

学 位 論 文 題 名

Construction of Cyclic Compounds Using Organozirconium Complexes

(有機ジルコニウム錯体を用いた環状化合物の構築)

学位論文内容の要旨

The development of new synthetic methodologies mediated by organozirconium compounds provides a variety of possibilities for the efficient preparation of complex organic molecules. Zirconacycles (including zirconacyclopentane, zirconacyclopentene, and zirconacyclopentadiene), which were prepared by inter- or intramolecular reductive coupling of unsaturated moieties have shown in recent years to possess great synthetic potential. Of particular interest is their transformation into carbocycles by replacement of zirconium with carbon. In this research, I'd like to introduce new reaction patterns for the construction of 4, 5, 6 and 8-membered carbocycles using zirconacycles.

Formation of cyclobutene derivatives: Reductive elimination of zirconacyclopentenes

Reductive elimination of two organic groups on metals is a basic reaction step for making new C-C bonds. Although this step has been intensively investigated for late transition metal compounds, it has not been well studied for early transition metal compounds such as zirconium. Here I found that the reductive elimination of α -alkynylzirconacyclopentenes, prepared from diaryldiynes and Cp_2ZrEt_2 , proceeded upon heating or in the presence of dimethyl acetylenedicarboxylate to give alkynylcyclobutene derivatives in good yields. The cross-coupling reaction of intermediate of alkyne complex with various alkynes or alkenes were also investigated. Encouraged by these results, I developed a catalytic reaction for the formation of cyclobutenes which involved the reductive elimination. Zirconocene-catalysed reaction of alkynyl halides with EtMgBr produced cyclobutene derivatives in which two C-C bonds were formed on the ethyl moiety of EtMgBr via an ethylene group in a catalytic cycle. This catalytic reaction might involve i) formation of α -halozirconacyclopentene ii) ring-closing to give cyclobutenyl-zirconocene complex which might proceed via reductive elimination of zirconacyclopentenes and oxidative addition of the alkenyl chloride moiety to zirconocene, iii) the ethylene complex is regenerated by the reaction of cyclobutenyl-zirconocene complex with EtMgBr to complete the catalytic cycle.

Formation of five and six membered carbocycles: Intra- or intermolecular carbometalation of nonactivated alkynes by zirconacyclopentanes or -pentenes

Addition of metal-carbon bond to alkynes is attractive methodology for the construction of complex molecules. Carbometalation of non-activated alkynes with alkylzirconocenes would

be useful synthetic tool. However, no such reactions have been reported. Here I would like to fill this void and to investigate the inter- or intramolecular carbometalation reactions of non-activated alkynes by zirconacycles. Zirconacyclopentanes reacted with a terminal alkyne in the presence of CuCl to afford six-membered carbocycles in good to high yield *via* intermolecular carbometalation of alkyne followed by reductive coupling of alkenyl copper and alkyl copper moieties. On the other hand, when the alkynyl bromide was used instead of terminal alkyne, the five-membered carbocycles were obtained under the similar reaction conditions. The key step is intramolecular carbometalation in a manner of *syn*-addition to give alkenyl copper species, which can undergo further C-C bond formation reactions with electrophiles such as allyl chloride or benzoyl chloride. The intramolecular carbometalation also proceeded with zirconacyclopentene. In this case, selective alkynylation occurred on Zr- sp^2 carbon bond followed by cyclization to afford 5-membered carbocycles.

Formation of six-membered carbocycles: Direct Michael addition reaction of zirconacycles to C-C double bonds

Michael addition of organometallic compounds to activated alkenes is one of the most useful C-C bond formation methods. Organozirconocene species undergo Michael addition to activated alkenes only after transmetalation of the organic moiety from zirconium to Cu or Ni. Until now, the direct Michael addition of the Zr- sp^3 carbon bond to alkenes has not been reported. Herein I would like to report the first example of direct Michael addition of zirconacyclopentanes to activated alkenes, and present a novel procedure for the direct conversion of zirconacycles to highly functionalized six-membered carbocycles.

Addition of ylidenemalononitriles to the mixture of zirconacyclopentane, resulted in the immediate color change from deep yellow to light yellow. After stirring for 1h at 0°C, the desired addition product was formed as a mixture of diastereoisomers in high yields after quenching with 3N HCl. When 2.5 eq. of I₂ was added instead of hydrolysis, iodination product was not obtained at all, to our surprise, the cyclized six-membered carbocycles were formed cleanly. That may proceed by Michael addition of zirconacycles to a ylidenemalononitrile to form a nine-membered azazirconacycle, hydrolysis indiscriminately cleaves both Zr-C and Zr-N bonds and affords linearly extended products, while iodinolysis cleaves selectively the Zr-C bond followed by intramolecular alkylation to afford the cyclic compounds.

One-pot formation of 8-membered carbocycles from zirconacyclopentadienes: A new and stereocontrolled synthesis of 8-membered ring derivatives

The synthesis of 8-membered carbocycles is often quite challenging, mainly because the application of carbon-carbon bond formation reactions to macrocycle synthesis is not always straightforward. In this research, I'd like to present a one-pot stereocontrolled synthesis of 8-membered carbocycles from easily accessible starting materials. Zirconacyclopentadiene reacted with 2 eq. of ylidenemalononitrile in the presence of 2 eq. of CuCl at room temperature to gave double Michael addition product as a single diastereoisomer. Treatment with iodine instead of hydrolysis afforded 8-membered ring compound up to 88% yield as exclusively one diastereoisomer in a *trans*-configuration which was varified by X-ray analysis. Aryl ylidenemalononitriles afforded good results while aliphatic one such as isopropylidene-malononitrile led to the formation of complex reaction mixture. Ethyl benzalmalonate did not give the cyclized product even at elevated temperature such as 50°C.

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	コトラ	マーティン
副査	講師	佐藤	美洋

学位論文題名

Construction of Cyclic Compounds Using Organozirconium Complexes

(有機ジルコニウム錯体を用いた環状化合物の構築)

劉 元紅さんの学位論文は有機ジルコニウム化合物を用いて種々の環状化合物を合成する数々の手法の開発について述べている。本文は英語で書かれており、全体が8章から成っている。各章は次のような内容である。

第1章は一般的な序論であり、有機ジルコニウムのこれまでの歴史的背景が書かれてある。特にアルケンやアルキンのヒドロジルコネーション反応、ジルコニウム(II)錯体の有機合成への応用、およびジルコナサイクルを用いたこれまでに知られている環状化合物の合成法について書かれている。

第2章はジルコナシクロペンテンからの4員環化合物の新しい合成法の開発について述べている。これまでジルコナサイクルのような有機ジルコニウム錯体では還元的脱離の例は知られていなかった。今回、 α 位にアルキニル基を持つジルコナシクロペンテンにおいて初めて還元的脱離が進行することを見い出した。この反応によって、アルキニル基を持つシクロブテン誘導体を得られている。

第3章では第2章で得られた還元的脱離におけるアルキニル基の置換基の効果を考え、ハロゲンを持つアルキン類とジルコノセンエチレン錯体を用いると同様にシクロブテンが生成することを見い出している。さらにこれまで見い出してきたシクロブテンの生成反応はジルコニウムに対して量論反応であったが、これを触媒反応に展

開することに成功している。

第4章ではジルコナシクロペンタンやジルコナシクロペンテンを銅塩存在下アルキン類と反応させると、分子間の挿入カップリング反応が進行して6員環化合物が生成することを見い出している。これは活性化していないアルキンでも進行するため、従来の銅塩存在下の有機ジルコニウム化合物の反応と比べると大変興味深い結果である。またアルキニルハライドを用いて、ジルコナサイクルのアルキニル化を初めに行い、挿入反応を分子内で行うと5員環が生成することを見い出している。

第5章では様々な官能基をもったアルキン類が銅塩存在下、ジルコナシクロペンタジエンと反応して、その官能基によって6員環であるベンゼン誘導体を与えたり、また5員環であるシクロペンタジエン誘導体を与えたりすることを見い出している。さらに、条件をコントロールするとアルキン類が鎖状に連なったトリエンが選択的に得られることも見い出している。

第6章では有機ジルコニウムのアルケンへの初めてのMichael付加反応を見い出し、その反応を利用して6員環を合成する方法を開発したことを述べている。

第7章では5員環であるジルコナシクロペンタジエンに二炭素ユニットを2つカップリングさせて、ジルコニウムと置き換え、通常困難である8員環化合物を立体選択的に合成する手法を開発している。また、環状化合物が生成する前のカップリングの段階で立体化学がすでに制御できている事実を中間体の誘導体のX線構造解析からも明らかにしている。

第8章ではジルコニウムを触媒とするイミンへのエチルグリニャールの付加反応を書いている。この反応ではジルコノセンエチレン錯体とイミンが反応し、これに他のグリニャールを加えてもエチル化が進行するという大変興味深い結果を得ている。

以上のように劉元紅さんは一貫して5員環であるジルコナサイクルから4員環、5員環、6員環、8員環を合成する基本的な素反応を数多く開発しており、本論文でそれらがきちんとまとめられており、内容的に高いレベルであると判断される。よって劉元紅さんの学位論文は博士の学位に相応しいものであると判断される。