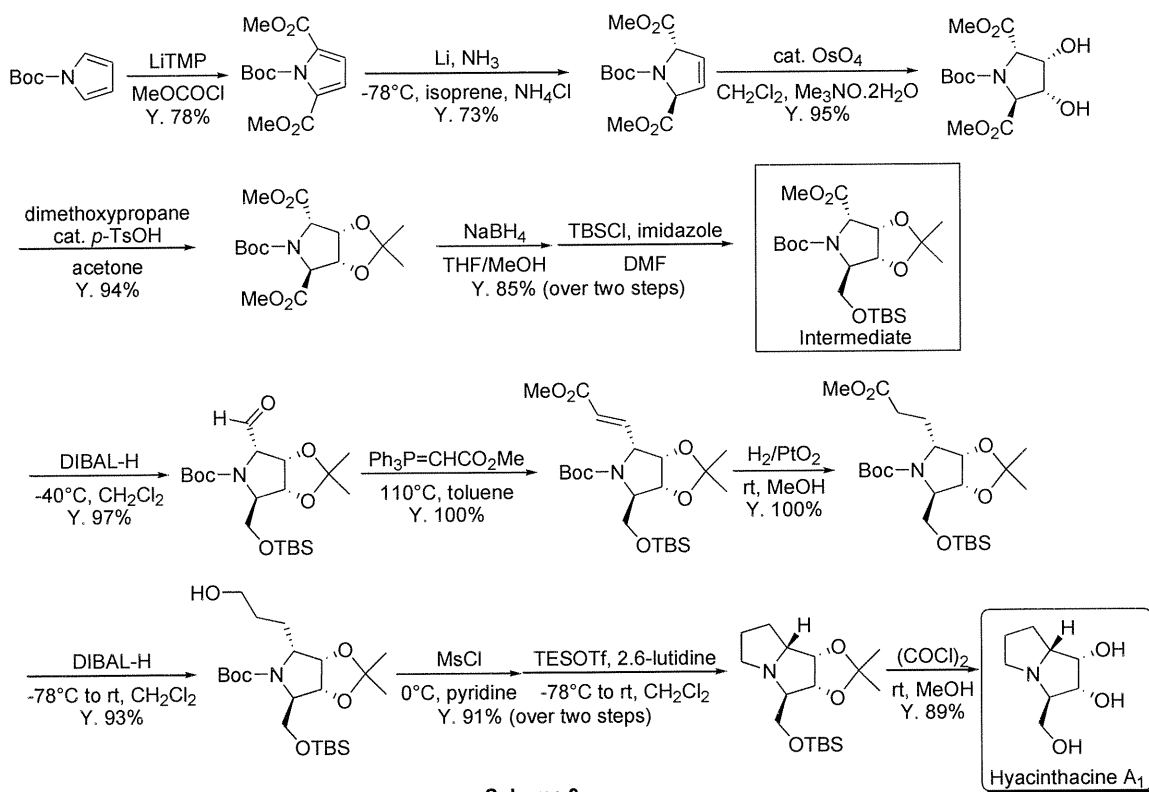
1999年、浅野らによってツリガネスイセンからピロリジジナルカロイドの一つであるHyacinthacineが単離された。この新しいタイプのピロリジジナルカロイドHyacinthacine類の生物活性や合成法への関心が高まり、近年活発に研究が行われている。



例えば、2008年にDonohoeらがピロリジジナルカロイドの柔軟性のある合成法を開発し、その中でHyacinthacine A₁の全合成を報告している(Scheme 3)¹²⁾。

Donohoeらは出発物質であるpyrroleをpyrrolidineに誘導した後、ジオール化、アセトニド化、立体障害の小さいエステルの選択的

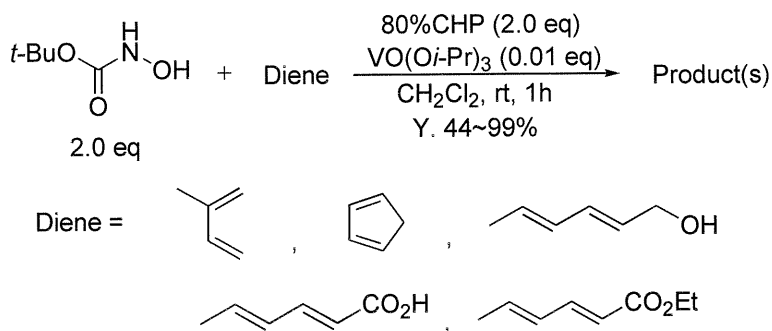
還元、シリル保護を経て中間体を得た。これをDIBAL還元した後にWittig反応で側鎖を伸長し、アルケンの水素化、エステルの還元、環化反応を経て二環式構造を得た。最後に保護基をはずしてHyacinthacine A₁を合成している。



Scheme 3

我々は、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、Diels-Alder反応が進行することを見出している (Scheme 4)。この反応では比較的安価な前周期遷移金属であるバナジウムを用いて、

少量の触媒量で反応を進行させている。そして、これまでニトロソカルボニル発生において検討されることの無かった前周期遷移金属触媒であるバナジウムを用いたDiels-Alder反応の進行を見出した。



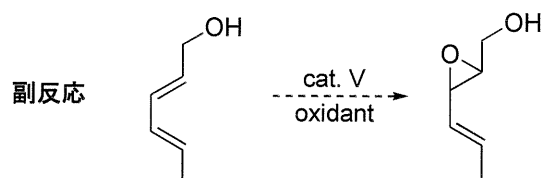
Scheme 4

このとき注目すべきこととして、反応条件として遷移金属触媒とヒドロペルオキシドを

用いていることで、ジエンのアリルアルコールの二重結合がエポキシ化された副生成物が

得られることも予想されたが (Scheme 5)、ニ
トロソDiels-Alder反応付加体が高収率で得

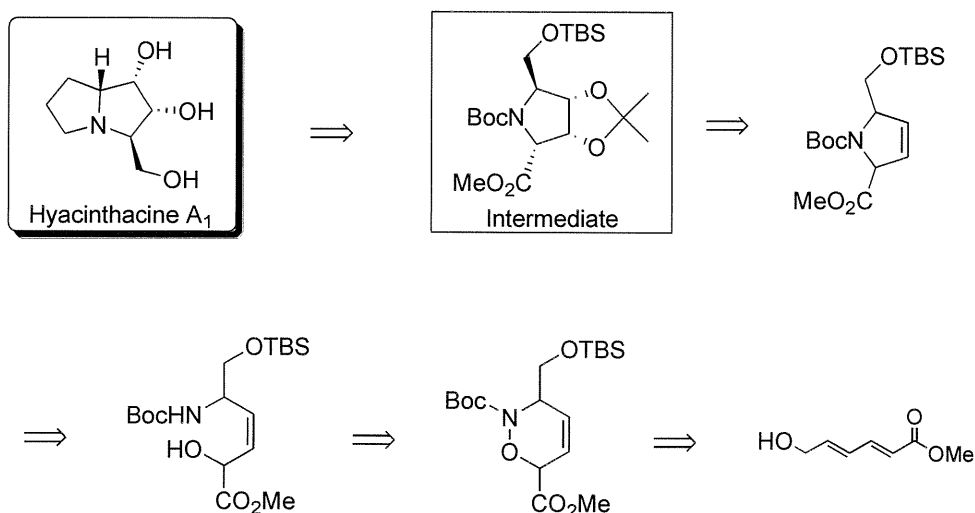
られてきた。



Scheme 5

本研究では以上のような背景を踏まえて、
金属触媒を用いたニトロソDiels-Alder反応
においてこれまで検討されることのなかった
官能性ジエンを用いた、より汎用性の高いニ
トロソDiels-Alder反応を開発することを目
的とした。さらに、本研究で開発したバナジ
ウムを用いたニトロソDiels-Alder反応を利用
して、含窒素複素環化合物である

Hyacinthacine_{A1}を合成する上での合成中間
体を合成することを目的とした。その方法と
して、(2*E*, 4*E*)-6-ヒドロキシ-2,4-ヘキサジエ
ン酸メチルとのニトロソDiels-Alder反応に
よって環化物を得て、N-O結合を開裂した後に
五員環にして二重結合をジオール化して中間
体を構築する方法を考案した (Scheme 6)。



Scheme 6

(参考文献)

1) W. Adam and O. Krebs, *Chem. Rev.*, **2003**,
103, 4131; S. Iwasa, A. Fakhruddin and H.
Nishiyama, *Mini-Reviews in Organic*

Chemistry, **2005**, *2*, 157.

2) P. Quadrelli, M. Mella and P. Caramella,
Tetrahedron Lett., **1999**, *40*, 797.

3) P. Quadrelli, M. Mella and P. Caramella,

- Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3233.
- 4) P. E. O' Bannon and W. P. Dailey, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5719.
- 5) H. E. Ensley and S. Mahadevan, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3255; G. W. Kirby, *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, *6*, 1.
- 6) M. F. A. Adamo and S. Bruschi, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 2666.
- 7) S. Iwasa, A. Fakhruddin, Y. Tsukamoto, M. Kameyama and H. Nishiyama, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6159.
- 8) K. R. Flower, A. P. Lightfoot, H. Wan and A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2058.
- 9) T. Sengoku, Y. Satoh, M. Oshima, M. Takahashi and H. Yoda, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8052.
- 10) T. Sengoku, Y. Satoh, M. Takahashi and H. Yoda, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 4937.
- 11) I. Delso, T. Tejiro, A. Goti and P. Merino, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1220.
- 12) T. J. Donohoe and R. E. Thomas, *The Chemical Record*, **2007**, *7*, 180.

B. 研究方法

本研究に使用した分析機器は以下の通りである。赤外吸収スペクトルは日本分光株式会社 FT/IR-4100 を用いて測定した。核磁気共鳴スペクトルは JEOL EX-270 (270 MHz)、JEOL AL-400 (400 MHz)、BRUKER DRX-300 (300 MHz)、BRUKER DRX-500 (500 MHz) を用いて測定した。精製用シリカゲルは富士シリシア化学社製シリカゲル BW-127ZH (粒系: 63-210 μm) を用

いた。

tert-butyl *N*-hydroxycarbamate (2)

ヒドロキシルアミン塩酸塩 8.00 g (115 mmol)、ジエチルエーテル 50 mL を 200 mL ナス型フラスコに入れた後、水 1.67 mL と炭酸ナトリウム 7.97 g (75 mmol) を加え 1 時間攪拌した。攪拌後 0 °C まで冷却し、そこにジエチルエーテル中に溶かした (Boc)₂O 17.6 mL (76.7 mmol) を 30 分かけてゆっくり滴下した。その後、室温で 3 時間攪拌した。ろ過をした後、エバポレーターで溶媒を除去しシクロヘキサンを 20 mL 加えさらにエバポレーターで溶媒を除去した。収量は 8.75 g (収率 86%) であった。

mp 53-54 °C (シクロヘキサン)

TLC R_f = 0.09 (ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1)

IR (KBr) 3358, 2981, 1681, 1521, 1465, 1288, 1254, 774, 520 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9H), 6.29 (s, 1H), 6.99 (s, 1H)

tert-butyl (3R*, 6R*)-6-hydroxymethyl-3-methyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (4a)¹⁾

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、VO(*i*-Pr)₃ 5 μL (0.021 mmol)、*trans, trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オール 0.246 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態 (冷蔵庫から取り出してすぐ) の 80% CHP 0.39 mL (2.12 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、加え終わったらそのまま 1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分

液ロートに移し、ジクロロメタン20 mLを使用して5回分液した。有機層を200 mL三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは70 g用い、展開溶媒は初めヘキサン/ジエチルエーテル = 3 : 1で行った。その後 1 : 2 へと変えて行った。収量は0.377g (収率78%)だった。

TLC $R_f = 0.26$ (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

IR (neat) 3421, 2979, 1700, 1369, 1173, 1119, 1065, cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (d, $J = 9\text{Hz}$, 3H, CH_3 -3), 1.50 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 2.05 (s, 1H, OH), 3.72 (d, $J = 5.1\text{ Hz}$, 2H, CH_2OH), 4.45 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.70 (d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H), 5.92 (ddd, $J = 10.8, 6, 2.4\text{ Hz}$, 1H) これらのデータは文献と一致した。

***tert*-butyl (3S*, 6S*)3-hydroxymethyl-6-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazine-2-carboxylate (4b)** ¹⁾

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、 $\text{VO}(\textit{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、*trans, trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オール 0.246 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、80%CHP 0.39 mL (4.14 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、1時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して5回分液した。有

機層を200 mL三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは70 g用い、展開溶媒は初めヘキサン/ジエチルエーテル = 3 : 1で行った。その後 1 : 2 へと変えて行った。収量は0.102 g (収率21%)だった。

TLC $R_f = 0.38$ (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

IR (neat) 3440, 2979, 1703, 1369, 1165, 1112, 1087 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3H, CH_3 -6), 1.50 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 2.05 (s, 1H, OH), 3.72-3.77 (m, 2H, CH_2OH), 4.49 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.77 (ddd, $J = 10.8, 6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.84 (d, $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H) これらのデータは文献と一致した。

Reaction of tert-butyl N-hydroxycarbamate with trans, trans-2,4-hexadien-1-ol (Table 1)

Entry 1

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.282 g (2.12 mmol)、ジクロロメタン 2.12 mL、 $\text{VO}(\textit{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、*trans, trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オール 0.246 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、80%CHP 0.39 mL (2.12 mmol) を加え、 -20°C で1時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、1時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して5回分液した。有機層を200 mL三角フラスコに取り、硫酸ナ

トリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは50 g用い、展開溶媒は初めヘキサン/ジエチルエーテル = 3 : 1で行った。その後 1 : 2 へと変えて行った。収量は0.316 g、収率65% (4a / 4b=83 / 17) だった。

Entry 2

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.282 g (2.12 mmol)、ジクロロメタン 2.12 mL、VO(*Oi*-Pr)₃ 5 μL (0.021 mmol)、*trans, trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オール 0.246 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、80%CHP 0.39 mL (2.12 mmol) を加え、-20°C で 4 時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは 50 g 用い、展開溶媒は初めヘキサン/ジエチルエーテル = 3 : 1 で行った。その後 1 : 2 へと変えて行った。収量は 0.325 g、収率 66% (4a / 4b=79 / 21) だった。

Entry 3

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.24 mmol)、ジクロロメタン 2.12 mL、VO(*Oi*-Pr)₃ 5 μL (0.021 mmol)、*trans, trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オール

0.246 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、80%CHP 0.78 mL (4.24 mmol) を加え、-20°C で 1 時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは 50 g 用い、展開溶媒は初めヘキサン/ジエチルエーテル = 3 : 1 で行った。その後 1 : 2 へと変えて行った。収量は 0.461 g、収率 95% (4a / 4b=77 / 23) だった。

tert-butyl 2-oxa-3-azabicyclo-

[2.2.1]hept-5-ene-3-carboxylate (6)²⁾

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.423 g (3.18 mmol)、ジクロロメタン 3.18 mL、VO(*Oi*-Pr)₃ 5 μL (0.021 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。-20°C に冷却し、シクロペンタジエン 0.175 mL (2.12 mmol) を加えた。ここで、冷えた状態 (冷蔵庫から取り出してすぐ) の 80%CHP 0.587 mL (3.18 mmol) を加え、-20°C で 1 時間攪拌した。攪拌後室温に戻し、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、加え終わったらそのまま 1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲ

ルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは70 g用い、展開溶媒は初めヘキサン／ジエチルエーテル = 3 : 1で行った。その後 1 : 2 へと変えて行った。収量は0.278 g (収率62%)だった。

TLC R_f = 0.33 (ヘキサン／ジエチルエーテル = 1 : 2)

IR (neat) 2978, 1739, 1701, 1165 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9H), 1.72 (d, $J=8.6$, 1H), 1.97-2.05 (m, 1H), 4.98 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 6.40-6.42 (m, 2H)

これらのデータは文献と一致した。

***tert*-butyl 2-oxa-3-azabicyclo-[2.2.2]-oct-5-ene-3-carboxylate (8)**²⁾

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル0.564 g (4.24 mmol)、ジクロロメタン4.24 mL、 $\text{VO}(\textit{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、シクロヘキサジエン0.202 mL (2.12 mmol)を20 mLナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態(冷蔵庫から取り出してすぐ)の80%CHP 0.39 mL (2.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。攪拌後室温に戻し、水2 mLを加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液0.5 mLをゆっくりと加えて、加え終わったらそのまま1時間攪拌を続けた。反応溶液を50 mL分液ロートに移し、ジクロロメタン20 mLを使用して5回分液した。有機層を200 mL三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは70 g用い、展開溶媒は初めヘキサン／酢酸エチル = 3 : 1で行った。その後 1 : 2 へと変えて行った。収量は0.358 g (収率80%)だった。

TLC R_f = 0.51 (ヘキサン／酢酸エチル = 3 : 1)

IR (neat) 2976, 2936, 1736, 1695, 1073 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.35 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 2.06-2.23 (m, 2H), 4.73-4.75 (m, 2H), 6.50-6.59 (m, 2H)

これらのデータは文献と一致した。

***tert*-butyl (3S*, 6R*)3,6-diphenyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazine-2-carboxylate (10)**

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル0.564 g (4.24 mmol)、ジクロロメタン4.24 mL、 $\text{VO}(\textit{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、*trans*, *trans*-1,4-ジフェニル-1,3-ブタジエン0.437 g (2.12 mmol)を20 mLナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態(冷蔵庫から取り出してすぐ)の80%CHP 0.39 mL (2.12 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。攪拌後室温に戻し、水2 mLを加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液0.5 mLをゆっくりと加えて、加え終わったらそのまま1時間攪拌を続けた。反応溶液を50 mL分液ロートに移し、ジクロロメタン20 mLを使用して5回分液した。有機層を200 mL三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは70 g用い、展開溶媒は初めヘキサン／酢酸エチル = 20 : 1で行った。その後 5 : 1 へと変えて行った。収量は0.549 g (収率77%)だった。

TLC R_f = 0.39 (ヘキサン／酢酸エチル = 5 : 1)

IR (neat) 2978, 1700, 1392, 1368, 1166,

1094, 699 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 5.56 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 6.09 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 6.16 (ddd, $J=10.8, 4.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.26–7.53 (m, 10H)

***tert*-butyl 1,8-dimethyl-15-oxa-16-azatetracyclo[6.6.2.0.^{2,7}0^{9,14}]hexadeca-2,4,6,9,11,13-hexane-16-carboxylate (12)** ³⁾

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.24 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、 $\text{VO}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、9,10-ジメチルアントラセン 0.221 g (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態 (冷蔵庫から取り出してすぐ) の 80%CHP 0.39 mL (2.12 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後室温に戻し、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、加え終わったらそのまま 1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは 70 g 用い、展開溶媒は初めヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1 で行った。その後 1 : 1 へと変えて行った。収量は 0.290 g (収率 40%) だった。

mp 106–109°C

TLC $R_f = 0.33$ (ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1)

IR (KBr) 2981, 1707, 1460, 1288, 1159, 748 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 9H),

2.23 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 7.23–7.46 (m, 8H)

これらのデータは文献と一致した。

***tert*-butyl 4-methyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (14a)** ¹⁾

Isolated as a mixture with 14b

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、 $\text{VO}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、イソブレン 0.216 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態 (冷蔵庫から取り出してすぐ) の 80%TBHP 0.424 mL (2.12 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、加え終わったらそのまま 1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは 50 g 用い、展開溶媒はヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1 で行った。収量は 0.200 g (収率 46%) だった。

TLC $R_f = 0.66$ (ヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1)

IR (neat) 2978, 2933, 1705, 1392, 1368, 1243, 1166, 1102 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H, 3 \times CH₃), 1.74 (s, 3H, CH₃-4), 3.94 (m, 2H, H-3), 4.37 (m, 2H, H-6), 5.53 (m, 1H, H-5)

これらのデータは文献と一致した。

***tert*-butyl 5-methyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (14b)** ¹⁾

Isolated as a mixture with **14a**

TLC $R_f = 0.66$ (ヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1)

IR (neat) 2978, 2933, 1705, 1392, 1368, 1243, 1166, 1102 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.67 (s, 3H, CH_3 -4), 4.03 (m, 2H, H-3), 4.26 (m, 2H, H-6), 5.53 (m, 1H, H-5)

これらのデータは文献と一致した。

***tert*-butyl 4-(4-methylpent-3-enyl)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazine-2-carboxylate (16a)**

Isolated as a mixture with **16b**

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、 $\text{VO}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、 β -ミルセン 0.52 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態 (冷蔵庫から取り出してすぐ) の 80% CHP 0.39 mL (2.12 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、加え終わったらそのまま 1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは 50 g 用い、展開溶媒はヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1 で行った。その後 2 : 1 へと変えて行った。収量は 0.113 g (収率 20%) だった。TLC $R_f = 0.64$ (ヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1)

IR (neat) 2976, 2929, 1703, 1366, 1162, 1092 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.60 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 4H), 4.01 (d, $J = 24.9$ Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.52 (m, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 17.7, 25.6, 25.9, 28.3, 32.7, 33.9, 44.9, 47.6, 68.0, 70.4, 81.4, 116.0, 117.6, 123.3, 132.3, 134.2, 135.5, 155.0

***tert*-butyl 5-(4-methylpent-3-enyl)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazine-2-carboxylate (16b)**

Isolated as a mixture with **16a**

TLC $R_f = 0.64$ (ヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1)

IR (neat) 2976, 2929, 1703, 1366, 1162, 1092 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H, $3 \times \text{CH}_3$), 1.60 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.98-2.12 (m, 4H), 4.05 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 24.9$ Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 5.52 (m, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 17.7, 25.6, 25.9, 28.3, 32.7, 33.9, 44.9, 47.6, 68.0, 70.4, 81.4, 116.0, 117.6, 123.3, 132.3, 134.2, 135.5, 155.0

(2*E*, 4*E*)-methyl 6-triisopropylsilyloxy-2,4-hexadienoate (20)

エステル **19** 1.00 g (6.40 mmol) をジクロロメタン 7.00 mL に溶かし、0°C で攪拌しながら トリエチルアミン 1.38 mL (9.6 mmol) を加え、0°C で 1 時間攪拌した。その後、TIPSOTf 2.62 mL (9.6 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、

酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1)により精製した。収量は0.171 g (収率89%)だった。

TLC $R_f = 0.74$ (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

IR (neat) 2944, 2866, 1720, 1650, 1226, 1127, 997 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (s, 3H), 1.08 (s, 18H), 3.75 (s, 3H), 4.39 (m, 2H), 5.88 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 6.19 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 6.47 (t, $J = 13.2$ Hz, 1H), 7.314 (dd, $J = 15.6, 11.1$ Hz, 1H)

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.0, 17.7, 18.0, 51.5, 63.1, 120.1, 126.5, 142.3, 144.4, 167.6

***tert*-butyl 6-carboxyl-3-methyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (25)**

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、 $\text{VO}(\textit{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、ソルビン酸 0.246 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態(冷蔵庫から取り出してすぐ)の 80% CHP 0.39 mL (2.12 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えて、加え終わったらそのまま 1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥

後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは 70 g 用い、展開溶媒は初めヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1 で行った。その後 1 : 1 に変えて行った。収量は 0.212 g (収率 42%) だった。

TLC $R_f = 0.68$ (メタノール)

IR (KBr) 2977, 1748, 1686, 1370, 1156, 1121 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.51 (s, 9H), 4.43 (br s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.93-6.03 (m, 2H)

***tert*-butyl 6-ethoxycarbonyl-3-methyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (27)**

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、 $\text{VO}(\textit{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、ソルビン酸エチル 0.32 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態(冷蔵庫から取り出してすぐ)の 80% TBHP 0.424 mL (2.12 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えてそのまま 1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは 70 g 用い、展開溶媒はヘキサン/酢酸エチル = 6 : 1 で行った。収量は 0.401 g (収率 70%) だった。
TLC $R_f = 0.63$ (ヘキサン/酢酸エチル = 6 :

1)
IR (neat) 2980, 1738, 1369, 1312, 1196,
1169, 1076, 1032, 716 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (t, $J = 7.1$
Hz, 3H), 1.36 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.50 (s,
9H), 4.27 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.46-4.48 (m,
1H), 5.14-5.16 (m, 1H), 5.90 (d, $J = 10.4$
Hz, 1H), 5.98 (ddd, $J = 10.2, 4.3, 2.5$ Hz,
1H)

***tert*-butyl 6-methyloxycarbonyl-3-
hydroxymethyl-3,6-dihydro-2*H*-1,2-oxazin
e-2-carboxylate (28)**

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564
g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、
 $\text{VO}(\textit{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、エステル 19
0.331 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコ
に加えた。ここで、冷えた状態 (冷蔵庫から取
り出してすぐ) の 80% CHP 0.39 mL (2.12 mmol)
を加え、室温で 24 時間攪拌した。攪拌後、水 2
mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5
mL をゆっくりと加えてそのまま 1 時間攪拌を
続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、
ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。
有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナ
トリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を
用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。
その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ
ーにかけた。シリカゲルは 70 g 用い、展開溶
媒はヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1 で行った。
収量は 0.355 g (収率 62%) だった。

TLC $R_f = 0.24$ (ヘキサン/酢酸エチル = 1 :
1)

IR (neat) 3446, 2979, 1707, 1475, 1251,
1157, 1071, 1024 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.50 (s, 9H),
3.73-3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.51-4.55
(m, 1H), 5.52 (s, 1H), 6.00 (ddd, $J = 10.2,$
3.9, 2.1 Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H)
***tert*-butyl 6-methyloxycarbonyl-3-
((triisopropylsilyloxy)methyl)-3,6-dihy
dro-2*H*-1,2-oxazine-2-carboxylate (29)**

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564
g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、
 $\text{VO}(\textit{O}i\text{-Pr})_3$ 5 μL (0.021 mmol)、エステル 20
0.633 mL (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコ
に加えた。ここで、冷えた状態 (冷蔵庫から取
り出してすぐ) の 80% TBHP 0.424 mL (2.12
mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、
水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液
0.5 mL をゆっくりと加えてそのまま 1 時間攪
拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移
し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液
した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、
硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付き
ろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにか
けた。その後、シリカゲルカラムクロマトグ
ラフィーにかけた。シリカゲルは 70 g 用い、
展開溶媒はヘキサン/酢酸エチル = 10 : 1
で行った。収量は 0.184 g (収率 20%) だった。
TLC $R_f = 0.77$ (ヘキサン/酢酸エチル = 1 :
1)

IR (neat) 2943, 2867, 1740, 1720, 1367,
1109, 881, 680 cm^{-1}

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.06 (s, 18H),
1.49 (s, 9H), 1.58 (s, 3H), 3.79-4.00 (m,
2H), 3.80 (s, 3H), 4.48-4.49 (m, 1H),
5.16-5.19 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 10.2$ Hz,
1H), 6.16 (ddd, $J = 10.2, 4.2, 2.7$ Hz, 1H)

***tert*-butyl 6-methoxy(methyl) carbamoyl-3-methyl-3, 6-dihydro-2*H*-1, 2-oxazine-2-carboxylate (30)**

N-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル 0.564 g (4.14 mmol)、ジクロロメタン 4.24 mL、VO(*O**i*-Pr)₃ 5 μL (0.021 mmol)、アミド **22** 0.329 g (2.12 mmol) を 20 mL ナス型フラスコに加えた。ここで、冷えた状態(冷蔵庫から取り出してすぐ)の 80% TBHP 0.424 mL (2.12 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。攪拌後、水 2 mL を加え、亜硫酸ナトリウム飽和水溶液 0.5 mL をゆっくりと加えてそのまま 1 時間攪拌を続けた。反応溶液を 50 mL 分液ロートに移し、ジクロロメタン 20 mL を使用して 5 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは 70 g 用い、展開溶媒はヘキサン/エーテル = 3 : 1 で行った。その後 1 : 2 に変えて行った。収量は 0.479 g (収率 79%) だった。

TLC $R_f = 0.25$ (ヘキサン/エーテル = 1 : 2)

IR (neat) 3592, 2979, 2934, 1681, 1369, 1171, 992, 713 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 13H), 1.51 (s, 9H), 3.24 (br s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.46 (m, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.99 (ddd, $J = 10.5, 5.1, 2.4$ Hz, 1H)

6-methyloxycarbonyl-3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3, 6-dihydro-2*H*-1, 2-oxazine (32)

オキサジン **28** 0.200 g (0.735 mmol) をジク

ロロメタン 0.8 mL に溶かし、0°C で攪拌しながら トリエチルアミン 0.158 mL (1.1 mmol) を加え、0°C で 1 時間攪拌した。その後、TBSOTf 0.3 mL (1.1 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮した。粗生成物はシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル = 3 : 1)により精製した。収量は 0.118 g (収率 56%) だった。

TLC $R_f = 0.53$ (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

IR (neat) 2953, 2929, 2857, 1747, 1436, 1114, 1075, 835, 776 cm^{-1}

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 3.68 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.77 (m, 1H), 5.97 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.08 (ddd, $J = 10.5, 3.6, 1.8$ Hz, 1H)

***tert*-butyl 6-methyloxycarbonyl-3-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3, 6-dihydro-2*H*-1, 2-oxazine-2-carboxylate (33)**

オキサジン **28** 0.422 g (1.55 mmol)、イミダゾール 0.215 g (3.09 mmol) を DMF 3.1 mL に 0°C で溶かして攪拌した。TBSCl 0.475 g (3.09 mmol) を加えた後に室温で 2 時間攪拌した。攪拌後、メタノール 1 mL を加えてそのまま 1 時間攪拌を続けた。その後、水を 25 mL 加えて希釈をし、エーテル 20 mL を使用して 3 回分液した。有機層を 200 mL 三角フラスコに取り、硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥後ひだ付きろ紙を用いてろ過をし、エバポレーターにかけた。その後、シリカゲルカラムク

ロマトグラフィーにかけた。シリカゲルは70 g用い、展開溶媒はヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1で行った。収量は0.549 g (収率91%)だった。

TLC $R_f = 0.66$ (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1)

IR (neat) 2954, 2930, 2857, 1709, 1252, 1105, 834, 777 cm^{-1}

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 3.70–3.91 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.46 (m, 1H), 5.16–5.19 (m, 1H), 6.02 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.11 (ddd, $J = 10.5, 4.2, 2.7$ Hz, 1H)

(参考文献)

- 1) G. Calvet, N. Blanchard and C. Kouklovsky, *Synthesis*, **2005**, 3346.
- 2) K. R. Flower, A. P. Lightfoot, H. Wan and A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*,

2002, 2058.

- 3) N. E. Jenkins, R. W. Ware, Jr., R. N. Atkinson and S. B. King, *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 947.

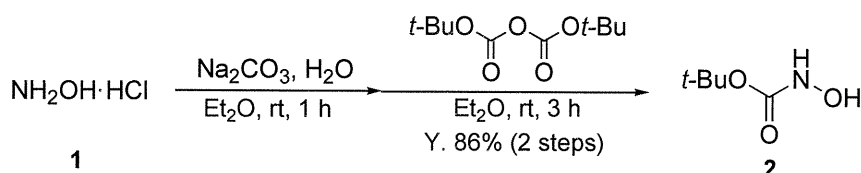
(倫理面への配慮)

特に関連する項目なし。

C. 研究結果

(1) *N*-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチルの合成

まず原料となる *N*-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル **2** の合成を行なった。ヒドロキシルアミン塩酸塩 **1** をジエチルエーテルに溶解させ炭酸ナトリウムを作用させた。さらに $(\text{Boc})_2\text{O}$ を作用させることによって *N*-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチル **2** を得た (Scheme 1)¹⁾。



Scheme 1

文献に記載されている通り反応を行ったところ、収率良く、空气中で安定な結晶性化合物 **2** を得ることができた。

続いて反応時間と当量の検討を行った。

実際に目的の反応を行った (Table 1)。

まず、Entry 1では過去に当研究室で見出した分子内ニトロソエン反応の条件を参考にして反応を行った。ニトロソカルボニル化合物の原料である **2** をジクロロメタン溶媒中へ

加えたのちに、 $\text{VO}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ を加え、さらに *trans, trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オール **3** を加え、最後に80%クメンヒドロペルオキシド (CHP) を加えた。TLCで反応を追跡し、1時間経過したところで亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を加えて反応を止めた。その後分液、カラムを行い、原料以外のスポットの化合物を回収し $^1\text{H NMR}$ を測定し、目的とするジヒドロオキサジン **4a**、**4b** が単離されていることを

確認した。¹H NMRの積分比から、**4a**と**4b**の異性体比は83 : 17であることが分かった。

次にEntry 2 では反応時間を4時間に増やした検討を行ったが収率、異性体比に大きな

変化は見られなかった。ここでEntry 3ではカルバミン酸エステル**2**とCHPの当量を増やすことで、収率が95%まで向上した。

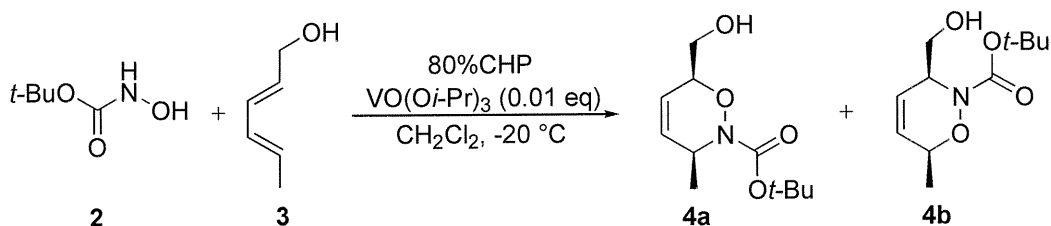


Table 1

Entry	2 & CHP (eq)	Time (h)	Yield (%)	4a/4b
1	1.0	1	65	83/17
2	1.0	4	66	79/21
3	2.0	1	95	77/23

この結果からニトロソDiels-Alder反応の進行が確認できた。ここで、収率の向上を目指し、さらなる当量の検討と反応温度の検討を行った。

(2) 反応温度と当量の検討

これまでの検討では副反応(酸化反応)の進行を避けるため低温で検討していたが、Entry 2において反応温度を室温にまで上げた検討を行ったところ、驚いたことに収率が99%に向上した(Table 2)。副反応として予想される酸化反応が全く進行していないことを確認するため、反応進行に伴う¹H NMR実

験を行い(参照1-3)、この結果からも酸化反応が進行していないことを確認できた。

Entry 3ではカルバミン酸エステル**2**の当量を下げた検討を、Entry 4ではCHPの当量を下げた検討を行ったところ、CHPの当量が1当量でもEntry 2と同様に収率99%で反応が進行することがわかった。

Table 2の検討により、定量的に反応を進行させるためには室温で2当量のカルバミン酸エステル**2**を用いる必要があることがわかったが、温度や当量の変化では位置選択性に影響を与えないことがわかった。

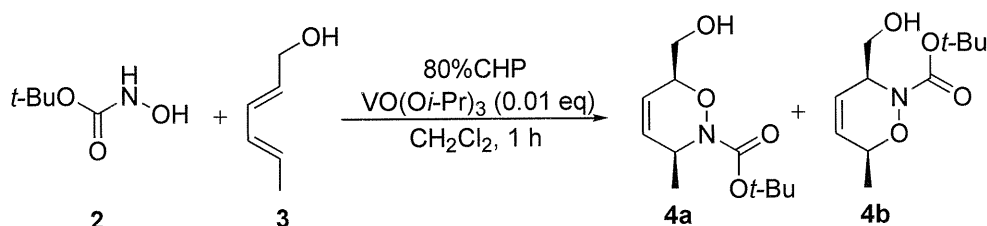


Table 2

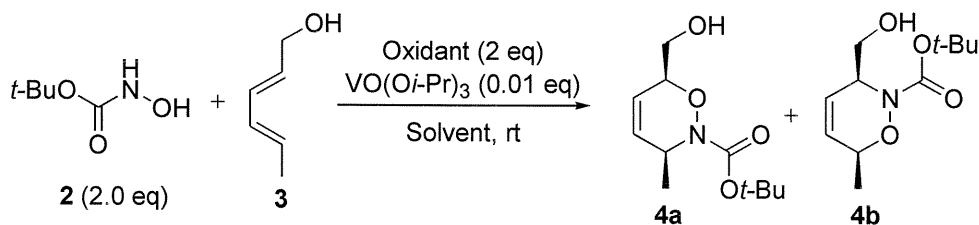
Entry	2 (eq)	CHP (eq)	Temp (°C)	Yield (%)	4a/4b
1	2.0	2.0	-20	95	77/23
2	2.0	2.0	rt	99	79/21
3	1.0	2.0	rt	80	78/22
4	2.0	1.0	rt	99	77/23

Entry 4は本反応における最適条件であり、収率99% (異性体比77 : 33) という結果は過去にCalvetらが報告した過ヨウ素酸を用いた系¹⁰⁾ (収率80% (異性体比67 : 33)) に比べて収率・異性体比が共に向上している。このことからバナジウム触媒による反応の促進と、バナジウムとジエンが錯体を形成することにより位置選択性が向上した可能性が考えられる。

(3) 酸化剤と溶媒の検討

続いて、反応の適用範囲を広げるため酸化剤・溶媒の検討を行った (Table 3)。まず、

Entry 2では酸化剤にTBHPを用いた検討を行ったところ、位置選択性にほとんど変化が見られなかったが、収率91%とCHPを用いたときに比べて若干の収率低下が見られた。次にEntry 3では溶媒に極性の低いトルエンを用いて、よりバナジウムがジエンのアルコール部位に配位し異性体比の向上するのではないかと考えたが、異性体比は変化せず収率99%で環化物を得た。またEntry 4では工業的に利用されているエーテル系溶媒シクロペンチルメチルエーテル (CPME) を溶媒として用いた反応を行い、80%と良好な収率で環化物を得た。

**Table 3**

Entry	Solvent	Oxidant	Time (h)	Yield (%)	4a/4b
1	CH ₂ Cl ₂	CHP	1	99	79:21
2	CH ₂ Cl ₂	TBHP	1	91	77:23
3	toluene	CHP	0.5	99	79:21
4	CPME	CHP	2	80	79:21

