

機関番号：17401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009 ~2010

課題番号：21790023

研究課題名 (和文) 置換基効果を基盤とする高精度エン-インメタセシス反応の開発

研究課題名 (英文) Development of highly selective enyne metathesis based on substituent effect

研究代表者

今堀 龍志 (IMAHORI TATSUSI)

熊本大学・大学院先端機構・特任助教

研究者番号：90433515

研究成果の概要 (和文) : Ru-アルキリデン触媒によるエン-インメタセシス反応において基質分子上のアリル位ヒドロキシ基は、隣接するオレフィンを活性化することができる。この置換基効果を活用することで、エン-インメタセシス反応の活性化、エン構造選択的な反応の開発、タンデムエン-インメタセシス反応の方向性制御を実現した。また、反応機構に関する実験から、アリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効果は基質-触媒間の水素結合相互作用に起因することが示唆された。

研究成果の概要 (英文) : We found that an allylic hydroxy group can activate the adjacent olefin in Ru-alkylidene catalyzed enyne metathesis. Using the substituent effect of an allylic hydroxy group, acceleration of enyne metathesis, group (ene) -selective enyne metathesis, and direction controlled enyne metathesis has been accomplished. It was also suggested that the activation effect of an allylic hydroxy group arises from hydrogen-bonding interaction between the substrate and catalyst from mechanistic study.

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：エン-インメタセシス、置換基効果、タンデム反応、選択性制御、反応機構解析

1. 研究開始当初の背景

Ru-アルキリデン錯体によるアルケン-アルケン間やアルケン-アルキン間等におけるメタセシス反応 (Figure 1) は、高い官能基共存性と広い適用性を有する有用な炭素-炭素結合生成反応である。特に分子内でメタセシスを行う閉環メタセシス反応は、中~大員環構造の構築に非常に有効であり、有機合成に大きなインパクトを与えた (K. C. Nicolaou

et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490-4527)。

アルケン-アルケン間のオレフィンメタセシス反応は高い適用性から有機合成に広く活用されているが、アルケン-アルキン間のエン-インメタセシス反応は、オレフィンメタセシスにくらべ発展が遅れている。その理由は、基質適用性と反応選択性の問題を抱えるためである。

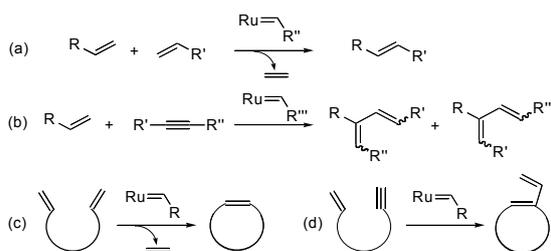


Figure 1. Ru-alkylidene catalyzed metatheses

エン-インメタセシス反応は、無駄な元素を全く生じずアルケンとアルキンから 1,3-ジエンを与える効率性の高い反応である(オレフィンメタセシス反応はエチレンが放出される: Fig.1)。また、エン-インメタセシス反応はメタセシス後、基質上に Ru-アルキリデン種が残り、連続的にメタセシス反応を行うことができる (例えば tandem enyne metathesis: Figure 2)。

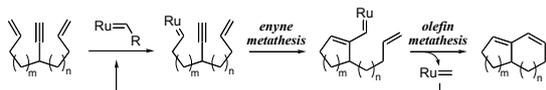


Figure 2. Tandem enyne metathesis

高次の連続反応が可能となれば、高効率の分子変換が実現できる。これらの点でエン-インメタセシス反応は潜在能力の高い反応であるが、基質適用性と反応選択性の問題を抱えるため、現時点では未成熟となっている。これらの問題を克服することができれば、エン-インメタセシス反応は有用な合成反応となり得る。問題を解決すべく、エン-インメタセシス反応の制御を目的とする研究が進められているが (D. Lee *et al.* *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 509-519.), 課題は多く残されている。

2. 研究の目的

このような背景のもと、本研究では高い反応性と選択性を有する高精度エン-インメタセシス反応の開発を目的とする。その足がかりとして、これまでに我々が見出しているアリル位ヒドロキシ基によるオレフィン活性化効果を活用し (*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *48*, 265-268.)、特に、高効率の化学変換であるタンデムエン-インメタセシス反応について選択性の制御を目指した。

3. 研究の方法

申請者はこれまでの研究から、Ru-アルキリデン錯体によるエン-インメタセシス反応における興味深い置換基効果を見出して

る。第一世代の Grubbs 触媒を用いるエン-イン閉環メタセシス反応において、内部アルキンのエン-イン化合物は反応が円滑に進行するのに対し、末端アルキンを有するエン-イン化合物は反応性が低いことが知られている。この基質適用性の問題を、基質のアリル位へのヒドロキシ基導入によって克服できることを見出した。また、このアリルヒドロキシ基の加速効果の機構解析から、興味深いアリルヒドロキシ基のアルケン活性化効果が示唆された (*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762.)。反応速度論解析から Ru-アルキリデン種の再生段階がアリルヒドロキシ基によって加速されていると支持され (Figure 3)、反応性の低い Ru-ビニリデン種 (R. H. Grubbs *et al.* *Organometallics* **2001**, *20*, 3845-3847.) と速やかに反応するほどオレフィン部の反応性がアリルヒドロキシ基によって増強されていると解釈できる。また、我々の報告の後、同様なアリルヒドロキシ基の加速効果がクロスエン-インメタセシス反応においても報告された。 (S. T. Diver *et al.* *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2055-2058.)。一方、アリルヒドロキシ基の保護によって反応性は低下し (*Tetrahedron Lett.* **2008**, *48*, 265-268.)、アルケンの不活性化が推定された。これらの結果から、置換基効果を基にアルケンの反応性の調節が可能であると考えられる。本研究において、置換基効果を活用したアルケンの反応性制御から、エン-インメタセシス反応の反応性と選択性の制御を試みる。

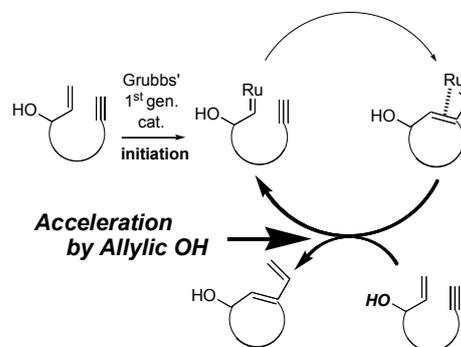


Figure 3. Allylic hydroxy group accelerated ring-closing enyne metathesis

4. 研究成果

アリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効果を活用することでエン構造の識別化によるグループ選択的な反応を開発した (Figure 4、未発表データ、投稿準備中)。

6員環形成と5員環形成が競合する反応基質において、アリル位ヒドロキシ基の導入によって6員環を選択的に合成することができた。また、反応基質にヘテロ原子の導入が可能であり、窒素を含む基質においても同様な選択性が発現した。

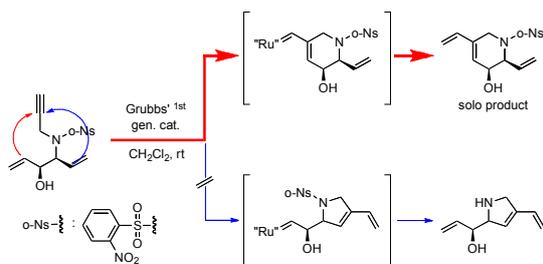


Figure 4. Group-selective enyne metathesis

アリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効果を活用したグループ選択的なエン-インメタセシス反応を更にタンデムエン-インメタセシス反応へと展開した。グループ選択的なエン-インメタセシス反応後、連続的にメタセシス反応を行うことで、タンデムエン-インメタセシスの方向性の制御を実現した (Figure 5, 未発表データ、投稿準備中)。これらの反応の適用範囲の解明を行った結果、5員環形成と5員環形成が競合する系、6員環形成と5員環形成が競合する系において、アリル位ヒドロキシ基によって環化形式を制御可能であることが分かった。

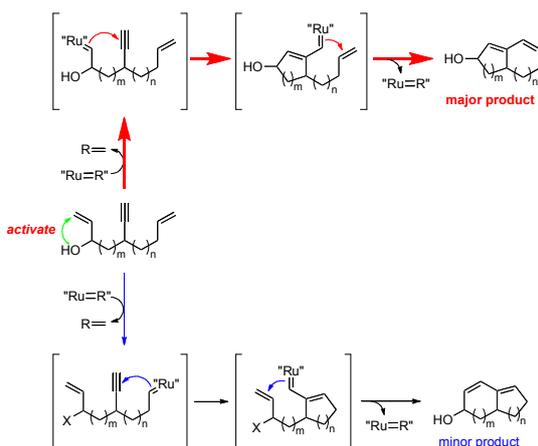


Figure 5. Allylic hydroxy group induced direction selective tandem enyne metathesis

また、アリル位ヒドロキシ基を tetrabutyl diphenyl silyl (TBDS) 基で保護することで、アリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効果を消失させるだけでなく立体反発を誘起し、方向性を逆転させることができる (Figure 6, 未発表データ、投稿準備中)。

アリル位ヒドロキシ基の保護、脱保護によって置換基効果を駆使することで、タンデムエン-インメタセシス反応の方向性を制御できることが明らかとなったが、この興味深い置換基効果の理解を進めるために、反応機構の解明を試みた。NMR 等の分光的手法を用いた反応中間体補足を実現することはできなかったが、反応条件 (溶媒の誘電率) のアリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効

果に及ぼす影響から水素結合形成の関与が示唆された。溶媒の誘電率が下がるに連れてアリル位ヒドロキシ基の活性化効果が増強させる結果を示した (Table 1, 未発表データ、投稿準備中)。関連する交差オレフィンメタセシス反応におけるフェノール添加による加速効果の機構解析研究から、ヒドロキシ基-触媒間の水素結合形成による反応活性種の前駆中間体の形成が推定されている (G. S. Forman *et al. Organometallics* **2005**, *24*, 4528–4542)。溶媒の誘電率によって水素結合形成能が変化するため、今回の実験結果はアリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効果における同様な水素結合相互作用の関与を支持するものである。

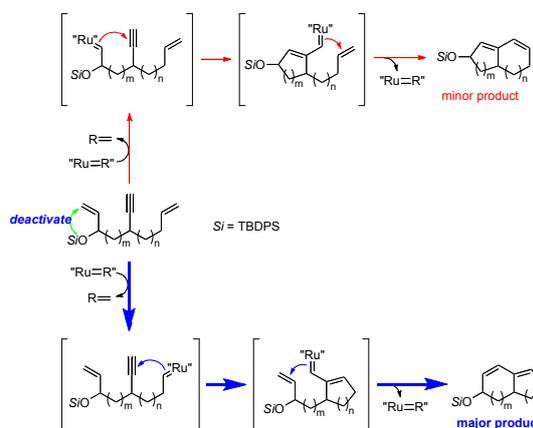
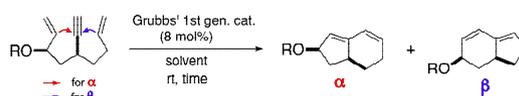


Figure 6. Inversion of direction selectivity in tandem enyne metathesis by protection of an allylic hydroxy group



Entry	R	Solvent (ϵ)	Temp. (°C)	Time (h)	Ratio ^a of α : β
1	H	Toluene (2.38)	60	0.5	86 : 14
2	H	CH ₂ Cl ₂ (8.93)	rt	0.5	77 : 23
3	H	MeOH (32.6)	rt	1 week	0 : 100
4	TBDPS	CH ₂ Cl ₂	rt	0.5	0 : 100

a: Based on ¹H-NMR spectrum of isolated products.

Table 1. Effect of dielectric constant of solvent in direction selectivity

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)

[学会発表] (計 3 件)

① 今堀龍志、宇野亨、栗原清二、高畑廣紀、置換基効果を活用する分子内タンデム-インメタセシス反応の方向性制御、第 27 回日本薬学会九州支部大会、2010 年 12 月 11-12 日、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

② 今堀龍志、宇野亨、栗原清二、鎗木英里、高畑廣紀、基質-触媒間相互作用を利用する方向性制御タンデムエン-インメタセシス反応、2010 年日本化学会西日本大会、2010 年 11 月 6-7 日、熊本大学

③ 今堀龍志、Hydrogen-bonding induced efficient and selective enyne metathesis、第 8 回超分子・超構造化学国際フォーラム、平成 22 年度 1 月 14 日、熊本大学工学部百周年記念館

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今堀 龍志 (IMAHORI TATSUSHI)

熊本大学・大学院先導機構・特任助教

研究者番号：90433515