

Conia-ene 反応を基盤とするシナトリン C₁ の全合成 および新規テトラヒドロフラン合成法の開発

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 生命薬科学専攻 浦辺 郁也

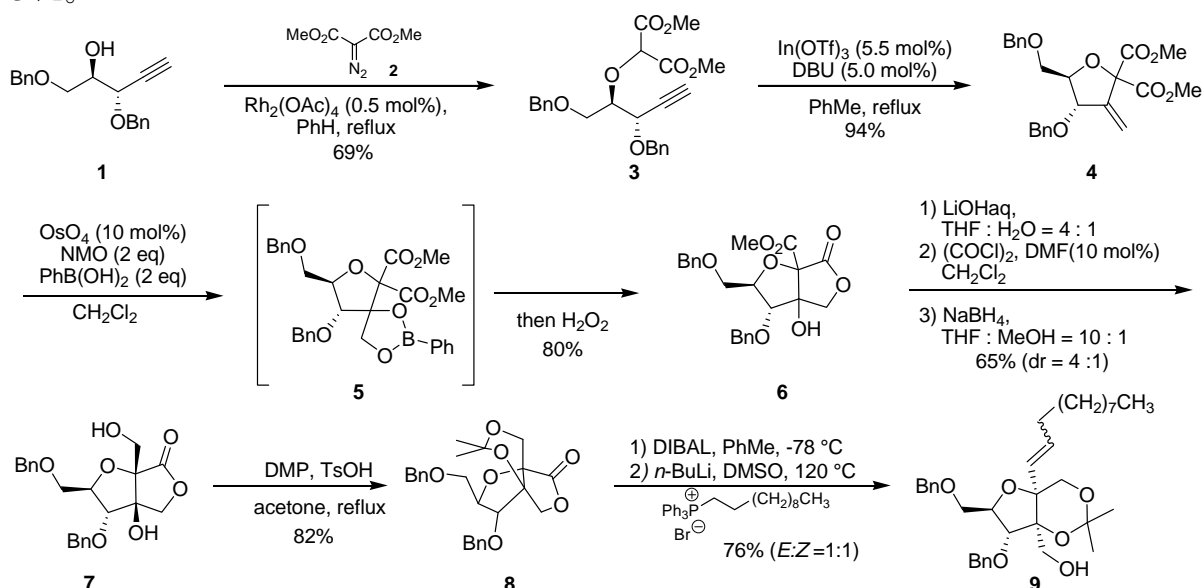
【目的】 最近、当研究室では、種々のアルキニル-1,3-ジカルボニル化合物を触媒量の $\text{In}(\text{OTf})_3$ とともにトルエン中で加熱すると、Conia-ene 反応が進行し、対応する環状化合物が高収率で生成することを見出した。その反応に基づき、当研究室ではサリノスポラミド A、ネオオキサゾロマイシン、オキサゾロマイシン A の全合成を達成した。今回、発表者は、この反応の更なる合成化学的有用性を見出すため、シナトリン C₁ の全合成研究に着手した。また、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ 触媒 Conia-ene 反応を活用する天然物合成を検討する中で O-H 挿入反応と Conia-ene 反応を同一系中で達成する形式的な [4+1] 環化付加反応を新たに見出し、反応の一般化するべく、その基質適応範囲を検討した。

【結果・考察】

(1) シナトリン C₁ の全合成

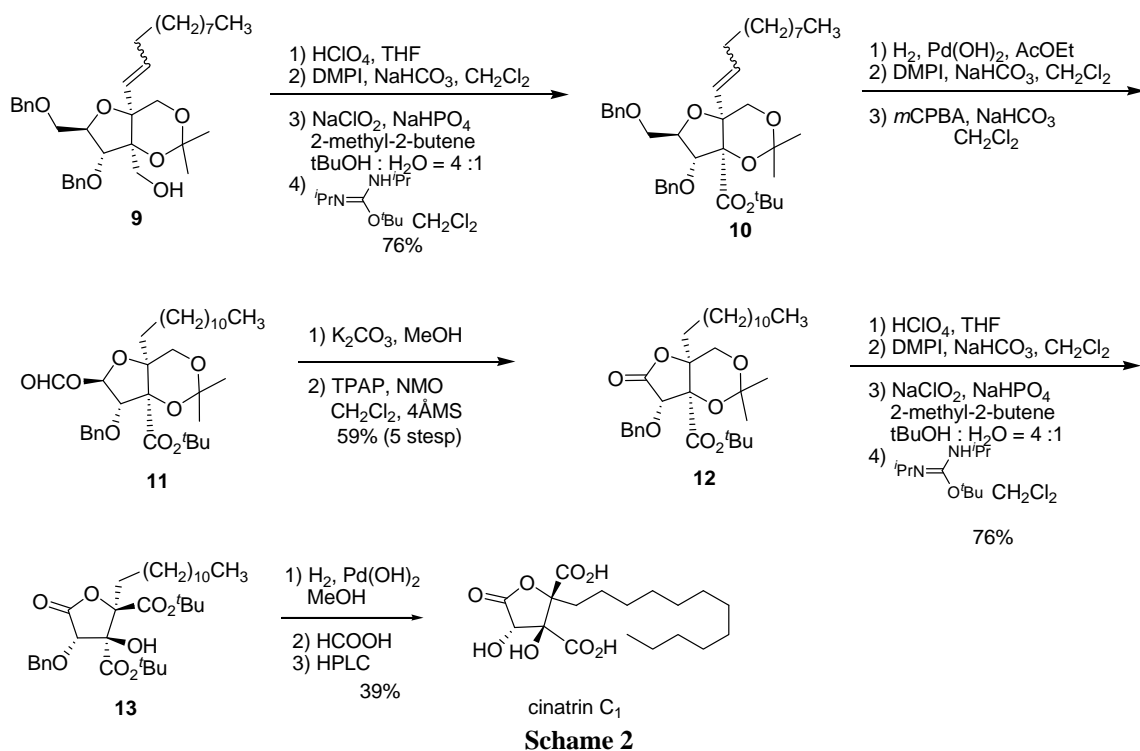
シナトリン類天然物は、1992 年に微生物 *Circinotrichum falcatisporum* RF-641 の培養液から単離された置換クエン酸天然物であり、ホスホリパーゼ A₂ 阻害活性を持つ。その合成にあたり、4 級不斉中心を 2 つ含む 3 連続不斉中心を持つ高度に置換した γ -ラクトン部をいかに立体選択的に構築するかが鍵となる。

アルキン **1** より、ロジウム触媒を用いた O-H 挿入反応を行い、Conia-ene 反応前駆体となるマロン酸誘導体 **3** を合成した。Conia-ene 反応は触媒量の $\text{In}(\text{OTf})_3$ と DBU の存在下、トルエン中加熱還流することにより高収率で進行し、テトラヒドロフラン環 **4** を与えた。続いて、**4** を $\text{PhB}(\text{OH})_2$ を用いるボロン酸エステル **5** を経由するジヒドロキシ化に付すと、連続する 2 つの 4 級不斉中心を含むラクトン **6** が一挙に得られた。**6** のエステル部の還元、ジオールの保護によりラクトン **8** へ導き、DIBAL 還元続く Wittig 反応で側鎖を伸長し、シナトリン類の基本炭素骨格を持つアルコール **9** を合成した。



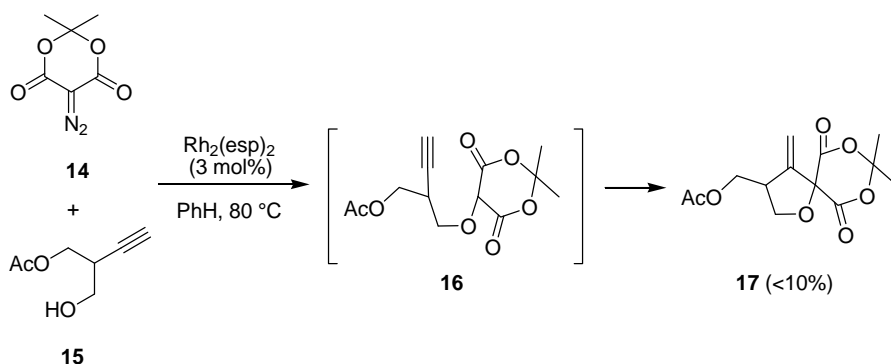
Scheme 1

次に **9** を *t*-ブチルエステル **10** へと変換後、オレフィンの水素化を伴った選択的なベンジル基の除去、アルデヒドへの酸化、Baeyer-Villiger 酸化を経て **11** を得た。**11** のホルミル基の除去とラクトールの酸化を連続的に行い、ラクトン **12** へと変換した。さらに、**12** よりアセトニドを除去後、1 級水酸基を、*t*-ブチル基に変換し **13** を得、最後にベンジル基と *t*-ブチル基の除去し、シナトリン C₁ の全合成を達成した。



(2) 新規テトラヒドロフラン合成法の開発

発表者は Conia-ene 反応の基質となる **16** の合成を検討中、目的とする **16** は得られず、環化反応まで一挙に進行した生成物 **17** が極めて低収率ながら生成することを見出した。このような O-H 挿入反応と Conia-ene 反応からなるタンデム環化反応の前例はないため、反応の一般化を検討した。



Scheme 3

連続的 O-H 挿入/Conia-ene 反応を検討するにあたり、基質としてジアゾ化合物 **18** と 10 当量のアルコール **19** を用い、ジクロロメタン中 1mol% の Rh₂(esp)₂ と 4 Å モレキュラーシーブス、および 5mol% の Lewis 酸を加え検討を行うと (Table 1)、In(OTf)₃ と ZnCl₂ 触媒を添加した条件において、環化体 **21** が良好な収率で得られることを見出し

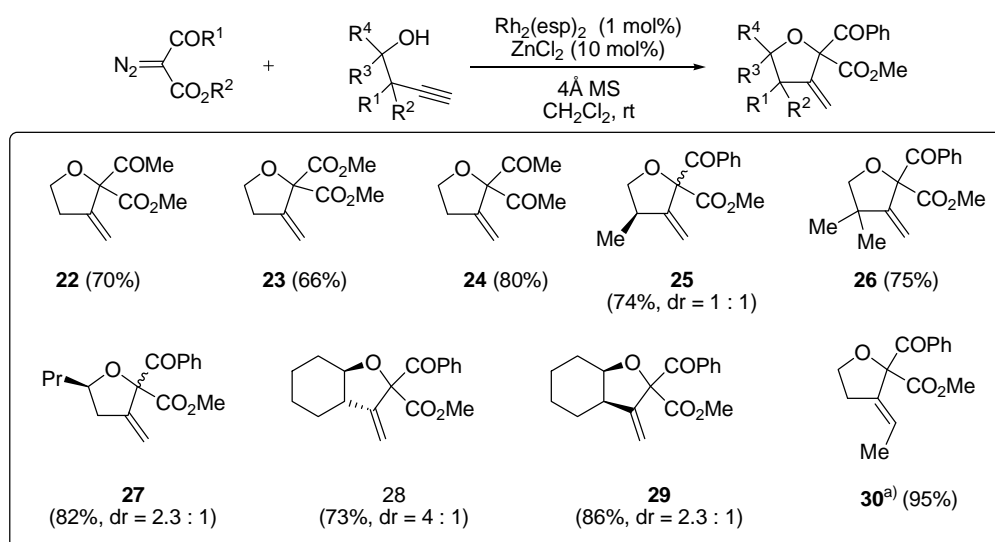
た(entries 2, 3)。しかしながら、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ を用いた条件は基質適応性に乏しかったため、 ZnCl_2 を用い entry 3 の条件についてさらに検討を深めた。その結果、 ZnCl_2 酸をジアゾ化合物 **18** 対し 10 mol%、アルコール **19** を 1 当量加える条件が、最もよい収率を与えた。(entry 4)。

Table 1 Screening of Lewis acids and optimization

entry	Lewis acid (mol%)	time (h)	yield (%)	
1	none	72	80	4
2	$\text{In}(\text{OTf})_3$ (5 mol%)	3	0	93
3	ZnCl_2 (5 mol%)	6	16	68
4 ^a	ZnCl_2 (10 mol%)	4	0	84
5 ^b	ZnCl_2 (20 mol%)	4	0	82

最適化した条件において、様々なジアゾジカルボニル化合物およびホモプロパルギルアルコールを用いて反応を検討した。その結果、種々のジアゾ化合物、アルコールにおいて、良好な収率でテトラヒドロフラン体が得られることがわかった(Table 2)。また、内部アセチレンを持つアルキノールの場合、*E* 体が選択的に生成することを確認出した。ここにおいて、簡便なアトムエコノミーに優れた新たなテトラヒドロフラン合成法を開発することができた。

Table 2 Tandem One-pot synthesis of Tetrahydrofurans



a) $(\text{CHCl}_2)_2$ used as a solvent

[基礎となった学術論文]

1. F. Urabe, S. Nagashima, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3847.
2. F. Urabe, S. Miyamoto, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* accepted.