

学位論文題名

ルテニウム錯体を用いた 分子内エニンメタセシスの新展開

—閉環メタセシス，開環-閉環メタセシスを利用した
環状化合物の合成およびその応用—

学位論文内容の要旨

多重結合の切断および結合形成を伴うメタセシス¹⁾は、遷移金属を用いることにより初めて可能となった反応であり、モリブデン錯体やルテニウム錯体が Schrock あるいは Grubbs らによって見いだされてから飛躍的な進歩を遂げた。中でも、*N*-ヘテロサイクリックカルベン配位子を持つ第二世代のルテニウム錯体(以下 2nd-Grubbs 錯体)は高い活性を持ち取り扱い易く市販されており、メタセシス反応は新たな展開を迎えている。

特にエニンのメタセシスは非常に興味ある反応であり、分子内で行うと骨格が再構築される。すなわちエニンの二重結合は切断され、そのアルキリデン部位が三重結合上に転位したジエンをもつ閉環体が生成する。著者の研究室では第一世代のルテニウム錯体(以下 1st-Grubbs 錯体)を用いたエニンメタセシスについて検討した結果、5~9 員環の環状化合物の構築に成功しすでに報告している²⁾。

今回著者は、エニンメタセシスにおける多重結合上の置換基の効果、シクロアルケン-インの開環-閉環メタセシス、およびエニンメタセシスを鍵段階とする Anthramycin の合成研究について検討を加えた。

1. エニンメタセシスにおける多重結合上の置換基の効果³⁾

1st-Grubbs 錯体を用いたエニンメタセシスにおいて、多重結合上の置換基は反応性に大きく影響を及ぼす。特にアルキン上の置換基は重要で、末端アルキンを持つエニンのメタセシスは、生成したジエンがルテニウムに配位してしまうため反応は極端に遅くなる。これに対し当研究室では、本反応をエチレンガス下で行うと高収率で目的物を与えることを見いだした。一方、アルケン上の置換基も重要である。モノ置換アルケンを持つエニン、1,2-ジ置換アルケンを持つエニンの反応は、それぞれ良好な収率で目的とする閉環体を与える。しかし、1,1-ジ置換アルケンをもつエニンを 1st-Grubbs 錯体と反応させても閉環体は全く得られない。そこでさらに高い活性を有し、多置換アルケンとも反応することが知られている 2nd-Grubbs 錯体に着目した。まず 1,1-ジ置換アルケンをもつ 1,6-エニンを 2nd-Grubbs 錯体を用いて攪拌したところ反応は容易に進行し二種類の生成物が得られた。一方の生成物は当初予想した通常の五員環生成物であったが、もう一方の生成物は誘導体の X 線結晶解析により六員環を持つ閉環体であることがわかった。そこで 1,6-エニンの多重結合上の置換基が反応におよぼす影響についてさらに検討を加えた。その結果、いずれの多重結合も二置換である場合に二種類の生成物が得られることがわかった。得られた知見をもとに二種の生成物が得られる経路についても考察を加えた。

環の大きさが異なる二種の生成物が得られるという知見は、2nd-Grubbs 錯体を用いることに

よって初めて得られたものであり非常に興味を持たれる。

II. シクロアルケン-インの開環-閉環メタセシス⁴⁾

シクロアルケンをルテニウム錯体と反応させると、開環-重合メタセシスを経てポリマーを形成することが知られている。一方、分子内にアルキンを有するシクロアルケンとルテニウム錯体との反応は、もし開環-閉環メタセシスが進行したとしてもポリマーを形成するものと思われる。しかし本反応をエチレングス下で行うならば、開環-閉環メタセシス生成物を与えることが期待される。

そこでシクロアルケン-インの開環-閉環メタセシスについて検討を行った。シクロアルケン-インを 1st-Grubbs 錯体と共に、一気圧のエチレングス雰囲気下撹拌したところ、開環-閉環メタセシスが進行して環が再構築された生成物が得られた。本結果は形式的にはエン-イン間で環を形成し、エチレンが切断され各々のメチレン鎖がシクロアルケン、アルキン炭素と反応したことになる。また末端アルキンとシクロアルケンを持つ基質を同様の条件にて反応を行ったところ、反応は容易に進行し良好な収率で開環メタセシス生成物が得られた。

以上著者はシクロアルケン-インの開環-閉環メタセシスに初めて成功し、新たに環が再構築できることを見いだした。

III. Anthramycin の合成研究

抗腫瘍活性を持つ天然物 Anthramycin はベンゾジアゼピン骨格およびジエンと共役したアミド構造を持ち、合成化学的にも興味深い構造を有している。著者はエニンメタセシスおよびクロスメタセシスを用いるならば、Anthramycin の骨格が容易に形成できるのではないかと考え研究に着手した。本合成の合成計画は以下のように考えた。すなわち、ジエンの異性化は最終段階で行うこととし、ベンゾジアゼピン骨格はニトロ基、エステル基を足がかりにして構築することにした。また、末端の α,β -不飽和カルボニル官能基はジエンに対してクロスメタセシスを行い導入することにした。ジエンはエニンメタセシスを経て構築することにし、エニンはアミノ酸より変換可能と考えた。

まず L-メチオニンから 5 行程を経てエニンへと変換した。得られたエニンを 1st-Grubbs 錯体とともに撹拌することにより良好な収率で目的とするジエンを得ることができた。ジエンから 4 行程を経てベンゾジアゼピンへと変換することができた。得られたベンゾジアゼピンを 2nd-Grubbs 錯体存在下アクリルエステルとのメタセシスを行ったところ、良好な収率でクロスメタセシス生成物が得られた。さらにクロスメタセシス生成物をロジウム錯体とともにエタノール中加熱撹拌することにより、ジエンを異性化することができ Anthramycin の誘導体を構築することができた。

結語

以上のように著者は、ルテニウム錯体を用いたエニンメタセシスについてさらに検討を加え、いくつかの興味深い結果を見いだすことができた。すなわち、2nd-Grubbs 錯体による 1,6-エニンのメタセシスにおいて、多重結合上の置換基について検討した結果、いずれの多重結合も二置換である場合に環の大きさが異なる二種類の生成物が得られることを初めて見いだした。またシクロアルケン-インのメタセシスは、エチレングス下で反応を行うと開環-閉環メタセシスが進行し新たに環が再構築されることを見いだした。さらにエニンメタセシス、クロスメタセシスを利用して抗腫瘍活性天然物 Anthramycin の合成研究を行った結果、有用な合成中間体の合成に成功した。

参考文献

- (1) Grubbs, R. H. (Ed.) *Handbook of Metathesis*; WILEY-VCH, 2003.
- (2) (a) Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, 1020. (b) Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6082. (c) Mori, M.; Kitamura, T.; Sakakibara, N.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2000**, 2, 543. (d) Mori, M.; Kitamura, T.; Sato, Y. *Synthesis* **2001**, 654.
- (3) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1258. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 678.
- (4) (a) Kitamura, T.; Mori, M. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1161. (b) Mori, M.; Kuzuba, Y.; Kitamura, T.; Sato, Y. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3855.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 助教授 佐 藤 美 洋
副 査 助教授 中 島 誠

学 位 論 文 題 名

ルテニウム錯体を用いた 分子内エニンメタセシスの新展開

—閉環メタセシス，開環-閉環メタセシスを利用した
環状化合物の合成およびその応用—

北村剛君の上記題名の博士論文が提出され2月5日論文審査会が開かれた。その提出論文の内容は以下の通りである。

多重結合の切断および結合形成を伴うメタセシスは、遷移金属を用いることにより初めて可能となった反応であり、モリブデン錯体やルテニウム錯体が Schrock あるいは Grubbs らによって見いだされてから飛躍的な進歩を遂げた。中でも、N-ヘテロサイクリックカルベン配位子を持つ第二世代のルテニウム錯体(以下 2nd-Grubbs 錯体)は高い活性を持ち取り扱い易く市販されており、メタセシス反応は新たな展開を迎えている。

特にエニンのメタセシスは非常に興味ある反応であり、分子内で行うと骨格が再構築される。すなわちエニンの二重結合は切断され、そのアルキリデン部位が三重結合上に転位したジエンをもつ閉環体が生成する。著者の研究室では第一世代のルテニウム錯体(以下 1st-Grubbs 錯体)を用いたエニンメタセシスについて検討した結果、5~9 員環の環状化合物の構築に成功しすでに報告している。

今回北村君は、2nd-Grubbs 錯体を用いてエニンメタセシスにおける多重結合上の置換基の効果、シクロアルケン-インの開環-閉環メタセシス、およびエニンメタセシスを鍵段階とする Anthramycin の合成研究について検討を加えた。

I. エニンメタセシスにおける多重結合上の置換基の効果

1st-Grubbs 錯体を用いたエニンメタセシスでは、多重結合上の置換基は反応性に大きく影響を及ぼす。特に、末端アルキンを持つエニンのメタセシスは、生成したジエンがルテニウムに配位してしまうため反応は極端に遅くなる。当研究室では、本反応をエチレングス下で行うと高収率で目的物を与えることを見いだした。一方、

モノ置換アルケンを持つエニン、1,2-ジ置換アルケンを持つエニンの反応は、それぞれ良好な収率で目的とする閉環体を与える。しかし、1,1-ジ置換アルケンをもつエニンを 1st-Grubbs 錯体と反応させても閉環体は全く得られない。そこで北村君は 2nd-Grubbs 錯体に着目した。まず 1,1-ジ置換アルケンをもつ 1,6-エニンを 2nd-Grubbs 錯体を用いて攪拌したところ反応は容易に進行し二種類の生成物が得られた。一方の生成物は当初予想した通常の五員環生成物であったが、もう一方の生成物は誘導体の X 線結晶解析により六員環を持つ閉環体であることがわかった。そこで 1,6-エニンの多重結合上の置換基が反応におよぼす影響についてさらに検討を加えた。その結果、いずれの多重結合も二置換である場合に二種類の生成物が得られることがわかった。得られた知見をもとに二種の生成物が得られる経路についても考察を加えた。

II. シクロアルケン-インの開環-閉環メタセシス

シクロアルケンをルテニウム錯体と反応させると、開環-重合メタセシスを経てポリマーを形成することが知られている。一方、分子内にアルキンを含むシクロアルケンとルテニウム錯体との反応は、もし開環-閉環メタセシスが進行したとしてもポリマーを形成するものと思われる。しかし本反応をエチレンガス下で行うならば、開環-閉環メタセシス生成物を与えることが期待される。

シクロアルケン-インの開環-閉環メタセシスについて検討を行った。シクロアルケン-インを 1st-Grubbs 錯体と共に、一気圧のエチレンガス雰囲気下攪拌したところ、開環-閉環メタセシスが進行して環が再構築された生成物が得られた。本結果は形式的にはエン-イン間で環を形成し、エチレンが切断され各々のメチレン鎖がシクロアルケン、アルキン炭素と反応したことになる。また末端アルキンとシクロアルケンを持つ基質を同様の条件にて反応を行ったところ、反応は容易に進行し良好な収率で開環メタセシス生成物が得られた。

以上著者はシクロアルケン-インの開環-閉環メタセシスに初めて成功し、新たに環が再構築できることを見いだした。

III. Anthramycin の合成研究

抗腫瘍活性を持つ天然物 Anthramycin はベンゾジアゼピン骨格およびジエンと共役したアミド構造を持ち、合成化学的にも興味深い構造を有している。著者はエニンメタセシスおよびクロスメタセシスを用いるならば、Anthramycin の骨格が容易に形成できるのではないかと考え研究に着手した。

まず L-メチオニンからエニンへと変換し、エニンを 1st-Grubbs 錯体ではんとうさせると良好な収率で目的とするジエンを得ることができた。ジエンから 4 行程を経てベンゾジアゼピンへと変換することができた。得られたベンゾジアゼピンを 2nd-Grubbs 錯体存在下アクリルエステルとのメタセシスを行ったところ、良好な収率でクロスメタセシス生成物が得られた。さらにクロスメタセシス生成物をロジウム錯体とともにエタノール中加熱攪拌することにより、ジエンを異性化することができ Anthramycin の誘導体を構築することができた。

以上のように北村君は、ルテニウム錯体を用いたエニンメタセシスについて第 II 世代ルテニウム錯体を用いて再検討を行い、興味深い結果を見いだすことができた。

審査委員会はこれらの結果は北村剛君の博士論文が博士の学位を得るに十分な内容であると判断した。