

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

主論文の要旨

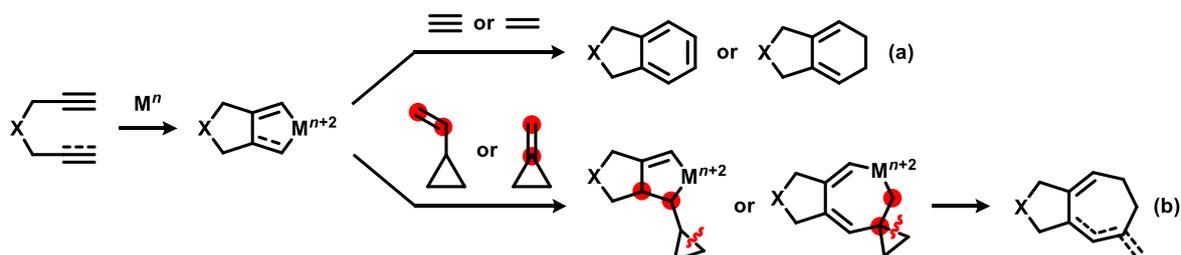
論文題目 三員環の環歪みを利用する炭素-炭素結合の切断を伴う
触媒的環化異性化反応の開発

氏名 菊池 友宏

論文内容の要旨

単純な基質から複雑分子を触媒的に効率的に合成する手法は、有機合成化学を基盤とする創薬に大きく貢献できる。遷移金属触媒を用いる 1,6-ジインの環化反応では、一般的にメタラサイクルを形成し、一度に複雑な環骨格を構築することが可能である。当研究グループでは、このメタラサイクルにアルキンやアルケンを反応させることで、炭素-炭素パイ結合の組み換えによって、ベンゼンやシクロヘキサジエンなどの炭素骨格を構築することに成功している (**Scheme 1a**)。一方、高い環歪みを有することを特徴とするシクロプロパンを反応させると、炭素-炭素シグマ結合の切断と形成を伴って、7員環炭素骨格などを構築できることが知られている (**Scheme 1b**)。既存の環化異性化反応では、ビニルシクロプロパンやアルキリデンシクロプロパンが用いられ、まず隣接するパイ結合が反応に関与し、その後シクロプロパンが活性化される。すなわち、シクロプロパンを活性化するために、隣接するパイ結合を必須とする。

そこで、私は、シクロプロパノールとシクロプロペンに着目した。酸素からの電子の押し込みに起因する反応性が知られているシクロプロパノールやアルキンに類似した性質を有するシクロプロペンを用いることで、隣接するパイ結合を必要としなくとも、環化異性化反応でシクロプロパンを活用できるのではないかと考え、本研究に取り組んだ。

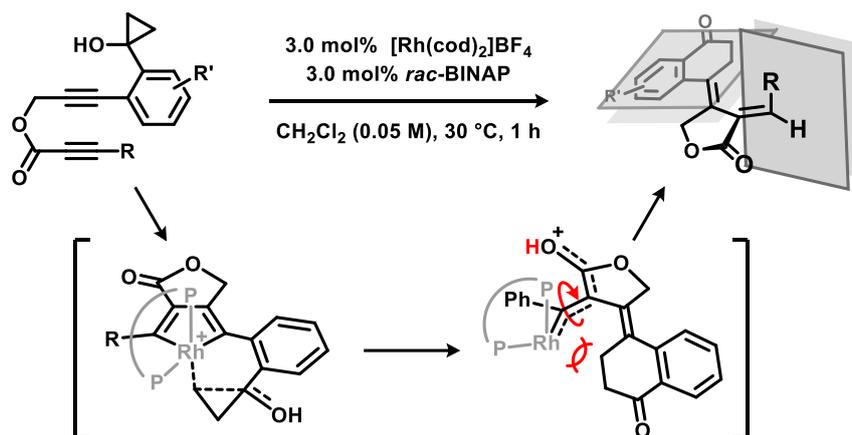


Scheme 1. これまでの遷移金属触媒を用いる 1,6-ジインの環化異性化反応

1. ロジウム触媒を用いる 1,6-ジイン含有シクロプロパノールの環化異性化反応

遷移金属錯体の存在下、シクロプロパノールは、β-炭素脱離を起こし、メタルホモエノラートになることが広く知られている。一方で、シクロプロパノールの分子内にアルキンを導入すると、アルキンを起点としてシクロプロパノールを活性化することができる。

そこで、市販の試薬からモジュール合成可能な 1,6-ジイン含有シクロプロパノール基質を設計した (Scheme 2)。1,6-ジインの環化によって形成されるメタラサイクルがシクロプロパノールを活性化することを期待し、遷移金属触媒を探索した。その結果、カチオン性ロジウム錯体を用いることで、1-テトラロンを含む環状エキソジエンが得られることが分かった。興味深いことに、得られた生成物は熱力学的に不利な環状エキソジエンであり、らせん構造を成していた。実験化学および計算化学の両面から反応機構解明に取り組み、これまでになかった活性化様式にてロダサイクルがシクロプロパノールを開環していることやカルボニル基のプロトン化を起点とした単結合回転によって、らせん骨格が構築されていることを明らかにした。



Scheme 2. 1,6-ジイン含有シクロプロパノールの触媒的環化異性化反応

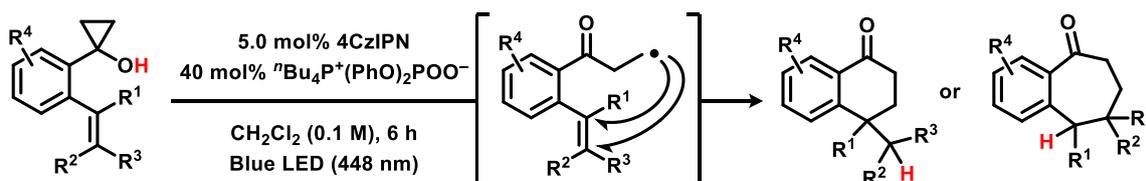
2. プロトン共役電子移動を起点とするアルケン含有シクロプロパノールの触媒的環化異性化反応

1-テトラロンや 1-ベンゾスベロンなどのベンゼン縮環環状ケトンには、天然物に広く見られる構造で、それらの多くの誘導体が生理活性を有することが知られている。しかし、ベンジル位に置換基を有するベンゼン縮環環状ケトンのメタルフリーな触媒的合成法の開発は発展途上である。私は、温和な条件で進行し官能基許容性に優れる、ラジカル環化反応に着目した。シクロプロパノールから誘導されるシクロプロポキシラジカルは、環歪みを駆動力として β-開裂を起こし、活性な第一級アルキルラジカルとなるので、ベンゼン縮環環状ケトンの合成に適していると考えた。

従来、アルコキシラジカルは、アルコール基質から酸化的に調製することがほとんどであった。一方で、プロトン共役電子移動 (Proton-Coupled Electron Transfer, PCET) は、レドックスニュートラルな分子変換反応を可能にする。アルコールの PCET では、塩基触媒によるアルコールのプロトン引き抜きと光触媒による一電子酸化が協

奏的に起こり、アルコキシラジカルを調製できる。

そこで、1,6-ジイン含有シクロプロパノールの共通中間体から合成できるアルケン含有シクロプロパノール基質を設計し、PCETを起点とするラジカル環化反応の開発に取り組むこととした (**Scheme 3**)。反応条件の検討途中で、金属光触媒よりも有機光触媒が効果的であることを見出した。結果として、基質中のアルケンの置換様式によって、ベンジル位に置換基を有する1-テトラロンと1-ベンゾスベロンをそれぞれ合成することに成功した。

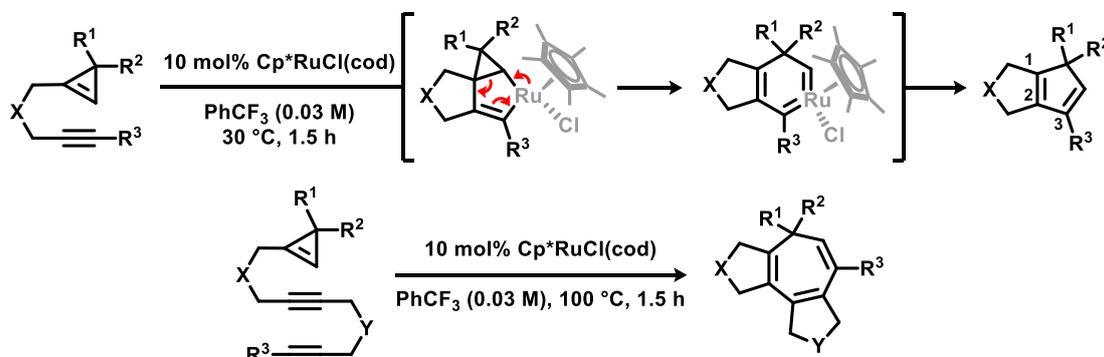


Scheme 3. アルケン含有シクロプロパノールの触媒的環化異性化反応

3. ルテニウム触媒を用いるシクロプロペン-イン類の環化異性化反応

環内に二重結合を有するシクロプロペンは、シクロプロパンよりも環歪みが大きく反応性が高い。そのため、遷移金属錯体の存在下で、容易にその単結合が切断される。一方、シクロプロペンの二重結合はアルキンに似た性質を示すことが知られている。

そこで、1,6-ジインをシクロプロペン化することで合成できるシクロプロペン-イン基質に着目した (**Scheme 4**)。遷移金属錯体の存在下で、シクロプロパンが縮環したメタラサイクルを形成することで、シクロプロパンを活性化できると期待した。種々の遷移金属触媒を探索したところ、ルテニウム触媒を用いると、シクロプロペンの二重結合が切断され、1,2-縮環シクロペンタジエンが得られることが分かった。計算化学的手法により、期待したルテナサイクルを形成した後に、6-員環ルテニウムビスカルベノイドを与えるようにして、シクロプロパンを活性化していることが支持された。また、本反応をシクロプロペン-ジイン基質に適用したところ、シクロヘプタトリエンが得られることも見出した。



Scheme 4. シクロプロペン-イン類の触媒的環化異性化反応

以上のように、シクロプロパノールとシクロプロペンを利用することで、炭素-炭素シグマ結合の切断と形成を伴う3つの触媒的環化異性化反応を開発し、これまで到達困難であった分子の創出に成功した。