

## 学 位 論 文 題 名

Synthesis of Heterocycles *via* Zirconocene Compounds

(ジルコノセン化合物を用いたヘテロサイクルの合成)

## 学位論文内容の要旨

Organometallic chemistry plays a very important role in the chemistry of organic synthesis. Organometallic methods usually afford high selectivities, including chemo-, regio-, diastereo-, enatio-selectivity, under mild conditions. Organozirconium compounds already showed its unique synthetic application potential in organic synthesis and much more could be expected. Zirconacyclopentanes, zirconacyclopentenes and zirconacyclopentadienes can be conveniently prepared from two unsaturated moieties on a low valent zirconium. The transformation of such zirconacycles to carbocycles with a variety of ring sizes has been reported. Yet the formation of heterocycles using zirconacycles remains to be studied. Herein I would like to describe novel reactions towards heterocycles from zirconacycles.

#### Formation of substituted benzoheterocycles: Coupling of zirconacyclopentadienes with dihaloheterocycles

Coupling reactions between  $sp^2$ -carbon centers are very attractive. We have reported that the reaction of zirconacyclopentadienes with 1,2 -diiodobenzene in the presence of CuCl furnished polysubstituted naphthalene derivatives. I presumed that zirconacyclopentadienes may undergo the cross-coupling reaction with 2,3-dihalopyridine to give quinolines. Treatment of zirconacyclopentadienes which were prepared *in situ* with 2-bromo-3-iodopyridine in the presence of 2 equiv. of CuCl and 3 equiv. of DMPU at 50°C giving rise to the corresponding quinolines in good to high yields. Both alkyl- and aryl- substituted alkynes are suitable for this reaction. It is interesting to note that tricyclic quinoline derivatives were obtained from the corresponding bicyclic zirconacyclopentadienes under similar reaction conditions. The structure of quinoline was fully characterized by X-ray analysis. In order to check the scope of this reaction, reaction of zirconacyclopentadienes with 3-iodo-4-chloropyridine was carried out. The desired isoquinoline derivatives were obtained as expected.

#### Formation of highly substituted pyran derivatives from zirconacyclopentadienes

Transition metal mediated or catalyzed hetero [2+2+2] cyclotrimerizations are important methodology for the synthesis of heterocycles. Although Ni mediated preparation of pyran derivatives from diynes and aldehydes is known, there is no report of the regio-selective formation of pyrans from three different components. I found that zirconacyclopentadienes reacted with diethyl ketomalonate in the presence of 2 equiv. of  $BiCl_3$  to give pyran derivatives in high yields. Monocyclic, bicyclic and tricyclic pyran derivatives were obtained in good to high yields. When unsymmetrical zirconacycles were employed in the reaction, only one isomer

was detected. Moreover, tetraphenylzirconacyclopentadiene reacted with diethyl ketomalonate to give a linear product after deuterolysis, its X-ray crystal structure analysis confirmed the formation of the O-C bond rather than an O-Bi bond.

#### **Formation of benzo-type heterocycles using Ni(II)-complexes**

We found that benzene derivatives could be selectively obtained by intermolecular coupling of alkynes mediated by Zr and Ni. I applied this methodology to the synthesis of benzo-type heterocycles. Zirconacyclopentadienes prepared from N-containing diynes and  $\text{Cp}_2\text{Zr(II)}$  reacted with alkynes in the presence of stoichiometric amount of  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  afforded isoindolines, tetrahydroisoquinolines, and benzoperhydroazepines.

#### **Formation of substituted pyridones with high regio-selectivity**

Cyclo-cotrimerisation of two alkynes and isocyanates using transition metal is a straightforward and attractive method for pyridones formation. Yet there has been no general preparative method of the intermolecular coupling of two different alkynes and one isocyanate to give regio-defined pyridone derivatives. I found aza- or oxa-zirconacycles prepared *in situ* from alkynes and isocyanates on  $\text{Cp}_2\text{Zr(II)}$  readily reacted with alkynes in the presence of 2 equiv. of  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  afforded pyridones in good yields. The desired products were obtained with high regio-selectivity if unsymmetrical alkynes were employed.

#### **Cyclopentenone formation by regioselective intermolecular coupling of trisubstituted alkenes, alkynes and isocyanates**

I expected the formation of heterocycles by the reaction of azazirconacyclopentenones with benzyldienemalononitrile. However, elimination of -NR group occurred and cyclopentenones were formed. Cyclopentenone formation from three components: alkenes, alkynes and carbon monoxide or its equivalent, using various transition metal complexes is very useful and has been extensively studied. However, the use of trisubstituted alkenes has been critically limited for intermolecular coupling reactions. Aza- or oxa-zirconacycles prepared *in situ* from alkynes and isocyanates reacted with trisubstituted alkene in the presence of 2 equiv. of  $\text{CuCl}$  to give Michael addition products, then it underwent intramolecular nucleophilic addition to C=O or C=N bond followed by elimination of amino species to afford cyclopentenone derivatives. Various of alkynes were employed in this reaction to form regio-defined products. It is important to note that when ethyl cyanocinnamate was used instead of benzalmalononitrile, only one diastereoisomer was obtained.

#### **Synthesis of dihydropyridones from alkynes, isocyanates and allylic halides**

Halocyclization of unsaturated compounds is well known for the stereoselective construction of heterocyclic compounds and functionalization of double bonds. Nonetheless, there are few reports about the formation of dihydropyridones by organometallic methods from readily available starting materials. Aza- or oxa-zirconacycles were transformed into dihydropyridones by means of allylation and iodocyclization with regio- and stereo-control. When 3-chloro-1-butene was used instead of allyl chloride, two diastereoisomers were obtained in a ratio of 10:1.

# 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	教 授	橋 本	俊 一
副 査	講 師	佐 藤	美 洋

## 学 位 論 文 題 名

# Synthesis of Heterocycles *via* Zirconocene Compounds

(ジルコノセン化合物を用いたヘテロサイクルの合成)

李 艶忠氏の博士論文は全体で7章からなっており、英文で書かれている。第1章は序論でこれまでのジルコニウム化学についてまとめられている。第2章以下の内容は以下のとおりである。

## 第2章 多置換ベンゾヘテロ環化合物の合成：ジルコナシクロペンタジエンとジハロヘテロ環化合物のカップリング反応

sp<sup>2</sup> 炭素間でのカップリング反応は魅力的な反応である。これまで塩化銅存在下でジルコナシクロペンタジエンと1,2-ジハロベンゼンが反応して多置換ナフタレン誘導体を与えることを報告しているが、このことから李氏は同様にジルコナシクロペンタジエンと2,3-ジハロピリジンとのクロスカップリング反応が起こるとキノリン類が得られるのではないかと考えた。系中で調製したジルコナシクロペンタジエンと2-ブロモ-3-ヨードピリジンとを2当量の塩化銅および3当量のDMPU存在下、50 °C で反応させることにより対応するキノリン誘導体が良好な収率で得られることがわかった。この反応ではアルキルおよびアリール置換アルキンを経験として用いることができる。同様の反応条件下で二環型のジルコナサイクルを用いると三環型のキノリン誘導体を与えた。キノリンの構造はX線解析により構造決定した。またジルコナシクロペンタジエンと3-ヨード-4-クロロピリジンとの反応では望みとするイソキノリン誘導体を得られている。

## 第3章 ジルコナシクロペンタジエンからの多置換ピラン誘導体の合成

遷移金属によるヘテロ[2+2+2]環化反応はヘテロ環化合物の重要な合成法のひとつである。ニッケルを用いたジインとアルデヒドからのピラン誘導体の合成は知られているが、3つの異なる基質からの選択的なピランの合成法については報告例がない。筆者は2当量のBiCl<sub>3</sub>存在下ジルコナシクロペンタジエンがケトマロン酸ジエチルとの反応により、高収率で単環、二環および三環型のピラン誘導体を与える反応を見いだした。この反応で非対称なジルコナサイクルを用いた場合には選択的に単一の生成物のみを与えた。さらにテトラフェニルジルコナシクロペンタジエンとケトマロン酸ジエチルとの反応では重水での処理後に直鎖状の化合物が得られ、

そのX線構造解析により O-Bi 結合ではなく O-C 結合の生成が起きていることが確認された。

#### 第4章 Ni(II)錯体を用いたベンゾ型のヘテロ環化合物の合成

これまでに Zr と Ni を用いたアルキンの分子間カップリングによる選択的なベンゼン誘導体の合成法が見いだされている。筆者はこの手法をベンゾ型のヘテロ環化合物の合成へと展開した。含窒素ジインと  $\text{Cp}_2\text{Zr(II)}$  から合成したジルコナシクロペンタジエンが量論量の  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  存在下アルキン類と反応することでイソインドリン、テトラヒドロイソキノリンおよびベンゾペルヒドロアゼピン類を与えた。

#### 第5章 高選択的置換ピリドン類の合成

遷移金属を用いた 2 つのアルキンとイソシアネートの環化反応は、直接的および魅力的なピリドン類の合成法であるが、2 分子の異なるアルキンと 1 分子のイソシアネートからの一般적および選択的なピリドン合成に関しては例がなかった。筆者は  $\text{Cp}_2\text{Zr(II)}$  とアルキンおよびイソシアネートから系中で合成されたアザ-あるいはオキサ-ジルコナサイクルが 2 当量の  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  存在下アルキンと容易に反応してピリドン誘導体を高収率で与えることを見だし、非対称なアルキンを用いた場合には高選択的に反応が進行した。

#### 第6章 三置換アルケン、アルキンおよびイソシアネートの選択的分子間カップリングによるシクロペンテノンの合成

筆者は当初アザジルコナシクロペンテンとベンジリデンマロノニトリルとの反応によるヘテロ環の構築を試みたが、ヘテロ環ではなく、-NR 基の脱離が起こってシクロペンテノンが生成することを見いだした。3 つのコンポーネントからのシクロペンテノンの合成 - アルケン、アルキンと一酸化炭素あるいはその等価体を用いた、種々の遷移金属錯体による合成 - は非常に有用でありよく研究されているが、この分子間カップリングでは三置換アルケンを用いることが難しいとされている。本反応では、アルキンとイソシアネートから合成されるアザ-またはオキサ-ジルコナサイクルが 2 当量の塩化銅存在下三置換アルケンと反応してマイケル付加体を与え、それに続く  $\text{C=O}$  または  $\text{C=N}$  結合への分子内求核攻撃、アミノ基の脱離によりシクロペンテノン誘導体が得られた。この反応では様々なアルキンを用いて選択的に反応が進行し、特にベンゾマロノニトリルの代わりにエチルシアノシンナメートを用いると単一の生成物を与えた。

#### 第7章 アルキン、イソシアネートおよびアリルハライドからのジヒドロピリドンの合成

不飽和化合物のハロ環化は立体選択的なヘテロ環の構築法および二重結合の官能基化反応として広く知られている。これまでに容易に入手可能な出発物質からの有機金属を用いたジヒドロピリドンの合成についてはほとんど報告がなく、本研究ではアザ-またはオキサ-ジルコナサイクルがアリル化とそれに続くヨード環化によって位置、立体選択的にジヒドロピリドン類へと変換されることがわかった。3-クロロ-1-ブテンをアリルクロリドの代わりに用いると 2 つのジアステレオマーが 10:1 の生成比で得られた。

以上、ジルコニウムを用いたヘテロサイクルの合成反応が、新しい観点から展開され、多くの新規反応が開発されており博士論文としてふさわしいものと判断された。