

パラジウム触媒によるチェーンウォーキングを利用した
ジエン類の環化異性化反応に関する研究

2015 年度

濱崎 太郎

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 乙 第	号	氏 名	濱崎 太郎
主 論 文 題 目： パラジウム触媒によるチェーンウォーキングを利用した ジエン類の環化異性化反応に関する研究				
(内容の要旨)				
<p>本研究はパラジウム触媒によるチェーンウォーキング機構を経るジエン類の環化異性化反応の開発とその反応機構に関する知見を得ることを目的としている。</p> <p>炭素-炭素結合は有機分子の骨格を形成する最も重要な結合の一つである。一般的に炭素-炭素結合は基質の反応活性点どうしを連結することにより構築される。一方、オレフィン重合において広く知られているチェーンウォーキング機構においては、アルキル金属種がβ-ヒドリド脱離とオレフィンの挿入を繰り返すことで、途中で解離することなく金属に炭素鎖上を移動させることができる。この機構を利用することにより通常不活性な位置での結合構築が可能となるが、チェーンウォーキングのこのような特長を有機合成反応に利用した報告は少ない。そこで、チェーンウォーキングを活用した有機合成における新しい形式の炭素-炭素結合構築法の開拓とその反応機構解明を目的として研究を行った。本研究において著者はパラジウム触媒を用いたジエン類の環化異性化反応を開発し、その反応を用いることにより五員環骨格をもつ様々な化合物を合成した。</p> <p>まず 1,10-フェナントロリン配位子をもつパラジウム錯体を触媒として用いてシクロヘキセン環と末端アルケン部位を併せもつ 1,n-ジエンと反応させると、五員環化合物が高選択的に生成し、主生成物は硝酸銀シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより効率的に単離できることを見出した。また重水素標識実験などの反応機構に関する検討から、本反応が当初の推定通りチェーンウォーキング機構で進行していることを示唆する結果を得た。</p> <p>次に、環状アルケン部位と末端アルケン部位を併せもつ様々な 1,n-ジエンのチェーンウォーキングを経る環化異性化反応を行った後、白金触媒を用いる水素添加反応を行う手法により、飽和生成物への変換を行った。本手法を用いることにより内部アルケン部位がシクロヘキセンである 1,n-ジエンを、対応するビシクロ[4.3.0]ノナン誘導体に変換することが可能になった。さらに、シクロペンテン部位をもつジエンからはビシクロ[3.3.0]オクタン骨格をもつ化合物が得られた。また三級炭素上のチェーンウォーキングを経る反応や窒素原子を含む五員環化合物の合成も達成した。</p> <p>また本反応が非環状内部アルケン部位とおよび末端アルケン部位を併せもつ様々な 1,n-ジエンにも適用可能であることを見出し、シクロペンタンおよびピロリジン誘導体を得た。非環状三置換アルケン部位をもつジエンの環化異性化反応も効率的に反応は進行し、五員環生成物を与えた。さらにプロスタグランジン類の基本骨格をもつ炭化水素であるプロスタンを、本反応を利用して 1,12-ジエンより 7 工程で合成した。</p> <p>最後にピリジン-オキサゾリン配位子をもつパラジウム錯体を触媒として用いた場合にも、同様の環化異性化反応が進行し、様々な 1,n-ジエンに適用可能であることを見出した。また、非環状内部アルケン部位をもつジエンの環化異性化反応において、光学活性なピリジン-オキサゾリン配位子を用いることにより、本手法を不斉反応へと展開することにも成功した。</p>				

SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School School of Fundamental Science and Technology	Student Identification Number	SURNAME, First name HAMASAKI Taro
Title Studies of Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of Dienes via Chain Walking		
Abstract <p>This doctoral thesis describes the development of palladium-catalyzed cycloisomerization of dienes via a chain-walking mechanism.</p> <p>Carbon–carbon bonds are one of the most important classes of bonds which constitute the core structures of various organic molecules. In general, carbon–carbon bonds are formed by connecting reactive sites of substrates. On the other hand, the chain-walking mechanism, which is widely acknowledged in the area of olefin polymerizations, allows a metal to move around on an aliphatic carbon chain by repetitive β-hydride elimination of an alkylmetal species and alkene insertion without dissociating the alkene during the process. This mechanism enables the carbon–carbon bond formation at unreactive sites, but application of this feature of the chain-walking mechanism to organic synthesis has been limited. Therefore, I explored the development of new methods for carbon–carbon bond formation in organic synthesis using the chain-walking mechanism. In this research, I developed the cycloisomerization reaction of dienes proceeding via the chain-walking mechanism and synthesized a variety of five-membered ring compounds.</p> <p>First, the reaction of 1,n-dienes bearing a cyclohexene and a terminal alkene moieties with a 1,10-phenanthroline palladium catalyst selectively produced five-membered ring compounds and silver nitrate/silica gel column chromatography was found effective for isolation of the major products. Mechanistic studies including a deuterium-labeling experiment strongly indicated that the cycloisomerization proceeds via the chain-walking mechanism.</p> <p>The reaction of various 1,n-dienes bearing a cyclic and a terminal alkene moieties was examined using a protocol in which the cycloisomerization was followed by hydrogenation. 1,n-Dienes bearing a cyclohexene moiety were converted to the corresponding bicycle[4.3.0]nonane derivatives. Bicycle[3.3.0]octane core was prepared from 1,8-diene having cyclopentene ring. The cycloisomerization proceeding via the chain walking over a tertially carbon and the synthesis of a nitrogen-containing five-membered ring compound were also achieved.</p> <p>Various 1,n-dienes having a linear internal alkene and a terminal alkene moieties were found as suitable substrates for the reaction as well. Cyclopentane and pyrrolidine derivatives were obtained from corresponding acyclic dienes. In addition, cycloisomerization of 1,8-diene bearing a trisubstituted alkene moiety proceeded smoothly to give a five-membered ring product. The reaction was also applied to the synthesis of prostane, which is a hydrocarbon having the core structure of prostaglandins.</p> <p>Finally, pyridine-oxazoline palladium complexes were also found to catalyze the cycloisomerization of various 1,n-dienes. In addition, the use of optically-active pyridine-oxazoline ligands enabled the enantioselective cycloisomerization of dienes having a linear internal alkene moiety.</p>		