

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590012

研究課題名(和文)水素結合相互作用を駆使する環境調和的エン-インメタセシス反応の選択性制御

研究課題名(英文)Environmentally friendly selectivity control of enyne metathesis utilizing hydrogen-bonding interaction

研究代表者

今堀 龍志 (Imahori, Tatsushi)

東京理科大学・工学部・講師

研究者番号：90433515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

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を申請者は見出している。この効果をもとに、アリル位ヒドロキシ基の保護/無保護によってジエンイン化合物に対するタンデムエン-インメタセシス反応の方向性を切り替えることができ、その一般性を示すことができた。反応機構解析から、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、反応条件の調節によって基質-触媒間水素結合相互作用を操ること、タンデムエン-インメタセシス反応の方向性の制御を試み、実現性が示された。

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. The substituent effect could be switched ON/OFF by protection or non-protection of the hydroxy group. By using the switching of the substituent effect, direction control of tandem enyne metathesis of dienynes has been accomplished. The generality of the direction-controlled tandem enyne metathesis was proven by applying to various enyne compounds. Since mechanistic studies suggested that the activation effect of an allylic hydroxy group arises from hydrogen-bonding interaction between the substrate and catalyst, direction control of the tandem enyne metathesis by regulating the hydrogen-bonding interaction was investigated. In this stage, the distinct direction control has not been accomplished completely, but the possibility was shown.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・薬学系化学

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

1. 研究開始当初の背景

オレフィンメタセシス反応は、結合形成後エチレンが放出されるのに対し、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。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 1)。

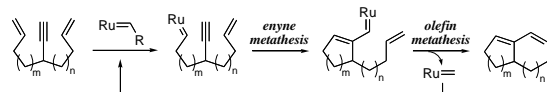
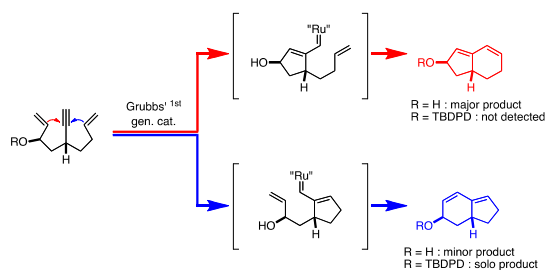


Figure 1. Tandem enyne metathesis

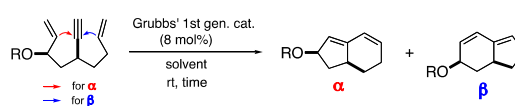
高次の連続反応が可能となれば、高効率の分子変換が実現できる。これらの点でエン-インメタセシス反応は潜在能力の高い反応であるが、基質適用性と反応選択性の問題を抱えるため、現時点では未成熟となっている(D. Lee *et al. Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 509-519.)。これらの問題を克服することができれば、エン-インメタセシス反応は有用な合成反応となり得る。

申請者はこれまでにアリル位ヒドロキシ基の導入による高効率のエン-イン閉環メタセシス反応を見出しており (*Tetrahedron Lett.* **2008**, *48*, 265-268.)、反応機構解析から、アリル位ヒドロキシ基がオレフィンを活性化していることが推定されている (*Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10762.)。また、その効果をジエン化合物のオレフィン部位認識に活用したタンデムエン-インメタセシス反応について、興味深い知見を得ていた。アリル位ヒドロキシ基の保護、無保護によってアリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効果を切り替えることで、触媒が認識するオレフィンを識別し、部位選択的なタンデムエン-インメタセシス反応を進行させることで、その方向性を制御できることが明らかとなった (Scheme 1)。

また、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ところ、NMR 等の分光学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。即ち、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も、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.)。



Scheme 1. Direction-controlled tandem enyne metathesis by protection or non-protection



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

2. 研究の目的

基質-触媒間の水素結合相互作用が、エン-インメタセシス反応におけるアリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効果の本質であると示唆され、本研究では、その水素結合相互作用を自在に制御することで、エン-インメタセシス反応の選択性を制御し、より環境調和的な化学変換を実現することを目的とした。弱い分子間相互作用である水素結合相互作用は、反応条件を調節することで容易に制御可能であると考えられる。例えば、プロトン性溶媒は水素結合形成に干渉するため、溶媒の種類をプロトン性/非プロトン性で切り替えるだけで、基質-触媒間水素結合相互作用の形成を操り、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と期待される。化学構造の変換を伴わない方向性制御は、余計な化学変換を省き、資源・エネルギーの浪費を避けた環境調和型の選択性制御法であると認識できる。基質-触媒間水素結合相互作用の自在制御を基盤に、環境調和型のエン-インメタセシス反応の方向性制御の実現を目指した。

3. 研究の方法

一方のオレフィンのアリル位にヒドロキシ基を有する多様なジエン化合物を合成し、溶媒の種類や、添加剤の有無等の反応条件の調節によって、基質-触媒間水素結合形成を操り、タンデムエン-インメタセシス反応の方向性の制御を試みた。

溶媒の種類は、プロトン性溶媒としてメタノール、非プロトン性溶媒としてトルエンやジクロロメタンを選択し、それらの混合溶媒についても検討を行った。

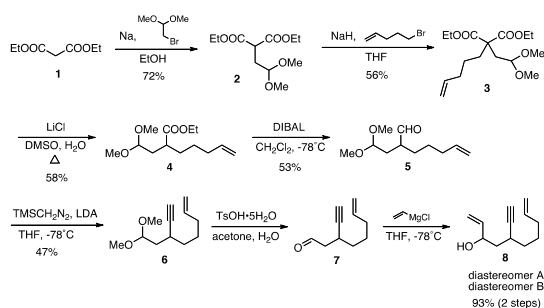
添加剤についても、水素結合相互作用に干渉することができるアルコール性の化合物（フェノールやメタノール等）の添加を検証した。

また、合成したそれぞれのジエンイン化合物に対し、アリル位ヒドロキシ基の保護/無保護によるタンデムエン-インメタセシス反応の方向性制御を行い、上記基質-触媒間水素結合相互作用制御による方向性制御の比較対象とするとともに、保護/無保護によるタンデムエン-インメタセシス反応の方向性制御の一般性を確認した。

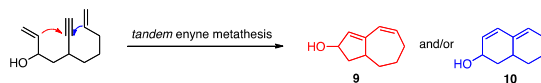
4. 研究成果

<反応基質合成>

タンデムエンイン-インメタセシス反応の初めのエン-インメタセシス反応において5員環の形成（アリル位ヒドロキシ基を有するオレフィン側からの反応）と6員環の形成が競合するジエンイン化合物 **8** を設計し、その合成を行った（Scheme 2）。エタノール中、ジエチルマロネートに NaOEt を作用させて生成したエノラートに、2-プロモアセトアルデヒドジメチルアセタールを反応させることでアセタール体 **2** を得た(72%)。続いて、**2** を NaH で処理し、生成するエノラートと 4-プロモ-1-ペンテンを作用させ、ジアルキル化体 **3** とした(56%)。その後、DMSO 中、LiCl 存在下、加熱することで脱炭酸体 **4** へと誘導した（58%）。**4** をジクロロメタン中、-78°C で DIBAL によって処理し、アルデヒド体 **5** とした後、TMS ジアゾメタンに LDA を作用させた溶液を低温下滴下し、アセチレン構造を導入した(**6**, 47%) 続いて、触媒量の TsOH で処理し、アセタールを脱保護後、ビニルグリニアル試薬と反応させることで所望のジエンイン化合物 **8** を得た(93% for 2 steps)。二つのジアステレオマーは SiO₂ カラムクロマトグラフィーによって分離可能であった。ジエンイン化合物 **8** は、タンデムエン-インメタセシスによってアリル位ヒドロキシ基を有するオレフィン側から反応した5員環/7員環双環性化合物 **9** と他方のオレフィン側からタンデム反応が進行した6員環/6員環双環性化合物 **10** を与える可能性がある（Scheme 3）。

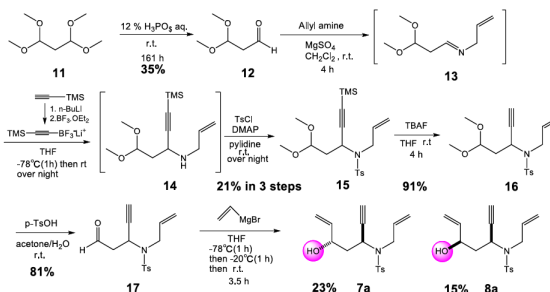


Scheme 2



Scheme 3

また、タンデムエンイン-インメタセシス反応の初めのエン-インメタセシス反応において形成される環の大きさによる影響は受けない（5員環の形成が競合）が、配位性のヘテロ原子を多く含み、基質-触媒間水素結合形成に影響を与えることが考えられる含窒素ジエンイン化合物 **18** を設計し、合成を行った（Scheme 4）。1,1,3,3-テトラメトキシプロパンに12%リン酸水溶液を作用させ、一段階アセタールを外した **12** をとした（35%）。続いて、硫酸マグネシウム存在下、ジクロロメタン中、アリルアミンと作用させることでアルジミン体 **13** を反応系中で発生させ、TMSアセチレンをBF₃·Et₂Oで処理することで得られるホウ素アセチリドをイミンに付加させることでアミン体 **14** とし、その後、生成せずにアミンをTs化することで **15** を得た（21% for 3 steps）。TMSをTBAFで除去して **16** とした後（91%）、脱アセタール化（**17**, 81%）と続くビニルグリニアル試薬によるビニル基の付加によって、望む含窒素ジエンイン化合物 **18,19** を得た。二つのジアステレオマー **18a, 19a** はSiO₂ カラムクロマトグラフィーによって分離可能であり、それぞれ23%と15%得られた。



Scheme 4

得られた含窒素ジエンイン化合物 **18a,19a** に関して保護/無保護によるタンデムエン-インメタセシス反応の方向性制御を適用したところ、優位な方向性制御を実現できた（Tables 2,3）。

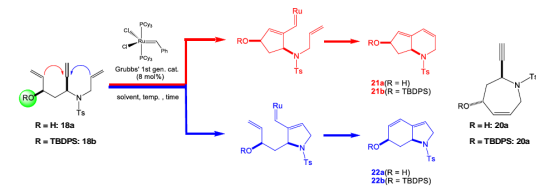
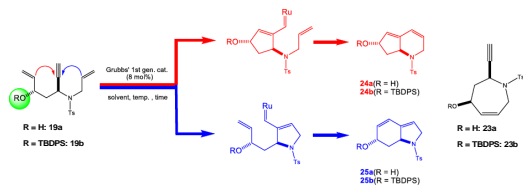


Table 2. Tandem ring-closing enyne metathesis of the N-containing dienes **7**.

Entry	R	solvent	temp.	time	conv.	yields(21 + 22)	21 : 22 ^{a)}	20
1	H (18)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0.5 h	100 %	69 %	82 : 18	16 %
2	H (18)	toluene	80°C	0.5 h	100 %	71 %	74 : 26	0 %
3	TBDS (19a)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0.5 h	100 %	98 %	0 : 100	0 %

a) Determined from crude ¹H-NMR spectrum

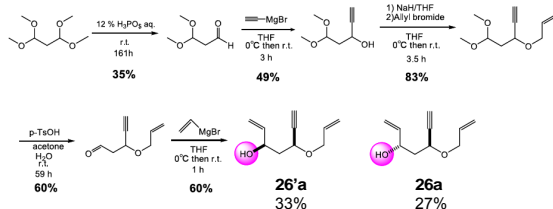


Entry	R	solvent	temp.	time	conv.	yields(24+25)	24 : 25^a	23
1	H (19a)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	2.0 h	100 %	77 %	79 : 21	0 %
2	H (19a)	toluene	60 °C	0.5 h	100 %	91 %	68 : 32	0 %
3	TBDPS (19b)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0.5 h	100 %	96 %	0 : 100	0 %

a) Determined from crude ¹H-NMR spectrum

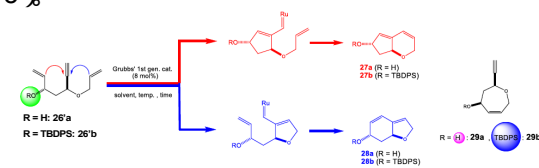
同様に基質-触媒間水素結合形成に影響を与えると予想される酸素を含むジエン化合物 **26**, **26'** (ジアステレオマーを区別) を設計し、合成した (Scheme 5).

12% リン酸水溶液によるテトラメトキシプロパンの部分的脱アセタール化によって調整したアルデヒド体にエチルグリニール試薬を付加させ (49%)、生成したアルコールをアリル化した (83%)、p-TsOH を作用させて残ったアセタールを脱保護し、生成したアルデヒドにビニルグリニール試薬を作用させて所望のジエン化合物 **26a** (27%)、**26'a** (33%) とした。



Scheme 5

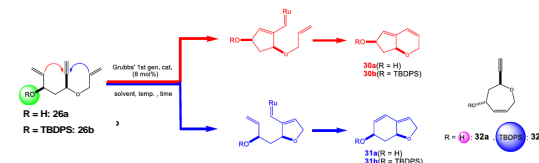
含酸素ジエン化合物 **26a**, **26'a** に関しても、保護/無保護によるタンデムエン-インメタセシス反応の方向性制御を適用したところ、優位な方向性制御を実現できた (Tables 4, 5).



Entry	R	solvent	temp.	time	conv.	yields(27+28)	27 : 28^a	29
1	H (26'a)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1.0 h	100 %	78 %	79 : 21	0 %
2	TBDPS (26'b)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	0.5 h	100 %	>99 % ^b	0 : 100	0 %

a) Determined from crude ¹H-NMR spectrum

b) The yields were estimated from ¹H-NMR spectrum of briefly purified product.



Entry	R	solvent	temp.	time	conv.	yields(30+31)	30 : 31^a	32
1	H (26a)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1.0 h	100 %	65 %	85 : 15	0 %
2	TBDPS (26b)	CH ₂ Cl ₂	r.t.	1.0 h	100 %	94 % ^b	0 : 100	0 %

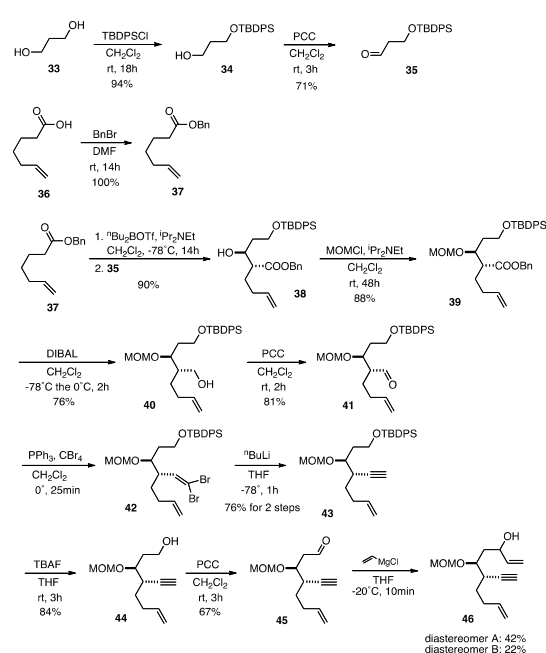
a) Determined from crude ¹H-NMR spectrum

b) The yields were estimated from ¹H-NMR spectrum of briefly purified product.

また、タンデムエン-インメタセシス反応の初めのエン-インメタセシス反応にお

いて6員環の形成(アリル位ヒドロキシを有するオレフィン側からの反応)と5員環の形成が競合するジエン化合物 **33** (ジアステレオマー有り) を設計し、その合成を行った (Scheme 6).

1,3-プロパンジオールの一方のヒドロキシ基を TBDPS 化後 (94%)、残ったヒドロキシ基を PCC 酸化し、アルデヒド体 **35** とした。6-ヘプテン酸にベンジルブロミドを作用させてベンジルエステル体 **37** (100%) とした。**37** に ^tBu₂BOTf, iPr₂NE を作用させ、続いてアルデヒド体 **35** と反応させることで立体選択的に連結した (**38**, 90%)、形成されたヒドロキシ基を MOM 保護した後 (**39**, 88%)、DIBAL を作用させてベンジルエステルを還元してアルコール体 **40** とした (76%)、PCC でアルデヒドに酸化後 (**41**, 81%)、PPh₃, CBr₄ を作用させジプロモエチレン体 **42** を調整し、^tBuLi と作用させてエチレン体 **43** とした (76% for 2 steps)、TBDPS 基の除去 (84%)、PCC による酸化 (67%) を経て得られたアルデヒド体 **45** にビニルグリニール試薬を作用させて、目的とするジエン化合物 **46** (ジアステレオマー-A: 42%, B: 22%) を得た。



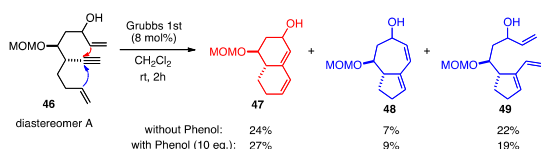
Scheme 6

< 水素結合相互作用を駆使するタンデムエン-インメタセシス反応の方向性制御 >

合成したジエン化合物 **46** (diastereomer A) を用いて、水素結合相互作用を阻害する添加剤の有無によってタンデムエン-インメタセシス反応の方向制御を試みた (Scheme 7).

基質-触媒間水素結合相互作用を干渉する添加剤としてフェノールを選択し、**46** (diastereomer A) に 8 mol% の第一世代 Grubbs 触媒をジクロロメタン中作用させることで進行させるタンデムエン-インメ

タセシス反応において、10 等量のフェノールの添加の有無によって反応の方向性が変化するかを調査した。フェノールを添加しない場合、アリル位ヒドロキシ基を有するオレフィン側からタンデムエンイン-インメタセシス反応が進行した双環性ジエン化合物 **47** を 24%、他方のオレフィン側からタンデムエンイン-インメタセシス反応が進行した双環性ジエン化合物 **48** が 7%、また同じ方向性で一段階のエン-インメタセシス反応のみ進行した **49** を 22% 与えた。この結果から、オレフィン識別能はアリル位ヒドロキシ基を有するオレフィン：アリル位ヒドロキシ基無しのオレフィンが 45:55 となり、アリル位ヒドロキシ基のオレフィン活性化効果が十分発現されない反応基質であることが分かった。この反応において、水素結合形成に干渉する添加剤によって基質-触媒間水素結合相互作用を制御することは適切でないと考えたが、念のため、フェノール添加の条件においてタンデムエンイン-インメタセシス反応を行った。前述の反応と同条件の反応にフェノールを 10 等量添加してタンデムエンイン-インメタセシス反応を進行させたところ、アリル位ヒドロキシ基を有するオレフィン側からタンデムエンイン-インメタセシス反応が進行した双環性ジエン化合物 **47** を 27%、他方のオレフィン側からタンデムエンイン-インメタセシス反応が進行した双環性ジエン化合物 **48** が 9%、また同じ方向性で一段階のエン-インメタセシス反応のみ進行した **49** を 19% 与えた。オレフィン識別能はアリル位ヒドロキシ基を有するオレフィン：アリル位ヒドロキシ基無しのオレフィンが 49:51 となり、フェノールの添加によって優位な方向性の変化は見られなかった。この反応基質を用いる反応ではフェノール添加による方向性に対する効果を正しく評価できないと考えており、現在、他の基質を用いたタンデムエンイン-インメタセシス反応において再評価を行う準備を進めている。



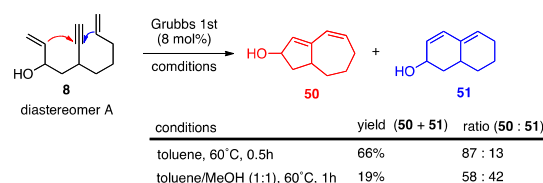
Scheme 7

また、溶媒の選択による基質-触媒間水素結合相互作用の制御を基盤とするタンデムエンイン-インメタセシス反応の方向性制御についても検討を行った。

水素結合相互作用に干渉する溶媒としてメタノールを選択し、合成したジエン化合物 **8** (diastereomer A) に対するタンデムエンイン-インメタセシス反応において、溶媒メタノール成分の有無と反応の方向性の関係を調査した (Scheme 8)。

ジエン化合物 **8** (diastereomer A) は

トルエン中、60°C で第一世代 Grubbs 触媒を作用させることでタンデムエンイン-インメタセシス反応が速やかに進行し、アリル位ヒドロキシ基を有するオレフィン側からタンデムエンイン-インメタセシス反応が進行した **50** と他方のオレフィン側から逆の方向で進行した **51** を 66% (**50+51**)、87:13 (**50:51**) の比率で与えた。プロトン性溶媒による基質-触媒間水素結合相互作用の排除を期待し、この反応の溶媒にメタノール成分を加えたトルエン/メタノール (1:1) 中でのタンデムエンイン-インメタセシス反応を行った。メタノール成分の添加によって、反応の進行は遅くなり、オレフィン側からタンデムエンイン-インメタセシス反応が進行した **50** と他方のオレフィン側から逆の方向で進行した **51** を 19% (**50+51**) 与えた。また興味深いことに、タンデムエンイン-インメタセシス反応の方向性も変化し、**50:51** が 58:42 となり、メタノール成分の添加により、アリル位ヒドロキシ基による基質-触媒間水素結合相互作用が減退したと捉えられる結果が得られた。期待どおりの方向性に対する効果が得られたため、引き続きプロトン性溶媒成分の種類、割合等条件検討を進め、溶媒の選択によるタンデムエンイン-インメタセシス反応の方向性自在制御を実現したい。



Scheme 8

添加剤、溶媒によるタンデムエンイン-インメタセシス反応の方向性自在制御は現段階で完了しておらず、検討途中の段階であるが、基質合成が進み、方向性制御の可能性が支持され、期待どおりの成果が得られてきており、着実に研究は進んでいる。更なる検討によって、化学変換を必要としない環境調和型のタンデムエンイン-インメタセシス反応の方向性自在制御を実現できると考えており、今後も引き続き研究を展開する。

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 8 件)

Yoshihiro Natori, Tatsushi Imahori, Keiichi Murakami, Yuichi Yoshimura, Shinpei Nakagawa, Atsushi Kato, Isao Adachi, and Hiroki Takahata*

The Synthesis and Biological Evaluation of 1-C-Alkyl-L-arabinoiminofuranoses, a Novel Class of α -Glucosidase Inhibitors
Bioorg. Med. Chem. Lett. **2011**, *21*, 738-741.

Ryo Irie,* Akihiro Tanoue, **Tatsushi Imahori**, Kazunobu Igawa, Taisuke Matsumoto, Katsuhiko Tomooka, Shinsuke Kikuta, Tatsuya Uchida, and Tsutomu Katsuki

Palladium(II)-catalyzed Aerobic Oxidative Tandem Cyclization of Ene-diyne-linked Bis(2-naphthol): Synthesis and Characterization of a New Oxa[7]helicene
Chem. Lett. **2011**, *40*, 1343-1345.

Tatsuya Taguchi, **Tatsushi Imahori**, Yuichi Yoshimura, Atsushi Kato, Isao Adachi, Masatoshi Kawahata, Kentaro Yamaguchi, and Hiroki Takahata*

Asymmetric Synthesis of 2-Propylisofagoine Using Allylic Hydroxyl Group Accelerated Ring-closing Enyne Metathesis
Heterocycles **2012**, *84*, 929-944.

Tatsushi Imahori,* Toru Tokuda, Tatsuya Taguchi, Hiroki Takahata

An Alternative Approach to *para*-C-H Arylation of Phenol: Palladium-Catalyzed Tandem γ -Arylation/Aromatization of 2-Cyclohexen-1-one derivatives
Org. Lett. **2012**, *14*, 1172-1175.

Tatsushi Imahori,* Ryo Yamaguchi, Seiji Kurihara

Azobenzene-tethered Bis(trityl alcohol) as A Photoresponsive Cooperative Acid Catalyst for Morita-Bailis-Hillman reaction
Chem.-Eur. J. **2012**, *18*, 10802-10807.

Atsushi Kato,* Erina Hayashi, Saori Miyachi, Isao Adachi, **Tatsushi Imahori**, Yoshihiro Natori, Yuichi Yoshimura, Robert J. Nash, Hideyuki Shimaoka, Izumi Nakagome, Jun Koseki, Shuichi Hirono, Hiroki Takahata*

“ α -1-C-Butyl-1,4-dideoxy-1,4-imino-L-arabinitol as a Second-Generation Iminosugar-Based Oral α -Glucosidase Inhibitor for Improving Postprandial Hyperglycemia”
J. Med. Chem. **2012**, *55*, 10347-10362.

Furusawa Masaki, **Tatsushi Imahori**, Kazunori Igawa, Katsuhiko Tomooka, Ryo Irie*

Phenylenediyne-linked Bis(arenol)s to Produce Benzodifuran-containing Condensed Heteroaromatic Ring System
Chem. Lett. **2013**, *42*, 1134-1136.

Furusawa Masaki, Kosuke Arita, **Tatsushi Imahori**, Kazunori Igawa, Katsuhiko Tomooka, Ryo Irie*

Base-catalyzed Schmittel Cycloisomerization of *o*-Phenylenediyne-linked Bis(arenol)s to Indeno[1,2-*c*]chromenes
Tetrahedron Lett. **2013**, *54*, 7107-7110.

〔学会発表〕(計 5件)

今堀龍志、宇野亨、栗原清二、高畑廣紀、多環ヘテロ環化合物構築に向けた方向性自在制御タンデムエン-インメタセシス反応の開発、第41回複素環化学討論会、2011年10月20-22日、熊本大学

今堀龍志、宇野亨、栗原清二、高畑廣紀、基質-触媒間相互作用によるタンデムエン-インメタセシス反応の方向性自在制御、日本薬学会第132年会、2012年3月29日、北海道大学

今堀龍志、複合系の触媒機能制御発現を基盤とする効率的有機合成反応の開拓、有機合成化学協会九州山口支部平成24年度秋季講演会支部奨励賞受賞講演、平成23年度11月29日、九州工業大学

今堀龍志、“動かして制御する”新しい分子触媒化学、熊本大学拠点形成研究B「ソフト溶液プロセスをベースとした階層的ナノ組織集積材料の創成」主催第2回講演会、平成25年度12月18日、熊本大学

今堀龍志、動的分子空間による分子触媒化学、東京大学大学院薬学研究科金井研究室コロキウム、平成26年度6月7日、東京大学

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今堀 龍志 (IMAHORI TATSUSHI)

東京理科大学・工学部・講師

研究者番号：90433515

(2) 研究分担者

栗原 清二 (KURIHARA SEIJI)

熊本大学・大学院自然科学研究科(工)・教授

研究者番号：50225265