

## 学位論文題名

Development of Novel Preparative Method of  
Five-Membered Ring Compounds Using Zirconacycles

(ジルコナサイクルを用いた五員環化合物の新規合成法の開発)

## 学位論文内容の要旨

Synthesis of five-membered ring compounds from simple starting materials is of great interest in synthetic chemistry. Zirconacycles have attracted much attention for the construction of cyclic compounds since they are easily prepared by inter- or intramolecular selective coupling of unsaturated compounds with  $\text{Cp}_2\text{Zr(II)}$ . In order to prepare five-membered carbocycles from zirconacycles, one carbon unit building block and two carbon-carbon bonds formation are required. So far, only a limited number of reactions are known. My work was focused on development of new methods for the construction of five-membered ring compounds from zirconacycles. To achieve this purpose, it is necessary to look for suitable one carbon unit which reacts with zirconacycles and affords two new carbon-carbon bonds. Therefore, I designed new reaction types of five-membered ring formation and investigated the following three combination reactions for the formation of two new carbon-carbon bonds: I) Combination of Michael addition and Michael addition; II) Combination of coupling reaction and Michael addition; III) Combination of nucleophilic attack and nucleophilic attack. This thesis included 8 chapters. The first chapter introduced the general chemistry of zirconacycles. Herein, I report the three type of reactions of zirconacycles to form five-membered ring compounds, which were alternated in corresponding chapter.

**(I) Michael Addition-Michael Addition Type:** Formation of five-membered ring compounds from zirconacycles *via* inter- and intramolecular Michael addition reaction  
1) Reaction of zirconacyclopentadienes with alkyl propynoates (Chapter 2)

The reaction of zirconacyclopentadienes with propynoates gave cyclopentadienes. In this reaction, the formation of two new carbon-carbon bonds proceeded at one carbon of the triple bond in the propynoate to give cyclopentadiene derivatives (1,1-cycloaddition). This was in sharp contrast to the case with  $\text{CuCl}$  which showed 1,2-cycloaddition of zirconacyclopentadienes to substituted propynoates giving benzene derivatives. The mechanism of the formation of cyclopentadienes involves the following steps: i) Michael addition; ii) protonolysis of enolate; and iii) Michael addition. It is noteworthy that this is the first example of direct Michael addition of organozirconium compounds.

2) Reaction of oxazirconacyclopentenes with alkyl propynoate (Chapter 6)

In order to extend this reaction pattern, oxazirconacycles were used. Reaction of oxazirconacyclopentenes, which are easily prepared by coupling reaction of zirconacyclopentenes with ketones, with alkyl propynoate in the presence of CuCl gave 2,5-dihydrofurans in high yields. It is interesting to report that this reaction did not proceed without CuCl.

**(II) Coupling Reaction-Michael Addition Type:** Formation of five-membered ring compounds from zirconacycles *via* cross-coupling reaction followed by Michael addition

1) Reaction of zirconacyclopentadienes with iodopropenoates (Chapter 3)

The preparative method of cyclopentadienes by Michael addition-Michael addition type reaction described above had a critical limitation. Only alkyl substituted zirconacyclopentadiene could be used. In order to develop more general procedure to prepare cyclopentadienes, coupling reaction-Michael addition type was investigated. Reaction of zirconacyclopentadienes with iodopropenoates in the presence of CuCl (2 eq.) at room temperature gave cyclopentadiene derivatives. Symmetrically and unsymmetrically substituted monocyclic as well as bicyclic zirconacyclopentadienes bearing alkyl and aryl groups afforded cyclopentadiene derivatives in high yields. The reaction proceeded by coupling reaction followed by Michael addition.

2) Reaction of zirconacycles with iodocycloenones: Spiroannulation (Chapter 3)

The coupling reaction-Michael addition type reported above was applied for the formation of spirocyclic compounds. As expected, the reaction of zirconacyclopentadienes with iodocycloenones gave spirocyclic compounds in high yields. Moreover, zirconacyclopentenes, zirconacyclopentanes and oxazirconacyclopentenes also reacted with iodocycloenones to afford the corresponding spirocyclic compounds.

**(III) Nucleophilic Attack-Nucleophilic Attack Type:** Formation of five-membered ring by two nucleophilic attacks

One of the most attractive method is a nucleophilic attack-nucleophilic attack type to various electrophiles. Zirconacycles reacted with acid chlorides in the presence of CuCl to afford five-membered ring compounds (described in chapter 4). However, esters do not react because the nucleophilicity of the carbon attached to zirconium or copper is not high enough to react with esters. One of the possible way to circumvent this difficulty is the use of diiododiene-dilithiated diene path. Dilithiated diene is possible to react with ester to give five-membered ring compound. However, the major drawback to this route is the preparation of diiododiene from zirconacyclopentadiene. Usually, diiodination of zirconacyclopentadienes in THF always gave some amount of monoiododienes even though a large excess amount of iodine was used. Therefore development of a novel preparative method of diiododienes from zirconacyclopentadiene was investigated. Treatment of zirconacyclopentadienes with two equivalents of iodine in the presence of one equivalent of CuCl in THF under mild reaction conditions gave diiododienes very cleanly. Five-membered ring formation using diiododienes was demonstrated (Chapter 5).

In addition, a selective one carbon-carbon bond formation reaction of zirconacyclopentadienes with alkynyl iodides which gave stereo-defined highly substituted diene derivatives was investigated in chapter 7. Chapter 8 afforded some results of zirconocene mediated cyclization of 2-chloro- $\alpha, \omega$ -enynes.

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 高 橋 保

副 査 教 授 森 美和子

副 査 助教授 濱 田 辰 夫

副 査 助教授 コトラ マーティン

## 学 位 論 文 題 名

### Development of Novel Preparative Method of Five-Membered Ring Compounds Using Zirconacycles

(ジルコナサイクルを用いた五員環化合物の新規合成法の開発)

申請者、席 嬋娟氏は、有機合成上有用な5員環化合物の高選択的でしかも簡便な合成法の開発を目指した。特に、アセチレンやオレフィン類から容易に合成することのできる5員環ジルコナサイクルを出発とし、その中心金属を炭素と交換することができれば様々なシクロペンタノイド類を容易に合成できるという点に着目した。従来、5員環ジルコナサイクルを5員環化合物に変換するという報告例は非常に少なく、一酸化炭素の挿入反応ならびに銅塩存在下ジルコナサイクルとカルボン酸クロリドとの反応などに限られていた。席 嬋娟氏はこのような状況で、「どのようにしてジルコニウムを炭素原子と置き換えるか」という新しいパターンの構築をその出発点として考え、以下各章に述べるように新しい合成法の開発に成功した。

第2章では、ジルコナシクロペンタジエン類のアセチレンカルボン酸エステル類へのダブル・マイケル付加型の反応によるシクロペンタジエン類の生成反応の開発が述べられている。この反応は、これまで知られていない有機ジルコニウム錯体のマイケル付加型反応であり、ジルコニウム錯体の新しい反応性を開発したことになる。

第3章では、前章の反応を改良し、より置換基を多くもつ基質で同様なシクロペンタジエンを合成するために、マイケル付加型の反応とハロゲン化物とのカップリング反応を組み合わせることに成功している。

第4章では、ジルコナシクロペンテンとのカルボン酸クロリドとの反応によって生成するシクロペンタジエン類の合成を、有機金属のリガンドとして有用なテトラヒドロインデン類の合成へ応用することに成功している。

第5章は、求核性に乏しいジルコナシクロペンタジエンから求核性の高いジリチオジエン類に変換するために必要なジヨードジエンの改良法である。ジルコナシクロペンタジエンに直接大過剰のヨウ素を反応させたり、溶媒を塩化メチレンに換えてからヨウ素と反応させるなどのこれまでの方法に比べて、本章で挙げられている方法は銅塩の添加によって短時間かつ高収率でジヨウ素化物を得ることに成功している。さらに、このジヨウ素化物から作ったジリチオジエンを用いてエステル類と反応させることにより、様々なシクロペンタジエノールやジヒドロインデン類の合成にも成功している。

第6章では、前章までに得られた知見をもとに複素環化合物の合成に取り組んでいる。まずジルコナシクロペンテンとケトン類との反応でオキサジルコナシクロペンテン類を、ニトリルとの反応でアザジルコナシクロペンタジエンを高収率で合成する方法がまとめている。これらヘテロ元素を含むジルコナサイクルと第2章で用いたアセチレンカルボン酸エステル類との反応により複素環化合物の合成を試みている。第2章の反応とは異なるメカニズムでオキサジルコナシクロペンテンからジヒドロフラン類が高収率で得られたことが詳細なメカニズムの検討とともに述べられている。

第7章では、ジルコナシクロペンタジエンとヨードアセチレン類とを塩化銅存在下反応させることにより、二つのジルコニウム-炭素結合から選択的に一つの炭素-炭素結合を生成し、もう一方の炭素はヨウ素化されるというように、対称化合物から非対称化合物への選択的誘導化を行なっている。第8章では、前周期遷移金属ではまだ稀な触媒的環化反応にも取り組んでおり、とくに7員環生成におけるエンド環化反応は、合成化学的にたいへん興味深い。

以上各章、有機合成化学的にたいへん有用な反応、とくに第2章から第5章まではシクロペンタノイド類の新しい合成反応を開発した。第6章では複素環化合物の合成にも挑戦し、第7章、第8章では題目を越えて新しいタイプのジルコニウム錯体を用いる化学を展開している。

これら一連の研究により、ジルコニウム錯体が有機合成上たいへん有用であることが示された。これらの知見は高く評価され、国際学術誌に発表されている。本研究は、今後の有機金属錯体化学の研究、および有用な薬品製造プロセスの貴重な基礎となるものと考えられる。

本博士論文における計画の立案、実験方法、結果の考察、および学位論文発表会における質疑応答から、学位申請者、席 嬋娟氏は博士（薬学）の称号を受けるに十分な資格を有しているものと判断した。