

# コバルト錯体を用いる $\gamma$ -ヒドロキシオレフィンの分子内環化とその amphidinolide N のテトラヒドロフラン環部合成への応用

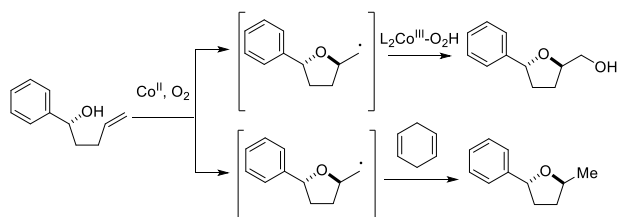
## Cobalt-catalyzed intramolecular cyclization of $\gamma$ -hydroxy olefins and its application to the synthesis of the tetrahydrofuran moiety of amphidinolide N

応用化学専攻 太田 真樹  
OHTA Masaki

### 1. 緒言

テトラヒドロフラン (THF) 環を部分構造として有する天然物には抗腫瘍活性や抗菌活性などの有用な生物活性を持つ化合物が多く存在することが知られている。そのため THF 環を効率的かつ高立体選択的に合成することは天然物合成において重要な課題の一つとなっている。向山らは $\gamma$ -ヒドロキシオレフィンに対して酸素雰囲気下 Co 錯体を用いると 2,5-*trans*-THF を与えることを報告している。Hartung らは THF 環を構築した後生じたラジカルを還元する変法を報告した。本反応はアトムおよびステップエコノミカルな THF 環構築法として、有用であるが基質適用範囲が十分に明らかになっていない (Scheme 1)。

本研究では $\gamma$ -ヒドロキシオレフィンに対する Co 錯体を用いた分子内環化を用いて、様々な置換基が導入された複雑な THF 誘導体の構築と amphidinolide N の THF 環部の立体選択的合成への応用を目的とした。



Scheme 1. Cobalt-catalyzed intramolecular cyclization

### 2. 結果及び考察

本研究ではまず、Co 錯体 **1** を用いて種々の THF 誘導体の合成を行った (Table 1)。オレフィンの $\gamma$ 位と $\delta$ 位にヒドロキシ基が共存する基質 **2** を用いて本反応を行うと、1° OH基からの 6-*exo* 環化よりも、2° OH基による 5-*exo* 環化が優先し THF 誘導体 **3** のみを与えた。次にオレフィンの置換基の影響を明らかにするためアリルアルコール **4, 8** やア

リルエーテル **5, 9** に対して本反応を行ったところ、これらの置換基およびその相対配置の影響を受けず、THF 誘導体 **6, 7, 10, 11** を高立体選択的に与えた。さらに三置換オレフィン **12** を用いて検討を行ったところ、低い立体選択性ではあるが THF 誘導体 **13** を得た。

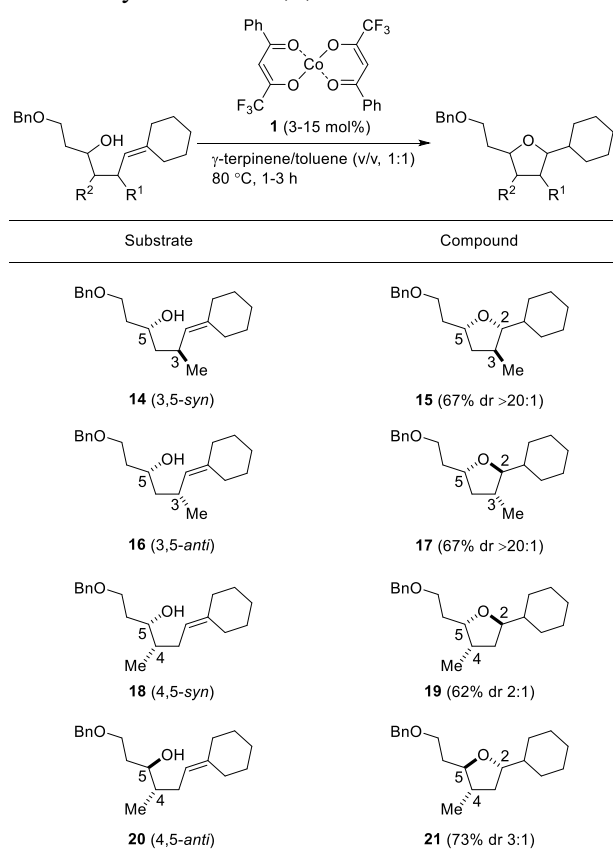
Table 1. Cyclization of  $\gamma$ -hydroxy olefins

Substrates	Compounds
<p><b>2</b></p>	<p><b>3</b> (80% dr &gt;20:1)</p>
<p><b>4</b> PG = H <b>5</b> PG = Me</p>	<p><b>6</b> (PG = H, 71% dr &gt;20:1) <b>7</b> (PG = Me, 59% dr &gt;20:1)</p>
<p><b>8</b> PG = H <b>9</b> PG = Me</p>	<p><b>10</b> (PG = H, 71% dr &gt;20:1) <b>11</b> (PG = Me, 56% dr &gt;20:1)</p>
<p><b>12</b></p>	<p><b>13</b> (68% dr 2:1)</p>

続いて、三置換オレフィンにおける置換基  $R^1$  と  $R^2$  が THF 環構築に与える影響を明らかにするための検討を行った (Table 2)。置換基が 3,5-*syn* の相対配置を持つ基質 **14** を用いて本反応を行うと高立体選択的に 2,5-*cis*-THF **15** を得た。次に 3,5-

*anti* の基質 **16** に対して本反応を行うと高立体選択的に 2,5-*trans*-THF **17** を得た。次に置換基の相対配置が 4,5-*syn* の基質 **18** および 4,5-*anti* の基質 **20** を用いて本反応を行ったがいずれも基質 **12** と同様に低い立体選択性ではあるが、THF 誘導体 **19**, **21** を得た。以上の結果から三置換オレフィンにおいて、置換基 R<sup>1</sup> は OH 基との相対配置により立体選択性が完全に逆転すること、置換基 R<sup>2</sup> は立体選択性に影響を与えないことが分かった。

Table 2. Cyclization of 1,1,2-trisubstituted olefins.



次に amphidinolide N (**22**, Figure 1) の THF 環部の合成を行った。本天然物はアリルエポキシド、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフランおよび 13 の不斉点を含む 26 員環マクロラクトンからなる複雑な構造を有しており、マウス悪性リンパ腫やヒト扁平上皮癌に対し極めて強い細胞毒性を示すことが報告されている<sup>3</sup>。

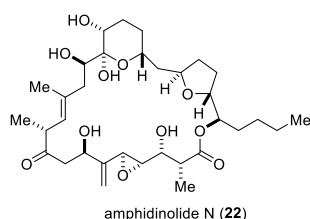
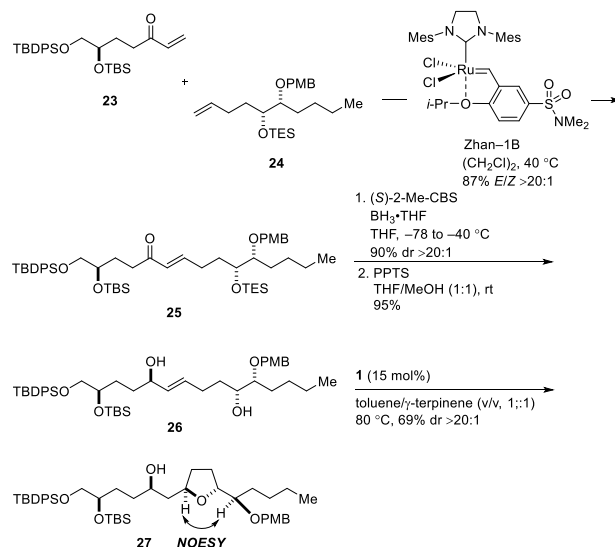


Figure 1. Amphidinolide N (**22**) の構造式

市販原料よりそれぞれ調製した化合物 **23**, **24** のオレフィクロスメタセシスにより  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **25** を得た (Scheme 2)。続いて CBS による高立体選択的な還元、PPTS による TES 基の除去を行い、 $\gamma$ -ヒドロキシオレフィン **26** を得た。最後に化合物 **26** に対して Co 錯体 **1** を用いて Hartung–Mukaiyama 環化を行うと、反応が速やかに進行し、THF 誘導体 **27** を収率 69%、単一の立体異性体として得ることに成功した。化合物 **27** の立体配置は図に示す NOESY 相関により確認した。



Scheme 2. Synthesis of tetrahydrofuran **27**

### 3. 結論

本研究では、Co 錯体を用いた Hartung–Mukaiyama 環化反応がアリルアルコールやアリルエーテルを含む様々な官能基共存下で進行し、THF 誘導体を良好な収率で与えることを明らかにした。さらに本反応を用いて amphidinolide N の THF 環部 **27** の収束的かつ立体選択的な合成を達成した。

### 引用文献

- (1) Inoki, S.; Mukaiyama, T, *Chem. Lett.* **1990**, 67–70.
- (2) Schuch, D.; Fries, P.; Dönges, M.; Pérez, M. B.; Hartung, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12918–12920.
- (3) Ishibashi, M.; Yamaguchi, N.; Sasaki, T.; Kobayashi, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 1455–1456.

### 対外発表

- (1)第9回CSJ化学フェスタ (ポスター発表) (2)第18回Asian Chemical Congress (ポスター発表) (3)日本化学会第101回春季年会 (口頭発表、発表予定)
- (4) Ohta, M.; Kato, S.; Sugai, T.; Fuwa, H. submitted.