

学位論文題名

Methyl Bis(tributylstannyl)propionate の有機合成への
利用, 及びルテニウム触媒による異性化反応の開発

学位論文内容の要旨

ケイ素とスズが直接結合している $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ は興味ある化合物であり、これまでいくつか有機合成に利用されてきている。我々の研究室において $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ をハロゲン化物イオンで処理すると、5 配位シリケートを形成してスズアニオンを生成する事が見いだされ、この応用についていくつか報告されている。その一つとして生成したスズアニオンの α β 不飽和カルボニル化合物への Michael 付加反応がある。これは、Methyl Propiolate に対しスズアニオンが Michael 付加し Methyl Bis(tributylstannyl)propionate **1** が得られてくるものであり、既にこれを利用し三炭素増炭ユニットとして利用できること、及び立体選択的三員環形成反応の開発に成功している。筆者は、Methyl Bis(tributylstannyl)propionate **1** の立体選択的三員環形成反応を利用することにより天然物 Ambruticin 合成中間体の合成に成功した。また、この合成研究の過程において新たな立体選択的三員環形成反応の開発に成功することが出来た。

一方 $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ は二重結合を異性化することが知られている。しかしながらこの異性化反応は可逆反応であるため、生成物の二重結合の位置をコントロールする事はかなり難しく、実際に有機合成に利用された例は数少ない。筆者はこのルテニウム触媒による二重結合の異性化反応についての検討を行ったところ、通常熱力学的に安定な α β 不飽和結合のオレフィンを異性化させ、興味ある化合物に変換する手法を開発することが出来た。更に、このルテニウム触媒による異性化反応を利用することにより通常合成が困難と考えられるアリルビスメタル化合物を容易に合成することが出来た。

1) 立体選択的三員環形成反応を利用した天然物 Ambruticin の合成研究と新規立体選択的三員環形成反応の開発。

Ambruticin は 1977 年に Warner-Lambert の研究者らによって単離された抗生物質であり、1993 年に Kende らによってその全合成が報告されている。筆者は Ambruticin の合成中間体である三員環部分を当研究室によって開発された立体選択的三員環形成反応によって合成できるのではないかと考えその合成に着手した。**1** とアルデヒド体とのアルドール反応を行ったところカップリング体を収率 54% ジアステレオ選択比 2.6 / 1 で得た。この主生成物を用い三員環形成反応を行ったところ、立体選択的に三員環を得ることが出来た。引き続き置換基を変換することにより Ambruticin 合成中間体の合成に成功した。

ここで筆者は最初のアルドール反応の収率、及び選択性に不満を残していたので、新たな合成ルートが適応できないか検討してみた。すなわち、**1** のエステル α 位にはじめにアルキ

ル基を導入しエステル基をアルデヒド基へと変換し、アルキルリチウム、もしくは Grignard 反応剤等を反応させた時、Felkin-Anh model に従ってジアステレオ選択的に反応が進行するのではないかと考えた。ここで得られる主生成物から立体選択的に三員環が形成できるものと考えられ、新たな三員環形成法となる事が考えられる。エステル 1 の α 位に種々のアルキル基の導入を検討したところ高収率でアルキル化体を得ることが出来た。このアルキル化体を還元しアルデヒド体とし、種々の求核剤を反応させたところ予想通りに Felkin-Anh model に従ってジアステレオ選択的に反応が進行した。この後、主生成物の三員環形成反応を行って見たところ立体選択的に三員環を得ることが出来、新規立体選択的三置換三員環形成法の開発に成功した。また、この方法によって得られた三員環上の置換基を変換することにより Ambruticin の合成に適応可能と考えられる三員環へと導くことも出来た。既に当研究室において開発された方法と併せて考えると、任意の三置換三員環を合成可能とする新たな方法を確立することが出来た。

2) ルテニウム触媒による異性化反応の開発とその応用。

二重結合の異性化は通常、酸、塩基、熱で進行することがよく知られている。また、有機金属錯体による方法も有効であることが知られているが、いずれの場合も生成物の二重結合の位置をコントロールすることが難しい。最近、当研究室によって $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ を用いたエニンの環化反応の検討を行っていたところ、 $\alpha\beta$ 不飽和カルボニル結合の共役系を解消する方向に二重結合が異性化した化合物が得られて来た。このような現象は現在全く知られていない。そこで筆者は、まずはじめに官能基を持たない $\alpha\beta$ 不飽和カルボニル化合物を基質に用いルテニウム触媒存在下トルエン中加熱還流したところ、二重結合の位置はまったくコントロールされていないが、やはりカルボニル基から二重結合が離れてしまった化合物が定量的に得られてきた。本異性化は、ハイドロルテレーション、 β 水素脱離を起こすことにより進行すると考えられるが、共役系が解消されるのは、ハイドロルテレーションが起きたときにカルボニル基がルテニウムに配位し環を形成することが重要な点と考えた。この事からおそらく $\alpha\beta$ 不飽和カルボニル化合物のルテニウム触媒による異性化反応では二重結合は少なくともカルボニル基から炭素 3 つ以上離れたところまで移動する事になる。そこで分子内に二重結合を安定化させ得る官能基を導入した $\alpha\beta$ 不飽和カルボニル化合物を用いて異性化反応を行えば、二重結合が官能基と共役する位置へ移動するのではないかと考えた。シリルエーテルを持つ $\alpha\beta$ 不飽和エステル基質とし 5 mol % の $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ を用いトルエン中加熱還流したところ予想通りに異性化は進行し高収率でシリルエノールエーテルが得られた。本反応は $\alpha\beta$ 不飽和アミド、及びケトンのいずれの場合も良好な収率で目的物が得られた。次に筆者は、この異性化反応を利用しアリルビスメタル化合物の合成を試みることにした。すなわち、二重結合を持ったビスメタル化合物を用いてルテニウム触媒による異性化反応を行うならばアリルビスメタル化合物が得られる可能性がある。そこで $\alpha\beta$ 不飽和エステルを持つビススタニル化合物を基質として用いルテニウム触媒による異性化反応を行ったところ、共役系から二重結合が移動し、アリルビススタニル化合物が高収率で得られてきた。また、スズ、及びケイ素を持つ化合物をルテニウム触媒と反応させるとアリル位にスズ、及びケイ素を持つ化合物を合成する事が出来た。ここで得られたアリルビススタニル化合物の反応性は極めて興味をもたれ、その利用について検討を行い、二つの炭素スズ結合が有効に利用できることを明らかにした。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	森	美和子
副 査	教 授	高 橋	保
副 査	助教授	濱 田	辰 夫
副 査	助教授	コトラ・マーチン	

学 位 論 文 題 名

Methyl Bis(tributylstannyl)propionate の有機合成への 利用, 及びルテニウム触媒による異性化反応の開発

2月8日若松秀章から提出された上記題名の論文審査を行った。彼の論文内容は以下の通りである。

本論文は二つの部分から成り立っている。最初の章は Methyl Bis(tributylstannyl)propionate **1** の立体選択的三員環形成反応を利用することにより天然物 Ambruticin 合成中間体の合成に成功した。また、この合成研究の過程において新たな立体選択的三員環形成反応の開発に成功したことが述べられている。次の章では $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ を用い、通常熱力学的に安定な α β 不飽和結合のオレフィンを異性化させ、興味ある化合物に変換する手法を開発した経緯について述べている。

1) 立体選択的三員環形成反応を利用した天然物 Ambruticin の合成研究と新規立体選択的三員環形成反応の開発。

Ambruticin は 1977 年に Warner-Lambert の研究者らによって単離された抗生物質であり、1993 年に Kende らによってその全合成が報告されている。著者は Ambruticin の合成中間体である三員環部分を当研究室によって開発された立体選択的三員環形成反応によって合成することに成功した。しかし著者は最初のアールドール反応の収率、及び選択性に不満を残していたので、新たな合成ルートを検討した。すなわち、**1** のエステルの α 位にはじめにアルキル基を導入しエステル基をアルデヒド基へと変換し、アルキルリチウム、もしくは Grignard 反応剤等を反応させた時、Felkin-Anh model に従ってジアステレオ選択的に反応が進行するのではないかと考えた。エステル **1** の α 位に種々のアルキル基の導入を検討したところ高収率でアルキル化体を得ることが出来た。このアルキル化体を還元しアルデヒド体とし、種々の求核剤を反応さ

せたところ予想通りに Felkin-Anh model に従ってジアステレオ選択的に反応が進行した。この後、主生成物の三員環形成反応を行ってみたところ立体選択的に三員環を得ることが出来、新規立体選択的三置換三員環形成法の開発に成功した。また、この方法によって得られた三員環上の置換基を変換することにより Ambruticin の合成に適応可能と考えられる三員環へと導くことも出来た。

2) ルテニウム触媒による異性化反応の開発とその応用。

二重結合の異性化は通常、酸、塩基、熱で進行することがよく知られている。また、有機金属錯体による方法も有効であることが知られているが、いずれの場合も生成物の二重結合の位置をコントロールすることが難しい。最近、当研究室によって $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ を用いたエニンの環化反応の検討を行っていたところ、 α β 不飽和カルボニル結合の共役系を解消する方向に二重結合が異性化した化合物が得られて来た。このような現象は現在まで全く知られていない。そこで著者は、まずはじめに官能基を持たない α β 不飽和カルボニル化合物を基質に用いルテニウム触媒存在下トルエン中加熱還流したところ、やはりカルボニル基から二重結合が離れた化合物が定量的に得られた。本異性化は、ハイドロルテレーション、 β 水素脱離を起こすことにより進行すると考えられ、共役系が解消されるのは、ハイドロルテレーションが起きたときにカルボニル基がルテニウムに配位し環を形成することが重要な点と考えた。この事からおそらく α β 不飽和カルボニル化合物のルテニウム触媒による異性化反応では二重結合は少なくともカルボニル基から炭素 3 つ以上離れたところまで移動する事になる。そこで分子内に二重結合を安定化させ得る官能基を導入した α β 不飽和カルボニル化合物を用いて種々の化合物で検討した結果予想通りに異性化は進行した。本反応は α β 不飽和アミド、及びケトンのいずれの場合も良好な収率で目的物が得られた。次に著者は、この異性化反応を利用しアリルビスメタル化合物の合成を試みたところ、やはり高収率で目的物が得られてきた。また、スズ、及びケイ素を持つ化合物をルテニウム触媒と反応させるとアリル位にスズ、及びケイ素を持つ化合物を合成する事が出来た。ここで得られたアリルビススタニル化合物の反応性似についても検討を加えている。

本論文は非常に新規性に富み、すでにアメリカ化学会誌に掲載され高い評価を受けている。論文審査委員会は、本論文が博士（薬学）の学位を与えるに足る業績と判断した。