Development of Highly Stereoselective Relations Mediated by Alkyne-Co2(CO)6 Complexes

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/11787

総合論文

Alkyne-$Co_2(CO)_6$ 錯体を用いる高立体選択的反応の開発

向　　智里*・花岡美代次*

Development of Highly Stereoselective Reactions Mediated by Alkyne-$Co_2(CO)_6$ Complexes

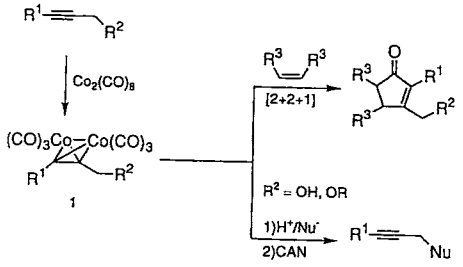
Chisato MUKAI* and Miyoji HANAOKA*

Propynal-$Co_2(CO)_6$ complex, prepared from the reaction of the corresponding propynal with dicobaltoctacarbonyl, has been shown to be an excellent substrate for highly *syn*-selective aldol reactions with silyl enol ethers and silyl ketene acetal species under the Mukaiyama condition. On the basis of these stereoselective reactions, we have completed synthesis of some of biologically active compounds such as PS-5, blastmycinone, *erythro*-C_{18}-sphingosine, and bengamide E. On the other hand, a novel way for construction of tetrahydropyrans and tetrahydrofurans has been developed by regio- and stereoselective ring formation of $Co_2(CO)_6$-complexed alkyne-epoxide through the 6-endo mode and 5-endo mode type ring closure, respectively.

Key words: Propynal-$Co_2(CO)_6$; *Syn*-selective aldol reaction; Dicobaltoctacarbonyl; Biologically active compound; 6-Endo mode ring closure; 5-Endo mode ring closure.

1. はじめに

アルキン類はジコバルトオクタカルボニルと反応して二核錯体であるalkyne-$Co_2(CO)_6$錯体1を形成する。このalkyne-$Co_2(CO)_6$錯体1は，有機合成化学上有用ないくつかの特徴を備えており，広く利用されている。例えば錯体1は求電子剤に対して不活性となり，各種の求電子反応や水素添加反応における三重結合の保護基として用いられている。また錯体1はアルケン類と形式的な[2+2+1]環化反応[1]を起こし，シクロペンテノン誘導体を1工程で与える(Pauson-Khand反応[1])。さらに，プロパルギルアルコールおよびその誘導体由来の錯体1を酸で処理すると，プロパルギル位のカチオンがコバルト錯体部により十分安定化されるため容易にプロパルギルカチオンが発生しこれを利用して，各種求核剤をプロパルギル位へ容易に導入することができる(Nicholas反応[2])。我々は1989年以来，alkyne-$Co_2(CO)_6$錯体を活用した高立体選択的反応の開発を計画し，i)錯体1あるいはその等電子構造体を用いた[2+2+1]型環化反応[3]，ii)コバルト錯体部の立体的かさ高さとプロパルギル位のカチオン安定化能を利用した，高立体選択的反応の開発を行ってきた。本稿では錯体1のii)の特性を活用した高立体選択的アルドール反応の開発とその生物活性化合物合成への応用ならびにalkyne-$Co_2(CO)_6$中間体を経由する新規テトラヒドロピラン環およびテトラヒドロフラン環構築法について概説する。



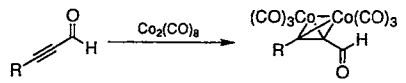
Scheme 1

2. Propynal-$Co_2(CO)_6$ 錯体の高立体選択的アルドール反応

2.1. シリルエノールエーテル類とのアルドール反応

プロピナール2をエーテル中ジコバルトオクタカルボニル[4]と反応させ，ほぼ定量的に対応するpropynal-Co_2

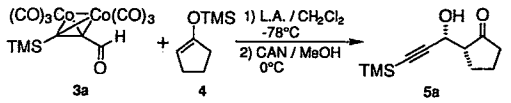
* 金沢大学薬学部（〒920 金沢市宝町13-1）
* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University (Takara-machi 13-1, Kanazawa 920, Japan)



Scheme 2

$(CO)_6$ 錯体 3[5]を合成した。我々の 3 の合成の報告と時を同じくして，Nicholas ら[6]も独立して錯体 3 の合成について報告している。得られた 3 を用いて，Lewis 酸存在下でのアルドール反応を検討した。まず，3a と 5 員環シリルエノールエーテル 4 とのアルドール反応を各種 Lewis 酸の存在下，−78℃で行い，続いてコバルト錯体部を硝酸セリウムアンモニウム(CAN)[4]を用いて除去し，*syn* アルドール成績体 *syn*-5a を選択的に得た(表 1)。

Table 1 Aldol reaction of propynal-$Co_2(CO)_6$ 3a with silyl enol ether 4 in the presence of Lewis acid.



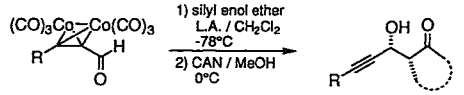
L.A.	Yield (%)	*syn* : *anti*
$TiCl_4$	60	95 : 5
BF_3•OEt_2	90	87 : 13
$EtAlCl_2$	76	91 : 9
TMSOTf	89	77 : 23

TMSOTf のときはやや選択性が低下したが，他の Lewis 酸では高い選択性で反応が進行し，Lewis 酸による選択性の大きな差異は認められなかった。このように環状シリルエノールエーテル 4 (*E*-体)から *syn* 体が得られることがわかったので，次に各種のシリルエノールエーテル 4, 6〜8 を用いて 3 とのアルドール反応を調べた(表 2)[5]。いずれの場合も反応は *syn* 選択的に進み，*syn* 選択性は用いるシリルエノールエーテル類の幾何異性に左右されない(例えば entries 3, 4)。Propynal-$Co_2(CO)_6$ 錯体 3 の代わりに錯体を形成していない元のプロピナール 2 を用いた対照実験では，3 のとき認められた高い *syn* 選択性は見られないことから，*syn* 選択性発現にはコバルト錯体形成が必須であることが明らかとなった。

2.2. 環状シリルケテンアセタール類とのアルドール反応

次に propynal-$Co_2(CO)_6$ 錯体 3 と各種環状シリルケテンアセタール類 12〜14 との Lewis 酸存在下でのアルドール反応，引き続く CAN 処理による脱コバルト化反応でアルドール成績体 15〜17 を得た。結果を表 3 に示した[7,8]。いずれの場合も，シリルエノールエーテル類のときと同様，*syn* 選択的に反応が進行したが，特に 7 員環シリルケテンアセタール 14 をアルドール反応に付

Table 2 Aldol reaction of propynal-$Co_2(CO)_6$ complexes with silyl enol ethers.



a : R = TMS; b : R = Ph; c : R = Bu^n

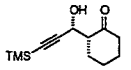
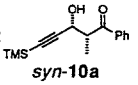
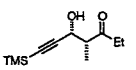
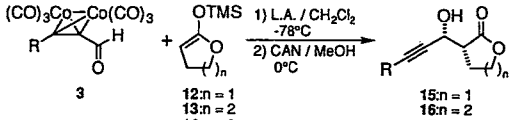
Entry	Aldehyde	Silyl Enol Ether	L.A.	Product	Yield (%) (*syn* : *anti*)
1	**3a**	**6**	BF_3•OEt_2	 *syn*-**9a**	91 (70 :30)
2	**3a**	***Z*-7**	BF_3•OEt_2	 *syn*-**10a**	73 (91 : 9)
3	**3a**	***Z*-8**	BF_3•OEt_2	 *syn*-**11a**	63 (91 : 9)
4	**3a**	***E*-8**	BF_3•OEt_2	*syn*-**11a**	75 (94 : 6)
5	**3b**	**4**	$EtAlCl_2$	*syn*-**5b**	68 (88 :12)
6	**3c**	**4**	BF_3•OEt_2	*syn*-**5c**	90 (87 :13)

Table 3 Aldol reaction of propynal-$Co_2(CO)_6$ complexes with cyclic silyl ketene acetals 12〜14.



a : R = TMS; b : R = Ph; c : R = Bu^n

Entry	Aldehyde	Acetal	L.A.	Product	Yield (%) (*syn* : *anti*)
1	**3a**	**12**	$TiCl_4$	**15a**	74 (80 : 20)
2	**3b**	**12**	$TiCl_4$	**15b**	51 (92 : 8)
3	**3c**	**12**	$TiCl_4$	**15c**	77 (87 : 13)
4	**3a**	**13**	BF_3•OEt_2	**16a**	70 (88 : 12)
5	**3b**	**13**	BF_3•OEt_2	**16b**	68 (88 : 12)
6	**3a**	**14**	$TiCl_4$	**17a**	77 (92 : 8)
7	**3b**	**14**	$TiCl_4$	**17b**	88 (95 : 5)
8	**3c**	**14**	BF_3•OEt_2	**17c**	91 (96 : 4)

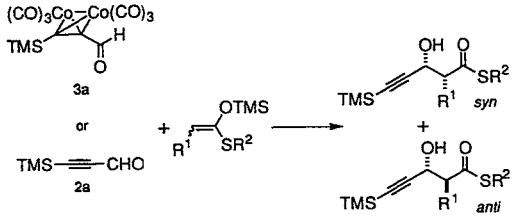
したとき，高 *syn* 選択性が達成できた(entries 6～8)。対照実験として行ったプロピナール 2 と 5 員環および 6 員環シリルケテンアセタール 12, 13 とのアルドール反応では，予期したように選択性は見られなかったが，7 員環シリルケテンアセタール 14 との反応では，用いる Lewis 酸により異なるものの，興味あることに高 *anti* 選択的にアルドール成績体が得られる場合もあった(ルイス酸：$TiCl_4$, *anti*：*syn*＝95：5)[7,8]。

2.3. 鎖状シリルケテンアセタール類とのアルドール反応

錯体 3a を *O*-シリルケテン-*O*,*S*-アセタール 18～22 と上記のアルドール反応条件下，Lewis 酸と処理し，続いて脱コバルト化により，アルドール成績体 *syn*-23～27 をほぼ一方的に得た(表 4)[9-11]。本反応においても，求核剤である *O*,*S*-アセタール類 18～22 の幾何異性や硫黄原子上の置換基の種類に影響されることなく，高立体選択的に *syn*-23～27 を得ることができた。*O*,*S*-アセタールの二重結合上に枝分かれしたイソプロピル基を持つ 21 の場合には全く反応は進まず，原料回収にとどまった(entry 6)[9,10]。しかしながらイソプロピル基より炭素鎖が 1 つ長い，直鎖の *n*-ブチル基を持つ 22 では 89% の高収率で *syn*-27 を一方的に与えた[11]。したがって本反応では *O*,*S*-アセタールの二重結合上に枝分かれした置換基が存在しなければ，高 *syn* 選択的にアルドール成績体が得られることが明らかとなった。

一方，対照実験として，コバルト錯体を形成していない 2a を用いてアルドール反応[9-11]を行うと，21 の場合(entry 13；*anti*：*syn*＝73：27)を除き，いずれも *anti* 成績体を高立体選択的に与える興味ある結果を得た。以上のようにプロピナール 2 を出発原料とし，コバルト錯体形成の有無によりほぼ完全に *syn* および *anti* アルドール体を作り分けることができる。*O*-シリルケテン-*O*,*S*-アセタールの代わりに，対応する *O*-シリルケテン-*O*,*O*-アセタール[8]を用いる 3a とのアルドール反応では，*syn* 選択的に反応が進行するものの，その *syn* 選択性がかなり低下することを明らかにしている。

Table 4 Aldol reactions of 2a and 3a with *O*-silyl ketene *O*,*S*- acetals in the presence of $TiCl_4$.



18:R^1=Me, R^2=Bu^t
19:R^1=Me, R^2=Ph
20:R^1=Et, R^2=Bu^t
21:R^1=Pr^i, R^2=Bu^t
22:R^1=Bu^n, R^2=Bu^t

23:R^1=Me, R^2=Bu^t
24:R^1=Me, R^2=Ph
25:R^1=Et, R^2=Bu^t
26:R^1=Pr^i, R^2=Bu^t
27:R^1=Bu^n, R^2=Bu^t

Entry	Aldehyde	Acetal	*E*:*Z*	Product	Yield(%)	*syn*:*anti*
1	3a	18	>99 : 1	23	90	>99 : 1
2	3a	18	5 : 95	23	84	>99 : 1
3	3a	19	1 :>99	24	89	>99 : 1
4	3a	20	>99 : 1	25	89[a]	>99 : 1
5	3a	20	5 : 95	25	93	>99 : 1
6	3a	21	1 :>99	26	—	———
7	3a	22	91 : 9	27	89	>99 : 1
8	2a	18	>99 : 1	23	87	5 : 95
9	2a	18	5 : 95	23	86	4 : 96
10	2a	19	1 :>99	24	87	1 :>99
11	2a	20	>99 : 1	25	74	1 :>99
12	2a	20	5 : 95	25	92	1 :>99
13	2a	21	1 :>99	26	70	27 : 73
14	2a	22	91 : 9	27	91	3 : 97

[a] BF_3·OEt_2 was used instead of $TiCl_4$.

2.4. 立体選択性の発現機構

Propynal-$Co_2(CO)_6$ 錯体 3 と各種シリルエノールエーテル類との反応では，例外なく *syn* 選択的にアルドール反応が進行するが，その *syn* 選択性発現の機構[12]については以下のように解釈している。シリルエノールエーテル類の幾何異性に依存せず，*syn* 体が得られることから，本反応は非環状遷移状態を経由しているものと思われる。すなわち，図 1[12]に示したように Lewis 酸の存在下

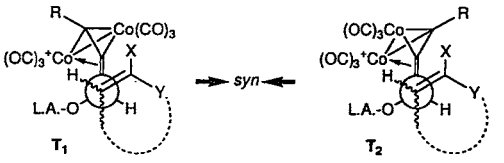


Fig. 1

でアルデヒド基由来のプロパルギルカチオンが発生し，コバルト錯体部により安定化される。このカチオン種に対して，求核剤であるシリルエノールエーテル類が接近してくる際，シリルエノールエーテル類の二重結合上の最も立体的に小さな置換基，すなわち水素原子が，カチオン種となった propynal-$CO_2(CO)_6$ 錯体の最も込み合った所に位置する遷移状態が好ましいと考えられる。以上の考察を基に考えると，遷移状態 T_1, T_2 が優位な遷移状態となり，したがって T_1, T_2 を経て反応が進むため，シリルエノールエーテルの幾何異性に左右される

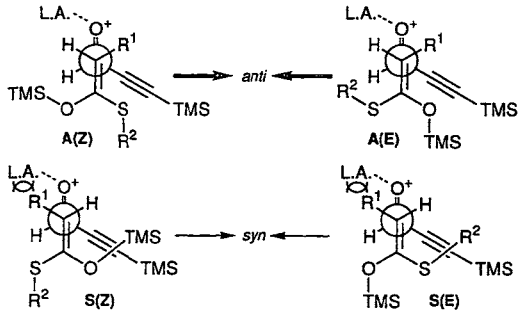
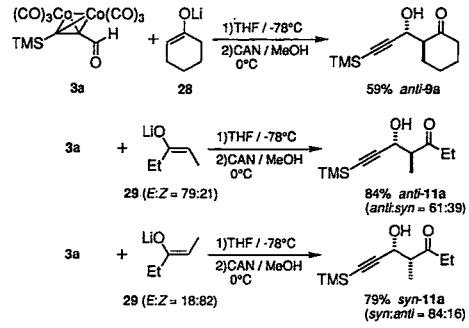


Fig. 2



Scheme 3

ことなく *syn* 体を高立体選択的に与えたものと考えている。

プロピナール2aと *O*-シリルケテン-*O*,*S*-アセタールとのアルドール反応で認められた高 *anti* 選択性については，Heathcock[13]やGennari[14,15]により提出されている非環状遷移状態モデルを基盤にして説明することができる。2aのカルボニル基に配位したLewis酸は，アルデヒド基の炭素-酸素二重結合に関し，アルキン部と *trans* になるように位置するものと考えられる。求核剤である18～22が近づく際，*Z* 体では遷移状態A(Z)とS(Z)が考えられる。S(Z)ではアルキン部とトリメチルシリル基との立体障害と共に R^1 とアルデヒド基に配位したLewis酸との大きな立体障害が存在するため，A(Z)の方がS(Z)に比べてより有利な遷移状態と言える。*E* 体の *O*,*S*-アセタールについても同様の理由により，*anti* 体が優先したものと解釈している。

2.5. リチウムエノラートとのアルドール反応

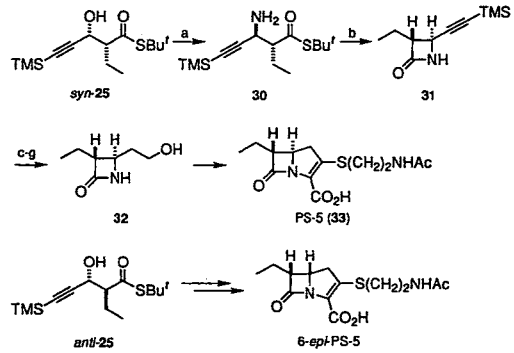
Propynal-$Co_2(CO)_6$ 錯体3aをシクロヘキサノン由来のリチウムエノラート28と−78°Cで処理し，続いて脱コバルト化を行って，*anti* アルドール体，*anti*-9aを単一の成績体として得た[16]。リチウムエノラート29(*E*：*Z*＝79：21)では対応する *anti*-11aを主成績体として与えた(*anti*：*syn*＝61：39)。また *Z*-29(*E*：*Z*＝18：82)を用いると *syn*：*anti*＝84：16の比で *syn*-11aが優先して得られた。以上のことより，リチウムエノラートの *E*：*Z* 比が高度にアルドール成績体の *anti*：*syn* 比に反映されることが判明した。このような顕著な幾何異性依存性は，錯体を形成していないプロピナール2では観察されないことも確認している[16]。本反応においては明らかに，*E* エノラートからは *anti* 体が，*Z* エノラートからは *syn* 体が優先して生成しているが，これは6員環状遷移状態[17]において，コバルトとの錯体形成により非常にかさ高くなったアルキン部が常にエクアトリアル位にアンカーとして位置するためと思われる。コバルト錯体を形成していない2aの場合には，アルキン部は直線状でそれほど立体的にかさ高くないため，アンカーとしての役割が不十分となり，環状遷移状態を経由するにもかかわらず，リチウムエノラートの幾何異性が生成物の立体に特異的に転写されないものと解釈している。

以上2.1.～2.5.で述べたように，alkyne-$Co_2(CO)_6$ 錯体に立体制御因子としての新たな用途を見いだすことができた。

3. 生物活性化合物合成への応用

3.1. (±)-PS-5および(±)-6-*Epi*-PS-5の高立体選択的合成

表4で高選択的に合成した *syn*-25および *anti*-25から β-ラクタム抗生物質の(±)-PS-5(33)およびそのエピマーである(±)-6-*epi*-PS-5への変換を行った[9,10]。*syn*-25のβ位にMitsunobu反応によりアジド基[18]を立体の反転を伴って導入し，還元してアミン体30とした。30のアミノ基をトリメチルシリル基で保護後，塩基処理により閉環させ，β-ラクタム体31を得た。31の三重結合部をスキーム4に示した経路で修飾して，(±)



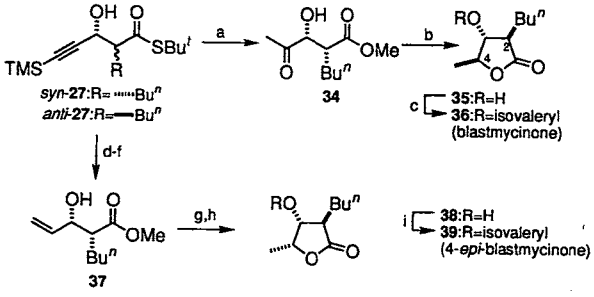
(a) (i)HN_3, PPh_3, DEAD; (ii)PPh_3, H_2O, 68%; (b) (i)TMSCl, Et_3N; (ii)^{t}BuMgCl, 83%; (c)TBAF, 86%; (d)H_2, Lindlar catalyst, 90%; (e) (i)NaH; (ii)BnBr, 80%; (f) (i)Sia_2BH; (ii) H_2O_2, NaOH, 75%; (g)Na, NH_3, 82%.

Scheme 4

-PS-5 合成の文献既知重要中間体 32 へ高立体選択的に導き，(±)-PS-5(33)の形式全合成を完成させた。同様の経路で *anti*-25 から(±)-6-*epi*-PS-5 の形式全合成も達成した。

3.2. (±)-Blastmycinone およびその 3 種の立体異性体の高立体選択的合成

抗菌活性を有する antimycin A_3 の分解産物である blastmycinone (36)[19]とその 3 種の立体異性体を *syn*-27 および *anti*-27(表 4, entries 7, 14)から高立体選択的に合成した[11]。まず，*syn*-27 の三重結合の水和ならびにチオエステル体からメチルエステル体への変換を，硝酸タリウム[20]を用いて一挙に行い，34 とした。次に塩化亜鉛の存在下 $NaBH_4$ 還元[21]により，ケトンカルボニル基の立体選択的還元と閉環を起こさせ，(±)-blastmycinolactol(35)へ誘導した。最後にイソバレリル化により(±)-blastmycinone(36)を高立体選択的に得た。同様の手法により，*anti*-27 から(±)-2-*epi*-blastmycinone を合成した。一方，*syn*-27 のアルキン部をビニル基に還元後，エステル交換して 37 へ誘導した。メチルエステル 37 を臭素と処理すると，高立体選択的にブロモラクトン化が進行し，γ-ラクトン体 38 を単一成績体として与えた。38 のアシル化により(±)-4-*epi*-blastmycinone(39)を合成した。さらに，*anti*-27 から(±)-3-*epi*-blastmycinone の高立体選択的合成も完成させた。

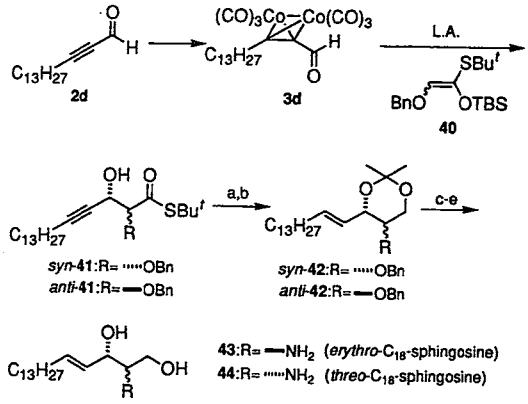


(a)$Tl(NO_3)_3$, MeOH, 50%; (b)$ZnCl_2$, $NaBH_4$, 66% (35:38 = 90:10); (c)^{t}BuCOCl, DMAP, 71%; (d)TBAF-HF, 82%; (e)H_2, Lindlar catalyst, 85%; (f)$AgOCOCF_3$, MeOH, 66%; (g)Br_2, 57%; (h)$^n Bu_3SnH$, AIBN, 98% (i)^{t}BuCOCl, DMAP, 86%.

Scheme 5

3.3. (±)-*Erythro* および *Threo*-C_{18}-sphingosine の高立体選択的合成

スフィンゴ糖脂質の構成成分である sphingosine の合成を行った[22]。プロピナール 2d を対応する propynal-$Co_2(CO)_6$ 錯体 3d とし，*S*-*tert*-butylbenzyloxyethanethioate 由来の *E*-*O*,*S*-アセタール 40 とのアルドール反応を行って，脱コバルト化後，*syn*-41(*syn* : *anti*=90 : 10)を得た。*syn*-41 の還元，ケタール化により *syn*-42 へ導いた。次に脱ベンジル化，アミノ基の導入などにより，(±)-*erythro*-C_{18}-sphingosine (43)を合成した。またプロピナール 2d と *Z*-40 との反応で *anti* 選択的に *anti*-41 を得(*anti* : *syn* = 97 : 3)，同様の経路により，(±)-*threo*-C_{18}-sphingosine(44)を高立体選択的に合成した。アルドール成績体 *syn*-41 および *anti*-41 は対応するコバルト錯体を経由して容易に光学分割可能であることがわかったので，現在それらの光学分割と，光学活性 sphingosine への誘導を行っている。



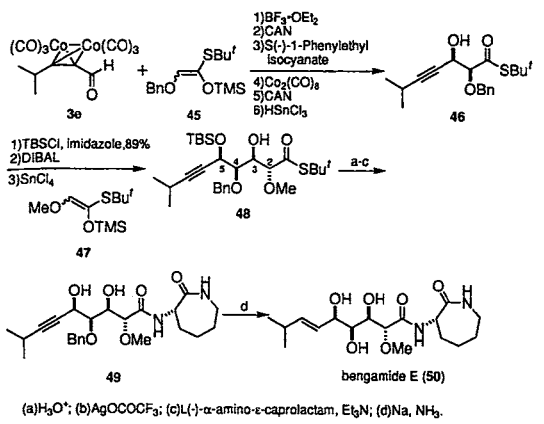
(a)LAH, 73%; (b)$Me_2C(OMe)_2$, *p*-TsOH, 88%; (c)Na, NH_3, 90%; (d) (i)*p*-TsCl, Et_3N, DMAP, (ii)NaN_3, (iii)H_3O^+, 57%; (e)PPh_3, H_2O.

Scheme 6

3.4. (+)-Bengamide E の全合成

1986 年に単離された海洋産天然物(+)-bengamide E[23]の全合成を，2 度の高立体選択的アルドール反応を鍵反応として達成した[24]。

Propynal-$Co_2(CO)_6$ 錯体 3e と *O*,*S*-アセタール 45 との *syn* 選択的アルドール反応で(±)-46 を 83% の収率で得た(*syn* : *anti* = 95 : 5)。(±)-46 を *S*-(−)-1-phenylethyl isocyanate と処理して，光学活性カルバメイト体とした後，コバルト錯体形成，ジアステレオマーの分離，脱コバルト化，脱アシル化を順次連続的に行って，光学活性体 46 を得た。光学活性体 46 の β 位の水酸基をシリル基で保護し，還元，*O*,*S*-アセタール 47 とのアルドール反応により，68% の収率で 48 を高立体選択的に得た(2,3-*anti* : 2,3-*syn* = 92 : 8)。48 のプロパルギル位の水酸基(C-5 位)上のシリル基を除去して，6 員環ラクトンを形成させ，その後，光学活性 α-アミノ-ε-カプロラクタムと縮合させて 49 へ導いた。液体アンモニア中，ナトリウムにより 49 の脱ベンジル化と三重結合の還元を同時に行って，(+)-bengamide E (50)の立体選択的全合成を完成させた。



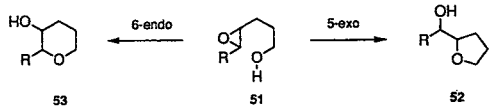
(a)H_3O^+; (b)$AgOCOCF_3$; (c)L(-)-α-amino-ε-caprolactam, Et_3N; (d)Na, NH_3.

Scheme 7

4. Alkyne-$Co_2(CO)_6$ 錯体を活用する位置ならびに立体選択的 Endo 型閉環

4.1. テトラヒドロピラン誘導体の高立体選択的構築

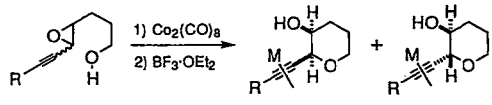
Baldwin 則[25]に従えば，5-exo 型閉環と 6-endo 型閉環が競争的に起こり得る場合には，5-exo 型閉環が優先し，6-endo 型閉環は困難なプロセスとされている。したがって，51 のような化合物の閉環反応では，通常テトラヒドロフラン体 52 形成が優位となる。Nicolaou[26]，平間[27]，Lerner[28]により様々な工夫がなされ，不利とされる 6-endo 型成績体 53 を選択的に得る方法が開発されている。



Scheme 8

我々は alkyne-$Co_2(CO)_6$ 錯体の特性であるプロパルギルカチオンを安定化する能力を最大限活用した，新規な 6-endo 型閉環反応の開発[29]を行った。*trans*-54a を常法に従って塩化メチレン中，ジコバルトオクタカルボニルと処理して alkyne-$Co_2(CO)_6$ 錯体とし，単離することなく −78°C で触媒量の BF_3·OEt_2 を添加したところ，速やかに閉環反応が進行し，テトラヒドロピラン体 55a を 65% の収率，*cis*-55a：*trans*-55a＝96：4 の高 *cis* 選択性で与えた(表5，entry 1)。この際，5-exo 型閉環体であるテトラヒドロフラン誘導体は全く得られなかった。また *cis*-54a からは同様の処理により 92% の収率で *trans*-55a がほぼ一方的に得られた(entry 7)。他のエポキシドの閉環反応の結果を表5にまとめた。いずれの場合も，三重結合末端置換基の電子的あるいは立体的性質，ならびにエポキシドの幾何異性に影響されることなく，高位置選択的に 6-endo 型閉環を実現できた。興味深いことに，本閉環反応では生成するテトラヒドロピラン骨格の 2 位(プロパルギル位)の立体化学が高度に保持されて反応が進む。立体保持を含む詳細な反応機構については明らかでないが，以下のように解釈している。すなわち，隣接するコバルト錯体部が背後からエポキシドを攻撃して開環し[12]，次いでこの中間体に背後から末端水酸基が攻撃し，結果として二度の立体反転を経て立体が保持されたものと考えている。

Table 5 Ring closure of cobalt complexed acetylenic epoxides.



a：R＝H； **b**：R＝TMS； **c**：R＝*n*-Bu； **d**：R＝C_6H_5；
e：R＝*p*-CH_3-C_6H_4； **f**：R＝C_6H_5CO

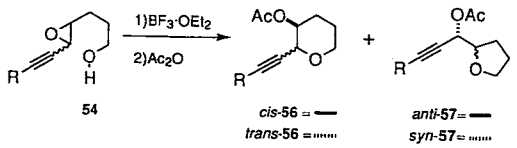
Entry	Epoxide	Products	Ratio *cis* : *trans*	Yield(%)[a]
1	*trans*-**54a**	**55a**	96 : 4	65
2	*trans*-**54b**[b]	**55b**	91 : 9	86
3	*trans*-**54c**	**55c**	97 : 3	97
4	*trans*-**54d**	**55d**	99 : 1	96
5	*trans*-**54e**	**55e**	98 : 2	98
6	*trans*-**54f**	**55f**	98 : 2	90
7	*cis*-**54a**	**55a**	1 : 99	92
8	*cis*-**54b**	**55b**	0 :100	88
9	*cis*-**54c**	**55c**	1 : 99	92
10	*cis*-**54d**	**55d**	1 : 99	93
11	*cis*-**54e**	**55e**	3 : 97	95
12	*cis*-**54f**	**55f**	3 : 97	89

[a] The specific yields are isolated yields of *trans*-**55** and *cis*-**55**. [b] A mixture of *trans*- **54b** and *cis*- **54b** in a ratio of 96 to 4 was employed.

一方エポキシド 54 を直接 Lewis 酸と処理した結果[30]を表6に示した。表6から明らかなように，閉環様式が三重結合末端置換基の電子的性質に大きく依存することが判明した。フェニル基やトリル基のような電子供与性基の場合は，一方的に 6-endo 型閉環が進行した(entries 4, 5, 10, 11)。またブチル基のときも 6-endo 型が優先したのに対し，電子求引性基のベンゾイル基の場合には 5-exo 型成績体であるテトラヒドロフラン誘導体を一方

的に与えた。なお，本閉環反応では6-endo型，5-exo型双方とも予期したとおり，立体反転を伴って環形成が進行している。

Table 6 Ring closure of acetylenic epoxides.



a: R = H; **b**: R = TMS; **c**: R = *n*-Bu; **d**: R = C_6H_5; **e**: R = *p*-CH_3-C_6H_4; **f**: R = C_6H_5CO

Entry	Epoxide	6-endo/5-exo	**56**	**57**	Yield[a] (%)
			cis : *trans*	*anti* : *syn*	
1	*trans*-**54a**	10 / 90	1 :>99	>99 : 1	92
2	*trans*-**54b**[b]	62 / 38	2 : 98	90 : 10	91
3	*trans*-**54c**	95 / 5	1 :>99	>99 : 1	96
4	*trans*-**54d**	100 / 0	4 : 96	——	94
5	*trans*-**54e**	100 / 0	17 : 83	——	96
6	*trans*-**54f**	1 / 99	1 :>99	>99 : 1	96
7	*cis*-**54a**	0 /100	——	1 :>99	89
8	*cis*-**54b**	20 / 80	96 : 4	1 :>99	90
9	*cis*-**54c**	72 / 28	>99 : 1	1 :>99	96
10	*cis*-**54d**	100 / 0	>99 : 1	——	95
11	*cis*-**54e**	100 / 0	86 :14	——	91
12	*cis*-**54f**	0 /100	——	1 :>99	89

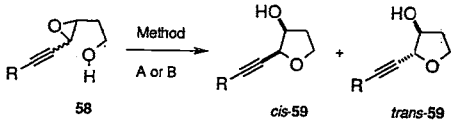
[a] The specific yields are total yields of **56** and **57**. [b] A mixture of *trans*-**54b** and *cis*-**54b** in a ratio of 96 to 4 was employed.

以上のように，我々はalkyne-$Co_2(CO)_6$錯体を活用して，新規な立体保持を伴う高立体選択的テトラヒドロピラン誘導体の構築法を開発することができた。さらにエポキシアルコール体54の直接閉環法によるテトラヒドロフラン誘導体の合成法も見いだした。本法を用いればエポキシド体の幾何異性，コバルト錯体形成の有無，三重結合末端置換基の選択を適宜行うことにより，任意にテトラヒドロピランおよびテトラヒドロフランのそれぞれの立体異性体をほぼ完全に作り分けることができる。

4.2. テトラヒドロフラン誘導体の高立体選択的構築

次に54より炭素鎖が1つ短いエポキシアルコール体58を用いて5-endo型閉環を試みた。*trans*-58a (*trans* : *cis* = 92 : 8)を一旦対応するコバルト錯体とした後，−78°Cで触媒量のBF_3·OEt_2と処理して閉環させ，続いて−78°CでCANで脱コバルト化して(Method A)，テトラヒドロフラン体59aを84%の収率，*cis* : *trans* = 92 : 8の比で選択的に合成した[31]。*trans*-58b, cから*cis*-59b, cが高立体選択的に得られた(表7)。また*cis*-58からは対応する*trans*-59が選択的に生成していることから，本反応においても先のエポキシアルコール54の場合と同様に，立体保持でendo型閉環が高立体選択的に起こることが明らかになった。*trans*-58をコバルト錯体に誘導することなく，直接，触媒量のBF_3·OEt_2と処理すると(Method B)高収率で立体の反転したテトラヒドロフラン体，*trans*-59を高い立体選択性で与えた(entries 7〜9)。しかしながら*cis*-58をMethod Bで閉環反応に付すと，5-endo型で閉環するものの，その化学収率ならびに立体選択性は，*trans*-58に比べてかなり低下した。

Table 7 Ring closure of acetylenic epoxides.



a: R = TMS; **b**: R = *n*-Bu; **c**: R = C_6H_5

Entry	Epoxide	Ratio of **58** *trans* : *cis*	Method	Products	Ratio *cis* : *trans*	Yield (%)
1	*trans*-**58a**	92 : 8	A	**59a**	92 : 8	84
2	*trans*-**58b**	99 : 1	A	**59b**	97 : 3	90
3	*trans*-**58c**	98 : 2	A	**59c**	92 : 8	90
4	*cis*-**58a**	5 : 95	A	**59a**	4 : 96	62
5	*cis*-**58b**	6 : 94	A	**59b**	12 : 88	78
6	*cis*-**58c**	4 : 96	A	**59c**	7 : 93	77
7	*trans*-**58a**	92 : 8	B	**59a**	2 : 98	90
8	*trans*-**58b**	99 : 1	B	**59b**	1 : 99	98
9	*trans*-**58c**	98 : 2	B	**59c**	7 : 93	98
10	*cis*-**58a**	5 : 95	B	**59a**	73 : 27	44
11	*cis*-**58b**	6 : 94	B	**59b**	79 : 21	73
12	*cis*-**58c**	4 : 96	B	**59c**	61 : 39	73

A : i) $Co_2(CO)_8$ / r.t. ii) BF_3·OEt_2 (0.1eq), -78°C iii) CAN / -78°C
B : BF_3·OEt_2 (0.1eq) / -78°C→ r.t.

以上のようにalkyne-$Co_2(CO)_6$錯体を経由する位置および立体選択的閉環反応は，テトラヒドロフラン誘導体合成にも適用可能なことを示すことができた。特に*trans*-58を用いれば，コバルト錯体形成の有無により高度に立体制御して，*cis*-および*trans*-2-ethynyl-3-hydroxytetahydrofuran骨格を構築することができる。

5. おわりに

筆者らが1989年以来取り組んでいる alkyne-$Co_2(CO)_6$ 錯体を活用した高立体選択的アルドール反応とエポキシアルコール体の高立体選択的6-endo型および5-endo型閉環反応，ならびにそれらの生物活性化合物合成への応用について紹介させていただいた。誌面の都合上，研究の概略を紹介するにとどまったが，詳細については原報を参照していただきたい。本稿で述べた高立体選択的反応は，alkyne-$Co_2(CO)_6$ 錯体に特有の反応であり，一見応用範囲の狭い反応に見えるかもしれないが，生物活性化合物合成への応用において例示したように，コバルト錯体部を除去して容易に三重結合を再生できること，三重結合が各種官能基の前駆体として広く利用されていることを考え併せると，これらの立体選択的反応は利用価値の高い"一般性"を備えた反応と言える。

Alkyne-$Co_2(CO)_6$ 錯体を用いるさらなる新規高立体選択的反応について，不斉誘起も含めて現在検討を進めているところである。

謝辞 本研究の遂行にあたり，日夜精力的に研究を推進していただいた共同研究者の詠和良博士(大塚製薬)，片岡治修士，池田佳隆修士，杉本雄一助手，鈴木公正修士に感謝いたします。

(平成6年3月22日受理)

文　献

1a) N.E. Schore, *Org. React.*, 40, 1 (1991)
b) P.L. Pauson, "*Organometallics in Organic Synthesis. Aspects of a Modern Interdisciplinary Field*", ed. by A. de Meijere, H. tom Dieck, Springer, Berlin, 1988, p.233
c) P.L. Pauson, *Tetrahedron*, 41, 5855 (1985)
2) K.M. Nicholas, *Acc. Chem. Res.*, 20, 207 (1987)
3) C. Mukai, M. Uchiyama, M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 1014
4) A.M. Montana, K.M. Nicholas, M.A. Khan, *J. Org. Chem.*, 53, 5193 (1988)
5) C. Mukai, K. Nagami, M. Hanaoka, *Tetraheron Lett.*, 30, 5623 (1989)
6) J.B.R. Reddy, M. Kha, K.M. Nicholas, *J. Org. Chem.*, 54, 5426 (1989)
7) C. Mukai, K. Suzuki, M. Hanaoka, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 567 (1990)
8) C. Mukai, K. Suzuki, K. Nagami, M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1, 1992, 141
9) C. Mukai, O. Kataoka, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.*, 32, 7553 (1991)
10) *idem*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 563
11) C. Mukai, O. Kataoka, M. Hanaoka, *J. Org. Chem.*, 58, 2946 (1993)
12a) S.L. Schreiber, M.T. Klimas, T. Sammakia, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5749 (1987)
b) S.L. Schreiber, T. Sammakia, W.E. Crowe, *ibid.*, 108, 3128 (1986)
13) C.H. Heathcock, K.T. Hug, L.A. Flippin, *Tetrahedron Lett.*, 25, 5973 (1984)
14) C. Gennari, A. Bernardi, S. Cardani, C. Scolastico, *ibid.*, 26, 797 (1985)
15) C. Gennari, "*Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*", ed. by D. Schinzer, Klumer Academic Publishers, London, 1989, p.53
16) C. Mukai, K. Nagami, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.*, 30, 5627 (1989)
17a) C.H. Heathcock, "*Asymmetric Synthesis*," ed. by J.D. Morrison, Academic Press, New York, 1984, Vol.3, p.111
b) D.A. Evans, J.V. Nelson, T.R. Taber, *Top. Stereochem.*, 13, 1 (1982)
c) T. Mukaiyama, *Org. React.*, 28, 203 (1982)
18) H. Loibner, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta*, 59, 2100 (1976)
19) E.E. van Tamelen, J.P. Dickie, M.E. Loomans, R.S. Dewey, F.M. Strong, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1639 (1961)
20) Y. Nagao, K. Kaneko, M. Ochiai, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 202
21) H. Fujii, K. Oshima, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, 32, 6147 (1991)
22) C. Mukai, O. Kataoka, K. Miyazawa, C. Murata, M. Hanaoka, unpublished results
23) E. Quinoa, M. Adamczeski, P. Crews, G.J. Bakus, *J. Org. Chem.*, 51, 4494 (1986)
24) C. Mukai, O. Kataoka, M. Hanaoka, in preparation
25) J.E. Baldwin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 734
26) K.C. Nicolaou, C.V.C. Prasad, P.K. Somers, C.-K. Hwang, *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 5330 (1989)
27) T. Suzuki, O. Sato, M. Hirama, *Tetrahedron Lett.*, 31, 4747 (1990)
28) K.D. Janda, C.G. Shevlin, R.A. Lerner, *Science*, 259, 490 (1993)
29) C. Mukai, Y. Ikeda, Y. Sugimoto, M. Hanaoka, *Tetrahedron Lett.*, 35, 2179 (1994)
30) C. Mukai, Y. Sugimoto, Y. Ikeda, M. Hanaoka, *ibid.*, 35, 2183 (1994)
31) C. Mukai, Y. Sugimoto, Y. Ikeda, M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, in press