

ルテニウム触媒によるアレンインの環化反応を機軸とした機能性分子の創製に関する研究～新規 C_2 対称不斉反応素子の創出とフラノセスキテルペン(+)-Myomontanone の全合成～

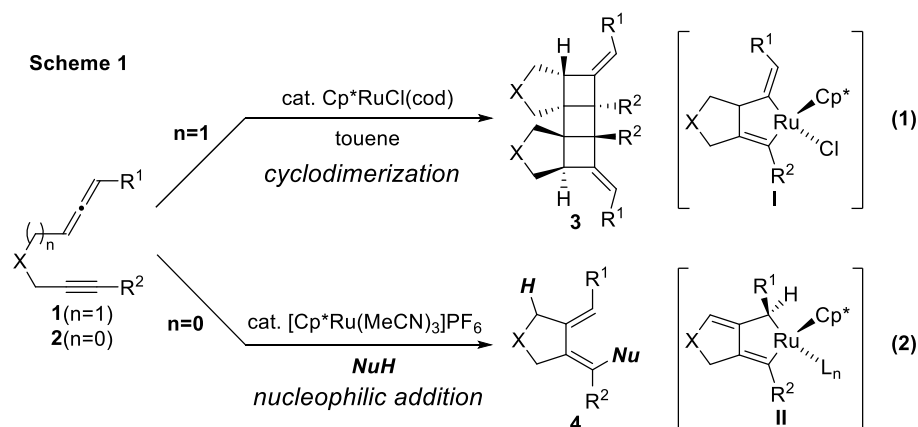
Study on the Creation of Functionalized Molecules Based on Ruthenium-Catalyzed Cyclization of Allenynes ~ Creation of a New Class of C_2 -Symmetric Chiral Reagents and Total Synthesis of Furanosesquiterpene (+)-Myomontanone ~

平成 28 年度入学 片桐光一 (Katagiri, Koichi)

指導教員 齋藤望

遷移金属が触媒する反応は多岐にわたるが、その一つとして不飽和分子と遷移金属が反応して生成する環状の中間体、「メタラサイクル」を経由する反応が知られている。メタラサイクルは様々な有機分子と反応し多様な化合物を与えることから、有機合成化学において有用な中間体と考えられている。

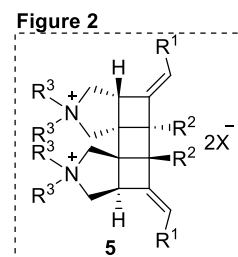
我々はメタラサイクルの形成を経る多重結合間の炭素-炭素結合形成反応に着目し、特にルテニウム錯体、アレン、アルキンから形成されるルテナサイクルを経由した環化反応の開発研究を進めてきた。例えば、1,7-アレンイン **1** をルテニウム触媒存在下トルエン溶媒中で反応させるとルテナサイクル **I** を経由して環化二量化反応が進行し、5 環式化合物 **3** が単一の立体異性体として得られることを報告している (スキーム 1, 式 1) ¹⁾。さらにルテニウム触媒存在下 1,6-アレンイン **2** を反応させるとルテナサイクル **II** を経由して求核剤の付加を伴う環化反応が進行し、1,2-ビスアルキリデンシクロペンタン **4** が合成できることも報告している (式 2) ²⁾。



演者はこれまで、本ルテニウム触媒によるアレンインの環化反応の応用研究の一環として、本反応を機軸とした機能性分子の創製を目指した研究を進めてきた。以下にその結果を記す。

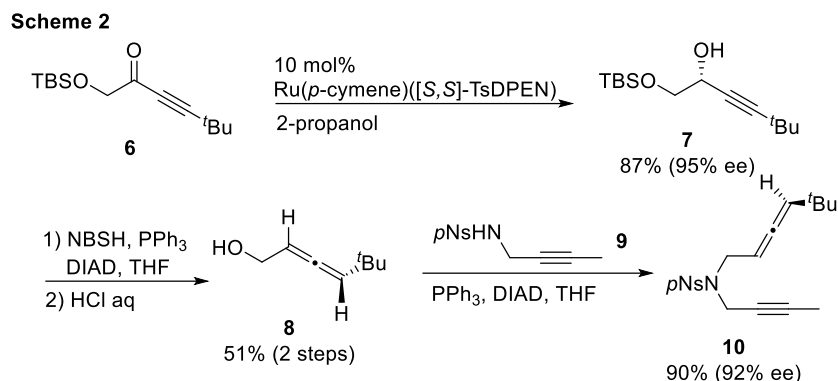
1-1. 1,7-アレンインの環化二量化反応による光学活性 C_2 対称ラダー状分子の合成

スキーム 1 に記した 5 環式化合物 **3** は、二つの 5 員環と三つの 4 員環がラダー状に高度に縮環し C_2 対称性を有することが明らかになっている。演者は、**3** の C_2 対称性に着目し、新たなキラル反応試剤を開発すべく研究を進めることにした。すなわち、光学活性体として合成した含窒素アレンインの環化反応によって得られる 5 環式化合物を光学活性なビスアンモニウム塩 **5** へと変換することで、新たな相間移動触媒としての利用を目指し研究に着手した。

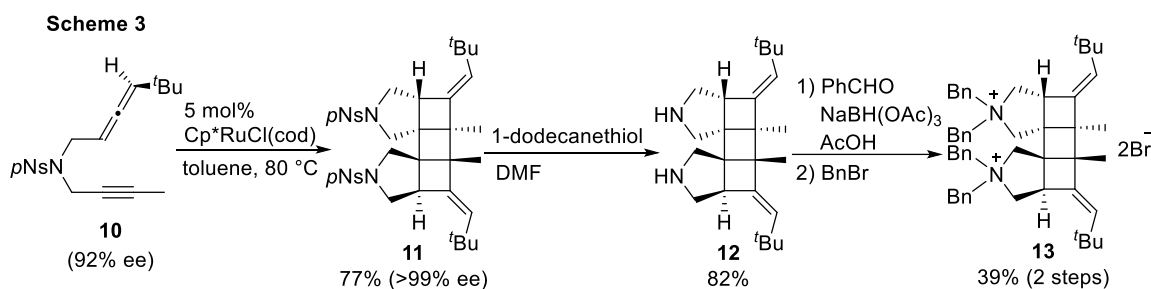


まず、環化前駆体の合成を行った (スキーム 2)。ケトン体 **6** の野依不斉還元により光学活性なアルコール **7** が高収率、および高い光学純度で得られた³⁾。続いて Myers らの方法⁴⁾に従い脱酸素化を行い **7** をアレンへと変換した後、TBS 基を脱保護しアレニルアルコール **8** を合成した。その後、**8** とアルキルアミン **9** を光延反応条件下で反応させたところ、アレン

イン **10** が 90% の収率および 92% ee の光学純度で得られた。

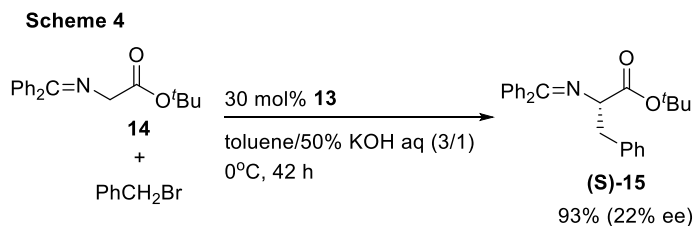


10 を 5 mol% の $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ 存在下、トルエン溶媒中 80°C にて反応させたところ、目的の 5 環式化合物 **11** が 77% の収率で光学純品として得られた。続いて、*p*-Ns 基の脱保護を行いジアミン **12** を得た後、還元的アミノ化とベンジル化によりビス第四級アンモニウム塩 **13** へと変換した (スキーム 3)。



1-2 ビス第四級アンモニウム塩の不斉相間移動触媒としての利用

13 の不斉誘起能を評価するため、グリシンシッフ塩基のアルキル化における相間移動触媒としての利用を検討した (スキーム 4)。その結果、目的物である **15** が 93% の収率、22% ee で得られ、**13** が不斉相間移動触媒として機能することが明らかになった。

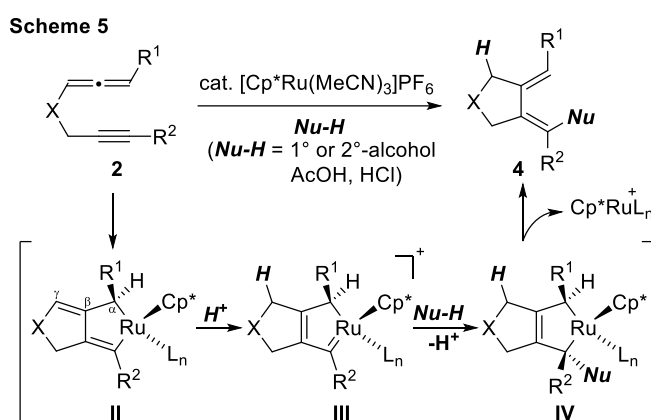


2-1. 1,6-アレンインの水和を伴う環化反応を用いた α -(1-シクロペンテニル) ケトン骨格の構築

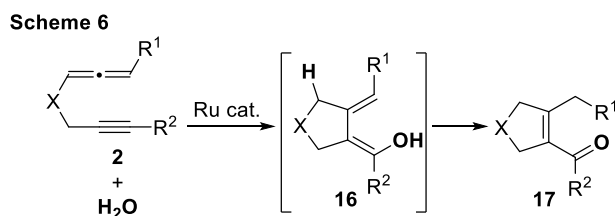
α - (1-シクロペンテニル) ケトン骨格は、様々な天然物や医薬品に含まれる有用なビルディングブロックの一つであり、その効率的な合成法の開発が現在も望まれている。

ところで先に述べたように我々は、1,6-アレンイン **2** とヘテロ求核剤をルテニウム触媒存在下反応させると、1,2-ビスアルキリデンシクロペンタン **4** が合成できることを報告している。本反応ではまず **2** とルテニウム触媒からルテナサイクル **II** が形成された後、求核剤由来のプロトンと **II** の γ 位炭素が反応し、ルテニウム

カルベン種 **III** が生成する。引き続きアルコキシアニオンがカルベン炭素に求核攻撃することで **IV** となり、**IV** からの還元的脱離によって **4** が生成したと考えられる (スキーム 5)。



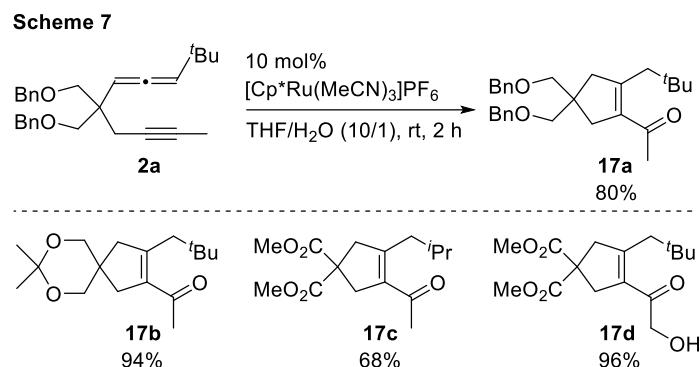
今回演者は本反応の求核剤として比較的求核性の低い水を用いることができれば、ルテニウムカルベン中間体 **III** への水の付加によって生成したジェノール中間体 **16** から互変異性が進行し、 α - (1-シクロペンテニル) ケトン **17** が一挙に合成できるのではないかと考え、検討を行った (スキーム 6)。



ーム 6)。

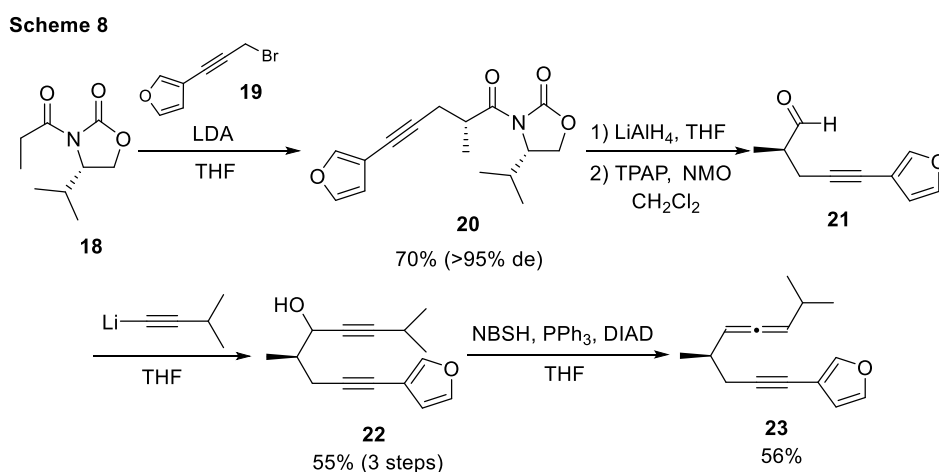
種々条件を検討した結果、カチオン性ルテニウム触媒存在下、1,6-アレンイン **2a** を THF と H₂O の混合溶媒中、室温で反応させたところ、反応

は円滑に進行し、目的物である α -(1-シクロペンテニル) ケトン **17a** が良好な収率で得られた (スキーム 7)。次に本反応条件のもと基質適用範囲の検討を行ったところ、様々な 1,6-アレンイン **2b~d** を用いても対応する環化体 **17b~d** が収率良く得られることがわかった。

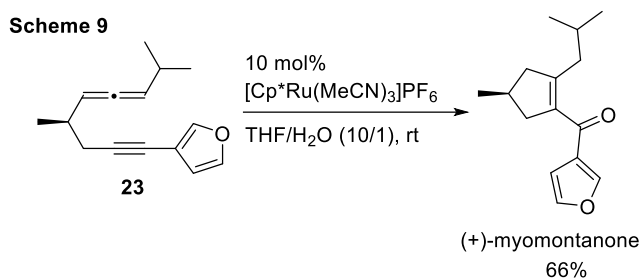


2-2. (+)-Myomontanone の全合成

次に本反応を鍵工程とするフラノセスキテルペン(+)-myomontanone の全合成に着手した。まず環化前駆体であるアレンイン **23** の合成を進めた (スキーム 8)。D-バリリン由来のオキサゾリジノン **18** と臭化プロパルギル **19**⁵⁾ を反応させ、アルキル化体 **20** をほぼ単一のジアステレオマーとして得た。LAH 還元により不斉補助基を除去したのち Ley 酸化でアルデヒド **21** に変換、続くアルキル化によりジアルキニルアルコール **22** を合成した。最後に **22** を NBSH と反応させることで、**23** を光学活性体として得た。



23 を環化反応の条件に付したところ 66% の収率で目的物が得られ、(+)-myomontanone の全合成を達成した (スキーム 9)⁶⁾。



3. 結語

今回演者は、ルテニウム錯体とアレンインによる環化反応から機能性分子を創製すべく研究を行った。その結果、1,7-アレンインの環化二量化反応において、生成物である5環式化合物のC₂対称性に着目し、本骨格をプラットフォームとした第四級アンモニウム塩を光学活性体として合成した。そしてアンモニウム塩が、不斉アルキル化の相間移動触媒として適性を示したことから、本骨格を有する化合物が新たな不斉反応試剤として機能することを明らかにした。一方、1,6-アレンインの環化反応では求核剤に水を用いることで有機合成化学において有用であるα-(1-シクロペンテニル)ケトン骨格の構築に成功した。さらに本反応を鍵工程とした(+)-Myomontanoneの全合成を達成した。

4. 引用文献

- 1) Saito N., Tanaka Y., Sato Y., *Organometallics*, **28**, 669-671 (2009)
- 2) Saito N., Kohyama Y., Tanaka Y., Sato Y., *Chem. Commun.*, **48**, 3754-3756 (2012).
- 3) Haack K.-J., Hashiguchi S., Fujii A., Ikariya T., Noyori R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 285-288 (1997).
- 4) Myers A. G., Zheng B., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4492-4493 (1996).
- 5) Ingham C. F., Massy-Westropp R. A., Reynolds G. D., *Aust. J. Chem.*, **27**, 1477-1489 (1974).
- 6) Katagiri, K., Kodera, H., Tayu, M., Saito, N. *Chem. Lett.*, **48**, 768-770 (2019).