

学 位 論 文 題 名

ルテナシクロペンテンを中間体とする新規環化反応の開発

学位論文内容の要旨

遷移金属錯体を用いたメタセシス反応は有機合成化学にこれまでにない新たな概念を創出した。当研究室ではルテニウム錯体を用いて分子内エニンメタセシスの再検討を行ったが、その研究途上興味深い結果を得た。即ち、多重結合上に置換基を持たないエニンとルテニウム錯体をエチレングス雰囲気下で反応させたところ、メタセシス生成物と同時に副生成物としてエチレングスが分子内に取り込まれた環化体が生成した。得られた環化体はジエン部位を側鎖に持つ。この環化体は恐らく基質のエニンが低原子価ルテニウムに酸化的環化付加しルテナシクロペンテンを形成する。ルテナシクロペンテンに対しエチレンが挿入しルテナシクロヘプテンを与え、 β -水素脱離、還元的脱離を経て環化体が生成したものと考えられる。エニンとルテニウム錯体の反応で生成するルテナシクロペンテンは、有用な反応中間体として注目されているもののルテナシクロペンテンに多重結合が挿入後、 β -水素脱離が進行する反応はこれまで全く知られていない。そこで演者は本反応の一般化について検討を加えることにした。更に本反応の研究途上、ルテナシクロペンテンを経由する新たな二つの環化反応を見出した。

本反応の至適条件を検討したところ、 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ 錯体を用いると 5 mol % の触媒量でも反応は室温で速やかに進行し、ジエンを側鎖に持つ環化体が収率よく得られることがわかった。そこで本反応のメカニズムを確認するために末端アルキンに重水素化したエニンを用いて反応を行った。その結果、ジエン上に重水素の導入された環化体が 85% の収率 (D 化率 90%) で得られた。この結果は、エニンとルテニウム錯体から生成したルテナシクロペンテンを経由して反応が進行するという当初予想したメカニズムを支持するものである。次に、基質の適用範囲の拡大を目指し、様々なエニンを用いて反応を行った。アルケン上にエステル基を持つエニンでも反応は良好に進行し望みとする環化体が得られた。また、1,1-二置換オレフィンを持つエニンを用いたとき、60 °C まで加熱する必要はあったものの目的とする 5 員環化合物が 51% の収率で得られた。一方アルキン上の置換基に、エステル基、アルキル基を持つエニンでもエチレン挿入を伴う環化反応が進行し、それぞれ望みとする環化体が収率よく得られる。このように本反応は、多重結合上に様々な置換基を有するエニンでもジエン部位を持つ環化体を収率よく与えた。

エニンの多重結合上の置換基の効果を検討している際、アルキン上にアシル基を持つエニンを、エチレングス雰囲気下ルテニウム錯体と反応させたところ、望みとしていたジエン部位を持つ環化体は痕跡量しか得られず、3 員環を持つ環化体が定量的に得られることを見出した。環化体の 3 員環部位は、恐らく系中でルテニウムカルベンが発生し、それがエチレンと反応することによって形成されたものと考えた。すなわち、エニンとルテニウム錯体からルテナシクロペンテンを形成するが、恐らくこの場

合、置換基のカルボニル基がルテニウムに配位しているものと思われる。酸素の配位を受けたルテニウムはエチレンと反応しにくく、速やかにプロトン脱離、オレフィンの移動を伴い、ルテニウム-炭素結合を開裂することで、オキサリテナサイクルを与える。これがルテニウムカルベン錯体となり、エチレンと反応し、還元的脱離を経て、3員環を有する環化体が得られたものと思われる。既に述べたように電子求引性の置換基であるエステル基を持つエニンは同条件下でジエンを持つ環化体を与えたが、この違いは、カルボニル基のルテニウムに対する配位能力の差によるものと推測される。本反応機構を確認するために、オレフィン上の水素を重水素化したエニンを、エチレンガス雰囲気下ルテニウム錯体と反応させたところ、メチル基上に重水素の導入された環化体が得られた。この結果は、当初予想したようなルテナシクロペンテン中間体からルテニウムカルベン錯体を経て進行するメカニズムを支持するものである。更に、ルテニウムカルベン錯体が形成されているかどうかを分子内のオレフィンで捕捉することによって確認しようと考えた。すなわち、アルキン上の側鎖に末端オレフィンを持つ1,12-ジエン-6-インを、アルゴンガス雰囲気下、ルテニウム錯体と反応させたところ、3員環を持つ環化体が76%の収率で得られた。この環化体は、ルテニウムカルベン錯体が分子内のオレフィンが反応し得られたものと考えられ、先の反応機構を支持するものである。次に、アルキン上にアシル基を持つ種々のエニンをを用いて反応を行った。アルキン上にブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、シクロヘキサンカルボニル基を持つエニンをを用いても、それぞれ良好な収率で3員環の形成を伴った環化反応が進行した。また、側鎖にベンジルオキシ基を持つエニンをエチレンガス雰囲気下、ルテニウム錯体と反応させても、高い収率で3員環を持つ環化体を与えた。このように本反応はアルキン上に種々のアシル基を持つエニンに適用できることが明らかとなった。

一方、アルキンから末端オレフィンまでの炭素鎖が先に用いたジエンインより一つ短い1,11-ジエン-6-インを、同様にアルゴンガス雰囲気下でルテニウム錯体と反応させたところ、予想していた3員環を持つ環化体は全く得られず、[2+2+2]環化反応が進行し、三環式化合物が定量的に生成した。ルテニウム錯体を用いた[2+2+2]環化反応は、伊藤、山本らによって精力的に研究がなされているが、一つのアルキンと二つのオレフィンからなる[2+2+2]環化反応はこれまで殆ど知られておらず大変興味深い。炭素鎖の一つ短い1,11-ジエン-6-インを用いると分子内シクロプロパン化ではなく[2+2+2]環化反応が進行する理由は次のように考えられる。まず基質とルテニウムと反応しルテナサイクルを与えるが、その際アルケンがルテニウムに配位した錯体とカルボニル基が配位した錯体の2つの中間体の平衡となっていると考えられる。1,11-ジエン-6-インを用いた場合は、側鎖のアルケンが配位した錯体から反応が進行し、アルケンが挿入することによって7員環ルテナサイクルを形成し、還元的脱離を経て三環式化合物が得られたものと考えられる。一方、1,12-ジエン-6-インを用いた場合は、1,11-ジエン-6-インと比べオレフィン側鎖部のメチレン基が一つ多いため自由度が大きく、オレフィンがルテニウムに配位しにくくなっていると考えられ、ルテニウムカルベン錯体を経て反応が進行し、3員環を持つ環化体が生成したものと考えられる。更に、種々のジエンインを用いて反応を試みることにした。アルキン部と側鎖のオレフィン部を結ぶリンカー部分の原子の数が1,11-ジエン-6-インと等しいジエンインではいずれの場合も[2+2+2]環化反応が良好に進行した。本反応はイナミドを持つジエンインにも適用が可能であり、インドール骨格を持つ三環式化合物を直鎖状分子から一挙に構築できた。以上のように両末端にアルケンをもつジエンインから一挙に三環式化合物を得る新しい[2+2+2]環化反応の開発に成功した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 佐 藤 美 洋

副 査 教 授 高 橋 保

副 査 助 教 授 齋 藤 望

副 査 助 教 授 小 笠 原 正 道

学 位 論 文 題 名

ルテナシクロペンテンを中間体とする新規環化反応の開発

近年の有機金属化学の進歩は、これまで困難であった分子変換を次々と可能とし、有機合成化学に大変革をもたらした。中でも、ルテニウム触媒によって進行するメタセシス反応は、複雑な生物活性化合物の合成にも利用されるなど幅広い応用性を有し、2005 年のグラブス教授らのノーベル化学賞の受賞へと繋がった画期的な反応である。

田中大輔氏が所属する研究室では、以前からエニンを基質としたメタセシス反応の検討を行っていたが、その研究途上、第二世代グラブス触媒を利用したエチレンガス雰囲気下でのメタセシス反応において、メタセシス生成物と同時にエチレンガスが取り込まれた環化体が副生成物として生成することを見出していた。田中氏は本反応について詳細に検討を加え、1) 副生成物であるエチレンガスを取り込んだ環化体は、低原子価ルテニウムと基質エニンとから生成したルテナシクロペンテンを経由して生成すること、2) グラブス触媒によって進行する反応ではなく、他の二価ルテニウム錯体によっても進行すること、などを見出した。

更に田中氏は本反応の至適条件を検討し、 $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{cod})$ 錯体が本反応に最適な触媒であることを見出し、基質エニンとエチレンからジエンを側鎖に持つ環化体が収率よく得られることを明らかとした。本反応の反応機構は、アルキン末端を重水素化したエニンをを用いた反応により、ジエン上に重水素の導入された環化体が 85%の収率 (D 化率 90%) で得られることから確認された。更に基質の適用範囲の拡大を目指し、様々なエニンをを用いて反応を行ったところ、アルケン上にエステル基を持つエニン、1,1-二置換オレフィンを持つエニン、及びアルキン上にエステル基、アルキル基を持つエニンでもエチレン挿入を伴う環化反応が進行することを明らかとした。

ところが、田中氏はエニンのアルキン上にアシル基を持つエニンを同条件下、反応させると、予期したジエン部位を持つ環化体は痕跡量しか得られず、3 員環を持

つ環化体が定量的に得られることを見出した。環化体の3員環部位は、恐らく系中でルテニウムカルベンが発生し、それがエチレンと反応することによって形成されたものと考えられた。すなわち、エニンとルテニウム錯体からルテナシクロペンテンを形成するが、恐らくこの場合、置換基のカルボニル基がルテニウムに配位しているものと考えられ、プロトン脱離、オレフィンの移動を伴い、ルテニウム-炭素結合が開裂することでオキサルテナサイクルを経由し、ルテニウムカルベン錯体が生成するという反応機構を提唱した。このルテニウムカルベン錯体がエチレンと反応すると3員環を有する環化体が生成することになる。本反応機構を確認するために、オレフィン上の水素を重水素化したエニンを、エチレンガス雰囲気下ルテニウム錯体と反応させたところ、メチル基上に重水素の導入された環化体が得られた。この結果は、当初提案したルテナシクロペンテン中間体からルテニウムカルベン錯体を経て進行するという反応機構を支持するものである。更に田中氏は、ルテニウムカルベン錯体が形成されているかどうかを分子内のオレフィンで捕捉することによって確認しようと考えた。すなわち、アルキン上の側鎖に末端オレフィンを持つ1,12-ジエン-6-インを、アルゴンガス雰囲気下、ルテニウム錯体と反応させたところ、3員環を持つ環化体が76%の収率で得られた。この環化体は、ルテニウムカルベン錯体が分子内のオレフィンが反応し得られたものと考えられ、先の反応機構を支持するものである。

一方田中氏は、アルキンから末端オレフィンまでの炭素鎖が先に用いたジエンインより一つ短い1,11-ジエン-6-インを、同様にアルゴンガス雰囲気下でルテニウム錯体と反応させたところ、予想していた3員環を持つ環化体は全く得られず、[2+2+2]環化反応が進行し、三環式化合物が定量的に生成することを見出した。ルテニウム錯体を用いた[2+2+2]環化反応は、伊藤、山本らによって精力的に研究がなされているが、一つのアルキン部と二つのオレフィン部から[2+2+2]環化反応が進行する例は極めて少ない。そこで田中氏は、更に種々のジエンインを用いて反応を試み、アルキン部と側鎖のオレフィン部を結ぶリンカー部分の原子の数が1,11-ジエン-6-インと等しいジエンインでは[2+2+2]環化反応が進行することを見出した。また、本反応はイナミドを持つジエンインにも適用が可能であり、インドール骨格を持つ三環式化合物を直鎖状分子から一挙に構築できることも明らかとした。

以上のように、田中氏はルテニウム錯体によるエニンの反応性を詳細に検討し、ルテナシクロペンテン中間体を経由する三つの新しい反応形式の環化反応の開発に成功した。また、それらの反応機構を詳細に検討し、ルテニウムカルベン中間体の生成を含む、これまで報告されていないいくつかの新しい機構を提唱した。8族に属するルテニウムの化学は、同族の鉄やオスミウムに比較してこれまで余り進展していなかったが、近年興味深い反応性が見出され注目が集まっている分野である。上述の田中氏の研究成果は、ルテニウムの化学に新たな知見として加えるべき極めて独創性の高いものであり、本審査委員会は田中氏の研究成果に対し、博士(薬学)の学位を授与するに十分値すると評価するものである。