

機関番号：10101

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790002

研究課題名 (和文) 光学活性ルテニウム触媒を用いたエナンチオ場選択的エニンメタセシス反応の開発

研究課題名 (英文) Study on Novel Enantiotopic Group Selective Enyne Metathesis Reaction by Chiral Ruthenium Catalyst

研究代表者

齋藤 望 (SAITO NOZOMI)

北海道大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：80349258

研究成果の概要 (和文)：新規キラルビルディングブロックの創製を目的として、光学活性含窒素 NHC 配位子を組み込んだルテニウムカルベン触媒を用いた、エナンチオ場選択的エニンメタセシスの開発研究に取り組んだ。すなわち、プロキラルな 5-アルコキシ-5-エチニル-1-ヘプテン-6-イン誘導体を基質とし、種々の光学活性ルテニウムカルベン触媒存在下エナンチオ選択的閉環メタセシス反応を行った。その結果、最高 34% ee で第四級不斉炭素中心を持つ化合物を得ることができた。

研究成果の概要 (英文)：In order to create new class of chiral building blocks, enantiotopic groupselective intramolecular enyne metathesis reaction using ruthenium carbene complex bearing a chiral *N*-heterocyclic carbene ligand was investigated. As a result, a cyclic compound having a tetra-substituted carbon atom was produced up to 34% ee.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

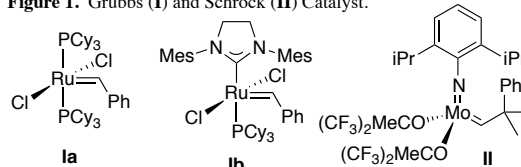
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

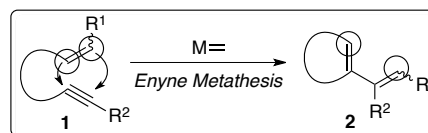
1. 研究開始当初の背景

メタセシス反応は多重結合の切断と同時に再び多重結合を形成するという極めて興味深い反応であり、現在の有機合成化学において極めて重要な炭素-炭素結合形成反応である¹⁾。このメタセシス反応は金属カルベノイドによって触媒され、現在では主にルテニウムを中心金属とする Grubbs 錯体 (図 1, Ia and Ib) やモリブデンを持つ Schrock 錯体 (II) が用いられている。メタセシス反応の中でも α,ω -エニン **1** を基質とするエニンメタセシスは、見かけ上二重

Figure 1. Grubbs (I) and Schrock (II) Catalyst.



Scheme 1. Enyne Metathesis.

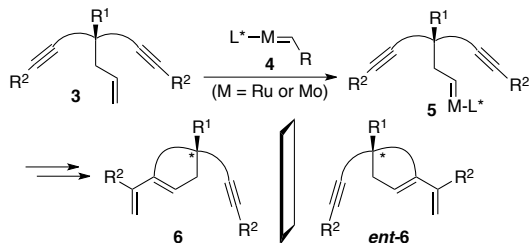


結合が切断されそれぞれのアルキリデン部分が三重結合に転移し、1,3-ジエン部分を有する環状化合物 **2** を生成するという極めてユニークな反応である (スキーム 1)。エニンメタセシス反応は新たに形成される炭素-炭素結合が sp^2 炭素同士の結合であるため、本質的には新たな不斉炭素中心が生じにくく、これまで不斉反応への展開は全く報告されていなかった。

2. 研究の目的

上記の研究背景を踏まえ、代表者はエナンチオ場選択的な反応システムを設計し、初めての触媒的不斉エニンメタセシス反応の開発を目指すことにした (スキーム 2)。すなわち、プロキラルなエンジイン **3** を基質として光学活性配位子を有するメタルカルベン錯体 **4** を作用させるならば、まず錯体 **4** は **3** のアルケン部分と反応し、メタルアルキリデン中間体 **5** を生成するはずである。**5** のアルキリデン部分が分子内のいずれか一方のアルキン部分と選択的に反応するならば、第四級不斉炭素中心を含む環状化合物 **6** あるいは *ent*-**6** が光学活性体として得られてくると予想される。本化合物は分子内にアルキン及び 1,3-ジエン部を有していることからさらに化学変換が可能であり、新しいキラルビルディングブロックとなることが期待された。

Scheme 2. Plan for Enantioselective Group Selective Enyne Metathesis.



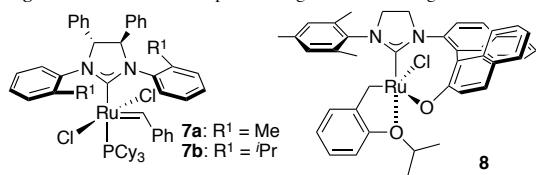
3. 研究の方法

代表者が所属する研究室では Grubbs 触媒 **I** および **II** を用いたエンインメタセシスの開発と利用に関する研究を行ってきた。そこでそれらの知見をもとにルテニウムカルベン触媒を用いて、

1) ジエン-インを基質とするエナンチオ場選択的閉環メタセシス

2) エン-ジインを基質としたエナンチオ場選択的閉環メタセシスの検討を行うことにした。

Figure 2. Ru-Carbene Complex Having a Chiral NHC ligand.



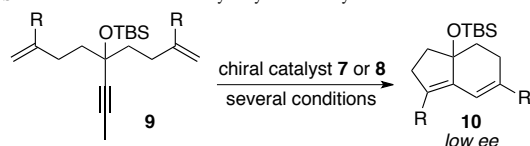
検討に用いたルテニウムカルベン触媒は図 2 に記した通りである。

4. 研究成果

(1) ジエン-インを基質とした検討

まずプロキラルなエン-ジイン **9** を基質として、キラルなルテニウム錯体 **7** 及び **8** を用いた不斉閉環メタセシスを行うことにした (スキーム 3)。最適な反応条件を確立するため種々の反応条件下で検討を行ったものの、いずれも殆ど不斉は誘起されず、高い鏡像異性体過剰率で 2 環式化合物 **10** を与えることは困難であることが明らかになった。

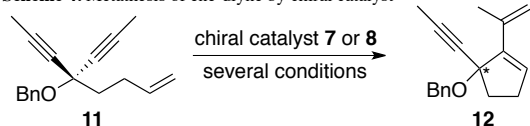
Scheme 3. Metathesis of diene-yne by chiral catalyst



(2) エン-ジインを基質とした検討

そこで次に、エン-ジイン **11** を基質として不斉環化反応の検討を行うことにした (スキーム 4)。

Scheme 4. Metathesis of ene-diyne by chiral catalyst



まず 5 mol% の触媒 **7a** を使い、 CH_2Cl_2 中で反応を行ったが目的の **12** は得られず原料を回収するのみであった (表 1, run 1)。溶媒を検討したところ THF を用いたときに、反応は室温で進行し、良好な収率で **12** が得られたものの、不斉誘起は見られなかった (run 2)。そこで Grubbs の報告に従い、添加剤として 1 等量の NaI を加えたところ、21% ee で **12** が得られたが、収率は 10% に低下した (run 3)。反応温度を検討したが、収率の向上には繋がらなかった (runs 4 and 5)。収率とエナンチオ場選択性の向上を目指し、THF 中 38 °C にて添加剤の検討を行った (runs 6-11)。LiBr を添加した場合、収率は 71% に向上したものの不斉収率は 3% となり (run 6)、NaBr を用いると収率、エナンチオ場選択性ともに大幅に低下した (run 7)。一方、CuI を用いると興味深いことにエナンチオ場選択性が逆転した (run 8)。LiI を添加した場合も、NaI を用いたときとほぼ同様の結果が得られた (run 9)。反応速度の向上を期待し、NaI を存在下エチレン気流下で反応を行ったものの、不斉収率が低下することが分かった (run 10) さらに、NaI と CuCl を用いた場合も、化学収率及び不斉収率の向上は見られなかった (run 11)。一方、NHC 配位子の芳香環上にイソプロピル基を持つ触媒 **7b** を用いたところ、NaI 非存在下ではラセミ体の **12** を与えたが、NaI を添加したとこ

ろ不斉収率は 34%に向上することが分かった。以上のように、触媒 **7** を用いた場合、金属ハロゲン化物を添加剤として加えることにより、エナンチオ選択性が向上することがわかった。

Table 1. Metathesis of **11** under Various Conditions

run	"Ru"	solvent	additive	temp	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	7a	CH ₂ Cl ₂	-	rt	30	45	0
2	7a	THF	-	rt	17	73	0
3	7a	THF	NaI	rt	16	10	21
4	7a	THF	NaI	reflux	16	5	28
5	7a	THF	NaI	38 °C	16	10	25
6	7a	THF	LiBr	38 °C	15	71	3
7	7a	THF	NaBr	38 °C	36	36	0
8	7a	THF	CuI	38 °C	16	5	-15
9	7a	THF	LiI	38 °C	14	9	18
10	7a	THF	NaI ^a	38 °C	21	8	9
11	7a	THF	NaI+Cul	38 °C	19	6	22
12	7b	THF	-	38 °C	18	55	0
13	7b	THF	NaI	38 °C	17	5	34

^aThe reaction was carried out under ethylene gas (1 atm).

次に触媒 **8** を用いて **11** の環化反応を検討した (表 2)。まず Ar 雰囲気下、トルエン中で **11** を反応させたところ、20%の収率 12% ee で **12** が生成した (run 1)。収率の向上を目指し、溶媒効果を検討したがトルエンを上回る結果は得られなかった (runs 2-5)。トルエン中エチレン雰囲気下で反応させたところ、反応温度を 80 °C とした場合に、25%の不斉収率で **12** が得られることが分かった。

Table 1. Metathesis of **11** using catalyst **8**

run	solvent	atmosphere	temp	time (h)	yield (%)	ee (%)
1	toluene	Ar	80 °C	72	20	12
2	CH ₂ Cl ₂	Ar	reflux	5	0	-
3	CH ₂ Cl ₂ /Et ₂ O	Ar	reflux	5	0	-
4	THF	Ar	reflux	17	0	-
5	1,4-dioxane	Ar	80 °C	6	6	15
6	toluene	H ₂ C=CH ₂	80 °C	72	10	25
7	toluene	H ₂ C=CH ₂	reflux	44	32	11

以上のように、エナンチオ場選択的エンインメタセシスの開発を目指し検討を行い、最高 34% ee で目的とする環化体を得ることができた。収率及びエナンチオ選択性の改善のため、新規配位子の設計と合成を進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件)

- 齋藤 望、片山智之、佐藤美洋、
“Asymmetric Synthesis of γ -Siloxenamides via Chiral Auxiliary-Mediated Diastereoselective Coupling of Ynamides, Aldehydes and Silane by Nickel Catalyst”, *Heterocycles*, 82 巻, pp. 1811-1817, 2011 年、査読有
- 齋藤 望、杉村康行、佐藤美洋、
“A Facile Construction of Bi- or Tricyclic Skeletons by Nickel-Catalyzed Stereoselective

Cyclization of Alkynylcycloalkanone”, *Org. Lett.*, 12 巻, pp. 3494-3497, 2010 年、査読有

- 澤田大介、片山智之、佃 勇也、齋藤 望、齋藤 博、高木謙一郎、落合鋭二、石塚誠一、竹之内一弥、橘高 敦史、
“Synthesis of 2 α - and 2 β -substituted-14-*epi*-previtamin D₃ and their genomic activity”, *Tetrahedron*, 66 巻, pp. 5407-5423, 2010 年、査読有
- 齋藤 望、田中雄樹、佐藤美洋、
“Ruthenium-Catalyzed [2+2] Cycloaddition of Allenynes Leading to a Bicyclo[4.2.0]octa-1(8),5-diene Skeleton”, *Org. Lett.*, 11 巻, pp. 4124-4126, 2009 年、査読有
- 齋藤 望、塩谷建吾、金原 淳、佐藤美洋、
“Nickel-Catalyzed [2+2+2] Cycloaddition of Aryne and Unactivated Alkene: Synthesis of 9,10-Dihydrophenanthrene Derivatives”, *Chem. Commun.*, pp. 4284-4286, 2009 年、査読有
- 澤田大介、片山智之、佃 勇也、齋藤 望、齋藤 博、高木謙一郎、落合鋭二、石塚誠一、竹之内一弥、橘高 敦史、
“Synthesis of 2 α -substituted-14-*epi*-previtamin D₃ and its genomic activity”, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19 巻, pp. 5397-5400, 2009 年、査読有
- 齋藤 望、山崎哲郎、佐藤美洋、
“Diastereoselective Coupling of 1,3-Diene, Ketone, and Organometallic Reagents by Nickel Catalyst: Stereoselective Construction of Tetrasubstituted Carbon Centers”, *Chem. Lett.*, 38 巻, pp. 594-595, 2009 年、査読有

[学会発表] (計 18 件)

- 齋藤 望、神山 祐、田中雄樹、佐藤美洋、「ルテナサイクルを経由した 1,6-アレンインのアルコールの付加を伴う環化反応」、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 31 日、ツインメッセ静岡 (静岡)
- 清重沙織、齋藤 望、佐藤美洋、「ルテナニウム触媒によるアレンインの{2+2}環化反応を利用した Welwitindolinone A isonitrile の合成研究」、日本薬学会第 131 年会、2011 年 3 月 31 日、ツインメッセ静岡 (静岡)
- 市丸泰介、齋藤 望、佐藤美洋、「ルテナニウム触媒によるアレンインと多重結合の分子内[2+2+2]環化反応：多環式化合物の立体選択的合成」、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 29 日、

- 神奈川大学横浜キャンパス (横浜)
4. 神山 祐、田中雄樹、齋藤 望、佐藤美洋、「ルテニウム触媒を用いたアルコールの付加を伴うアレンとアルキンの分子内環化反応」、日本化学会第 91 春季年会、2011 年 3 月 29 日、神奈川大学横浜キャンパス (横浜)
 5. 日向 優、齋藤 望、佐藤美洋、
“Ni(0)-Catalyzed Asymmetric Cyclization of 1,3-Diene and Tethered Carbonyl Group: Total Synthesis of (-)-Chokol A”, ICCEOCA-5, 2010 年 11 月 10 日、新竹アンバサダーホテル (台湾)
 6. 齋藤 望、「イナミドの触媒的分子変換を機軸とする多官能性エナミド類の立体選択的合成とその応用」、若手研究者のための有機化学札幌セミナー、2010 年 10 月 27 日、北海道大学大学院環境科学研究所 (札幌)
 7. 市丸泰介、齋藤 望、佐藤美洋、「ルテニウム触媒によるアレン、アルキン及びアルケンの環化反応：三環式骨格の立体選択的構築」、第 57 回有機金属化学討論会、2010 年 9 月 16 日、中央大学多摩キャンパス (東京)
 8. 齋藤圭一、齋藤 望、佐藤美洋、「ルテニウム触媒を用いたイナミドとエチレンの分子間カップリング反応による 2-アミノ-1,3-ジエン誘導体の立体選択的合成」、第 57 回有機金属化学討論会、2010 年 9 月 16 日、中央大学多摩キャンパス (東京)
 9. 日向 優、齋藤 望、佐藤美洋、
“Ni(0)-Catalyzed Asymmetric Cyclization of 1,3-Diene and Tethered Carbonyl Group Using Chiral NHC Ligands”, ICOMC2010, 2010 年 7 月 19 日、台北国際ナショナルコンベンションセンター (台湾)
 10. 杉村康行、齋藤 望、佐藤美洋、
“Ni(0)-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Cyclic Ketone and Alkyne”, ICOMC2010, 2010 年 7 月 19 日、台北国際ナショナルコンベンションセンター (台湾)
 11. 日向 優、齋藤 望、佐藤美洋、「ニッケラサイクル中間体を経由する 1,3-ジエンとカルボニル化合物の触媒的不斉環化反応」、第 8 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2010 年 5 月 14 日、日本薬学会長井記念ホール (東京)
 13. 日向 優、齋藤 望、佐藤美洋、「ニッケル-NHC 触媒を用いた 1,3-ジエンとアルデヒドの不安環化反応」、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 29 日、
- 岡山大学 (岡山)
14. 齋藤圭一、齋藤 望、佐藤美洋、「ルテニウム触媒によるイナミドとエチレンの分子間カップリング反応」、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 29 日、岡山大学 (岡山)
 15. 小林綾美、齋藤 望、佐藤美洋、「ニッケル触媒による 1,3-ジエン、アルデヒド及びシリルボランの位置及び立体選択的カップリング反応」、日本薬学会第 130 年会、2010 年 3 月 29 日、岡山大学 (岡山)
 16. 齋藤 望、田中雄樹、塩谷建吾、佐藤美洋、「ルテナシクロペンテン中間体を経由するアレン-インの新規環化反応」、第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、2009 年 11 月 16 日、金沢市文化ホール (金沢)
 17. 齋藤 望、田中雄樹、佐藤美洋、「ルテニウム触媒によるアレンとアルキン間での分子内[2+2]環化反応」、第 56 回有機金属化学討論会、2009 年 9 月 11 日、同志社大学 (京都)
 18. 片山智之、林 香予子、齋藤 望、佐藤美洋、「ルテニウム触媒によるアレンインの環化二量化反応」、第 7 回次世代を担う有機化学シンポジウム、2009 年 7 月 24 日、大阪大学 (大阪)
6. 研究組織
- (1)研究代表者
齋藤 望 (SAITO NOZOMI)
北海道大学・大学院薬学研究所・准教授
研究者番号：80349258
 - (2)研究分担者
なし
 - (3)連携研究者
なし