

博士（薬 学） 佐 藤 公 彦

学 位 論 文 題 名

チタノセンを用いた新しい反応の開発

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

有機合成化学では、炭素炭素結合の立体選択的、位置選択的な合成が求められているが、メタラサイクルはこれらを効率良く合成するための鍵となる錯体として、広く利用されている。そのため、今まで、メタラサイクルには様々な金属が用いられており、研究されてきた。チタンもそのひとつであり、Rothwell、佐藤らにより、チタナサイクルを有機合成に利用する反応が報告されている。しかし、これまで有機合成に用いられてきたチタナサイクルは、配位子にアリーロキシド、アルコキシドを用いたものがほとんどであり、シクロペンタジエニル（以下、Cp）基を持つチタナサイクルを有機合成に利用した反応は、一酸化炭素やイソニトリルとの反応、ハロゲンや酸による加水分解といった単純な反応が知られているのみであり、Cp環をもつチタナサイクルの錯体の反応性についてはあまり報告されていない。そこで今回、このCp環を持つチタナサイクル錯体を合成し、反応性についての研究を行った。その結果、今まで報告されているメタラサイクルには見られなかった、大変興味深い反応性を見出すことができた。

第一章では、まず、Cp環を持つチタナサイクルについて、n-ブチルリチウム、臭化エチルマグネシウムを用いることにより、効率的な合成法を確立した（第一章）。今まで、チタナサイクルの合成法は数多く報告されているが、いずれの方法も反応時間が長くかかることや、収率が低いことなど、課題を抱えていた。その一方、同族のジルコナサイクルでは、n-ブチルリチウム、臭化エチルマグネシウムを用いる方法が、非常に簡便な合成方法として用いられている。今回、このジルコナサイクルの合成方法と同じように、n-ブチルリチウム、臭化エチルマグネシウムとチタノセンジクロリド、アルキン類の反応によって、それぞれチタナシクロペンタジエン、チタナシクロペンテンの合成を検討した。高い収率で合成するためには、低い温度で反応させることが重要であることを見出した。チタナシクロペンテンについては、結晶を得ることができたので、X線によってその構造を解析することに成功した。

次に、こうして合成したCp環を持つチタナシクロペンタジエンの反応性について検討した。その結果、同族のジルコナサイクルとは全く異なった反応性をもっていることが分かった。

はじめに、Cp環をもつチタナシクロペンタジエンを金属塩化物と反応させることにより、新規インデン誘導体が生成することを見出した（第二章）。この反応は、チタナシクロペンタジエンのCp環とブタジエン骨格が反応する、という非常に珍しい反応である。塩化亜鉛、塩化ビスマス、塩化鉄、塩化チタンなど、様々な金属塩化物によってこの反応は促進されることが分かった。最も効率的であったのは、四塩化チタンを用いた場合であり、過剰量の4当量を用いると、室温、1時間という短い時間で90%近くの収率で、インデン誘導体が生成していることを確認した。さらに、注意深く反応溶液を観察していると、塩化亜鉛を用いたときに、金属亜鉛が生成していることがわかった。この結果から、金属ハロゲン化物の還元を伴う反応であることが分かった。反応機構の考察の手がかりとして、このカップリングが分子内で起こっているのか、分子間で起こっているのかを追跡した。その結果、本反応は前者、分子内カップリングで生成していることを実験により証明した。反応のメカニズムとしては、加えた金属ハロゲン化物がチタノセンのCp環を押し出すことによって、分子内

Diels-Alder 反応をひき起こしているのではないかと推測している。

さらに、Cp 環を持つチタナシクロペンタジエンの反応性について検討したところ、ニトリルを加えるという単純な反応によって、Cp 環の解裂を伴うベンゼン誘導体とピリジン誘導体が生成する、という大変興味深い反応を見出すことができた（第三章）。本当に Cp 環の解裂が起きているのかどうかを調べるために、Cp 環を ^{13}C で標識したチタノセンジクロリドの合成法を検討し、合成し、これを用いて反応の検討を行ったところ、ベンゼン骨格の 6 炭素のうちの 2 炭素、そしてピリジン骨格の 5 炭素のうちの 3 炭素が ^{13}C で標識された。これより、確かに Cp 環が 2 炭素部分と 3 炭素部分に解裂し、ベンゼン骨格、ピリジン骨格に組み込まれたことを明らかにした。さらに、反応機構を知る手がかりを得るための実験を、いくつかおこなった。一つ目の手がかりとして、インデン合成の場合と同様に、本反応が分子内カップリングであるか、分子間カップリングであるかの検討を行った。その結果、インデン誘導体の生成の場合と同じように、分子内カップリングで生成していることが分かった。二つ目の手がかりとして、このベンゼン誘導体とピリジン誘導体が同時に生成しているのか、別個の反応なのか、を検討するために、反応時間と生成物の収率の関係を追跡した。その結果、このチタナシクロペンタジエンにニトリルを加えると、まずインデン誘導体が生成し、続いてベンゼン誘導体、そして最後にピリジン誘導体が生成してくることが分かった。これらの結果より、本反応のメカニズムは、はじめに Cp 環とブタジエン骨格の分子内カップリングが起こり、ジヒドロインデニル・チタン錯体が生成するものと考えている。ここから、ベンゼン誘導体が切り離され、最後に残った C3 部分とニトリルのカップリングによって、ピリジン誘導体が生成したのではないか、と考えている。

このように、Cp 環を持つチタナサイクルの反応性は、ジルコナサイクルとは全く異なる反応性を示すことがわかった。

最後にチタノセンジクロリドを触媒として用い、グリニヤール試薬存在下で芳香族塩化物を還元する反応について詳述する（第四章）。ダイオキシン類、PCB をはじめとする芳香族塩化物には、環境汚染物質として広く知られるものが多く、その処理方法が社会的な問題にもなっている。こうした背景から、芳香族塩化物の無毒化、すなわち還元処理は大きな課題となっており、様々な方法による無毒化方法が検討されている。化学的手法を用いて、芳香族塩化物の毒性を軽減させるには、これらの化合物から塩素を取り除くことが、鍵となっているが、今まで知られている方法では、なかなか良い方法が開発されていない。特に、前周期遷移金属を用いたものはほとんど報告されてはいなかった。今回、反応をチタノセンジクロリドを触媒量、そしてグリニヤール試薬を 3 当量用いると、速やかに芳香族塩化物の還元ができるを見出した。反応条件としては、室温という穏やかな条件でも反応は問題なく進行し、50°Cまで過熱することにより、反応はさらに速やかに進行した。反応溶媒には、THF が最も適しており、ヘキサンやエーテルとは大きな反応性の違いがあった。1 分子に塩素を複数持つ芳香族塩化物に対しても、反応は起こり、特に一つ目の塩素が速やかに還元された。反応機構の詳細は不明であるが、チタノセン・ヒドリド、あるいは 2 価チタノセンの酸化的付加などが考えられる。

このように、Cp 環をもつチタナサイクルの合成、そしてその今まで知られていなかった新しい反応性を発見することができた。

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 佐藤 美洋
副査 助教授 小笠原 正道

学位論文題名

チタノセンを用いた新しい反応の開発

有機合成化学では、炭素炭素結合の立体選択的、位置選択的な合成が求められているが、メタラサイクルはこれらを効率良く合成するための鍵となる錯体として、広く利用されている。そのため、今まで、メタラサイクルには様々な金属が用いられており、研究されてきた。チタンもそのひとつであり、Rothwell、佐藤らにより、チタナサイクルを有機合成に利用する反応が報告されている。しかし、これまで有機合成に用いられてきたチタナサイクルは、配位子にアリーロキシド、アルコキシドを用いたものがほとんどであり、シクロペンタジエニル（以下、Cp）基を持つチタナサイクルを有機合成に利用した反応は、単純な反応が知られているのみであり、Cp環をもつチタナサイクルの錯体の反応性についてはあまり報告されていない。そこで今回、このCp環を持つチタナサイクル錯体を合成し、反応性についての研究を行った。

第一章では、まず、Cp環を持つチタナサイクルについて、 α -ブチルリチウム、臭化エチルマグネシウムを用いることにより、効率的な合成法を確立した（第一章）。今まで、チタナサイクルの合成法は数多く報告されているが、いずれの方法も課題を抱えていた。今回、このジルコナサイクルの合成方法と同じように、 α -ブチルリチウム、臭化エチルマグネシウムとチタノセンジクロリド、アルキン類の反応によって、それぞれチタナシクロペンタジエン、チタナシクロペンテンの合成を検討した。高い収率で合成するためには、低い温度で反応させることが重要であることを見出した。

はじめに、Cp環をもつチタナシクロペンタジエンを金属塩化物と反応させることにより、新規インデン誘導体が生成することを見出した（第二章）。この反応は、チタナシクロペンタジエンのCp環とブタジエン骨格が反応する、という非常に珍しい反応である。塩化亜鉛、塩化ビスマス、塩化鉄、塩化チタンなど、様々な金属塩化物によってこの反応は促進されることが分かった。最も効率的であったのは、

四塩化チタンを用いた場合であり、過剰量の4当量を用いると、室温、1時間という短い時間で90%近くの収率で、インデン誘導体が生成していることを確認した。反応機構の考察の手がかりとして、このカップリングが分子内で起こっているのか、分子間で起こっているのかを追跡した。その結果、本反応は前者、分子内カップリングで生成していることを実験により証明した。

さらに、Cp環を持つチタナシクロペンタジエンの反応性について検討したところ、ニトリルを加えるという単純な反応によって、Cp環の開裂を伴うベンゼン誘導体とピリジン誘導体が生成する、という大変興味深い反応を見出すことができた(第三章)。本当にCp環の開裂が起きているのかどうかを調べるために、Cp環を¹³Cで標識したチタノセンジクロリドの合成法を検討し、合成し、これを用いて反応の検討を行ったところ、ベンゼン骨格の6炭素のうちの2炭素、そしてピリジン骨格の5炭素のうちの3炭素が¹³Cで標識された。これより、確かにCp環が2炭素部分と3炭素部分に開裂し、ベンゼン骨格、ピリジン骨格に組み込まれたことを明らかにした。さらに、反応機構を知る手がかりを得るための実験をいくつかおこなったところ、本反応がCp環とブタジエン骨格の分子内カップリングによって生成していること、アンモニアが生成していること、などがわかった。

最後にチタノセンジクロリドを触媒として用い、グリニャール試薬存在下で芳香族塩化物を還元する反応について詳述する(第四章)。ダイオキシン類、PCBをはじめとする芳香族塩化物には、環境汚染物質として広く知られるものが多く、その処理方法が社会的な問題にもなっているため、様々な方法による無毒化方法が検討されている。化学的手法を用いて、芳香族塩化物の毒性を軽減させるには、これらの化合物から塩素を取り除くことが、鍵となっているが、今まで知られている方法ではなかなか良い方法が開発されていない。特に、前周期遷移金属を用いたものはほとんど報告されてはいなかった。今回、反応をチタノセンジクロリドを触媒量、そしてグリニャール試薬を3当量用いると、速やかに芳香族塩化物の還元ができるを見出した。反応条件としては、室温という穏やかな条件でも反応は問題なく進行し、50°Cまで過熱することにより、反応はさらに速やかに進行した。

このように、佐藤君の研究では、Cp環を2ヶ所で切断し、有用な有機物へ変換するなど、博士の学位に十分値するものと判断した。