

## 学位論文題名

## ルテニウム触媒を用いたエニンメタセシスの有機合成への利用

- (-)-Stemoamide の合成及び新規ジエン合成法の開発 -

## 学位論文内容の要旨

## はじめに

有機合成化学において炭素-炭素結合を形成させる反応の開発はもっとも重要な課題である。近年有機金属錯体を利用することによって、これまで考えられない新しい炭素-炭素結合の形成反応が開発されてきている。なかでもメタセシスは見かけ上、多重結合間で炭素-炭素結合が開裂し同時に新たな炭素-炭素結合が生成するというこれまで全く考えられない反応である。オレフィンメタセシスはこの数年急速に進歩し既に有機合成化学の一手段として位置づけられている。このオレフィンメタセシスは平衡反応であるため当初は反応の制御が難しく、分子内に2つの二重結合をもつジエンに対する反応、すなわち分子内オレフィンメタセシスとすることによって初めて有機合成反応として利用可能となった。現在では、特に大員環の良い合成法としてしばしば用いられている。しかしオレフィンメタセシスでは、二重結合の切断された側はエチレンとして放出され利用されないことになる。ところが、分子内メタセシスが二重結合と三重結合の間で起きた場合、すなわちエニンメタセシスは生成物としてビニルシクロアルケンを与える。この反応は閉環反応を起こしつつ、二重結合のアルキリデン部分がもう一方の三重結合上に移動するという反応であり、炭素-炭素結合の形成の中で最もユニークな反応の一つである。著者はルテニウム触媒によるエニンメタセシスの開発に成功し、本反応を利用し (-)-stemoamide の合成に成功した。更に本反応を分子間反応へと発展させることによりアルキンからジエンを合成する新たな方法を開発することができたので本論文にて報告する。

## 1) ルテニウムカルベン錯体を用いたエニンメタセシス反応による環化反応の開発

N-allyl-N-propargyl-p-toluenesulfonylamide に対し、Grubbs らの開発したルテニウムカルベン錯体  $\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}:\text{CHCH}:\text{CPh}_2$  を触媒として 1 mol % 用いベンゼン溶媒中加熱したところ、36%と収率は低いもののエニンメタセシスの進行した閉環体 N-p-toluenesulfonyl-3-ethenyl-2,5-dihydropyrrole を得ることができた。生成物の収率が低い原因について著者は生成物のジエン部が再びカルベン錯

体と反応するためではないかと考えた。著者は *exo*-メチレン型の二重結合はルテニウムカルベン錯体とは殆ど反応しないという知見をもとに基質の三重結合上に置換基が存在すれば生成物は *exo*-メチレン型の二重結合を持つこととなり、生成物はもはやカルベン錯体とは反応しないと考えた。早速、三重結合上にメチル基を導入した基質を用いて検討をおこなったところ、予想どおり 91%という高収率で目的物が得られた。6 員環、7 員環の形成についても良好られた。以上のように、著者はルテニウム触媒によるエニンメタセシスは三重結合上に置換基を持つ場合対応するビニルシクロアルケンを収率良く与えることを見いだした。

## 2) 三環性アルカロイド(-)-stemoamide の合成

(-)-stemoamide は鎮咳薬あるいは殺虫薬として用いられる和漢薬の原料植物である *Stemona* (*Stemonaceae*) より単離された一群のアルカロイドのひとつである。三環性を有するこの化合物は 4 つの不斉点を有し、合成化学的にも興味ある化合物である。著者はこれまでに述べたエニンメタセシスを用いるならば、(-)-stemoamide が比較的容易に合成できるのではないかと考えた。検討の結果、著者は L-ピログルタミン酸を出発原料とし、ルテニウム錯体を用いたエニンメタセシスを鍵反応として 14 工程、総収率 9%で(-)-stemoamide の全合成を達成した。

## 3) 分子間エニンメタセシス -アルキンとエチレンからの共役ジエン合成-

上述のとおりメタセシスは反応の制御が難しいという問題を分子内反応とすることで解決し、有機合成に利用されるまでに発展した。しかし、分子間オレフィンメタセシスに関しては数例の報告があるのみで依然として反応の制御は非常に困難である。一方、分子間のエニンメタセシスを考えた場合、その反応経路は更に複雑である。すなわち、望みとするエニンメタセシスの他にアルケン同士で反応するジエンメタセシス、アルキン同士で反応した場合にはジエンメタセシスによる重合反応が起きる可能性があり、これまで分子間エニンメタセシスが有機合成に利用された例は皆無であった。

そこで著者はエチレンを用いて分子間エニンメタセシスを検討することを計画した。先ず、対称二置換アルキン 1,4-diacetoxy-2-butyne を基質として反応を行なった。3 mol %のルテニウム錯体と共に、塩化メチレン溶媒中にて 1 気圧のエチレンガス雰囲気下室温で 45 h 攪拌した。その結果、目的とする共役ジエン 1,4-diacetoxy-2,3-dimethylenebutane を 66%の収率で与えた(conversion yield 89%)。本結果は分子間エニンメタセシスの初めての例である。種々の非対称なアルキンに対しても検討を行なった。本結果はルテニウムカルベン錯体を用いてアルキンとエチレンから共役ジエンを合成する新しい方法を開発したことになる。また、分子間エニンメタセシスにより得られたジエンの分子内 Diels-Alder 反応によってテルペン類の合成中間体として有用であるビシクロ[4.3.1]ウンデセン骨格の構築の構築も行なった。

まとめ) 以上著者は、ルテニウムカルベン錯体を用いたエニンメタセシスを開発しこの反応を利用し、(-)-stemoamide の全合成に成功した。さらに、アルケンとしてエチレンガスを用いることにより、はじめて分子間エニンメタセシスに成功した。また著者は生成したジエンの分子内 Diels-Alder 反応によりビシクロ[4.3.1]ウンデセン骨格の合成に成功した。本反応は非常に緩和な条件下アルキン

の両端にエチレンのメチレン部分をそれぞれ導入し共役ジエンを構築する反応であり、今回開発した反応はジエンの新しい合成法としてその有用性が期待される。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子  
副 査 教 授 橋 本 俊 一  
副 査 助 教 授 浜 田 辰 夫  
副 査 講 師 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

## ルテニウム触媒を用いたエニンメタセシスの有機合成への利用

— (-)-Stemoamide の合成及び新規ジエン合成法の開発 —

木下淳は表記の題目で学位論文を提出した。その内容は最近急速に利用されているルテニウム触媒によるメタセシス反応をエニンメタセシスに展開したものでありその概略を以下に示す。

有機合成化学において炭素-炭素結合を形成させる反応の開発はもっとも重要な課題である。メタセシスは見かけ上、多重結合間で炭素-炭素結合が開裂し同時に新たな炭素-炭素結合が生成するというこれまで全く考えられない反応である。オレフィンメタセシスはこの数年急速に進歩し既に有機合成化学の一手段として位置づけられている。このオレフィンメタセシスは平衡反応であるため当初は反応の制御が難しく、分子内に2つの二重結合をもつジエンに対する反応、すなわち分子内オレフィンメタセシスとすることによって初めて有機合成反応として利用可能となった。現在では、特に大員環の良い合成法としてしばしば用いられている。エニンメタセシスは閉環反応を起こしつつ、二重結合のアルキリデン部分がもう一方の三重結合上に移動するという反応であり、炭素-炭素結合の形成の中で最もユニークな反応の一つである。木下君はルテニウム触媒によるエニンメタセシスの開発に成功し、本反応を利用し (-)-stemoamide の合成に成功した。更に本反応を分子間反応へと発展させることによりアルキンからジエンを合成する新たな方法を開発することができた。

1) ルテニウムカルベン錯体を用いたエニンメタセシス反応による環化反応の開発

N-allyl-N-propargyl-p-toluenesulfonylamide に対し、Grubbs らの開発したルテニウムカルベン錯体  $\text{Cl}_2(\text{PCy}_3)_2\text{Ru}:\text{CHCH}:\text{CPh}_2$  を触媒として 1 mol % 用いベンゼン溶媒中加熱したところ、36%と収率は低いもののエニンメタセシスの進行した閉環体 N-p-toluenesulfonyl-3-ethenyl-2,5-dihydropyrrole を得ることができた。木下君は exo-メチレン型の二重結合はルテニウムカルベン錯体とは殆ど反応しないという知見をもとに基質の三重結合上に置換基をもつエニンを用いて反応を検討した。三重結合上にメチル基を導入した基質を用いて検討をおこなったところ、予想どおり 91%という高収率で目的物が得られた。6 員環、7 員環の形成についても良好な収率でエニンメタセシスの進行した閉環体を得られた。以上のように、木下君はエニンメタセシスを開発することが出来た。

## 2) 三環性アルカロイド(-)-stemoamide の合成

(-)-stemoamide は鎮咳薬あるいは殺虫薬として用いられる和漢薬の原料植物である *Stemona* (*Stemona*aceae) より単離された一群のアルカロイドのひとつであり、4 つの不斉点を有し合成化学的にも興味ある化合物である。木下君は L-ピログルタミン酸を出発原料とし、ルテニウム錯体を用いたエニンメタセシスを鍵反応として 14 工程、総収率 9%で(-)-stemoamide の全合成を達成した。

## 3) 分子間エニンメタセシス –アルキンとエチレンからの共役ジエン合成–

上述のとおりメタセシスは反応の制御が難しいという問題を分子内反応とすることで解決し、有機合成に利用出来るように開発した。しかし、分子間オレフィンメタセシスに関しては数例の報告があるのみで依然として反応の制御は非常に困難である。一方、分子間のエニンメタセシスを考えた場合、その反応経路は更に複雑である。すなわち、望みとするエニンメタセシスの他にアルケン同士で反応するジエンメタセシス、アルキン同士で反応した場合にはジインメタセシスによる重合反応が起きる可能性があり、これまで分子間エニンメタセシスが有機合成に利用された例は皆無であった。

木下君はエチレンを用いる分子間エニンメタセシス考え以上の問題点を解決して新しいジエン合成を開発した。その方法は 3 mol %のルテニウム錯体と共に、塩化メチレン溶媒中にて 1 気圧のエチレンガス雰囲気下室温で 45 時間攪拌するだけという非常に簡単な方法である。その結果、目的とする 1,3-ジエンを良い収率高い変換収率で得る方法を開発することが出来た。本結果はルテニウムカルベン錯体を用いてアルキンとエチレンからこれまでにない全く新しい 1,3-ジエンを合成する新しい方法を開発したことになる。

2月6日に審査委員会を開催し審査担当者全員が木下淳の博士論文は博士(薬学)の学位に値すると認めた。