

氏名（本籍） 杉 本 健 士

学位の種類 博 士（薬 学）

学位記番号 薬 博 第 3 5 5 号

学位授与年月日 平 成 17 年 3 月 25 日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

研究科、専攻 東北大学大学院薬学研究科
（博士課程）創薬化学専攻

学位論文題目 遷移金属触媒を用いたシクロブタノール類の新規
連続的環拡大反応の開発

論文審査委員 （主査）教授 井 原 正 隆

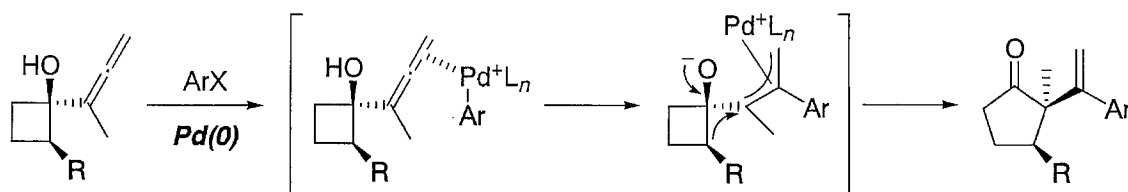
教授 根 東 義 則

助教授 廣 谷 功

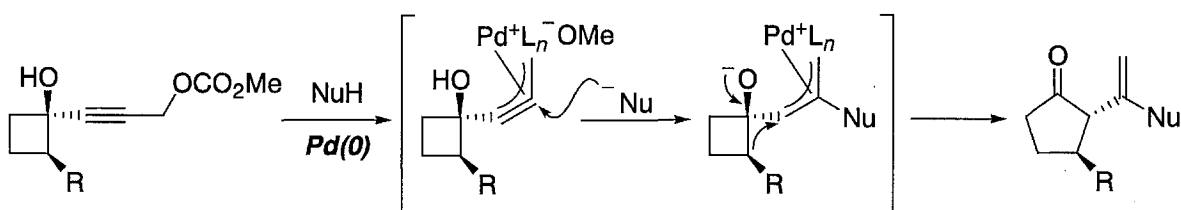
論文内容要旨

当研究室ではこれまでに、四員環化合物の持つ高い反応性に着目したパラジウム触媒による環拡大反応の開発を行い、炭素-炭素結合の生成を伴う様々な不飽和結合を持つシクロブタノールの連続的環拡大反応を報告している。例えば近年、 π -アリルパラジウム中間体の形成を引き金とした連続反応により、アレニルシクロブタノール¹⁾および炭酸プロパルギル部位を持つシクロブタノール²⁾が一挙にシクロペンタノン誘導体へと変換されることを見出している(Scheme 1)。

Allenyl Substituted Cyclobutanol

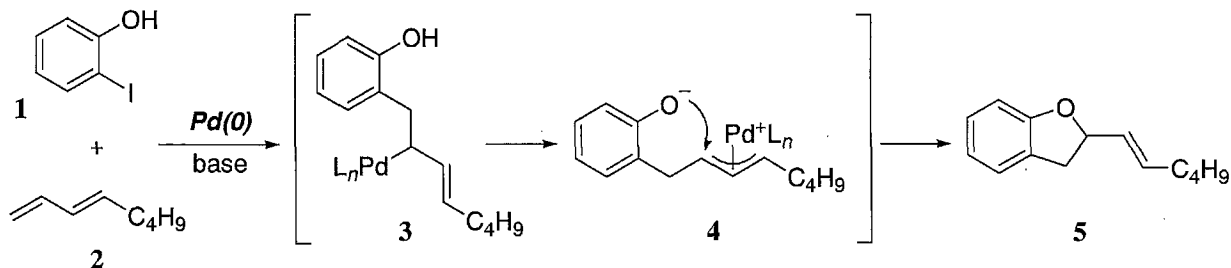


Carbonyloxy-propynyl Substituted Cyclobutanol



Scheme 1. Pd(0)-catalyzed cascade ring expansion reaction of cyclobutanols

著者はこれらのパラジウム触媒を用いた四員環化合物の連続的環拡大反応に着目し、本法による多様な置換様式を持つシクロペンタノン誘導体の合成を目的として、基質上の不飽和結合についての検討および様々な遷移金属触媒を用いての検討の二方向より、炭素-炭素結合の形成を伴う新規連続反応の開発を行った。

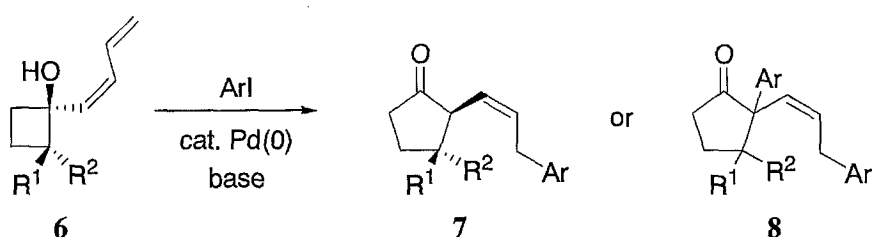


Scheme 2. Formation of π -allylpalladium complex from diene

これまでに1,3-ジエンがアリールパラジウム種との挿入反応により π -アリル錯体を形成することが知られている。例えばLarockらは、パラジウム触媒存在下フェノール1とジエン2とを反応させると、アリ

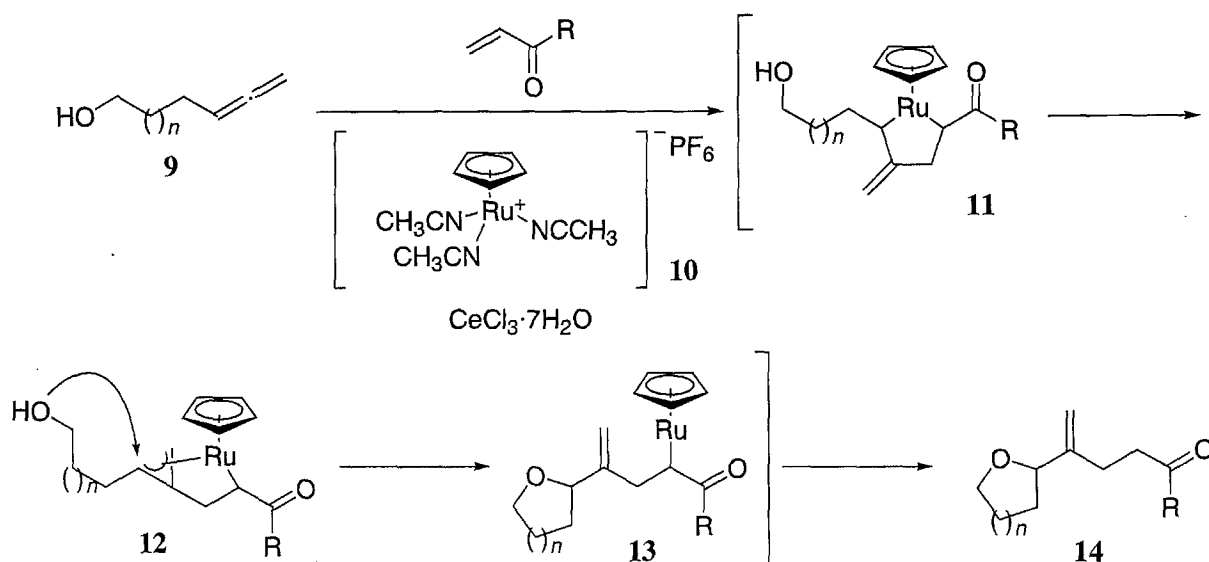
ールパラジウム種へのジエンの挿入の後 π -アリルパラジウムパラジウム中間体4が生成し、続く分子内に存在するフェノキシドイオンの求核攻撃によりベンゾフラン誘導体5が生成することを報告している (Scheme 2)³⁾。

そこでパラジウム触媒を用いた環拡大反応の新たな展開として、1,3-ジエニル基を導入したシクロブタノールを基質とすることを計画した。即ちパラジウム触媒存在下1,3-ジエニルシクロブタノールとアリールハライドを作用させ検討を行った。その結果、基質6に対し触媒量のパラジウム錯体存在下ヨウ化アリールを作用させると、予想した反応が進行し3-アリール-1-プロペニル置換基を持つシクロペンタノン7が生成することを見出した。さらに、本成績体から同様の条件にて位置選択的な α -アリール化反応が進行して成績体8が生じることを明らかにし、それぞれの成績体を選択的に与える条件を見出すことができた (Scheme 3)⁴⁾。



Scheme 3. Palladium-catalyzed cascade insertion ring expansion reaction

近年、遷移金属を触媒とする数多くの反応が報告され、それとともに多様な反応中間体が提唱されてきている。そのなかでも二つの不飽和結合との反応で形成されるメタラサイクル中間体は、様々な不飽和結合から容易に発生させることができ、さらに炭素-炭素結合の生成を伴う多様な触媒反応へと展開しうる可能性を持っている。

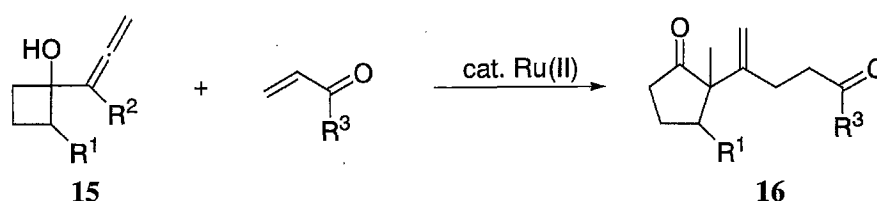


Scheme 4. Ruthenium-catalyzed alkylative etherification reaction

最近 Trost らはルテニウム触媒10存在下アレンアルコール9と不飽和カルボニル化合物を作用させる

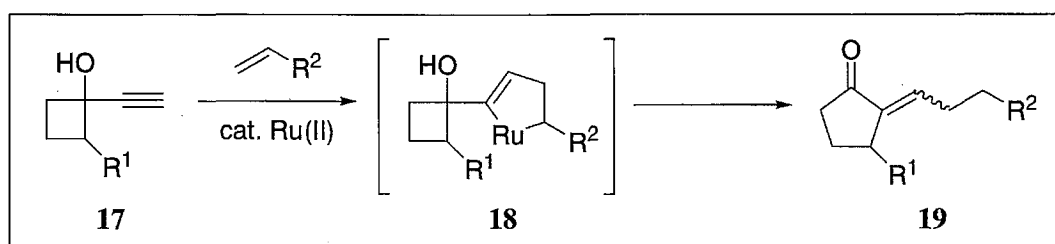
とルテナサイクルの形成を伴った分子内環化が進行することを見出している。本反応ではルテナサイクル11の形成後、 π -アリルルテニウム中間体12を生じ、分子内に存在する水酸基の求核攻撃を受けることで、アルキル化・環状エーテル化が連続して進行したフランおよびピラン14が得られてくる(Scheme 4)⁹。

著者はシクロブタノール類の環拡大反応の新たな展開として、ルテナサイクルの生成後 π -アリルルテニウム中間体の形成を経る本反応に着目し、ルテニウム触媒によるアレニルシクロブタノールの連続的環拡大反応を計画した。即ちルテニウム触媒存在下、アレニルシクロブタノールに α,β -不飽和カルボニル化合物を作用させれば、ルテナサイクルの形成による炭素-炭素結合の形成を経て π -アリルルテニウム中間体が生じ、これを引き金とした転位反応によりアルキル置換基を持つシクロペンタノンが得られると予想し、検討を行った。その結果、ルテニウム触媒存在下、基質15に対し不飽和カルボニル化合物を作用させると目的とした反応が進行し、アルキル側鎖を持つシクロペンタノン16を良好な収率で与えることを見出した(Scheme 5)⁹。



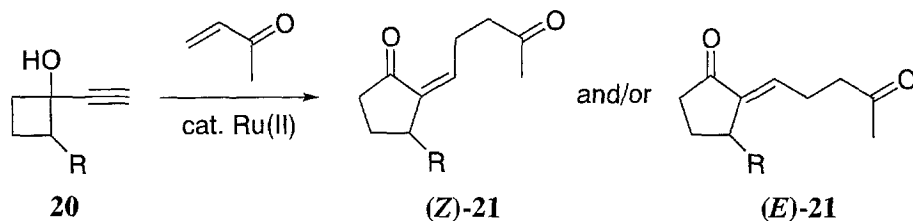
Scheme 5. Ruthenium-catalyzed ring expansion reaction of allenylcyclobutanol

更に本反応の展開としてアセチレン単位を導入した基質を用いることを計画した。即ちアセチレニルシクロブタノール17とオレフィン化合物に対しルテニウム触媒を作用させれば、ルテナシクロペンテン18を経由したのち環拡大反応が進行してアルキリデン側鎖を持つシクロペンタノン19が得られるものと予想し、検討を行った(Scheme 6)。



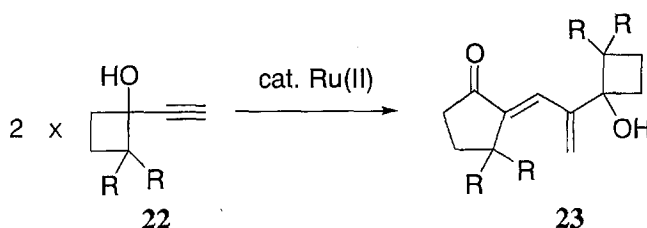
Scheme 6. Strategy for Ru-catalyzed ring expansion reaction of acetylenylcyclobutanol

その結果、基質20とメチルビニルケトンとに対しルテニウム触媒を作用させると、炭素-炭素結合の形成と環拡大反応が連続的に進行し、アルキリデン側鎖を持つシクロペンタノン21を与えることを見出した。また、更なる検討の結果、生成体のオレフィンの立体配置はルテニウム触媒の選択により制御可能であることが明らかとなった(Scheme 7)。



Scheme 7. Ruthenium catalyzed ring expansion reaction of acetylenylcyclobutanol

また、本連続反応の検討過程においてルテニウム触媒によるアセチレニルシクロブタノールの連続的二量化-環拡大反応を見出すことができた(Scheme 8)⁷⁾。



Scheme 8. Ru-catalyzed dimerization-ring expansion reaction of acetylenylcyclobutanol

以上のように著者は不飽和結合、および遷移金属種を選択を行うことで三種のシクロブタノール類の新規連続的環拡大反応の開発に成功し、四員環化合物の転位反応により多様な置換基を持つシクロペンタノン誘導体を簡便に構築できることを示すことができた。

～References～

- 1) (a) Nemoto, H.; Yoshida, M.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6450. (b) Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 5089. (c) Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron* 2002, 58, 7839.
- 2) (a) Yoshida, M.; Nemoto, H.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 8583. (b) Yoshida, M.; Komatsuzaki, Y.; Ihara, M. *Org. Biomol. Chem.* 2004, 3099.
- 3) Larock, R. C.; Berrios-Pena, N. G.; Narayanan, K. *J. Org. Chem.* 1990, 55, 3447.
- 4) Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Org. Lett.* 2004, 6, 1979.
- 5) Trost, B. M.; Pinkerton, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 10842. Ruthenium-catalyzed alkylation-cycloamination reaction was also reported by Trost *et al.*, see: Trost, B. M.; Pinkerton, A. B.; Kremzow, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12007.
- 6) Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 3877.
- 7) Yoshida, M.; Sugimoto, K.; Ihara, M. *ARKIVOC* 2003, xiii, 35.

審査結果の要旨

パラジウム触媒を用いた四員環化合物の連続的環拡大反応に着目し、本法による多様な置換様式を持つシクロペンタノン誘導体の合成を目的として、基質上の不飽和結合についての検討および様々な遷移金属触媒を用いての検討の二方向より、炭素-炭素結合の形成を伴う新規連続反応の開発を行った。

まず、パラジウム触媒を用いた環拡大反応の新たな展開として、パラジウム触媒存在下1,3-ジエニルシクロブタノールとアリールハライドを作用させて検討を行った。その結果、触媒量のパラジウム錯体存在下ヨウ化アリールを作用させると、3-アリール-1-プロベニル置換基を持つシクロペンタノンが生成することを見出した。さらに、本成績体から同様の条件にて位置選択的な α -アリール化反応が進行することを明らかにし、それぞれの成績体を選択的に与える条件を見出すことができた。

二種の不飽和結合との反応で形成されるメタラサイクル中間体は、様々な不飽和結合から容易に発生させることができ、さらに炭素-炭素結合の生成を伴う多様な触媒反応へと展開しうる可能性を持っている。そこで、ルテニウム触媒存在下、アレニルシクロブタノールに α,β -不飽和カルボニル化合物を作用させれば、ルテナサイクルの形成による炭素-炭素結合の形成を経て π -アリルルテニウム中間体が生じ、これを引き金とした転位反応によりアルキル置換基を持つシクロペンタノンが得られると予想して検討を行った。その結果、アルキル側鎖を持つシクロペンタノンの効率的な合成法を見出した。

アセチレン体とメチルビニルケトンとに対しルテニウム触媒を作用させると、炭素-炭素結合の形成と環拡大反応が連続的に進行し、アルキリデン側鎖を持つシクロペンタノンが生成することを見出した。また、更なる検討の結果、成績体のオレフィンの立体配置はルテニウム触媒の選択により制御可能であることが明らかとなった。

さらに、本連続反応の検討過程においてルテニウム触媒によるアセチレニルシクロブタノールの連続的二量化-環拡大反応を見出すことができた。

以上のように不飽和結合、および遷移金属種の選択を行うことで三種のシクロブタノール類の新規連続的環拡大反応の開発に成功し、四員環化合物の転位反応により多様な置換基を持つシクロペンタノン誘導体を簡便に構築できることを示すことができた。

よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認める。