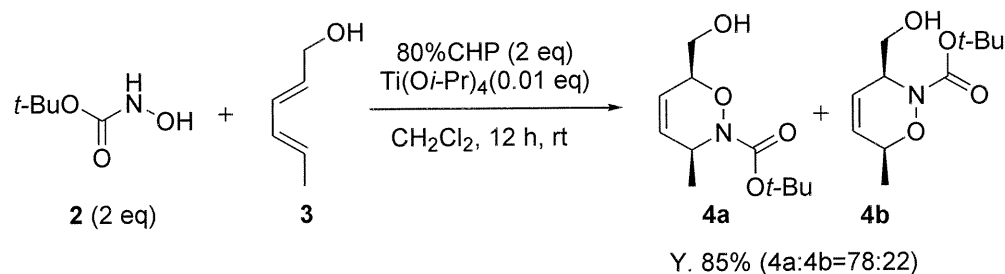


(4) チタン触媒を用いたニトロソ Diels-Alder反応の検討

バナジウムと同様の前周期遷移金属であるチタンを触媒として、ジヒドロオキサジン生成物の位置異性体比がどのように変化するか検討を行った (Scheme 2)。



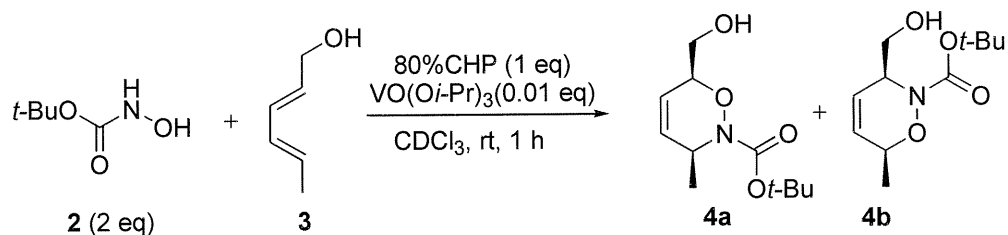
Scheme 2

(5)  $^1\text{H}$  NMRによる反応追跡

定量的に反応が進んだバナジウムの系 (Table 2, Entry 4) において、溶媒を  $\text{CDCl}_3$

その結果、異性体比は変化せず反応時間がバナジウムを用いたときの1時間から12時間へと、触媒活性が低下した。Sharplessエポキシ化の研究から、チタン触媒の場合はモレキユラーシーブスによる触媒活性の向上が期待される。

に変えてNMRチューブ内で反応を行い、1時間後にNMR測定をすることで系中での原料、環化物等の様子を観察した (Scheme 3)。



Scheme 3

まず、Figure 1が原料である2, 4-ヘキサ

ジエン-1-オール3のNMRチャートである。

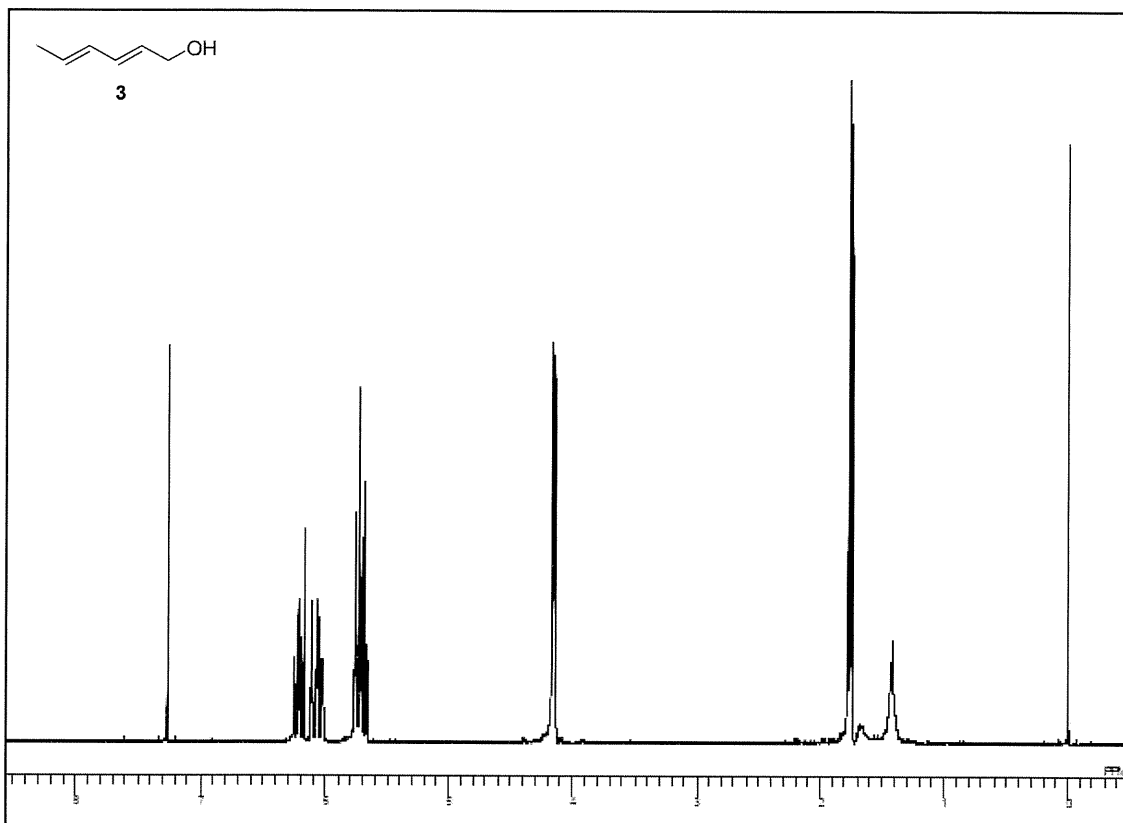


Figure 1

続いてScheme 3において、ジエン3を用い  
ずにエポキシ化反応のみが進行する条件で反

応を行い、1時間後にNMR測定をすることで系  
中での様子を観察したものがFigure 2である。

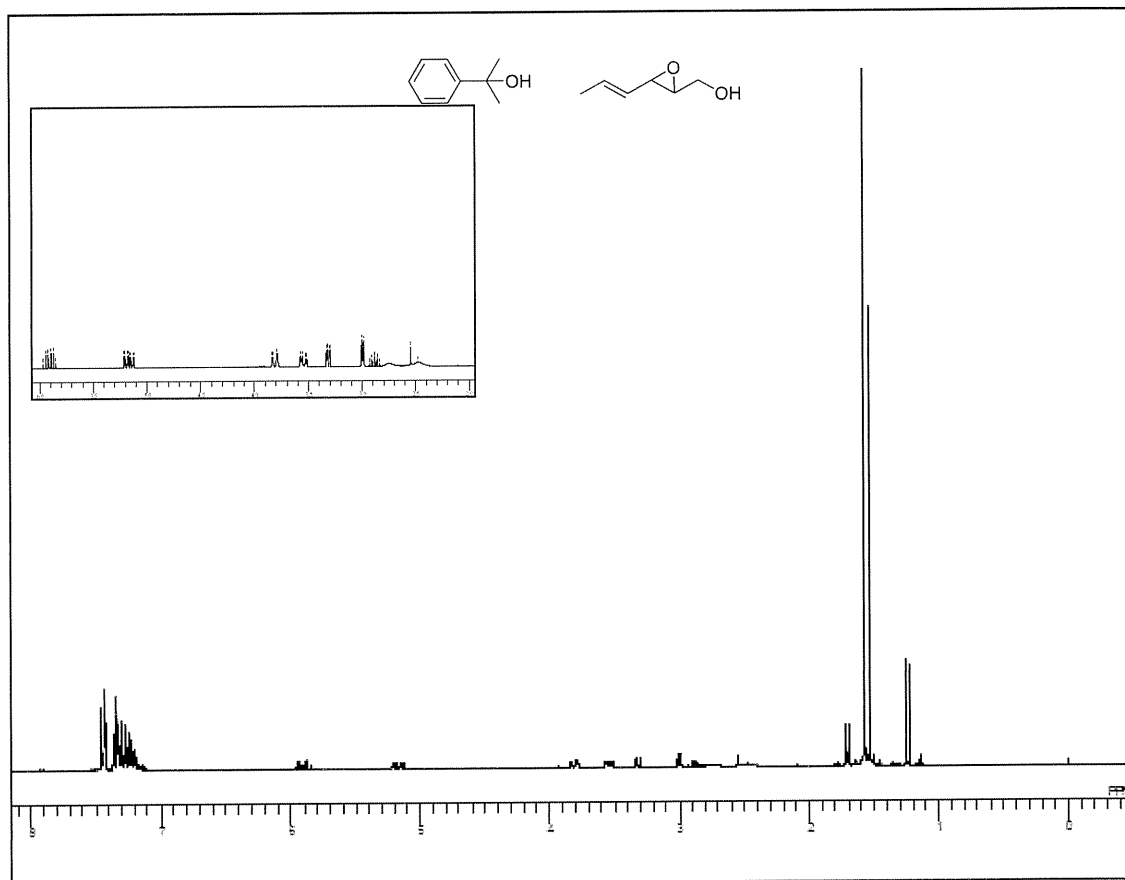
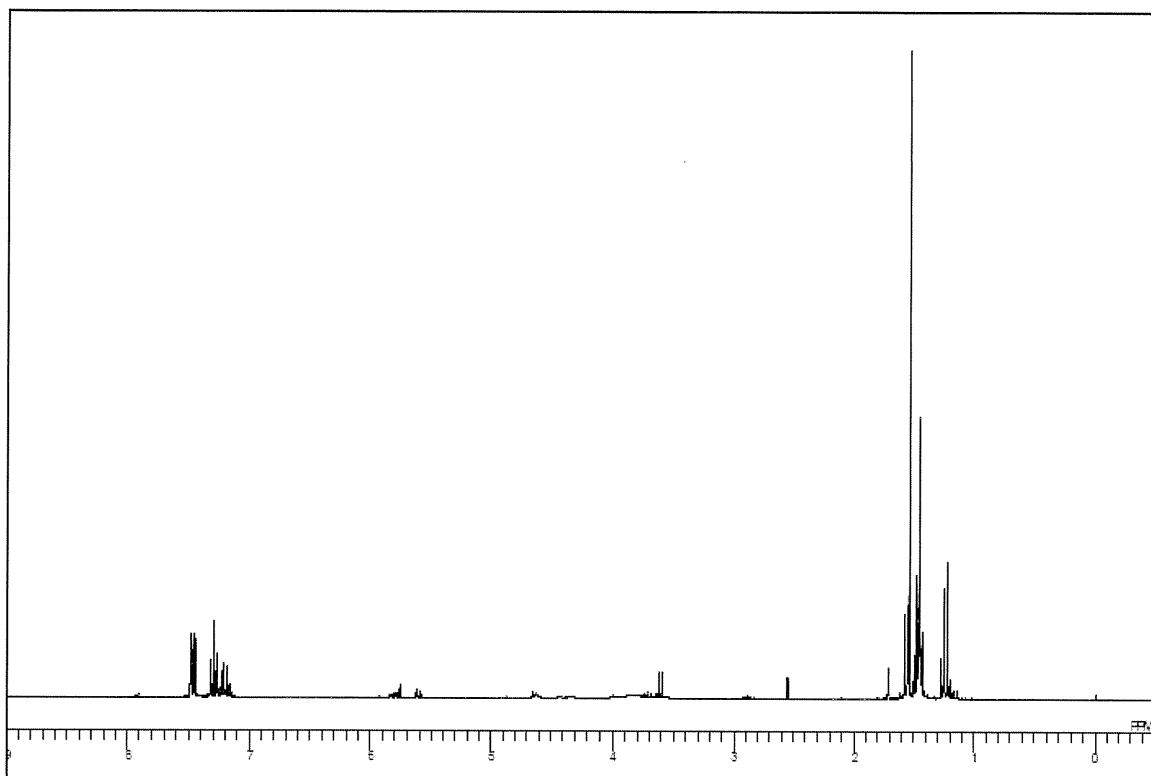


Figure 2



↓  
1時間反応後

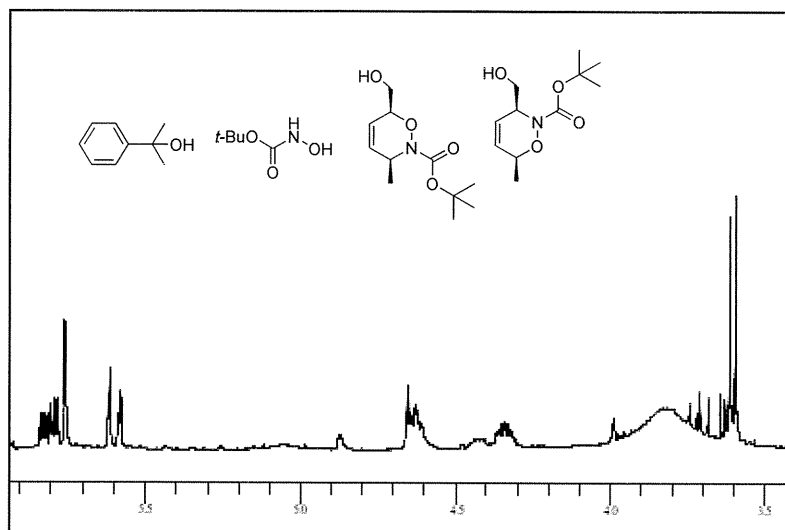


Figure 3

そしてScheme 3の実験を行い、1時間反応させた後のNMRチャートがFigure 3である。ジエノール3のメチレンプロトンのシグナルが消失していることから原料であるジエノール3が全て反応に用いられたことがわかる。また、ジエノール3がエポキシ化されたシグナルは見られず、このことから反応が定量的に進行していることが確認できた。NMRチャートから読み取れる化合物は、BocNHOH 2とCHP由来のアルコールと環化物4aと4bである。

(6) 対称ジエンを用いたニトロソ Diels-Alder反応の検討


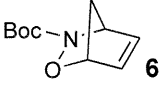

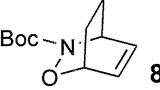
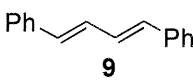
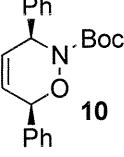
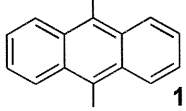
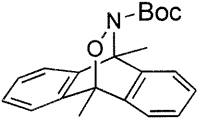
Table 5, Entry 1では対称ジエンであるシ

クロペンタジエン5を用いて反応を行ったところ、収率62%で目的物6を得ることができた。このとき、反応条件としてシクロペンタジエンを過剰に使い、低温下で反応を行っている。Entry 2, 3においては、シクロヘキサジエン7、ジフェニルブタジエン9、用いた検討を行い、80%、77%と良好な収率で環化物を得ることができた。Entry 4では9,10-ジメチルアントラセン11を用いて40%と中程度の収率で環化物を得ることができた。これはオキサジン12が比較的温和な温度でレトロ Diels-Alder反応を起こすため、環化物が分解していることが収率の低下に繋がっていると考えられる。

$$t\text{-BuO}-\overset{\text{H}}{\text{N}}-\text{OH} + \text{Diene} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{rt, 1 h}]{\text{Oxidant (1 eq)} \text{VO(O}i\text{-Pr)}_3 \text{ (0.01 eq)}} \text{Product}$$

2 (2 eq)

**Table 5**

Entry	Diene	Oxidant	Product	Yield (%)
1	 5	CHP	 6	62 <sup>a</sup>
2	 7	CHP	 8	80
3	 9	CHP	 10	77
4	 11	TBHP	 12	40

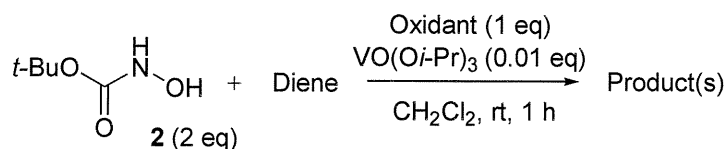
a) stirred at -20°C

(7) 非対称ジエンを用いたニトロソ Diels-Alder反応の検討

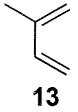
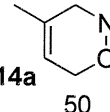
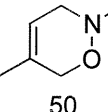
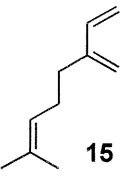
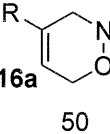
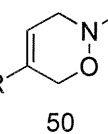
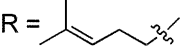
続いて、非対称ジエンでの検討を行った。イソプレン13を用いたEntry 1では収率

46%、**14a**と**14b**の異性体比1 : 1で目的物を得た。また、 $\beta$ -ミルセン**15**を用いたEntry 2では収率20%、**16a**と**16b**の異性体比1 : 1で目的

物を得た。これは原料である $\beta$ -ミルセンは室温で重合するため、それが系中で悪い影響を与えて収率が低下したことが考えられる。



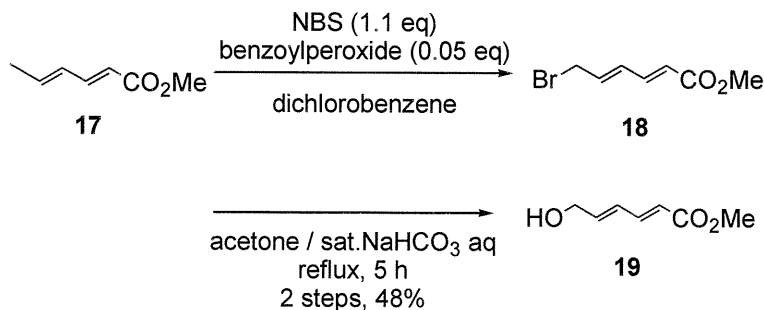
**Table 6**

Entry	Diene	Oxidant	Product(s)	Yield (%)
1		TBHP	 <b>14a</b> 50 :  <b>14b</b> 50	46
2		CHP	 <b>16a</b> 50 :  <b>16b</b> 50  R = 	20

(8) (2*E*, 4*E*)-6-ヒドロキシ-2,4-ヘキサジエン酸メチル、(2*E*, 4*E*)-6-トリイソプロピルシリルオキシ-2,4-ヘキサジエン酸メチルの合成

まず原料となる (2*E*, 4*E*)-6-ヒドロキシ-2,4-ヘキサジエン酸メチル**19**の合成を行な

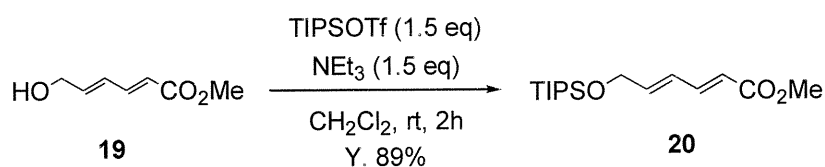
った。ソルビン酸メチル**17**をジクロロベンゼンに溶解させN-ブロモスクシンイミドと過酸化ベンゾイルを作用させることによってブロモ化した後に、加水分解を行い (2*E*, 4*E*)-6-ヒドロキシ-2,4-ヘキサジエン酸メチル**19**を得た (Scheme 4)<sup>2)</sup>。



**Scheme 4**

また、得られた**19**をトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル(TIPSOTf)とトリエチルアミンを用いてシリル保護をして、ニトロソDiels-Alder反応の原料となる

(*2E, 4E*)-6-トリイソプロピルシリルオキシ-2,4-ヘキサジエン酸メチル**20**を得た(Scheme 5)。

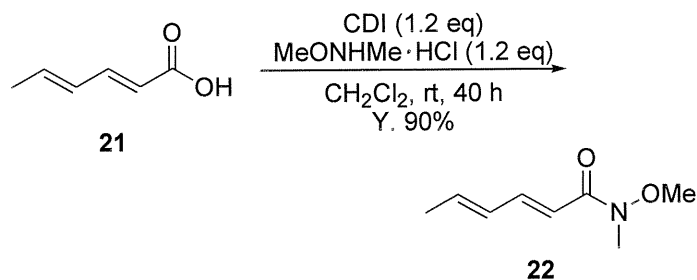


Scheme 5

(9) (*2E, 4E*)-*N*-メトキシ-*N*-メチル-2,4-ヘキサジエンアミドの合成

塩化メチレン溶媒中にソルビン酸**21**を溶かし1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)をゆっくりと滴下した後に*N, O*-ジメチルヒド

ロキシリアミン塩酸塩を加えて40時間攪拌し、原料となる(*2E, 4E*)-*N*-メトキシ-*N*-メチル-2,4-ヘキサジエンアミド**22**を得た(Scheme 6)<sup>3)</sup>。

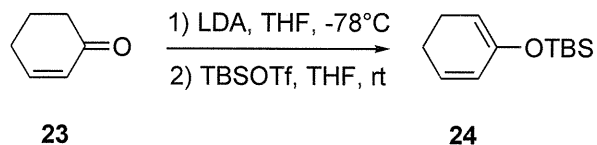


Scheme 6

(10) 1,5-シクロヘキサジエニルオキシ-*t*-ブチルジメチルシランの合成

THF溶媒中にジイソプロピルアミンを溶かし、*n*-ブチルリチウムをゆっくり滴下した後に2-シクロヘキセン-1-オン**23**とトリフルオ

ロメタンスルホン酸-*t*-ブチルジメチルシリル(TBSOTf)を加えて攪拌したところ、原料となる1,5-シクロヘキサジエニルオキシ-*t*-ブチルジメチルシラン**24**を得た(Scheme 7)<sup>5)</sup>。



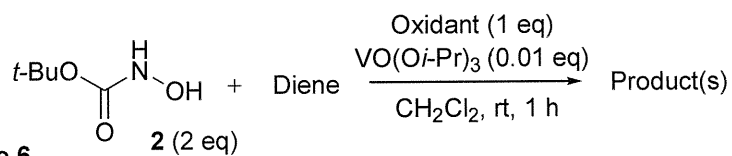
**Scheme 7**

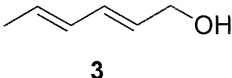
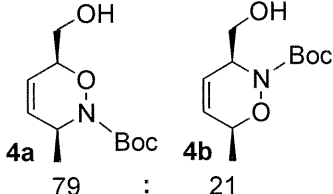
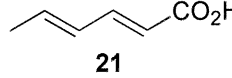
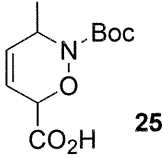
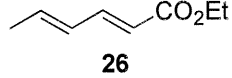
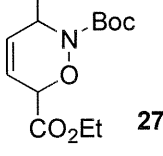
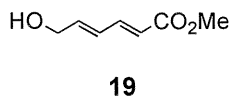
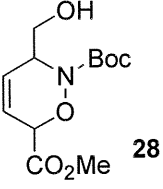
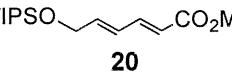
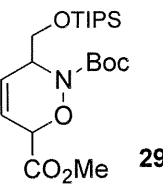
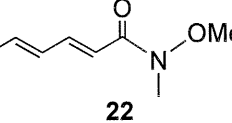
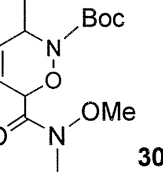
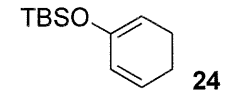
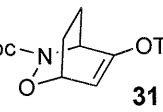
(11) 官能性ジエンを用いたニトロソ  
Diels-Alder反応の検討

官能基を持つそれぞれのジエンを用いて反応を行い、収率13%~99%で環化物を得た (Table 6)。1,4-二置換ジエンにおいて置換基にエステル基を持つ場合、エステル基から見た proximal 異性体を優先するためにEntry

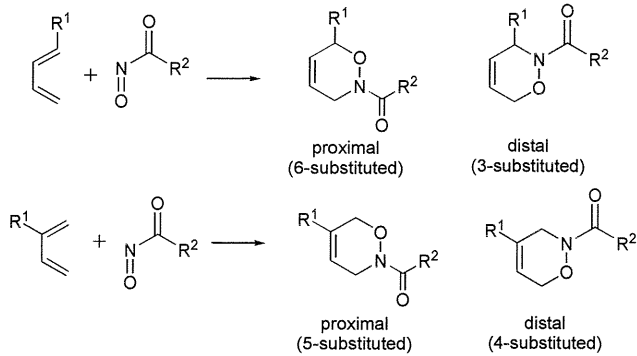
2-5では単一物としてオキサジンを得ることができた。Entry 7においてはTable 7<sup>6)</sup>の予想通りの位置選択性でオキサジン $\mathbf{31}$ を得ることができたが生成物が不安定であり、二環式構造からTBS基がはずれた副生成物が得られてしまい、収率の低下に繋がってしまった。



**Table 6**

Entry	Diene	Oxidant	Product(s)	Yield (%)
1	 <b>3</b>	CHP	 <b>4a</b> <b>4b</b>	99
-----				
2	 <b>21</b>	CHP	 <b>25</b>	44
3	 <b>26</b>	TBHP	 <b>27</b>	70
4	 <b>19</b>	CHP	 <b>28</b>	62 <sup>a</sup>
5	 <b>20</b>	TBHP	 <b>29</b>	20
6	 <b>22</b>	TBHP	 <b>30</b>	79
7	 <b>24</b>	CHP	 <b>31</b>	13

a) time: 24 h

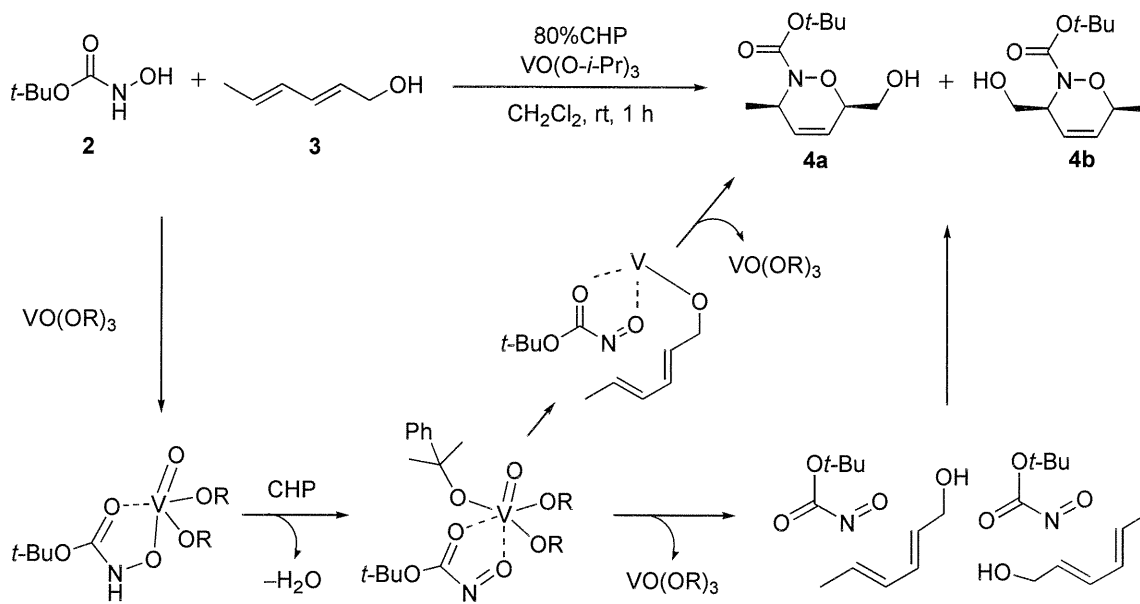


Scheme 7

Table 7  
Generalizations Concerning the Regioselectivity  
of the Hetero Diels-Alder Reactions of Nitroso Compounds  
with Substituted Dienes

RCONO		
Diene type	Favored isomer	Extent of preference
	proximal	Large
	proximal	Large
	distal	Medium
	distal	Small

D = Electron-donating Substituents  
Z = Electron-withdrawing Substituents



Scheme 8

(12) ニトロソDiels-Alder反応の反応機構の考察

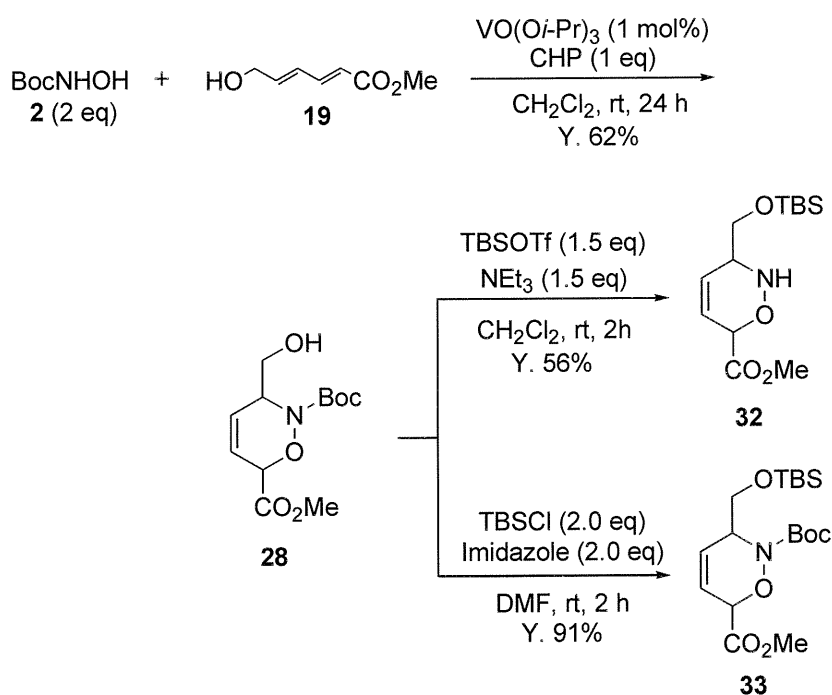
ここで、これまでの検討から反応経路の推定を行った(Scheme 8)。

まずカルバミン酸エステル2に対してバナジウムが配位し錯体を形成し、そしてCHPによりカルバミン酸がニトロソカルボニルへと酸化される。ここから一つの経路としてはバナ

ジウムが配位したままニトロソDiels-Alder反応進行する経路と、バナジウムが外れニトロソカルボニルの反応性だけでニトロソDiels-Alder反応が進行しているという二つの経路を推定した。このとき、副反応としてジエンのエポキシ化が観測されないことから化合物**2**がジエンと比べて優先的にバナジウムと配位しやすいことが推定でき、また、生成物として環化物**4a**だけでなく**4b**も得られていることから、ニトロソDiels-Alder反応の段階ではバナジウムからニトロソカルボニル基は解離して反応している可能性が高い。

(13) ニトロソDiels-Alder反応を利用したHyacinthacine合成中間体の合成研究

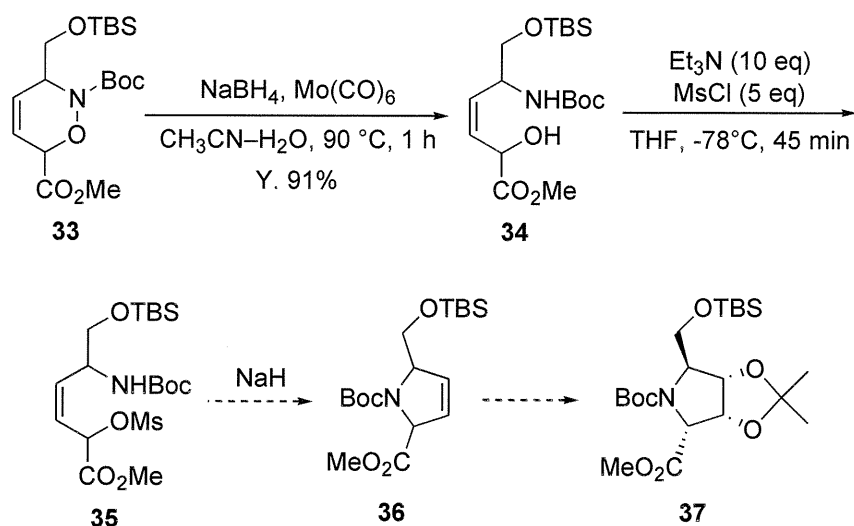
まずScheme 4の反応で合成したジエン**21**を本研究で見出したニトロソDiels-Alder反応で環化して化合物**22**とし、続いてアルコールをTBS保護した。このとき、TBSOTfとトリエチルアミンを用いてTBS基の導入を試みたところ、Boc基が脱離した化合物**32**が得られた。そこで、より酸性度の低い条件である*t*-ブチルジメチルクロロシラン (TBSCl) とイミダゾールを用いたところ、Boc基を脱離させることなくTBS保護体**33**を得た (Scheme 9)。



Scheme 9

続いてモリブデンヘキサカルボニルとNaBH<sub>4</sub>を用いてN-O結合を開裂して化合物**34**を得た。メシル化を行った後にNaHを用いて環化

を行い、ジオール化を経て合成中間体**36**の合成が可能であり、今後詳細に検討をする予定である (Scheme 10)。



Scheme 10

### (13) 結論

*N*-ヒドロキシカルバミン酸 *t*-ブチルと *trans, trans*-2,4-ヘキサジエン-1-オールを基質とし、バナジウム触媒を用いたニトロソ Diels-Alder反応を収率99%、異性体比79 : 21で達成した。このとき、エポキシ化による副反応生成物なしでニトロソDiels-Alder反応が進行することを確認した。そして様々なジエンを用いた反応では単純ジエンにおける反応の進行のみならず、これまでに金属触媒を用いたニトロソDiels-Alder反応において検討されることのなかった官能基を持ったジエンにおいても反応が進行することを明らかにした。このことから、バナジウム触媒を用いた本反応が非常に汎用性の高い反応であることがわかる。そして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HyacinthacineA<sub>1</sub>の合成中間体構築のために、(2*E*, 4*E*)-6-ヒドロキシ-2,4-ヘキサジエン酸メチル **19**をニトロソ

Diels-Alder反応によって環化し、N-O結合を開裂した。続いて、メシル化を行った後にNaHを用いて環化を達成した。

### (参考文献)

- 1) D. Zhang, A. Ghosh, C. Suling and M. J. Miller, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3799.
- 2) G. Calvet, N. Blanchard and C. Kouklovsky, *Synthesis*, **2005**, 3346.
- 3) G. Durrant, R. H. Green and P. F. Lambeth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 2211.
- 4) S. V. Ley, L. R. Cox and G. Meek, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3299.
- 5) Yuan Mi, J. V. Schreiber and E. U. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 11290.
- 6) A. G. Leach and K. N. Houk, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5192.

### D. 健康危険情報

現在のところ特に該当する情報は無い。

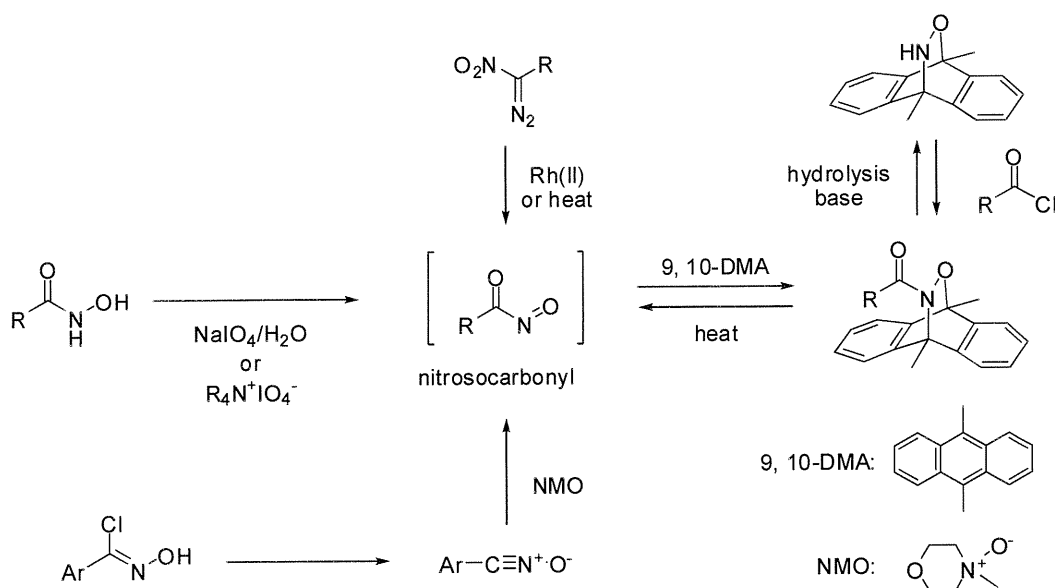
○ニトロソDiels-Alder反応を鍵反応とした  
nobilisineの合成研究

1-1. ニトロソカルボニル化合物

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。これらの環化付加体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合成中間体として期待される化合物である。

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ものの、単離精製された報告が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り、極性、非極性溶媒の両方で二量化や分解反応を起こしやすいことが知られている。そこでニトロソカルボニル化合物を高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。例として、ヒドロキサム酸に酸化剤として過ヨウ素酸

を作用させて発生させる方法、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)を作用させる方法、ロジウム触媒や熱によるニトロジアゾ化合物の分解反応を伴う方法などが挙げられる。また、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とDiels-Alder付加体を形成することにより単離精製が可能となり、見かけ上ニトロソカルボニル化合物を保護したことになる。ニトロソカルボニル化合物は熱によって発生できるため、系中に酸化剤を用いない反応を構築できるという利点がある。さらに、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もできるため、しばしば利用される方法である。Diels-Alder反応付加体は熱分解(レトロDiels-Alder反応)により系中でニトロソカルボニル化合物を発生させることができる (Scheme 1)。

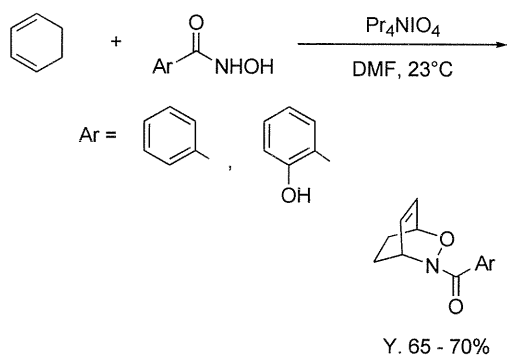


Scheme 1

過ヨウ素酸テトラアルキルアンモニウム塩はこの変換反応における有機溶媒に可溶な酸

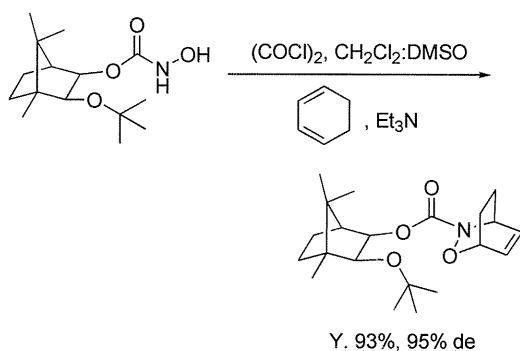
化剤として利用されているが、反応混合物から高極性のテトラアルキルアンモニウムをカラ

ムクロマトグラフィーにより除去することは困難である (Scheme 2)。



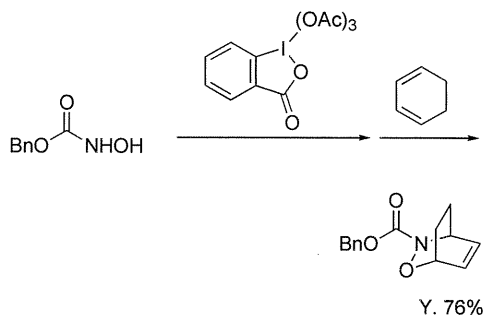
Scheme 2

その他にも、Swern酸化の利用は過ヨウ素酸テトラアルキルアンモニウム塩を用いる酸化反応に代わる簡便な合成法として知られている (Scheme 3)。



Scheme 3

Dess-Martin試薬も容易にヒドロキサム酸をニトロソカルボニル化合物に酸化し、発生したアシルニトロ化合物は共役1,3-ジエンと反応して対応する環化付加体を与える。得られた付加体はフラッシュカラムクロマトグラフィーにより容易に精製されている (Scheme 4)。



Scheme 4

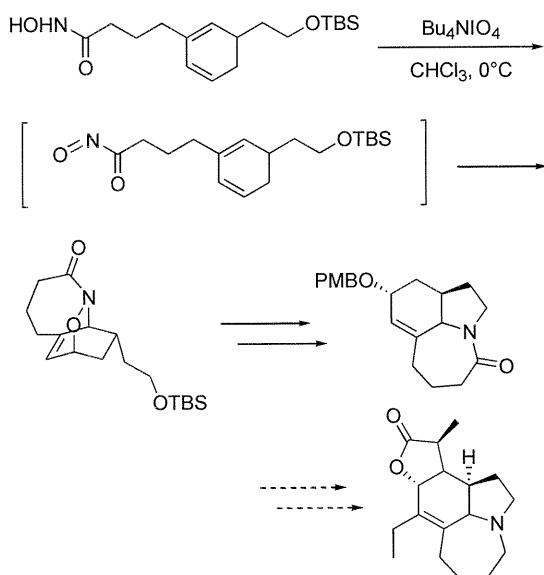
上記で述べたように反応系中でニトロソカルボニル化合物を発生させる手法は一般的に広く利用されてきている。しかしながら、これらの手法には原子効率が悪く爆発性の高い酸化剤を用いなくてはならない点、ニトリルオキシドの出発物質であるオキシムハライドの合成が難しい点、9,10-メチルアントラセンのようなジエンでニトロソ化合物を保護する際には保護、脱保護の工程により反応が他段階になるといった問題点が存在する。そのため、より効率性の高いニトロソカルボニル発生法、加えて高位置選択性を与える合成手法の開発は現在でも重要な研究課題である。

## 1-2. ニトロソDiels-Alder反応

生体中で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有するものが多く存在する。そのため天然物合成や医薬合成といった分野において有機化合物へ窒素官能基を導入する方法は非常に重要である。その手法の一つであるニトロソDiels-Alder反応は化合物に窒素および酸素官能基を直接的に導入することが可能であり、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、短い工程で目的物を得ることが重要である

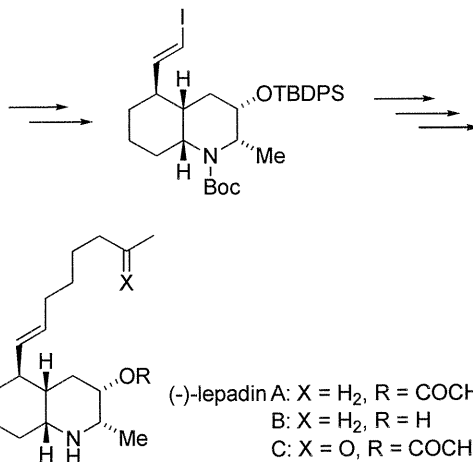
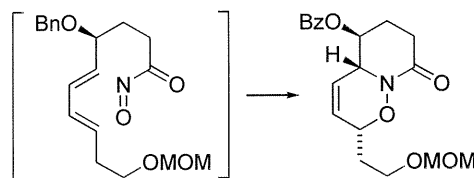
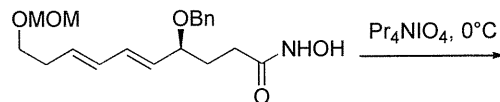
が、この反応は一段階で官能基を導入できるのでその点においても魅力的な反応といえるだろう。

LiangらはScheme 5のように分子内ニトロソDiels-Alder反応を用いることで、人の呼吸器系の治療や家庭動物の駆虫薬として用いられるステモナルカロイドstenineの全合成を達成している (Scheme 5)。



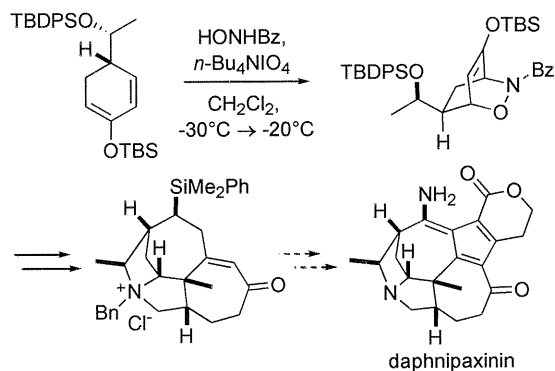
Scheme 5

樹林らは、2001年に光学活性な (*S*)-リンゴ酸誘導体の分子内ニトロソDiels-Alder反応を利用した(-)-lepadin AおよびCの初の全合成と(-)-lepadin Bの新合成法を展開し報告している (Scheme 6)。Diels-Alder反応によって得られるビスクロオキサジノラクトムはtrans選択的であり、更に鍵となる分子内アルドール反応、鈴木クロスカップリングを含む巧みな官能基変換により全合成を達成している。ここで、ニトロソDiels-Alder反応は窒素源の導入に加えて重要な立体構造の構築の役割を担っている。



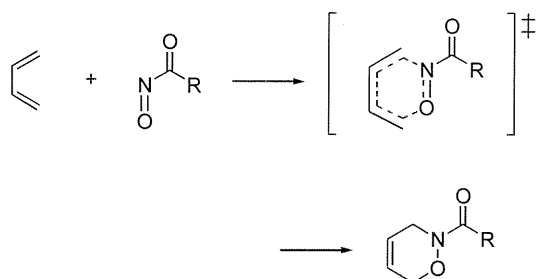
Scheme 6

Overmanらはdaphnipaxininやoldhamine Aのようなdaphnicyclidin型のDaphniphyllumアルカロイドのA-D環を有する中間体を構築する過程において、ニトロソDiels-Alder反応を用いることで選択的に窒素原子を導入している (Scheme 7)。



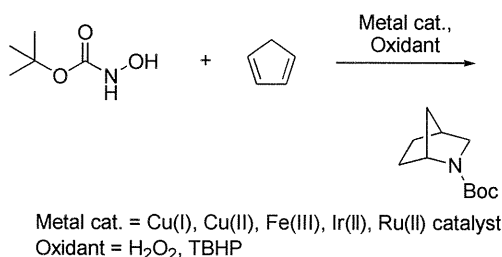
Scheme 7

ニトロソDiels-Alder反応の反応機構は一般的にScheme 6のような機構が提唱されている。系中で発生したニトロソ化合物とジエンが反応し、以下のような遷移状態を経由して進行すると考えられる (Scheme 8)。



**Scheme 8**

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ニトロソDiels-Alder反応に関する報告がいくつかつかなされている (Scheme 9)。



**Scheme 9**

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、系中でヒドロキサム酸からニトロソ化合物を発生させている。続いて発生したニトロソ化合物と同一系中に存在するジエンとでDiels-Alder反応が進行している。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、触媒反応である点、より安全で環境に配慮した酸化剤を利用して

いる点、反応がワンステップと簡便である点などの利点を有する。しかし、高周期遷移金属特有の酸化還元反応を起こしやすい特徴を持ち、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、選択的反応の構築には多くの場合成功していないという難点も存在し、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といえる。

### 1-3. ヒガンバナアルカロイド

ヒガンバナ科(Amaryllidaceae) 植物には60以上の属が存在し、その多くはアフリカや中南米に分布しており、その花のきれいなことから観賞用に栽培されるものが多く存在している。この科の植物は古くから薬草療法に利用されており、多様な分子構造および様々な生物活性を示すアルカロイドを含有することが明らかとなっている。これらはヒガンバナアルカロイドと呼ばれ、現在では120を超えるアルカロイドが単離されており、ほとんどのものの構造が決定されている。また全合成が達成されているものも数多く存在している。同科アルカロイドからは鎮痛、抗ウイルス、抗マラリア、抗腫瘍、中枢神経作用などの薬理作用が報告されており、その中にはlycorine (アメーバ赤痢)、galanthamine (小児麻痺)、pretazettine (白血病) などのように医薬としての可能性の大きいものも数多く含まれている (Figure 1)。これらの分子に限らず現在でも様々な薬学研究が行われており、その原料供給源として、また未だ化学合成的に構造決定されていない構造を確定する上で全合成へ関心は高まっている。



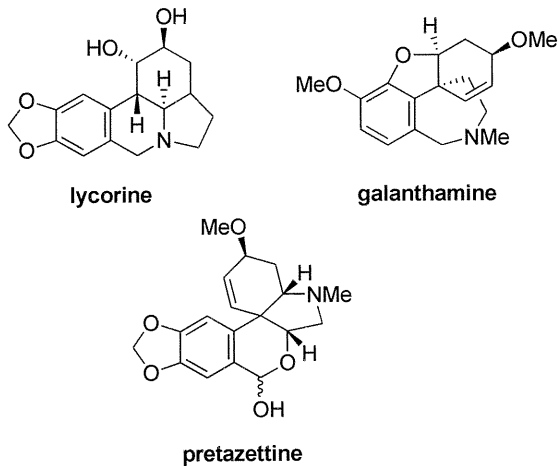
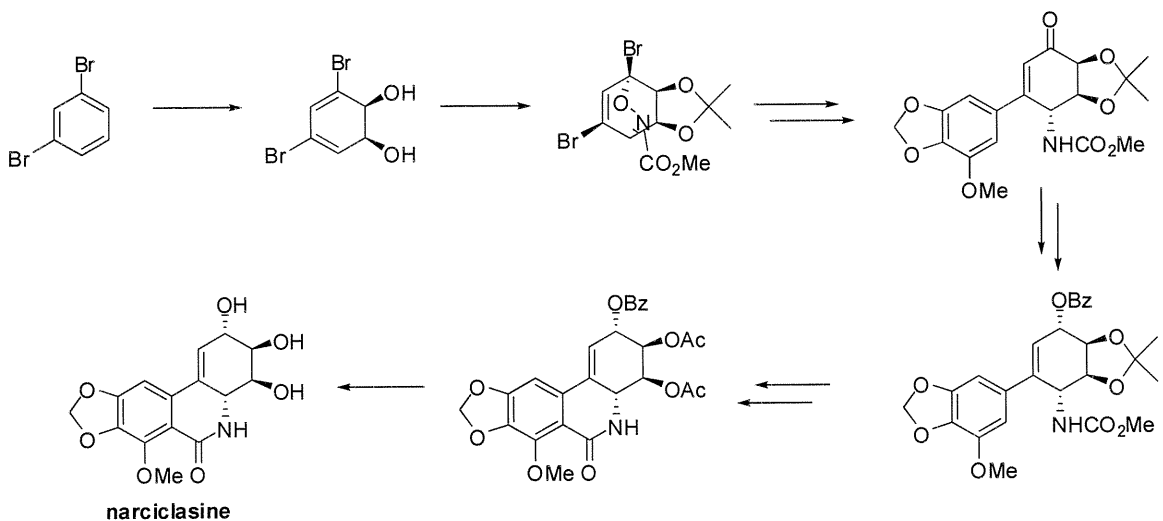


Figure 1

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)。

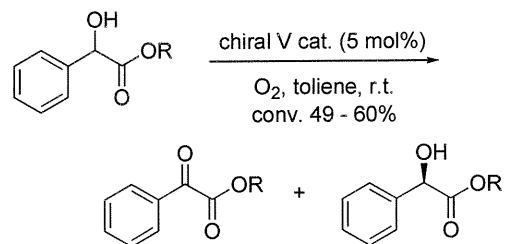


Scheme 10

#### 1-4. バナジウム触媒

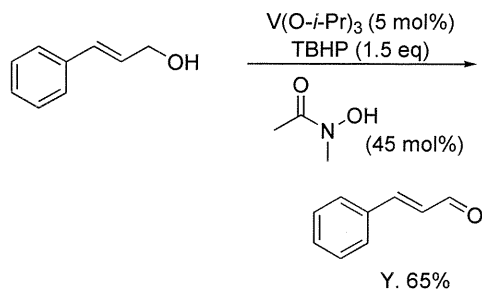
バナジウムは古くからアルコールをケトンへと酸化させる優れた酸化触媒として利用されており、さらに最近ではヘテロ Diels-Alder 反応を促進する Lewis 酸触媒としての機能が見出される<sup>1)</sup>など選択的触媒反応の金属触媒として期待されている。

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)。



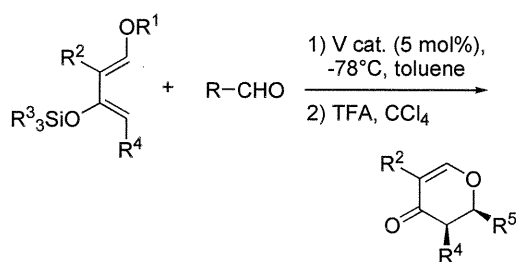
Scheme 11

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**

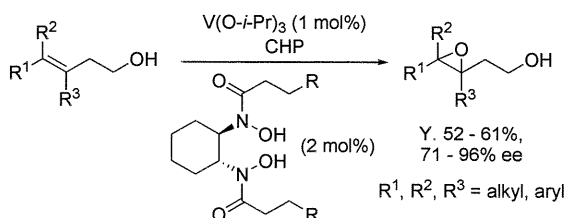
Diels-Alder反応のような電子環状反応を促進するLewis酸触媒能を有することも知られている (Scheme 13)。



**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)。



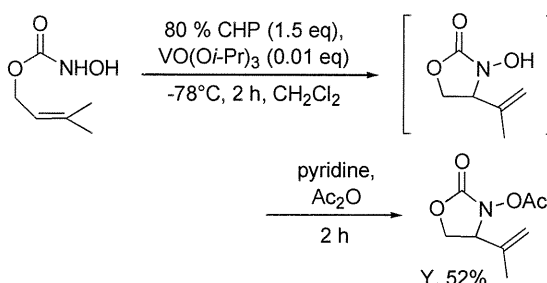
**Scheme 14**

## 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)。

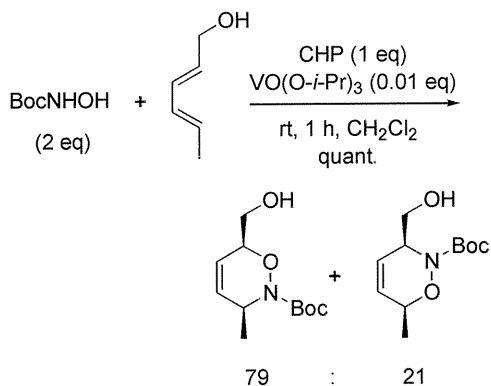


**Scheme 15**

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。



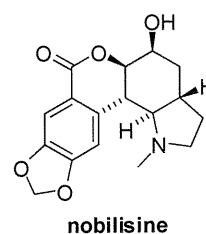
**Scheme 16**

### 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(+)-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**

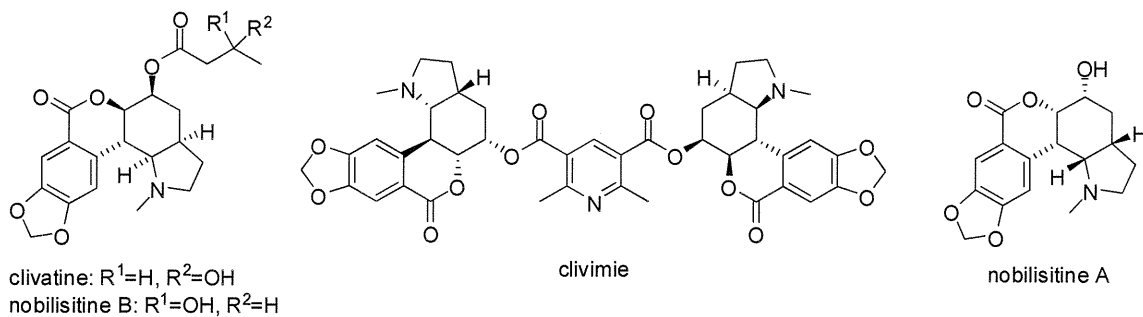


Figure 3

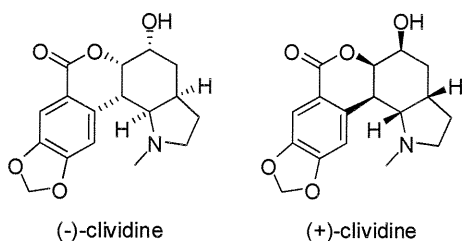
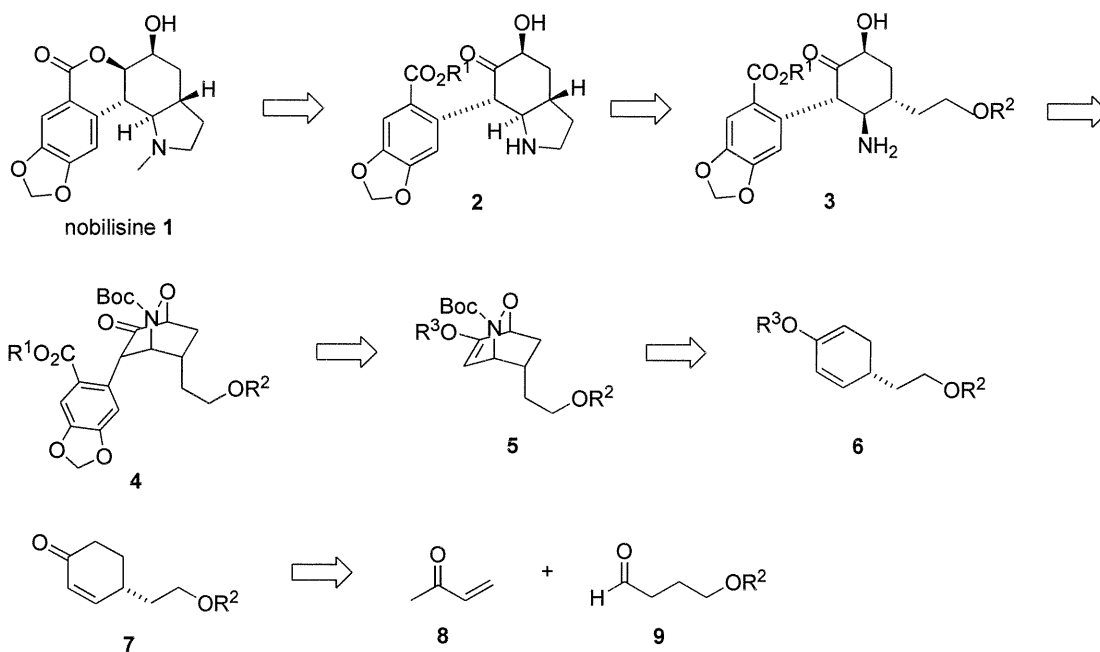


Figure 4

第2章

2-1. 逆合成解析 *Path A*

nobilisine 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  $\alpha$ -アリール化反応を施すこととした。そして、5はジェン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