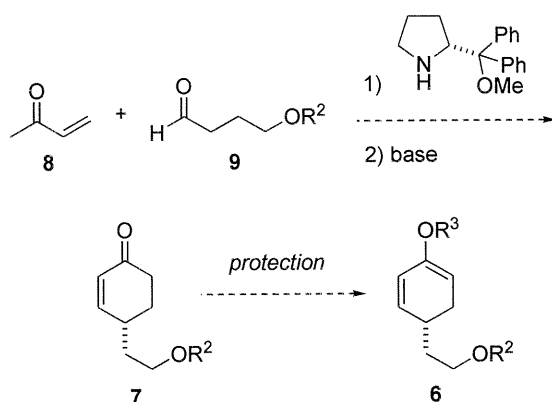


原料となるジエン**6**は、**8**と**9**の不斉触媒を用いるMichael反応と環化、得られた $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトン**7**のエノラート保護により得られると考えた (Scheme 18)。このMichael付加反応はGellmanらによって報告された反応で、プロリンから誘導されるピロリジン触媒を用いることで高いエナンチオ選択性が期待できる。

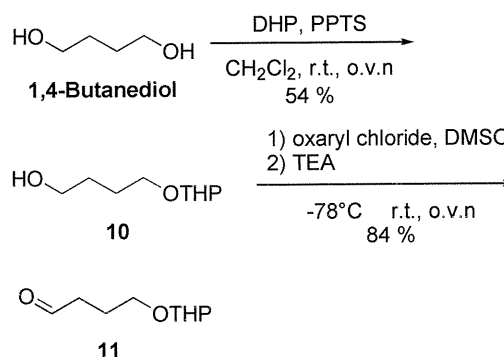


Scheme 18

## 2-2. ジエンの合成

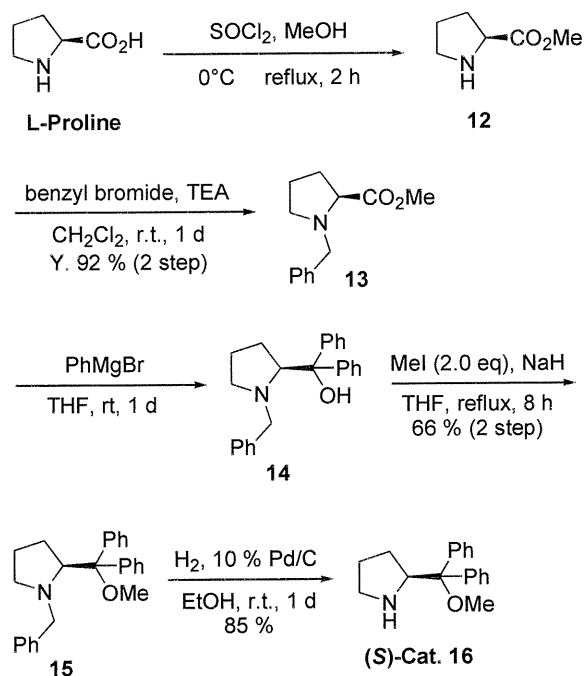
### 2-2-1. ピロリジン触媒を用いるMichael反応による合成

Michael反応の原料となるアルデヒド**11** ( $R^2 = \text{THP}$ )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。



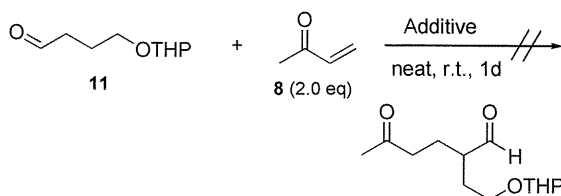
Scheme 20

メタノール溶媒中、L-プロリンに塩化チオニル

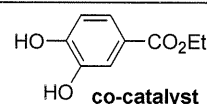
を作用させることで得られた**12**をクルードのままベンジルブロミドと反応させることで(*S*)-1-ベンジル-2-カルボキシメチルピロリジン**13**が得られた。次にプロモベンゼンとマグネシウムから調整したGrignard試薬PhMgBrと反応させることで*N*-ベンジルジフェニルプロリノール**14**を得た。このときシリカゲルカラムクロマトグラフィーで**14**の単離を試みたが、副生成物のビフェニルとの極性が近く完全に分離することができなかつたため、これらの混合物をそのまま続く*O*-メチル化反応に用いた。**14**の*O*-メチル化体**15**をPd/C触媒による水素添加反応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

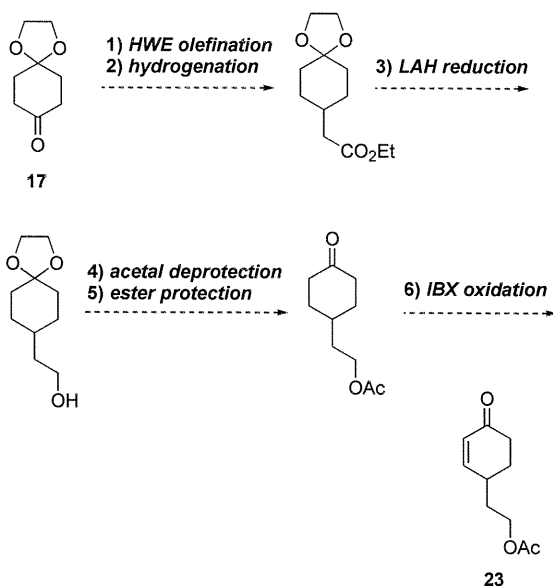


Entry	Additive	Yield [%]
1	pyrrolidine (0.1 eq)	N.D.
2	pyrrolidine (0.1 eq), AcOH (0.2 eq)	N.D.
3	pyrrolidine (0.15 eq), co-cat.(0.2 eq)	N.D.
4	<b>Cat. 16</b> (0.05 eq), co-cat.(0.2 eq)	N.D.



## 2-2-2. ラセミ体の原料ジエン合成

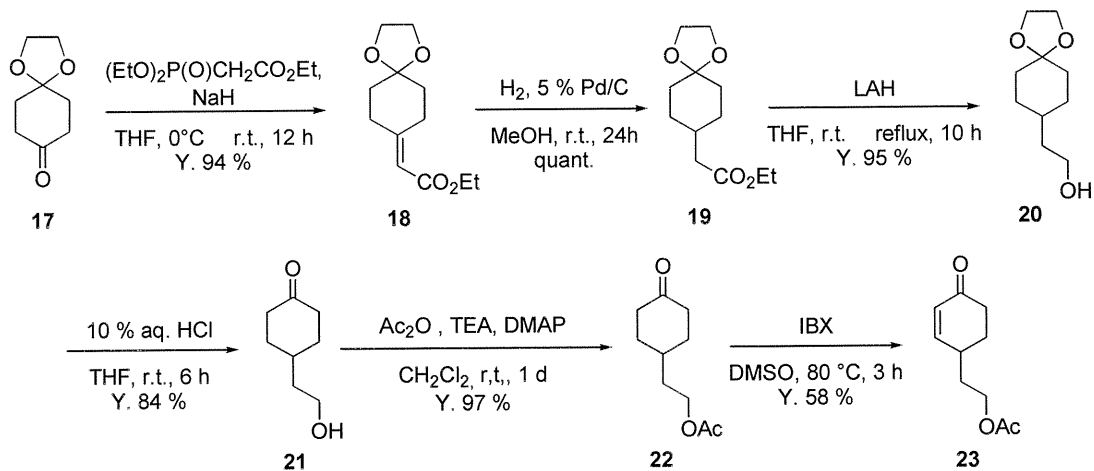
ニトロソDiels-Alder反応の検討基質を供給するためにより一般的な合成戦略を適用して原料ジエンの合成検討を行なった。まず市販の1,4-シクロヘキサジエンモノエチレンケター**17**から文献既知および類似の化合物を中間体として経て  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトン**23**を合成することにした (**Scheme 21**)<sup>1</sup>。



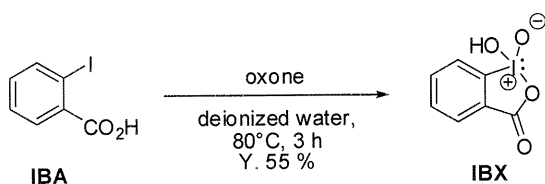
**Scheme 21**

Scheme 21に従い、目的の $\alpha$ ,  $\beta$ -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)。

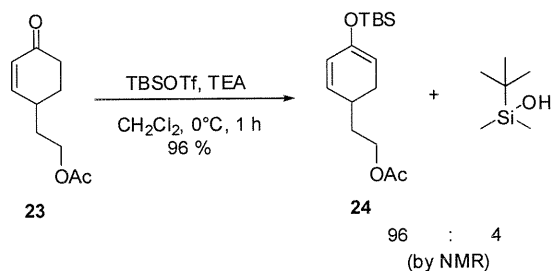


Scheme 22



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。

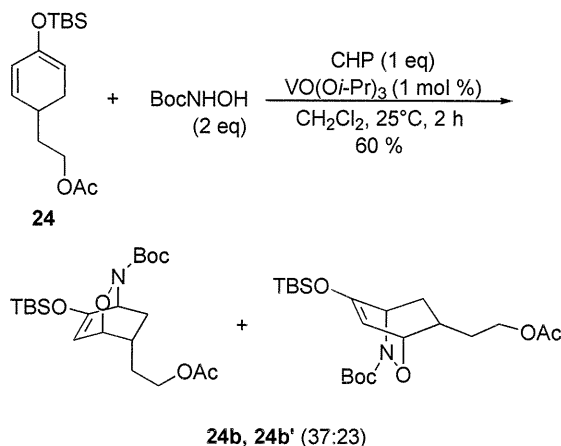
### 2-3. ニトロソDiels-Alder反応検討①

#### 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<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSYおよびHSQCを用いて<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H 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<sup>1)</sup>。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。

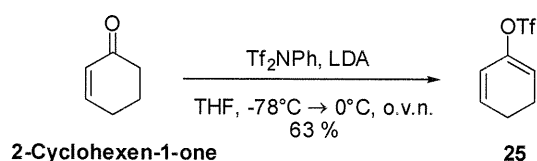


Scheme 25

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。

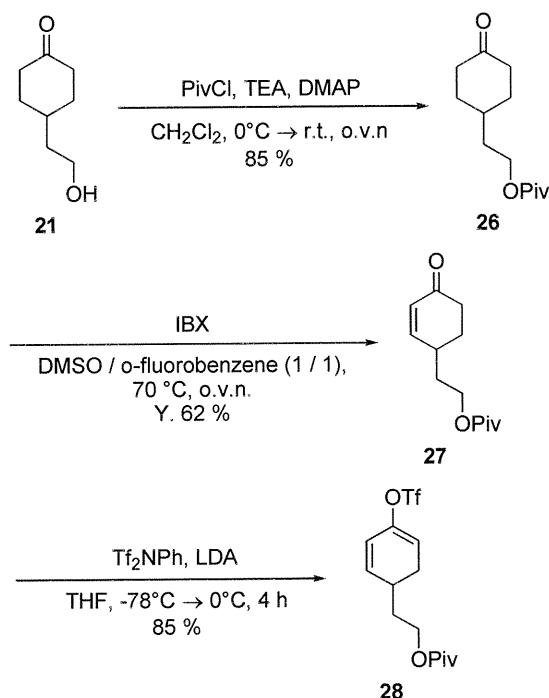
### 2-3-2. 2位にTfO基を持つジエン**28**の合成

まず既知の文献に習い、フェニルトリフリミド (Tf<sub>2</sub>NPh)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。

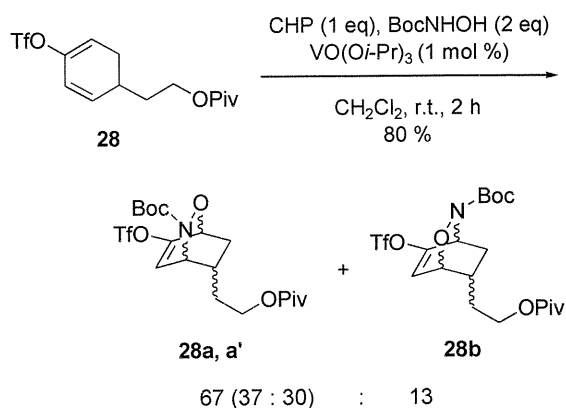


## Scheme 27

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 26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

これまでに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)。

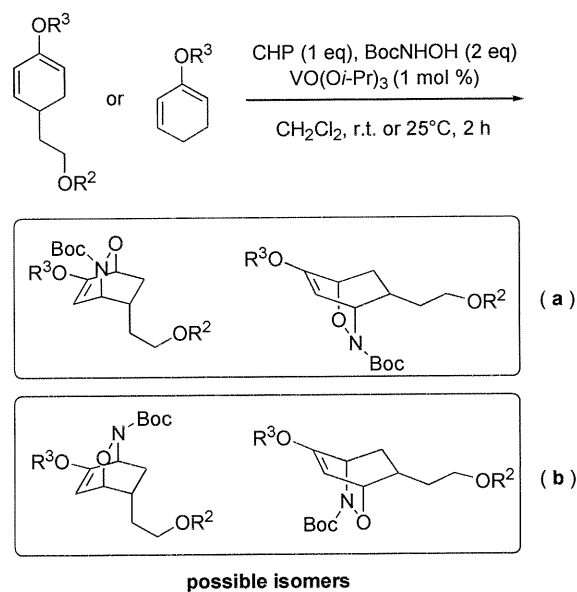
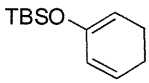
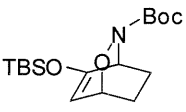
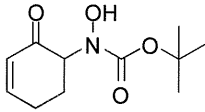
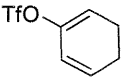
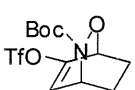
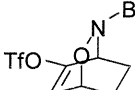
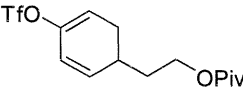
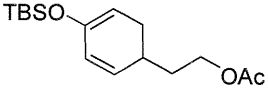
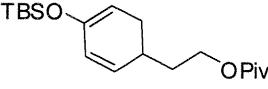


Table 2

Entry	Reactant	Products	Yield (%)	
1 a)	 <b>29</b>	 <b>29x</b>	 <b>29y</b>	<b>29x</b> = 13 <b>29y</b> = 24
2	 <b>25</b>	 <b>25x</b>	 <b>25y</b>	<b>25x</b> = 16 <b>25y</b> = trace
3	 <b>28</b>	<b>28a, 28a', 28b</b>		<b>28a, 28a'</b> = 67 (37 : 30) <b>28b</b> = 13
4	 <b>24</b>	<b>24b, 24b'</b>		<b>24b, 24b'</b> = 60 (37 : 23)
5	 <b>30</b>	<b>30a, 30b, 30b'</b>		<b>30a</b> = 11 <b>30b, 30b'</b> = 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 $\alpha$ 位にアリール基を導入することは難しいよ

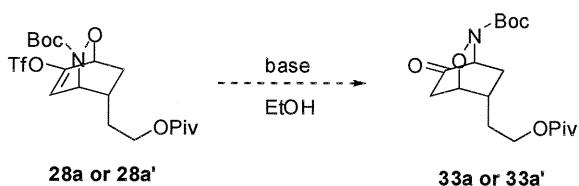
うに思われる。そこで次段階以降の官能基変換を見据えて脱Tf保護の検討を行うことにした。また、これまでの検討においてN-O位置選択性はNMRの化学シフトのみでの判断であったので、ここで同時にTBSO基を有する異性体についてもその脱TBS保護を行い、それぞれを比較することにした。

##### 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ビシクロ環が開裂した**32**が得られた。



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。



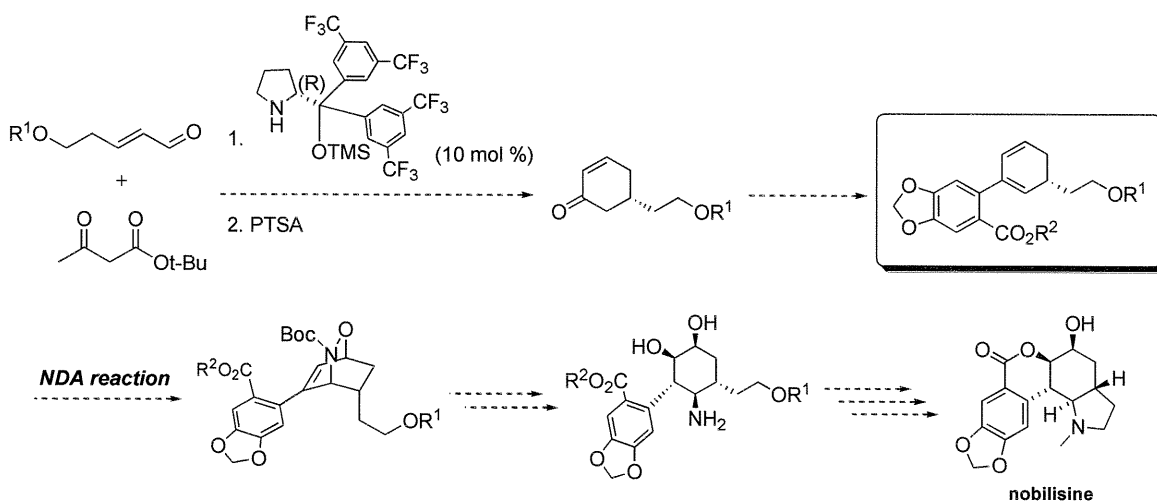
Scheme 30

### 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)。まず側鎖に酸素官能基を持つ  $\alpha$ ,

$\beta$ -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  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンを合成し<sup>1)</sup>、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<sup>1)</sup>、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。



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用することができる点にある。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

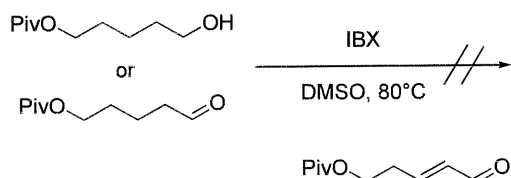


選択性と続くヒドロホウ素化の際の立体選択性である。これらの段階でnobilisineの立体化学を構築することができれば、立体と同時に必須の官能基を導入した化合物が得られ、全合成の達成へと大きく近づくことができるだろう。

### 3-2. $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドの合成

#### 3-2-1. IBX酸化による合成

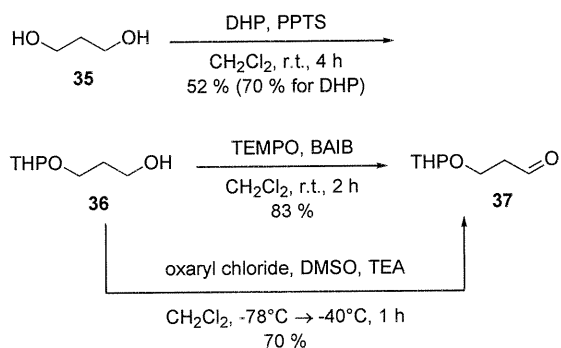
少ない段階数で $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドを合成できる手段としてIBX酸化を用いる検討を行なったが、原料としてアルコールおよびアルデヒドを用いた反応においていずれもTLC上で高極性の化合物のピークが現れ、目的の化合物は得られなかった (Scheme 32)。



#### 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 $\alpha, \beta$ -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。

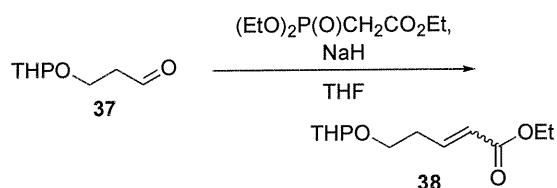
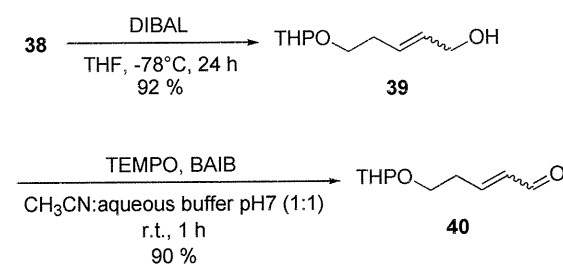


Table 5

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

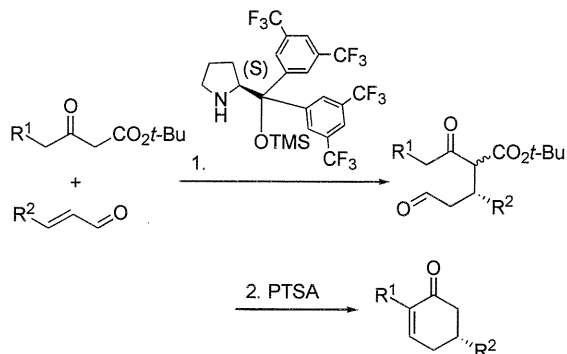


#### Scheme 34

### 3-3. $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンの合成検討

$\alpha, \beta$ -不飽和ケトンの合成は3-1の合成戦略でも述べたが、 $\alpha, \beta$ -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

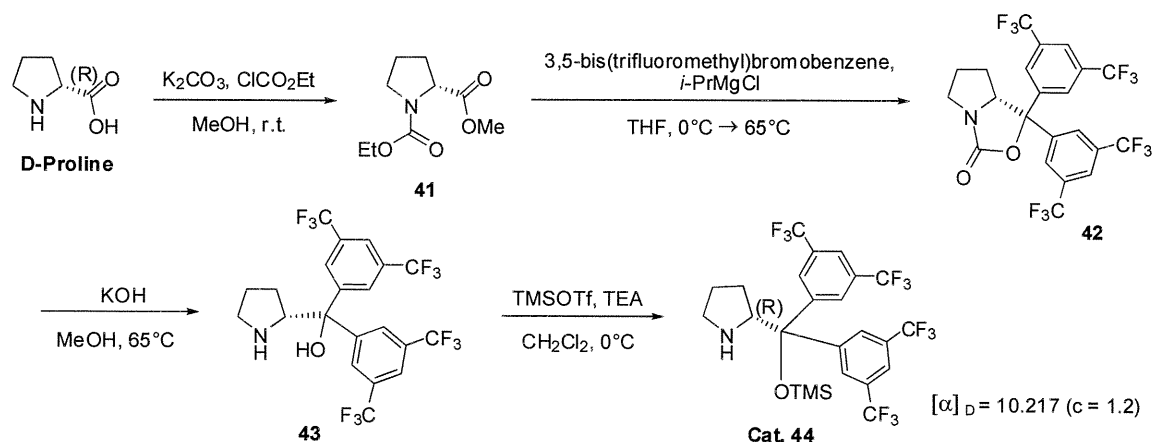
よって達成できる。次に記す合成法は2006年に Carloneらによって報告されたもので、本研究に用いる $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンも同様の方法で得られると考えた (Scheme 35)。



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



Scheme 36

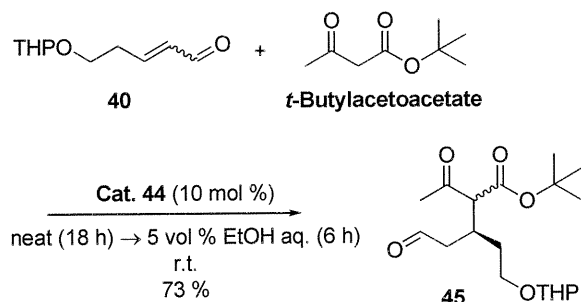
### 3-3-2. $\alpha$ , $\beta$ -不飽和アルデヒド40を用いた Michael反応と環化

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

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 ( $i\text{-PrMgCl}$ )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次の脱保護を行い、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。

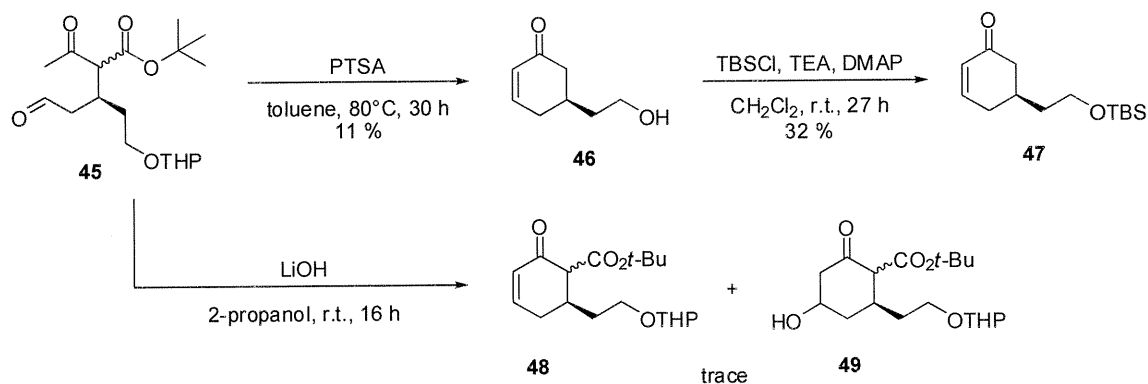
なったが、攪拌効率が悪いように思えたので途中で、エタノール水溶液を溶媒として加えた。合わせて24時間反応させた後、簡単な抽出操作とシリカゲルクロマトグラフィーにより単離精製を行い、Michael付加体45を良好な収率で得た。ワンポットで次の環化反応までを行うこと

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

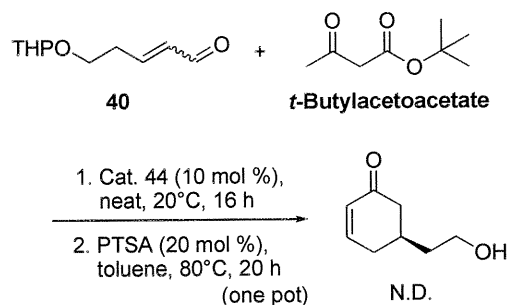


**Scheme 38**

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うる。

ドール縮合反応検討を行なった (**Scheme 38**)。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。



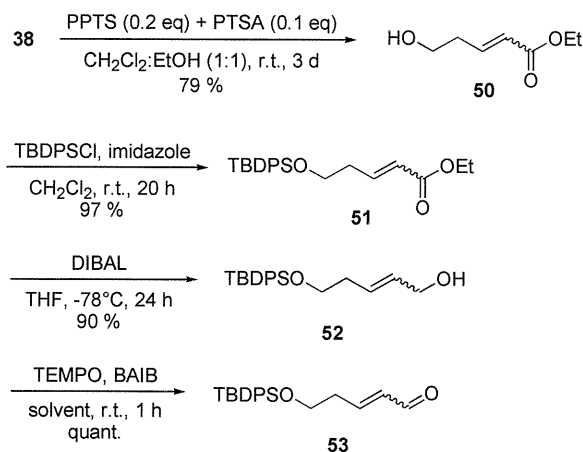
**Scheme 39**

### 3-3-3. 異なる $\alpha, \beta$ -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

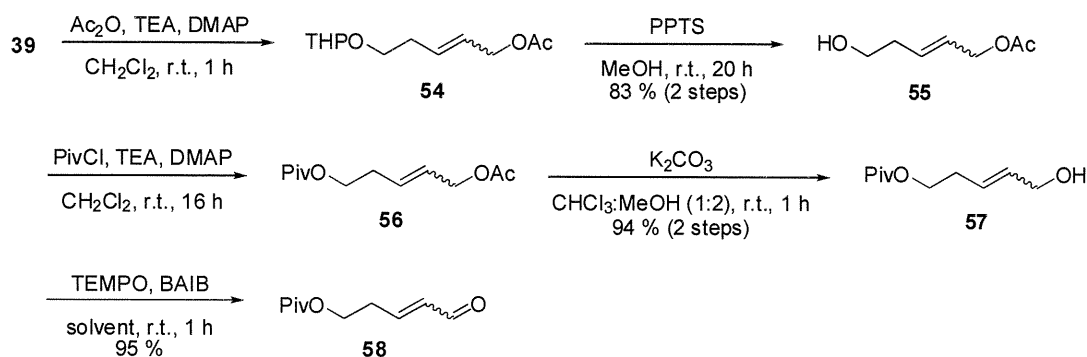
となった。各収率と反応の様子からその原因の多くは二段階目のアルドール縮合の効率性の悪さということがわかる。酸触媒を用いた系では、酸により脱THP保護して生じたアルデヒド等の副生成物が予期せぬ副反応を起こしていると予想できる。また塩基での環化は条件により収率向上は見込めるが、同一系中での脱炭酸はおそらく達成されないため、酸性条件下での環化反応の収率を向上させることが望ましいと考えた。よってここでは酸性条件に耐えうる、または脱保護体が反応に関与しないような原料アルデヒドを合成することにした。

側鎖の嵩高さにより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 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒド**53**を得た(Scheme 40)。



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 $\alpha$ 、 $\beta$ -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 $\alpha$ 、 $\beta$ -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。



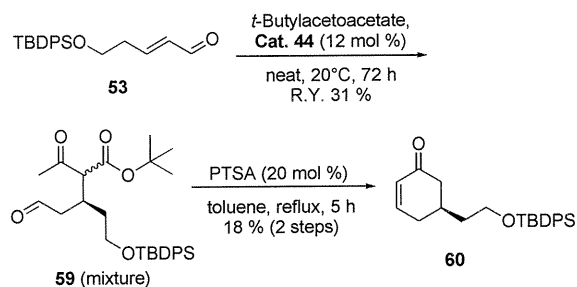
Scheme 41

### 3-3-4. Michael反応と環化検討

先に合成した $\alpha$ ,  $\beta$ -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つたため、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。

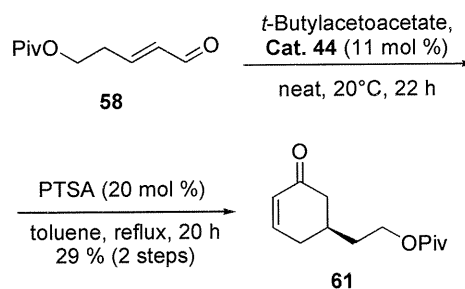
原料アルデヒド**53**を用いたMichael反応では反応後の単離精製により生成物を含む反応混合物の他に純粋な原料回収が得られた。TLC上の観察において原料のピークの消失は観察できず、3日間反応を続けながらも31%の原料回収が得られたことから、**53**を用いたMichael反応の反応速度は非常に遅いことがわかった。側鎖の高さによる収率低下は予想できたことだが、その要因としては付加反応時の化合物同士の接近の起こりにくさが考えられる。また、反応時間を長くしたために中間体の反応混合物が多く得られた。続く酸触媒による環化反応を終えた時点での二段階収率は18%と低収率になった。しかしながら、中間体**59**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反応終了時での原料回収はなく、この時点で単離のできずに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

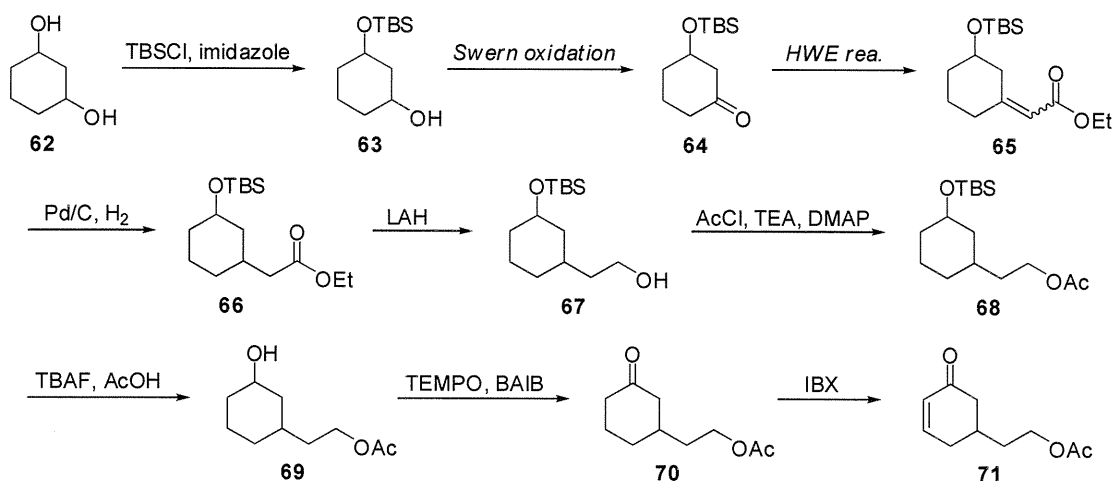
以上、新たに試みたMichael反応と環化反応では $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒド**40**を用いたときに比べて良い収率で目的の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンが得られた。今後更なる収率向上を目指し、実際に用いる原料基質はエナンチオ選択性や今後の展開への適応性が良いものを考察し決定する予定である。

### 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 $\alpha$ 、 $\beta$ -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 $\alpha$ 、 $\beta$ -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 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトン**71**を得た。



Scheme 44

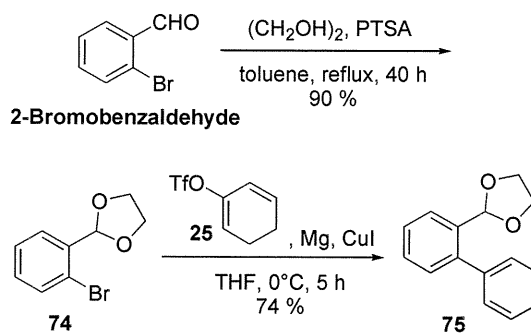
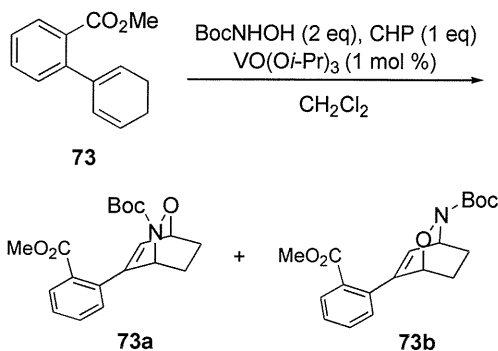
### 3-4. シクロヘキサジエンへのアリール基の導入

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





**Scheme 47**

**Table 6**

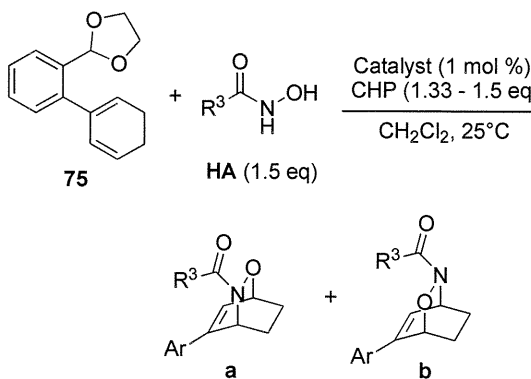
Entry	Temp.	Time	Yield (%)	
			<b>73a</b>	<b>73b</b>
1	25°C	2 h	20	42
2	-20°C	20 h	12	44

### 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。

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。

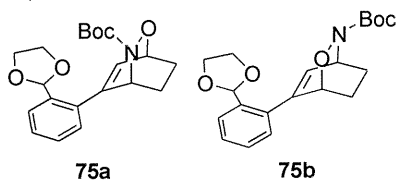
**Table 7**



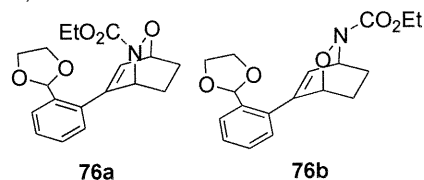
Entry	R <sup>3</sup>	Catalyst	Time	Yield (%)	
				<b>a</b>	<b>b</b>
1 <sup>a)</sup>	<i>t</i> -BuO	VO( <i>O</i> - <i>i</i> -Pr) <sub>3</sub>	2 h	15	55
2 <sup>a)</sup>	<i>t</i> -BuO	VO(acac) <sub>2</sub>	2 h	22	58
3 <sup>a, c)</sup>	<i>t</i> -BuO	VO(acac) <sub>2</sub>	5 h	11	37
4	Ph	VO(acac) <sub>2</sub>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



a) Product



b) Product



c) Solvent: DMF

まずN-O位置選択性について基質**73**を原料としたときと比較すると、少なくとも同じヒドロキサム酸 ( $R^3 = t\text{-BuO}$ , **Table 7**)を用いた場合には選択性が低下する結果が得られた (**Entry 1, 2, 3**)。ただし、**a**体と**b**体共に収率が向上しているため実収量は同等とも考えられうる。

次にバナジウム触媒はこれまでに用いてきたVO(O-*i*-Pr)<sub>3</sub>に比べ、VO(acac)<sub>2</sub>を用いたとき収率が向上する結果が得られた (**Entry 1 vs. Entry 2**)。また、VO(acac)<sub>2</sub>は比較的安定な固体試薬であり扱いやすい金属触媒試薬である。

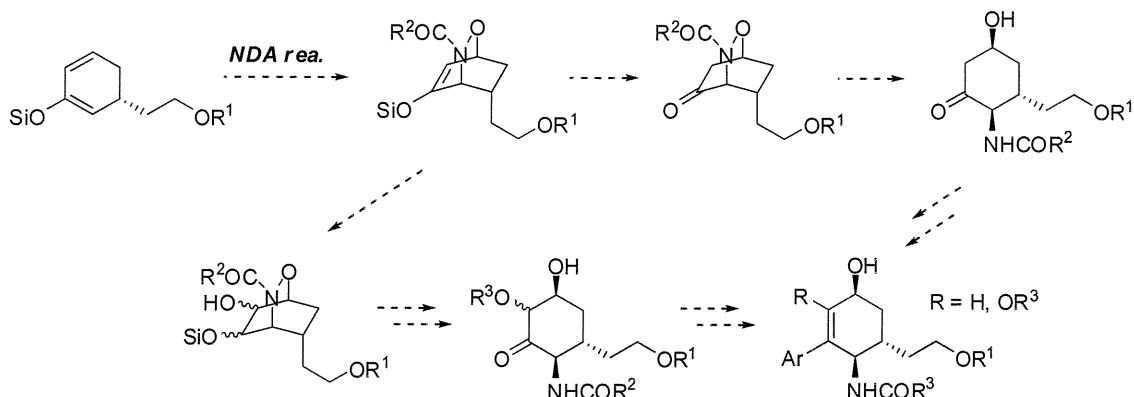
**Entry 3**のDMFを溶媒として用いた検討では、発生するニトロソ化合物を高極性溶媒により安定化し反応性を下げることで立体効果よりも静電効果の影響による選択性を優先させようと試みたが、結果として収率、選択性ともに低下する結果となった。

異なるヒドロキサム酸を用いた検討で、 $R^3 = \text{EtO}$ のときN-O位置選択性が向上した (**Entry 5**)。選択性が向上した結果について、基質をエチルカーバメートにしたことでNの嵩高さが解消されたことでアリール基との立体反発が小さくなったことが要因として考えられる。

これらの結果から、VO(acac)<sub>2</sub>が本反応に対して有用な触媒であること、また用いるヒドロキサム酸の利用による選択性向上の可能性を見出すことができた。

### 3-6. 新合成経路へのアプローチ

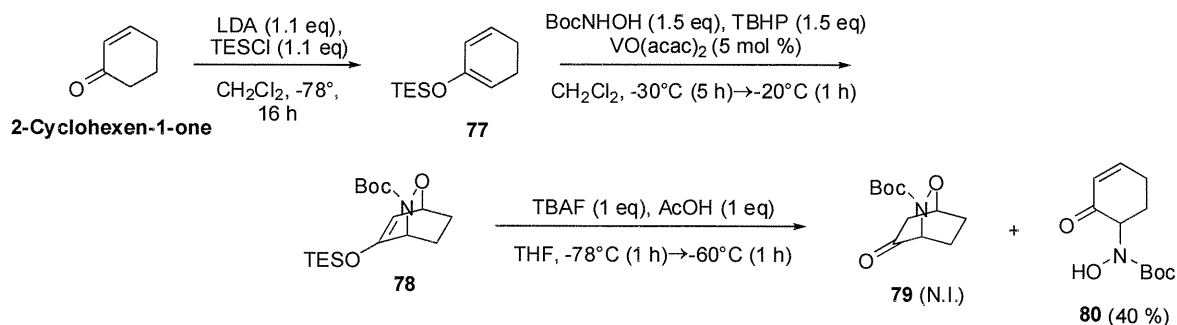
本章で述べた合成戦略は現在も取り組んでいる途中であるが、ここにこれまでの検討で得られた知見を基礎とするnobilisineの新たな合成経路を提案する (**Scheme 48**)。まず鍵となるニトロソDiels-Alder反応において最もN-O位置選択性を見込めるジエン基質はその2位にシロキシ基を有するものであった。このニトロソDiels-Alder反応によって得られたN-O付加体を脱シリル保護、もしくはヒドロホウ素化により還元した後、N-O開裂から続く官能基変換を施す。結果としてnobilisineの全合成における重要な中間体を得られるのではないかと考えている。



**Scheme 48**

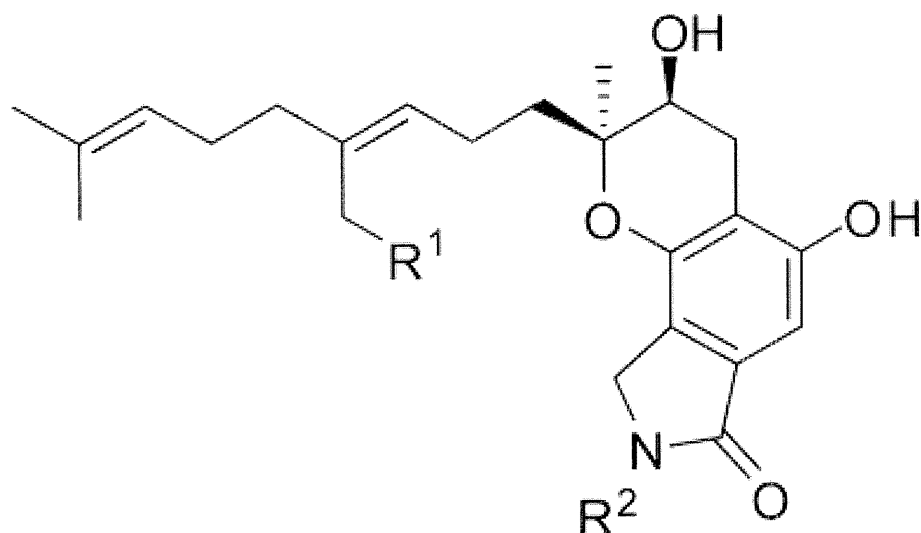
この合成戦略の妥当性を推し量る上で次の検討を行なった (Scheme 49)。反応はシロキシ基が不安定なために全てカラムクロマトグラフィーによる単離をせずに行なっている。まずシクロヘキサノンのエノラート化の後トリエチルシリル (TES-)エーテル保護し、ニトロソ Diels-Alder反応を行なった。得られた反応混合物にTBAFを作用させて脱TES保護することに

より、**79**のようなケトン体を得ようと試みたが、脱TES保護と同時にシクロヘキセン上の炭素とN-Oの酸素原子が開裂した  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトン**80**が得られた。現時点でこの一連の反応による**79**の合成は達成されていないが、2章で用いた基質のように側鎖を付けることで安定性が増し単離が可能になった場合には再検討したいと考えている。



**Scheme 49**

環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化を経由した光学活性クロマンの合成



Stachybotrin A  $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = \text{H}$

B  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{H}$

C  $R^1 = \text{H}$ ,  $R^2 = \text{C}_2\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{OH}$

Figure 1

#### 1. はじめに

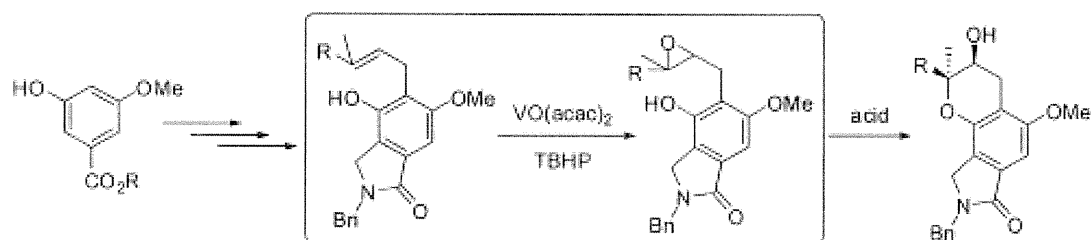
光学活性クロマン誘導體は自然界に広く存在し、強い生理活性を有するものが多数見出されている重要な化合物である。近年、Stachybotrys菌株から2位にイソプレノイド側鎖を、3位に水酸基を有する新規光学活

性クロマン化合物Stachybotrin類が単離され、その特異的な構造と生理活性に関心がもたれている (Fig. 1)。Stachybotrin A, Bは抗菌・抗カビ活性を示すことが、Stachybotrin Cは神経成長因子様活性を示すことが報告されている<sup>1,2)</sup>。しかしながら、

その絶対立体配置は未だ決定されておらず、提案された相対立体配置の確認も含めて Stachybotrin 類の全合成が強く望まれている。

当研究室ではこれまで、Stachybotrin 類の合成研究において Scheme 1 に示す選択的

α-アリルフェノールのエポキシ化反応を鍵反応とする合成経路の検討を展開してきた<sup>3,4)</sup>。そこで次の段階として、このエポキシ化反応を不斉触媒反応で行い、光学活性クロマン化合物を効率よく得ることを目指した。



Scheme 1

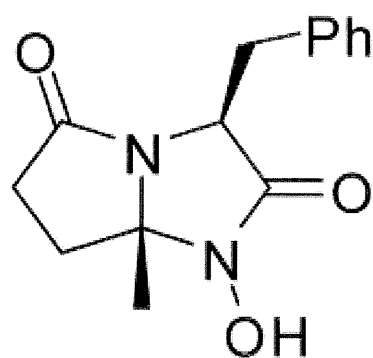


Figure 2