

## 有機金属錯体を変えた有機合成

森 美和子

Development of New Synthetic Method Using Organometallic Complexes  
and an Application toward Natural Product Synthesis

Miwako MORI

Department of Fine Synthetic Chemistry, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,  
Hokkaido University, Sapporo 060-0812, Japan

(Received October 6, 2004)

Recently, many organometallic complexes, such as palladium, nickel, ruthenium, titanium complexes and others, were used for synthetic organic chemistry. We have developed many novel synthetic methods using these organometallic complexes for synthetic organic chemistry. As the organometallic complexes, nickel, chromium, molybdenum, ruthenium, zirconium, titanium, and palladium complexes, were used. Furthermore, bimetallic complexes having silicon-tin and silicon-zirconium bonds were investigated. On the other hand, utilization of gases in synthetic organic chemistry has been also developed. 1 atm pressure of gases such as CO, CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>, ethylene and acetylene, could be used and the reaction procedure is very simple, that a balloon filled with a gas is connected on the top of the flask. Using our novel synthetic methods, we have synthesized many natural products and biologically active substances, such as cephalotaxin, mesembrine, tubifoline, strychnine, stemoamide, lycopodine, pumiliotoxin C,  $\beta$ -lactam, carbapenam and benzodiazepine derivatives.

**Key words**—organometallic complexes; ene-yne metathesis; zirconium-mediated cyclization; strychnine; carbapenam; nitrogen fixation

## はじめに

1971年3月に筆者は北海道大学から博士の学位を受け、その後筆者の出身講座である伴 義雄先生の研究室の助手として採用された。「何でも好きなことをしても構わないよ」という暖かいお言葉を頂きそれまで何となく気になっていた有機金属錯体化学の勉強を始めた。当初ニッケルを用いて実験を始めたが、来る日も来る日も何をやっても何もポジティブな結果は出てこなかった。やっとNiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>の濃い黒緑色の結晶が得られ、これを使っていろいろ実験を行ったが相変わらず有機化合物は何も得られなかった。3年くらい経ってやっとNiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を用いて2-chloroanilineの誘導体からインドール

が合成できることが分かった (Eq. (1))。今でいうニッケルを用いた分子内 Heck 反応に相当する。

この後いくつかの反応を見出すことができ、その結果に対して1980年の日本薬学会奨励賞を頂いた。その際にこれらの研究は総説として本誌に書かせて頂いた。<sup>1,2)</sup>この当時筆者は「宝の山に足を踏み入れた」という思いを持った。1980年代に入って有機化学は急激な進歩を遂げ始めた。これは有機金属錯体を有機合成化学に取り入れたことにほかならない。1992年に筆者は研究室を立ち上げ、その後も有機金属錯体を用いる反応の開発について研究を行ってきた。これらの仕事に対して本年薬学会賞を頂いた。ここでは扱ってきた金属毎にわれわれの研究について述べさせて頂く。

## 1. Zr 錯体を用いる環化反応の開発

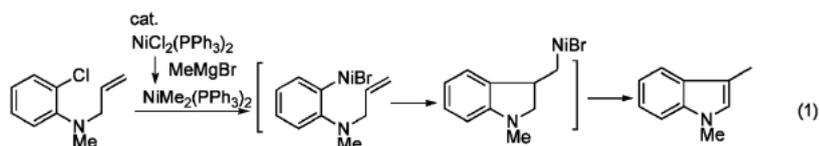
1985年頃 Negishi,<sup>3)</sup> Nugent<sup>4)</sup>らによってエニン **1.1** を量論量のジルコノセン (Cp<sub>2</sub>Zr) で処理するとジルコナサイクル **1.2** を形成するという興味あるジルコニウムの化学が展開されていた。Cp<sub>2</sub>ZrCl<sub>2</sub>

北海道大学大学院薬学研究科精密合成化学分野 (〒060-0812 札幌市北区北12条西6丁目)

現住所: 〒605-0022 札幌市東区北22条東16丁目4-27-901

e-mail: mori@hokudai.ac.jp

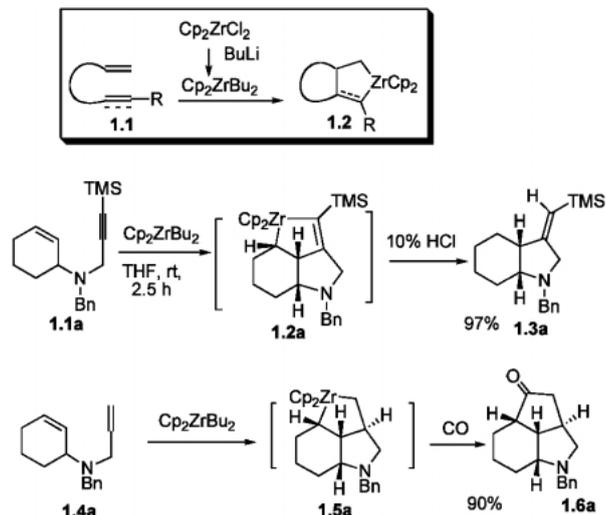
本総説は、平成16年度日本薬学会賞の受賞を記念して記述したものである。



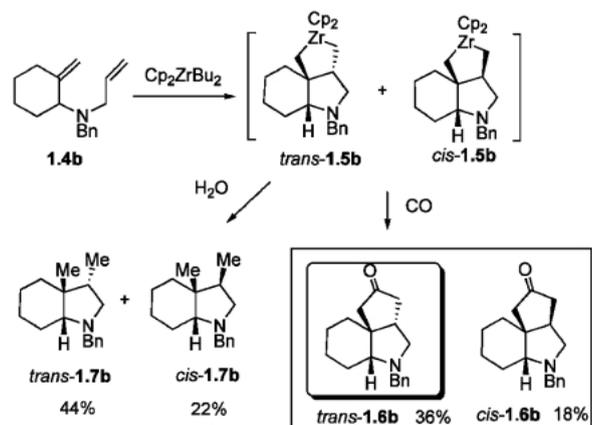
に BuLi を加えると系中で  $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$  が生成するが、これは容易に  $\text{Cp}_2\text{Zr}$  となることも根岸らによって報告された。<sup>5)</sup> この方法は有機金属錯体を取り出すことなく系中で利用できるため、当時、有機金属錯体の扱い方がそれほど分からないわれわれでも反応に使えるような気がした。そこでジルコニウムの化学を研究することにした。分子内にアルキンを持つシクロヘキセン誘導体 **1.1a** を  $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$  で処理すると高い収率で環化体 **1.3a** が得られた。恐らく中間体のジルコナサイクルは **1.2a** であろう。ジエン **1.4a** から導いたジルコナサイクル **1.5a** に 1 気圧の一酸化炭素を作用させると 3 環性ケトン **1.6a** が高い収率で得られた (Scheme 1)。<sup>6)</sup>

この研究の途上、融合した 5-5 員環を持つジルコナサイクルに異性体の存在することに気が付いた。しかしこれまでの有機化学の常識からするならば、融合した 5-5 員環の ring junction はシスしかないはずである。ということはトランスの 5-5 融合環が存在することになる。そこでこの点を明らかにすべくジエン **1.4b** を合成し、 $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$  と反応させ、加水分解すると 2 つのインドリン誘導体、*trans*-**1.7b**、*cis*-**1.7b** が得られた。すなわち ring junction がトランスとシスの 2 つのジルコナサイクル **1.5b** が生成していることになる。そこでこのジルコナサイクル **1.5b** を CO と反応させると 2 つの 3 環性ケトン、*trans*-**1.6b**、*cis*-**1.6b** が得られた (Scheme 2)。しかもトランス体の方が多く得られている。この *trans*-**1.6b** を脱保護し、Ts 化させた化合物の X 線を取ったところ間違いなくその 5-5 融合環は、トランス配置を持っていた。これは世界で初めての結果と思わずに JOC に投稿した。In press の段階で残念ながらコバルト錯体によって、5-5 トランス融合環を持つ化合物が生成したのでその構造を X 線で証明したという論文が出てしまい、世界で 2 番目ということになった。<sup>7)</sup>

シクロヘキセン誘導体から一段階で 3 環性ケトンの得られるこの反応に非常に興味を覚え、何かの合成に使いたいと考えているとき (-)-Dendrobine

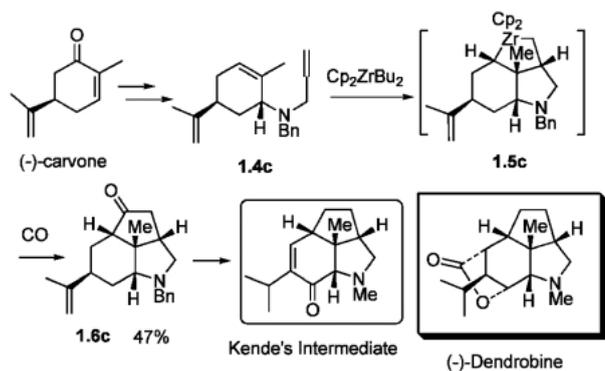


Scheme 1. Zirconium-Mediated Cyclization of Enyne

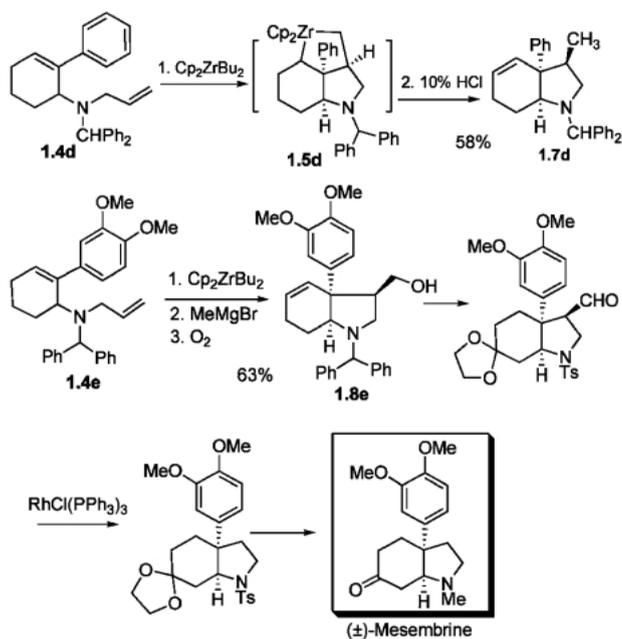


Scheme 2. Synthesis of *trans*-5,5-Bicyclic Fused Compound

の構造が目にとまった。立体化学まで含めてよく一致している。そこで (-)-Dendrobine の合成に着手した。(-)-Carvone から出発して **1.4c** を合成し、 $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$  と反応させジルコナサイクル **1.5c** を合成したのち、これを CO 気流下で攪拌すると 3 環性ケトン **1.6c** が 47% の収率で得られた。このときの 5-5 融合環は幸いなことにシス体であった。アルケン上にメチル基のような置換基があるときは、恐らく立体的な要因と思われるが、5-5 融合環はシス体として得られる。**1.6c** から数工程を経て、既に (-)



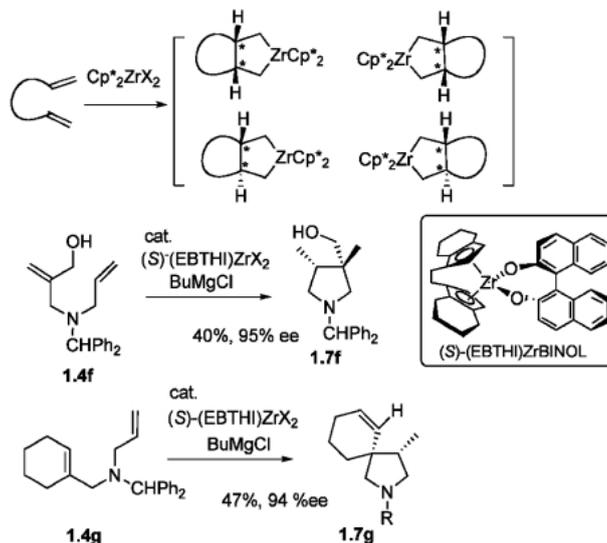
Scheme 3. Total Synthesis of (-)-Dendrobine



Scheme 4. Total Synthesis of (±)-Mesembrine

-Dendrobine の全合成が達成されている Kende の中間体に相当する化合物を得たが、その機器データは完全に文献値と一致した。ここにわれわれはジルコニウム錯体を用いることによって (-)-Dendrobine の形式的全合成に成功した (Scheme 3).<sup>8)</sup>

シクロヘキセン上の置換基が大きな Ph 基のようなときでも閉環するのだろうかという素朴な疑問から **1.4d** の反応を試みたところ閉環体 **1.7d** が比較的よい収率で得られた。しかもジルコナサイクルの 5-5 の ring junction は、望みとする *cis* であった。そこで Mesembrine の合成を行うことにして **1.4e** を合成し、 $\text{Cp}_2\text{ZrBu}_2$  と反応させ酸素で処理すると **1.8e** が 63% の収率で得られた。この化合物から (±)-Mesembrine の合成に成功した (Scheme 4).<sup>9)</sup>



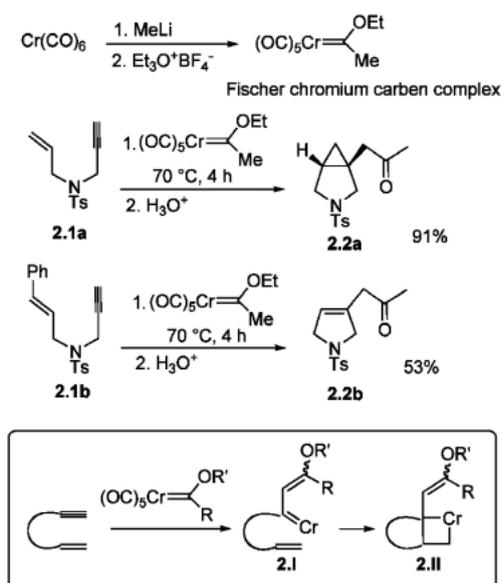
Scheme 5. Asymmetric Cyclization Using Zirconium Complex

Hoveyda らは (S)-(EBTHI)ZrCl<sub>2</sub> を合成し、Kinetic Resolution や、場選択の不斉合成について精力的に研究を初めていた。<sup>10)</sup> そこでジルコニウムを用いた環化反応はわれわれがこれまでかなり研究していたので不斉環化に取り組むことにした。**1.4f** を大過剰の BuMgBr とともに (S)-(EBTHI)ZrBINOL を用いて閉環させると 95% ee という高い鏡像異性体過剰率を持つピロリジン誘導体 **1.7f** を得ることができた。また **1.4g** から 94% ee を持つスピロ体 **1.7g** を得ることができた (Scheme 5).<sup>11)</sup>

## 2. エンインメタセシスの開発

### 2-1. Cr カルベン錯体を用いたエンインメタセシスの開発

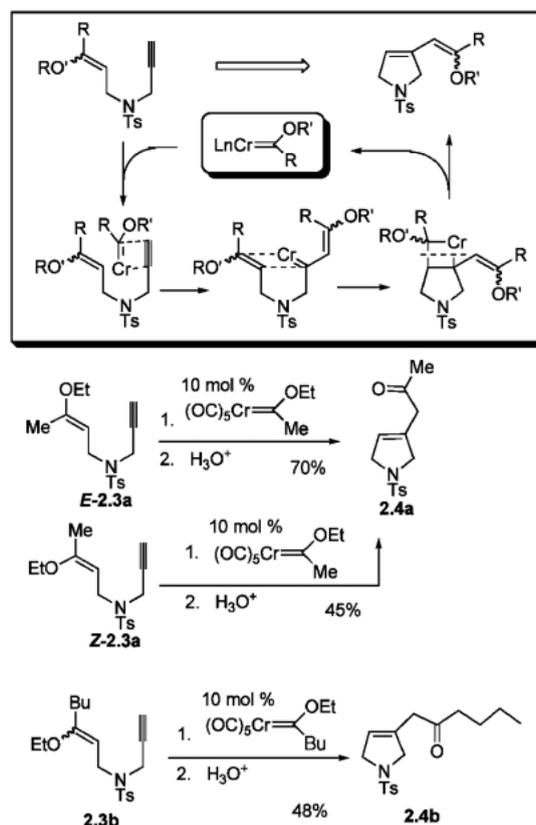
メタセシス反応とは多重結合の組み替えとも言うべき反応で、今ではこの反応を有機合成化学を行う人で恐らく知らない人はいないことと思う。1980 年頃、筆者が有機金属錯体を用いる反応を研究し始めたとき、「メタセシスという反応で多重結合が一挙に切断されるとともに多重結合が再構築される反応が起きる」ということに非常に興味を覚え、いつかはこのようなテーマに取り組みたいと考えていた。1992 年に筆者が教室を立ち上げたとき「メタセシス」について再び勉強した。するとこの反応は「カルベン錯体によって進行する」とあった。まだ直接「メタセシス」に取り組む勇気がなかったため、まずカルベンの研究をしようと考え、Fischer 型のクロムカルベン錯体の反応性について



Scheme 6. Reaction of Enyne with Fischer Chromium-Carbene Complex

検討することにした。Fischer 型クロムカルベン錯体は  $\text{Cr}(\text{CO})_6$  から容易に合成することができ、水にも空気にも安定である。その反応性を確かめるべくエニン **2.1a** と反応させたところ 3 員環を持つ **2.2a** が高い収率で得られた。そこで置換基の効果を見ようと **2.1b** と反応させたところ生成物に Ph 基がなくメタセシスが起きていることが分かった。当時 Fischer 型タングステンカルベン錯体ではメタセシスが起きることは知られていたがクロム錯体では知られていなかった。芳香環上の置換基の効果を調べたところ、おぼろげながら反応が見えてきた。形式的にはエニンにクロムカルベン錯体を反応させると **2.I** が生成し、[2+2] の cycloaddition を起こして **2.II** を与えると考えればよいことになる (Scheme 6)。ここから還元的脱離が起きれば **2.2a** が、ring-opening が起きればメタセシス生成物 **2.2b** が得られることになる。しかもアルキン上に電子求引性の置換基があるときメタセシスが起きやすいことも分かった。<sup>12,13)</sup>

アルケン上の置換基をカルベン錯体の置換基と同じものにすればこの反応はクロムカルベン錯体に関して触媒的に進行することに気が付いた (Scheme 7)。 **2.3a** を合成し、その異性体を分離し、*E*-及び *Z*-**2.3a** を 10 mol% のクロムカルベン錯体と反応させた。いずれも用いたカルベン錯体の量を上回って目的とする **2.4a** が得られた。 **2.3b** はブチル基を持



Scheme 7. Chromium-Catalyzed Enyne Metathesis

つ Fischer 型クロムカルベン錯体と反応させる **2.4b** が得られ、本反応はクロムカルベン錯体に関して触媒的に進行することが分かった。<sup>14,15)</sup>

**2-2. Ru 触媒を用いたエニンメタセシスの開発**  
この反応を行っていた頃、Grubbs らは 1992 年にオレフィンメタセシスに効果的な新しいルテニウムカルベン錯体 **2.5a** を報告した。<sup>16)</sup> ほぼ同時期に Schrock らがモリブデンカルベン錯体を見出している。その後 1995 年に市販の **2.5b** も同様な反応性を持つことが分かり、<sup>17)</sup> 一気にメタセシス反応が使える反応として注目を浴びた (Fig. 1)。われわれはクロムカルベン錯体を用いてカルベンの反応性を探るべく研究を始め、図らずもエニンメタセシスに遭遇した。

そこでルテニウムカルベン錯体の反応性を知りたいものと思い、**2.5a** を合成し、1 mol% の **2.5a** とエニン **2.6a** を反応させて見たところ、非常によい収率で目的とするピロリジン誘導体 **2.7a** が得られた。本反応によって様々な環状化合物 **2.7b—e** を得ることができる (Scheme 8)。エニンメタセシスの反応機構は多重結合とメチリデンカルベン錯体との

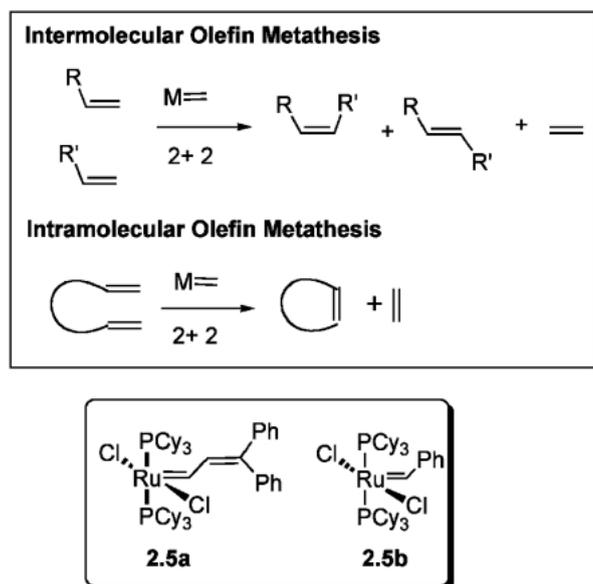
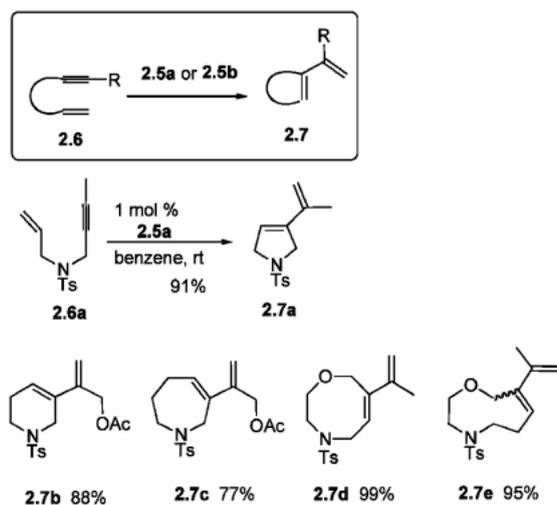


Fig. 1. Olefin Metathesis



Scheme 8. Synthesis of 5–9 Membered Ring Compounds Using Ruthenium-Catalyzed Enyne Metathesis

[2+2] の cycloaddition, 引き続き ring opening で考えればよい (Fig. 2).<sup>18,19)</sup>

アルケン上に置換基がない **2.6f** は非常に収率が悪い。これは生成した化合物 **2.7f** とルテニウムカルベン錯体が再び反応し **2.9** を与え、このルテニウムに環内のオレフィンが配位して **2.10** を与えるためではないかと考えた。それならばこの反応をエチレン気流下で行えばよいということに気が付き、エチレン気流下で **2.6f** を反応させたところ高い収率で **2.7f** を得ることができた (Scheme 9).<sup>20)</sup>

エニンメタセシスを鍵工程として (–)-Stemo-

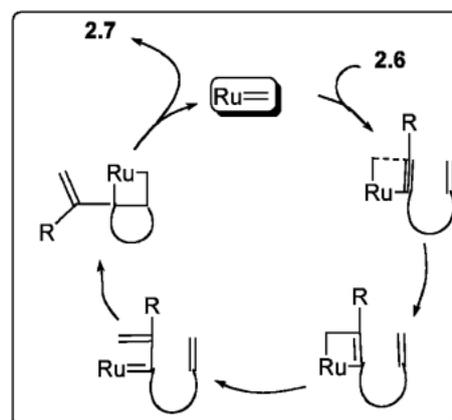
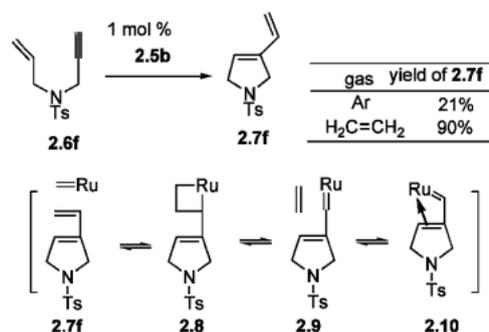
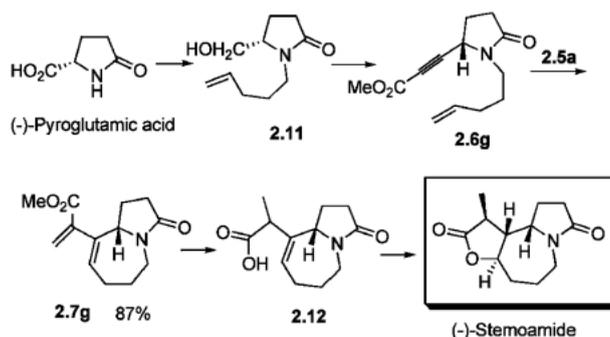


Fig. 2. Possible Reaction Course



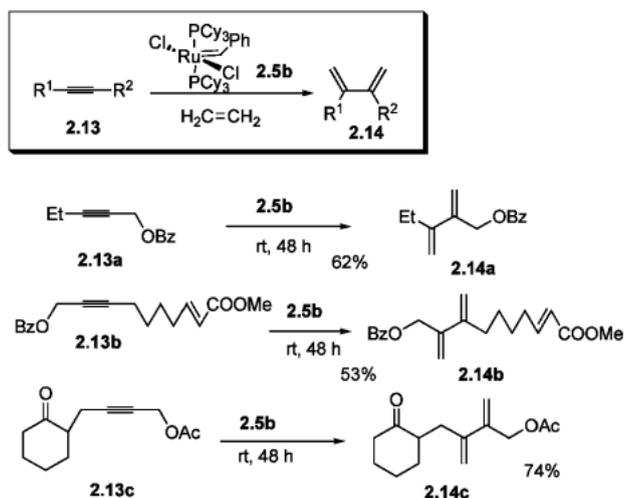
Scheme 9. Metathesis of Ene-Terminal Yne under Ethylene



Scheme 10. Total Synthesis of (–)-Stemoamide

amide の合成に取り組んだ (Scheme 10). (–)-Pyroglutamic acid からエニン **2.6g** を合成し、メタセシス反応を行い **2.7g** を得、この化合物から (–)-Stemoamide の全合成に成功したが、この結果は恐らくエニンメタセシスを用いて天然物を合成した初めての例であろう。<sup>21)</sup>

次にわれわれはこのメタセシス反応を分子間反応に展開することを試みた (Scheme 11). 分子間エニンメタセシスはオレフィンメタセシス、アルケン



Scheme 11. Plan for Cross Enyne Metathesis

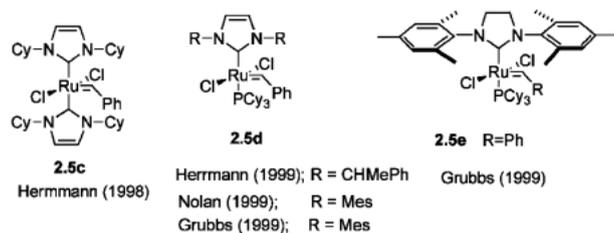
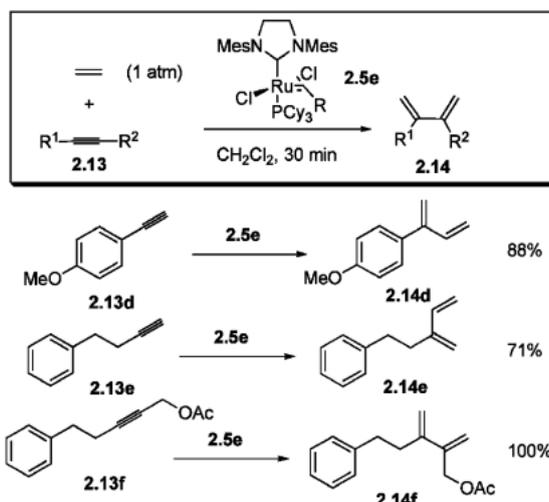


Fig. 3. Second-Generation Ruthenium Carbene Complex

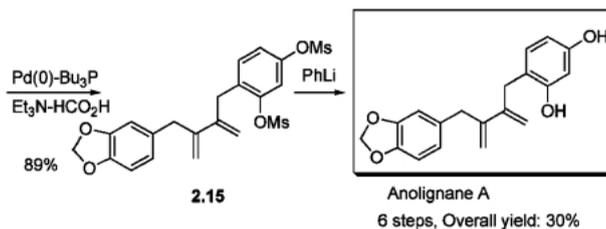
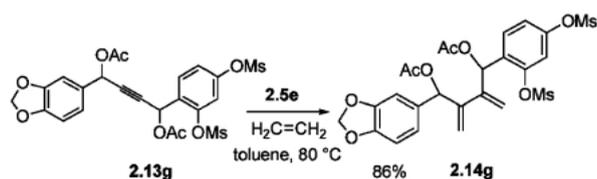
メタセシスとの競争反応になること、及び位置選択性の問題があることからその実現は非常に困難であることが予測された。そこでアルケンとしてエチレンガスを用いたところアルキン **2.13** とエチレンから 1,3-ジエン **2.14** が得られることが分かった。本反応は様々な官能基があっても差し支えず、ただアルキン **2.13** を 1 気圧のエチレンガス気流下で触媒量の **2.5b** と室温で攪拌するだけでよい。これはエチレンの二重結合を切断してそれぞれのメチレンをアルキン炭素に導入すると言うこれまでに全くない新しい 1,3-ジエンの合成法である。<sup>22,23)</sup>

ところで 1999 年、第二世代ルテニウムカルベン錯体が Herrmann,<sup>24)</sup> Nolan,<sup>25)</sup> Grubbs<sup>26)</sup> によって相ついで全く同時期に開発された (Fig. 3)。これらは N-Heterocyclic carbene (NHC) を配位子として持ち、その触媒活性は非常に高くなった。特に多置換オレフィンのメタセシスや分子間オレフィンメタセシスに効果がある。

われわれの 1,3-ジエンの合成法は多重結合の切断を伴うというこれまでにない極めてユニークな反



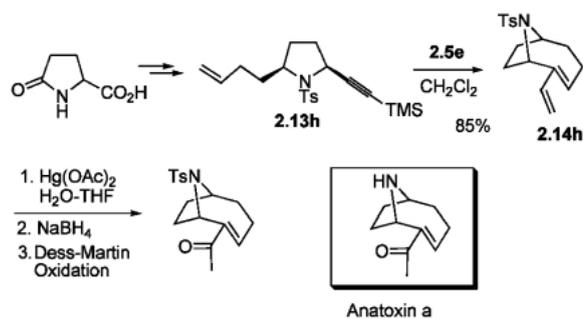
Scheme 12. Reinvestigation of the Synthesis of 1,3-Diene



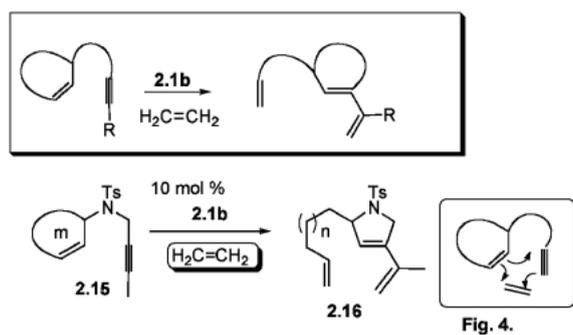
Scheme 13. Total Synthesis of Anolignane A

応であるが、問題点があった。アルキンのプリパルギル位にヘテロ原子がないと極めて反応速度が遅いことであった。<sup>23)</sup> そこでこの反応を第二世代のルテニウム錯体 **2.5e** を用いて再検討をした (Scheme 12)。その結果様々なアルキン **2.13** を用いたが、いずれの場合もわずか 30 分で反応は終了し、極めて高い収率で目的とする 1,3-ジエン **2.14** が得られるようになった。<sup>27,28)</sup>

この反応を利用してわれわれは Anolignane A の合成を行った (Scheme 13)。アルキン **2.13g** を合成し、**2.5e** を用いてエチレンと反応させるところ 1,3-ジエン **2.14g** が高い収率で得られた。**2.14g** を HCO<sub>2</sub>H 存在下 Pd 触媒で処理すると脱アセチル化が起き、**2.15** を収率よく与える。芳香環上の保護基を脱保護し、Anolignane A の合成が完了した



Scheme 14. Synthesis of Anatoxin a



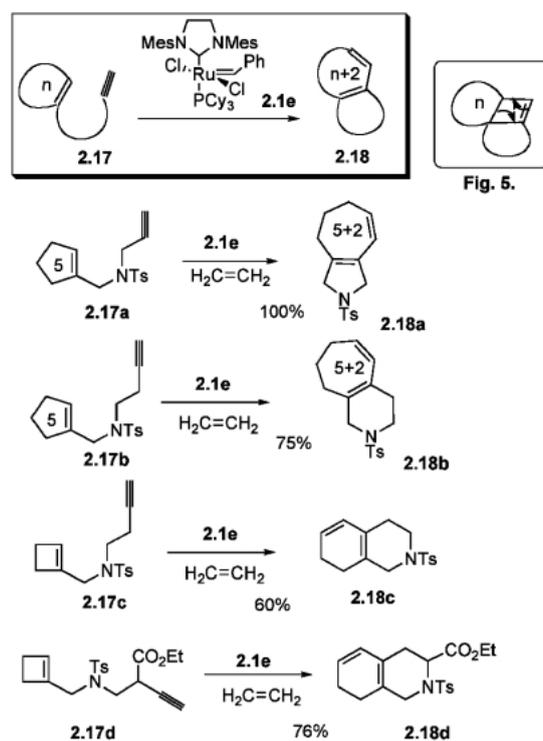
Ring size (m)	Time (h)	n	Yield (%)
6	4	1	78
7	1	2	70
8	1	3	75

Scheme 15. ROM-RCM of Cycloalkene-Yne

が、シリルアセチレンからわずか 6 工程、全収率 30%であった。Anoliganane B も全く同様の方法で高い収率で合成することができた。<sup>29)</sup>

さらにこの反応を利用して Anatoxin a の合成を行った (Scheme 14).<sup>30)</sup> Pyroglutamic acid からエニン **2.13h** を合成し **2.5e** と反応させると脱シリル化を起こした **2.14h** が得られた。**2.14h** から Anatoxin a の合成が完了した。

この第二世代のルテニウムカルベン錯体を用いてこれまで第一世代で行ったエニンメタセシスを再検討し非常に興味ある結果を得た。<sup>31,32)</sup> またさらにエン-インについての Ring Opening-Ring Closing Metathesis (ROM-RCM) を行い、環の組み替えとも言ふべき新しい反応の開発に成功した (Scheme 15).<sup>33-35)</sup> この反応は置換基の位置の異なる 2 つのシクロアルケン **2.15**, **2.17** について研究を行った。最初の系は、エチレンガス気流下で行うと、シクロアルケンが開環し、アルキン炭素と新しい環を形成する。エチレンも切断されそれぞれのメチレンは環

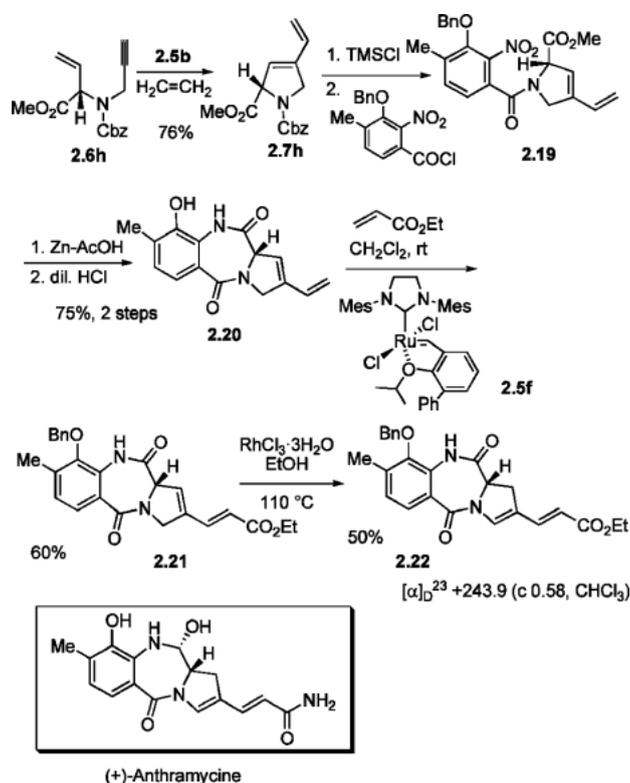


Scheme 16. ROM-RCM of Cycloalkene-Yne

の切断された炭素及びアルキン炭素と結合する (Fig. 4). 結果を表にまとめたがシクロアルケン **2.15** からいずれの場合もピロリジン誘導体 **2.16** が生成し、最初のシクロアルケンの環の大きさは側鎖の長さを反映する。<sup>33,35)</sup>

次の反応はシクロアルケンが開環し、それぞれの炭素がアルキンのそれぞれの炭素と反応する (Scheme 16).<sup>34,35)</sup> 形式的には Fig. 5 に示された形の中間体が開環すると考えるとよい。したがって最初のシクロアルケン **2.17** の環サイズは生成物 **2.18** では  $n+2$  となる。例を Scheme 16 に示した。本反応では双環性化合物 **2.18** が一段階で生成する。そこでこの反応を利用してイソキノリン誘導体 **2.18c** の合成を行った。そのためには原料はシクロブテン誘導体 **2.17c** と言うことになる。<sup>36)</sup> これらの反応の機構は省略したが、アルキンとメチリデンカルベンとの [2+2] の cycloaddition, 引き続き開環を繰り返して書いていけばよい。いずれの反応も従来の有機化学では全く考えることのできない非常に面白い反応であり、しかも収率が極めて高いことにその特徴がある。

一方われわれはメタセシス反応を鍵行程とする Anthramycine の合成に取り組んだ (Scheme 17).

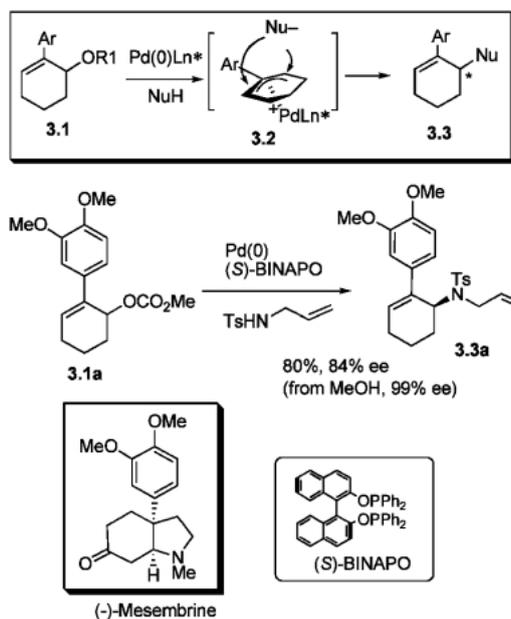


Scheme 17. Synthesis of Anthramycine Derivative

L-Methionine を出発原料としてエニン **2.6h** を合成し、これに **2.5b** を用いてエニンメタセシスを行い **2.7h** を得ている。これを **2.19** に導き還元的閉環によって benzodiazepinone **2.20** の合成に成功している。**2.20** にルテニウムカルベン錯体 **2.5f** を用いて ethyl acrylate との cross metathesis (CM) を行い、一段階で **2.21** へ変換し、 $\text{RhCl}_3$  を用いてオレフィンの異性化を行い **2.22** とした。**2.22** は  $[\alpha]_D^{23} + 243.9$  ( $c$  0.58,  $\text{CHCl}_3$ ) を示し、光学活性体として得られている。Stille は **2.22** のアミド体から Anthramycine の合成に成功している。残念ながらエステルからアミドへの変換は行っていないが、巧みにエニンメタセシス、クロスメタセシスを利用し、pyrrolobenzodiazepine 骨格を構築したことは特筆されよう。<sup>37)</sup>

### 3. Pd 触媒による反応

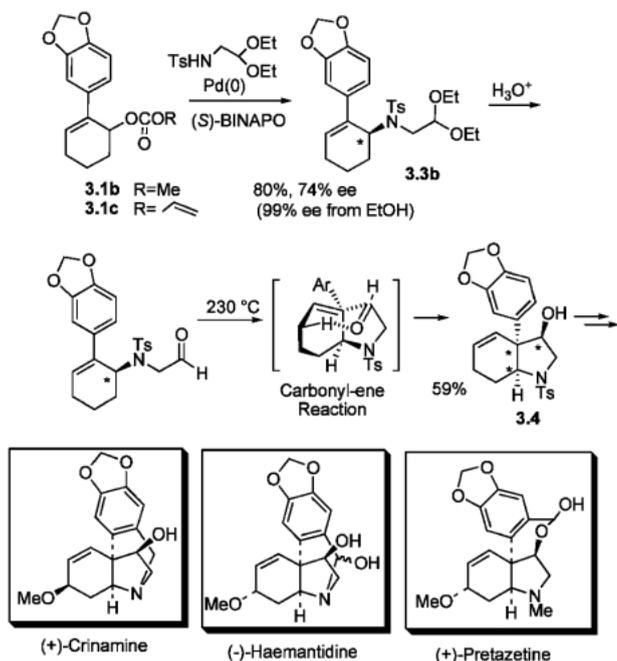
**3-1. Pd 触媒による不斉合成を利用した天然物の合成** 第 1 章でジルコニウム錯体を用いて Mesembrine の合成に成功したことを述べた。しかしこれは原料がラセミ体なので合成した化合物も当然ラセミ体である。そこで何とかして光学活性な Mesembrine を合成したいと考えた。そのためには



Scheme 18. Palladium-Catalyzed Asymmetric Synthesis of Cyclohexene Derivative

光学活性なシクロヘキセン誘導体が必要となる。そこでその合成法を開発することにした (Scheme 18)。2 位に置換基を持つシクロヘキセノール誘導体 **3.1** を Pd(0) と反応させると  $\pi$ -allylpalladium 錯体 **3.2** を与える。**3.1** はラセミ体であるがこの錯体はメソ体となる。この錯体に求核剤が攻撃するとこの錯体が対称であることから、求核剤は両側から攻撃するためラセミ体の生成物 **3.3** が得られる。しかし Pd(0) が光学活性な配位子を持つならば中間の  $\pi$ -allylpalladium 錯体 **3.2** は光学活性体となる。それゆえ求核剤の攻撃も片側からとなる可能性があり、得られる生成物 **3.3** は光学活性体となることが予想される。**3.1a** に求核剤としてアリルトシルアミドを用い、Pd(0) とともに種々の光学活性配位子を用いて反応させたところ、(S)-BINAPO を用いたときのみ反応はスムーズに進行し、84% ee を持つ **3.3a** が 80% の収率で得られることが分かった。この化合物は MeOH で再結晶するとほぼ光学的に純粋な **3.3a** が得られた。**3.3a** から再度 (-)-Mesembrine を合成しここに所期の目的である (-)-Mesembrine の合成を達成することができた。<sup>9)</sup>

この不斉合成はかなり利用価値があると考え、(+)-Crinamine を合成することにした。しかしジルコニウム錯体を用いる環化反応は側鎖を除去するため工程が長くなる。そこで carbonyl-ene 反応を



Scheme 19. Total Syntheses of (+)-Crinamine, (-)-Haemantidine, and (+)-Pretazetine

使うことにした。先ほどの **3.1a** と同じ条件で **3.1b** の反応を行ったが、**3.1a** と比べると芳香環上の置換基が違うだけで収率、ee とともに極端に悪くなる。しかしこの場合ビニルカーボネート **3.1c** を使うと非常に反応速度の上がることを見出し、<sup>38)</sup> 74% ee を持つ **3.3b** を 80% の収率で得た。**3.3b** を EtOH で再結晶するとその母液から 99% ee を持つ **3.3b** が得られた。これを脱アセタール化し、carbonyl-ene 反応に付したところ一段階で **3.4** が得られ、極めて短行程で (+)-Crinamine, (-)-Haemantidine, (+)-Pretazetine の合成を完了させた (Scheme 19).<sup>39,40)</sup>

天然には 2-Aryl cyclohexane 部分を持つ化合物が沢山存在する。Figure 6 に示したように garanthamine, morphine, lycoline など眺めるとそれらの化合物の構造の中にその部分構造があることに気が付く。特にインドールアルカロイドもその部分構造を持つことは、非常に興味深い。これらのアルカロイドは今われわれが開発した 2 位に置換基を持つ光学活性なシクロヘキセン誘導体の合成法を用いれば合成できる可能性がある。

そこでインドールアルカロイドに焦点を当て光学活性なインドール誘導体をわれわれの方法で合成することにした (Scheme 20)。従来の方法を用いる

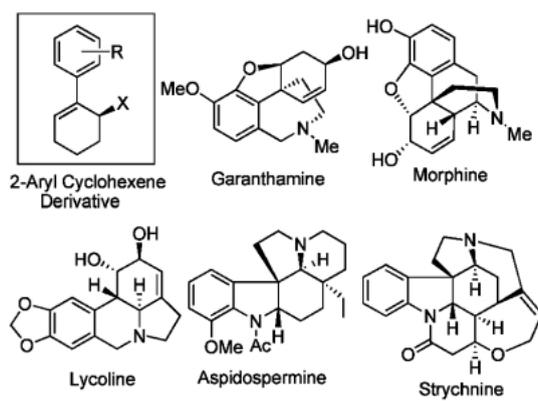
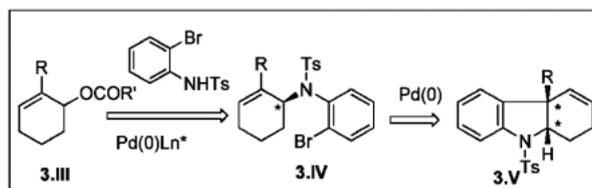
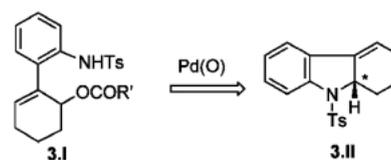


Fig. 6. Natural Product Having 2-Aryl Cyclohexene Moiety



Scheme 20. Plan for Synthesis of Indole Derivative

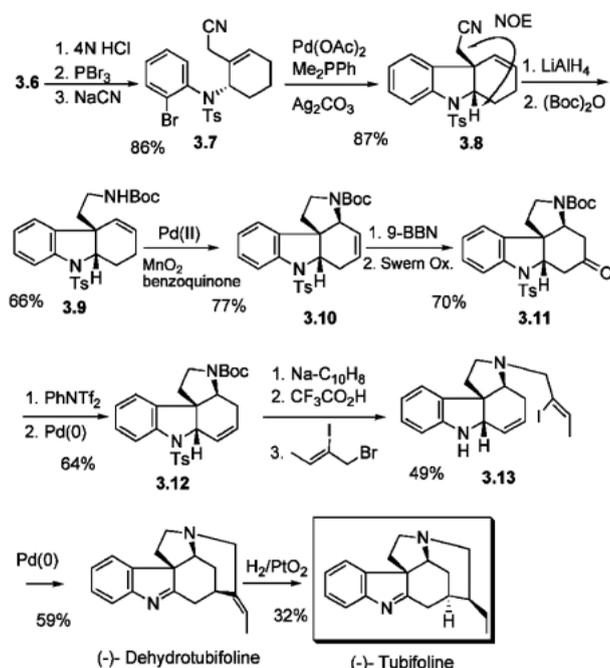
ならば分子内に求核部分を有する **3.I** を Pd(0) で処理すると恐らくインドリン **3.II** が得られるものと思われる。しかし **3.II** はその分子内に官能基がほとんどなく、このオレフィン部分のみではインドールアルカロイドの合成は難しいものと予想される。そこで別の方法を考えた。2 位に官能基を持つシクロヘキセノール誘導体 **3.III** にもオルトブROMOアニリンが反応するならば **3.IV** を与えるはずである。**3.IV** に対し、Pd(0) を用いて Heck 反応を行えばインドリン **3.V** が得られるはずである。**3.V** ならば R の官能基を手掛かりにインドールアルカロイドの合成ができるのではないかと。

種々検討を加えたところ、置換基 R としては CH<sub>2</sub>OSi<sup>t</sup>BuMe<sub>2</sub> がよい結果を与えることを見出し、**3.5** に対して求核剤としてオルトブROMOアニリンを用いたところ 84% ee を持つ **3.6** が 80% の収率で得られることが分かった (Table 1, Run 4)。

この方法を利用して (-)-Tubifoline の合成に着手した (Scheme 21)。3.6 を常法に従い 3.7 に変換

Table 1. Asymmetric Synthesis of Aniline Derivative

Run	R	Ligand	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	ee (%)
1	CO <sub>2</sub> Me	dppb	60	48	—	—
2	CO <sub>2</sub> Me	(S)-BINAPO	rt	7	78	80
3	CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub>	(S)-BINAPO	0	21	64	84
4	PO(OEt) <sub>2</sub>	(S)-BINAPO	0	36	80	84



Scheme 21. Total Synthesis of (-)-Dehydrotubifoline and (-)-Tubifoline

し、Pd(0)によってHeck反応を行ったところインドリン3.8が得られた。このring junctionはシス配置であった。還元し、アミノ基を保護することによって3.9を得、3.9のallylic oxidationを検討したところPd(II)を用いたとき、閉環した4環性化合物3.10が得られた。これをケトン3.11に変え、オレフィン3.12に導き脱保護後アルキル化することによって3.13を得た。3.13をPd(0)で処理すると(-)-Dehydrotubifolineが得られたが、これは天然物ではないため $[\alpha]_D$ が記載されていなかった。そこでこれを還元によって(-)-Tubifolineに変換した。その結果 $[\alpha]_D$ を含めてすべての機器

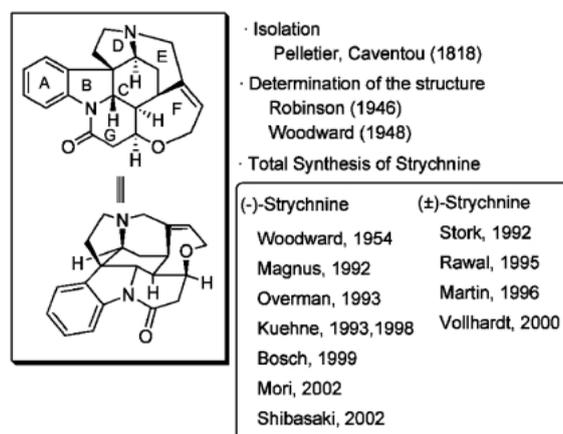
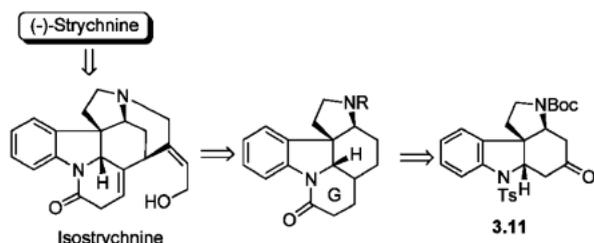


Fig. 7. Strychnine

データは文献記載値と一致した。<sup>41)</sup>

Strychnineは7環性のインドールアルカロイドであり、C環上に連続した不斉炭素を5個持ちこの程度の大きさの分子としては最も合成が困難と考えられる化合物である (Fig. 7)。1954年にWoodwardによって初の(-)-Strychnineの全合成が達成されたが、以来約40年に渡ってその全合成の報告例はない。<sup>42)</sup>最初の全合成がなされているにもかかわらずその報告例が全くないということは、いかにこの化合物の合成が困難であるかということを示している。ところが、1990年代になっていくつものグループによって相ついでその全合成が報告された。<sup>43)</sup>(-)-Strychnineはわれわれが達成する以前では、Woodwardの例も含めて5つのグループが、そして(±)-Strychnineは4つのグループによって報告されている。これは有機合成に有機金属錯体化学を利用するという化学の進歩が大きく働いたことは間違いない。例えばラセミ体ではあるが、

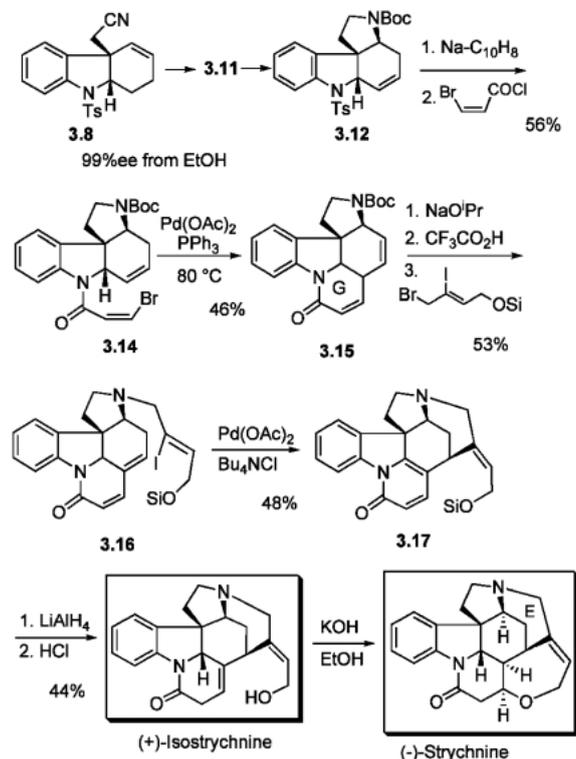


Scheme 22. Retrosynthetic Analysis of (-)-Strychnine

Rawal,<sup>44)</sup> Vollhardt<sup>45)</sup>などの例は Pd, Co 錯体の利用が大きな鍵となっている。われわれは Tubifoline の合成が完了した時点ですぐにこの合成に取りかかった。と言うのも、Tubifoline は Strychnine の 7 つの環のうち 5 つの環を有しており、Strychnine 合成にわれわれが Tubifoline を合成した方法を利用できると考えたからである。

Tubifoline を合成したとき、恐らく今後のインドールアルカロイドの合成において 4 環性のケトン **3.11** が非常に重要な中間体となるであろうことは予測できた。そこで (-)-Strychnine を合成するためにはいかにして **3.11** から G 環を形成するかということになる (Scheme 22)。

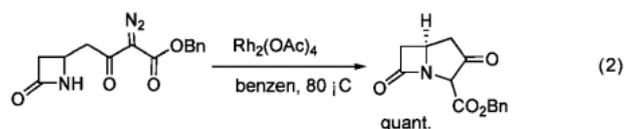
まず **3.8** を EtOH で再結晶することにより光学的に純粋な **3.8** を得、これを **3.11** に導いたが、G 環を構築するためには Pd(0) を用いる Heck type の反応がよいのではと考え **3.11** を **3.12** に変換した。**3.12** から **3.14** を合成して Pd(0) により分子内 Heck 反応を行ったところ、幸い 6 環性の化合物 **3.15** を得ることができた。**3.15** のオレフィンを異性化し、側鎖を導入すると **3.16** が得られ、これは Vollhardt の Strychnine を合成したときの中間体に相当する。すべての機器データは文献値と一致した。しかし彼らはラセミ体の合成であったことから、彼らの処方参考に **3.16** を Pd(0) で処理し、**3.17** に導き、(+)-Isostrychnine, (-)-Strychnine を得ることができた (Scheme 23)。これらの  $[\alpha]_D$  を含めたすべての機器データは文献値に完全に一致し、ここにその全合成を終えた。<sup>46,47)</sup> Woodward が (-)-Strychnine の全合成を行ったときは数十人の研究員によってなされたと言われている。われわれの全合成は 4 年のときからこれにかかわった修士課程の中西正人君が 1 人で 2 年間で達成したものである。ここにこの 50 年間の有機化学取り分け有機金



Scheme 23. Total Synthesis of (-)-Strychnine

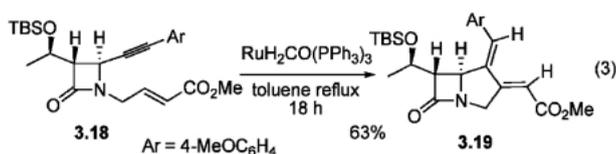
属錯体を利用した有機合成化学の進歩を感じる。われわれの Isostrychnine の合成は、意図的に考えた訳ではないが、環形成のすべてはパラジウムによってなされている。このことはいかに最近の有機合成化学においてパラジウムが重要な役割を果たしているかを示すものであろう。

**3-2. Pd 錯体を用いたカルバセファムの合成**  
以前、著者はパラジウム触媒を用いる CO 挿入反応によって  $\beta$ -ラクタムの合成に成功したとき、<sup>1)</sup> 何とかしてカルバペナム骨格をわれわれの手で作りたいと考えていた。1999 年頃三共株式会社から研究生として古沢裕二氏がわれわれのグループに入ってきた。そこで徹底的にカルバペナムの合成にこだわって見ようということにした。これまでの有機金属錯体を用いたカルバペナムの合成はそれほど多くはない。その理由としては 1980 年の Merk 社の Christensen らの研究<sup>48)</sup> がその後の研究を断念させるくらいすばらしいものであったためであろう (Eq. (2))。



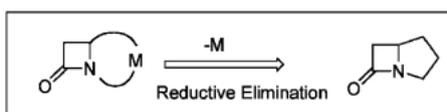
筆者の考えは、融合した4-5員環を直接形成させることは難しいが、融合した4-6員環のメタラサイクルは比較的生成し易いはずで、それさえできれば還元的脱離によって、目的とするカルバペナムを与えるのではないかと考えるものである (Scheme 24).

まずわれわれの研究室で開発した反応のうちメタラサイクルを中間体とする反応を振り返って考えると、ルテニウムを用いた CH-activation による環化反応が思いついた.<sup>49)</sup> **3.18** を  $\text{RuH}_2\text{CO}(\text{PPh}_3)_3$  とともにトルエン中加熱するとカルバペナム **3.19** が比較的よい収率で得られた (Eq. (3)).<sup>50)</sup> われわれは

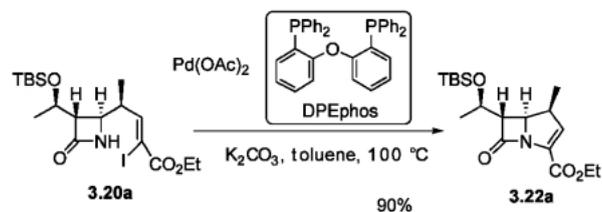
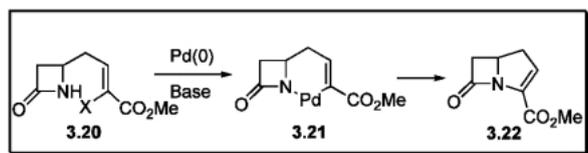


自らの手でカルバペナム骨格の構築に成功したことになる。しかも本結果はわれわれのプランである4-6員環のメタラサイクルさえ作ればこの骨格を構築できるということを示したものである。

その後パラジウムが金属として最も利用し易いはずと考え、いかにしてメタラサイクルを形成させるかということを考えた (Scheme 25). そこで **3.20** の vinyl halide の Pd(0) への酸化的付加を利用するならば塩基存在下では、メタラサイクル **3.21** を



Scheme 24. Our Plan for Synthesis of Carbapenam



Scheme 25. Synthesis of Carbapenam Using Palladium Catalyst

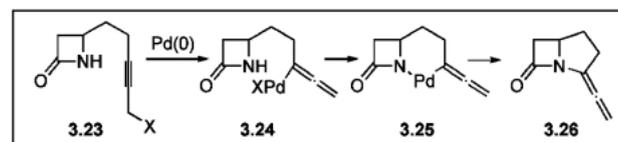
形成するのではないかと考えた。種々検討を加え、**3.20a** を Pd(0) を用い、配位子に DPEphos を用いると 90% という高い収率でカルバペナム **3.22a** を得ることができた。<sup>51,52)</sup>

このようにカルバペナムを合成するためには、いかにしてメタラサイクルを作るかと言うことが重要なポイントとなる。そこで次の方法としてわれわれはプロパルギルエステル **3.23** の Pd(0) への酸化的付加を利用することにした (Scheme 26).<sup>53)</sup> この場合アレニルパラジウム錯体 **3.24** を形成するはずであり、これは塩基存在下ではメタラサイクル **3.25** を作るであろう。

種々検討した結果ベンゾエート **3.23a** を用いたとき、予想通りカルバペナム **3.26a** が得られた (Table 2, Run 1). 本反応の配位子の効果を調べた結果、筆者は非常に奇妙なことに気が付いた。単座配位子を用いたとき、カルバペナム **3.26a** のみが得られるが、(Runs 1-3), 二座配位子のときはカルバセフェム **3.27a** だけが得られている (Runs 4-7). なぜこの反応でカルバセフェムが得られたのであろうか。

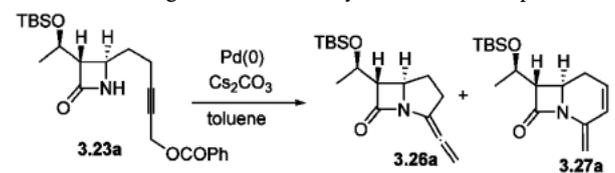
それならば炭素鎖を1つ短くして二座配位子を使えばカルバペナム **3.29** ができるはずである。そこで **3.23** の側鎖より1炭素短い基質 **3.28a** を合成し、Pd(0) と二座配位子を用いて反応させたところカルバペナム **3.29a**, **3.30a** が得られた。1-メチルカルバペナム **3.29b**, **3.30b** もこの方法で合成することができた (Scheme 27).<sup>54,55)</sup> 本反応の機構は省略するが、この研究を通してわれわれはアレニルパラジウム錯体の化学<sup>56)</sup>の勉強を改めてさせられた。

**3-3. 新しいヘテロ環合成への展開** 今得た結果はカルバペナムの合成のときだけではなく、もっと一般的なヘテロ環の合成法になるはずであろう。すなわちプロパルギルエステル **3.31** を Pd(0) と単座配位子を用いるか、あるいは二座配位子を用いるかで生成物の環の大きさを変えられるはずである。

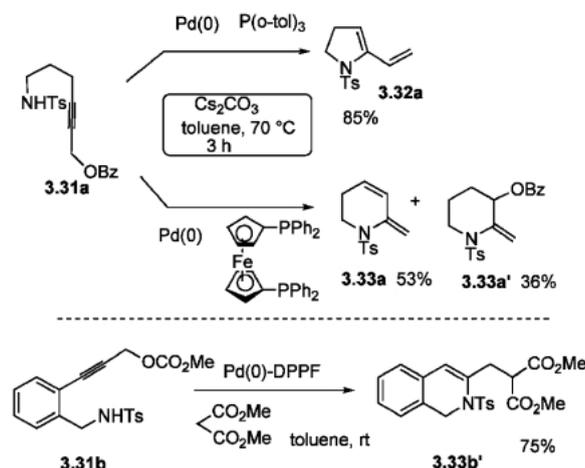
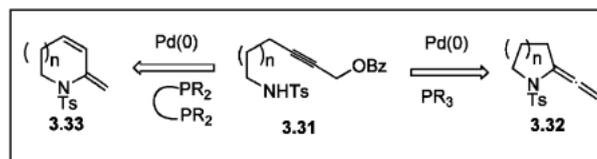
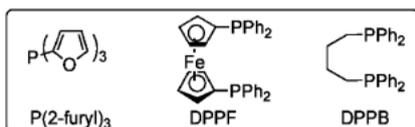


Scheme 26. Plan for Synthesis of Carbapenam from Propargyl Ester

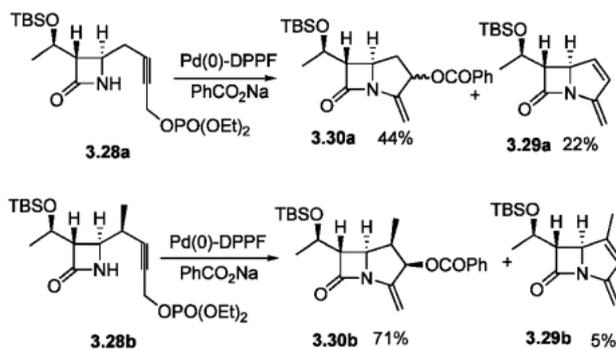
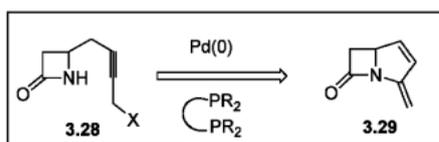
Table 2. Ligand Effects for Synthesis of Carbapenam



Run	Ligand	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)	
				3.26a	3.27a
1	P(o-tol) <sub>3</sub>	55	9	57	—
2	P(2-furyl) <sub>3</sub>	70	8	19	—
3	PCy <sub>3</sub>	70	8	39	—
4	DPPF	70	5	—	65
5	(+)-BINAP	70	10	—	8
6	(-)-BINAP	70	8	—	24
7	DPPB	70	5	—	26



Scheme 28. Ligand-Cotrolled Synthesis of Heterocycles



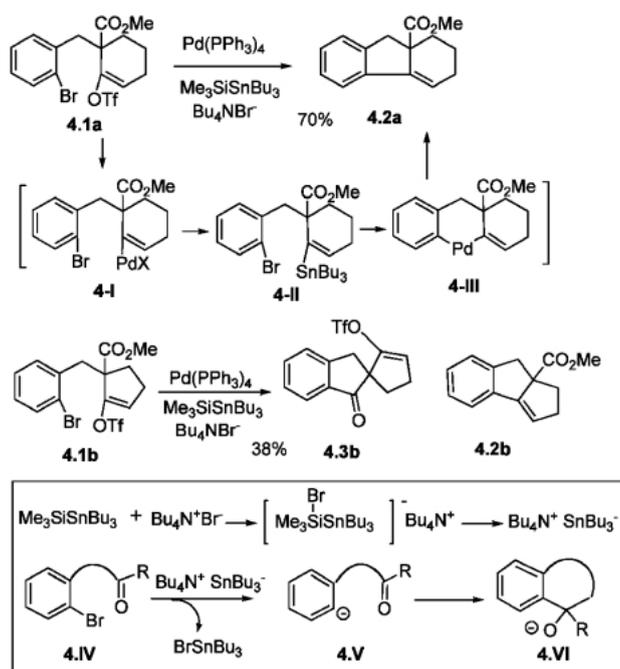
Scheme 27. Synthesis of Carbapenam

直ちに原料 **3.31a** を合成し, Pd(0) を用いて反応をかけたところ単座配位子のときは予想通り 5 員環 **3.32a** が, 二座配位子を用いると見事に 6 員環化合物, **3.33a**, **3.33a'** が得られ, 配位子の種類で環の大きさが変えられることが分かった.<sup>57)</sup> さらに **3.31b** に外から加えた求核剤もうまく取り入れ, 官能基化されたイソキノリン **3.33b'** を一段階で得ることもできた (Scheme 28).<sup>58)</sup>

#### 4. Me<sub>3</sub>SiSnBu<sub>3</sub> の有機合成への利用について

右田,<sup>59)</sup> Stille ら<sup>60)</sup> は R<sub>3</sub>SnX を用いてパラジウム

とのトランスメタル化を報告している. この方法は有機金属錯体化学をさらに大きく展開させることになりそうな予感がしたので, われわれも何とかしてこの方法を使えるようにしたいと考えていた. 1985 年頃文献を眺めているとき, Me<sub>3</sub>SiSnBu<sub>3</sub><sup>61)</sup> という化合物が目に入り, これをトランスメタル化に使ったらどうなるかと考え, この研究に着手した (Scheme 29). **4.1a** を Pd(0) と Me<sub>3</sub>SiSnBu<sub>3</sub> を用いてトランスメタル化によって **4.2a** を得ようとしたところ 70% の収率で目的とする化合物が得られた. 恐らく中間体として **4-I** が形成し, これが Me<sub>3</sub>SiSnBu<sub>3</sub> とのトランスメタル化によってピニルスズ **4-II** を与え, さらに ArPdX を形成して再びトランスメタル化によってパラダサイクル **4.III** を形成し, 還元的脱離によって **4.2a** となったものと思われる. そこで **4.1b** も同様に処理したところ **4.2b** は得られず **4.3b** が得られた. 当初何が起きたのか全く分からなかったが, いろいろ考えた結果, この反応はブromアニオンが Me<sub>3</sub>SiSnBu<sub>3</sub> のシリル基を攻撃することによりスズアニオンが生成し, このスズアニオンによってハロゲン—メタル交換が起きてアリールブロミド **4.IV** からアリールアニオン **4.V** が生成し, エステルと反応し **4.VI** を与えたと考えると一応説明付けられる. しかしなぜブromアニオンがシリル基を攻撃できるのかについては納得しに

Scheme 29. Generation of Stannyl Anion from  $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ 

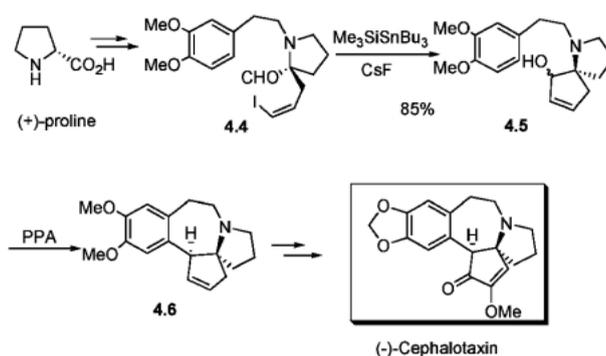
くく、ずいぶん悩まされた。本反応はパラジウムがなくとも進行することが分かった。恐らく溶媒の DMF がシリル基に配位することによってこの反応は進行するものと思われる。いくつかの他のカルボニル化合物で実験を行い (Table 3), そのデータを加えて論文を投稿したがなかなか受理してもらえず、やっと *Tetrahedron Lett.*<sup>62–65</sup> に掲載して頂いた。その後  $\text{Bu}_4\text{NBr}$  のかわりに  $\text{R}_4\text{NCl}$  でも反応することが分かり、 $\text{CsF}$  がもっとよいことも分かった。<sup>63</sup>

この反応がスピロ環の合成に極めて有効なことが分かり、<sup>64</sup> これを鍵工程とする *Cephalotaxin* の合成に挑戦した。(+)–Proline を **4.4** に導き、 $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ – $\text{CsF}$  と反応させると **4.5** が高い収率で得られた。**4.5** を **4.6** に導き数工程を経て (–)–*Cephalotaxin* の合成に成功した (Scheme 30).<sup>66</sup>

プロパルギルエステルにこのスズアニオンを反応させると、理由はよく分からないがスズアニオンは 2 個入ってしまい、**4.7** が得られる。基質とスズアニオンを 1 : 1 で用いても、49% の収率で **4.7** が得られる。そこで **4.7** を利用して 3 炭素増反反応を開発することができた。<sup>67</sup> またこの **4.7** にアルデヒドを反応させた化合物 **4.8** のアルコールの 1,3-脱離によって高度に位置及び立体化学の制御された 3 員

Table 3. Cyclization Using Pd(0) and  $\text{Me}_3\text{SiSnBu}_3$ 

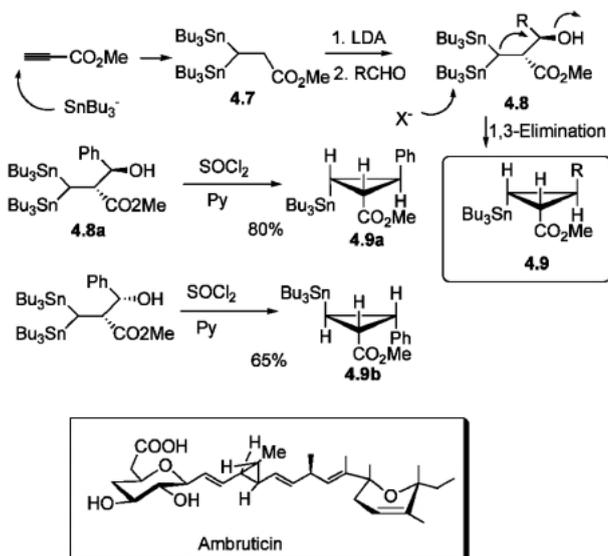
Substrate	Product	Yield
		86%
		90%
		n=1 59%
		n=2 74%

Scheme 30. Total Synthesis of *Cephalotaxin*

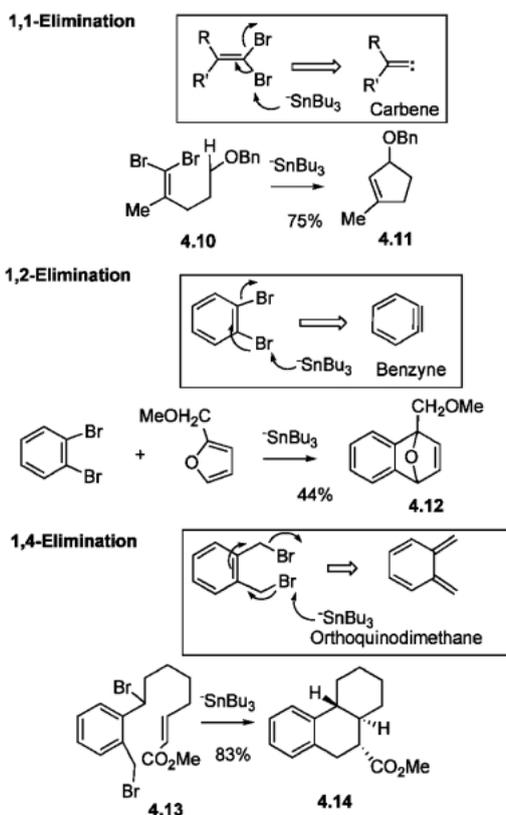
環の形成反応を見出した。<sup>68,69</sup> この反応を利用して *Ambruticin* の三員環部分の合成にも成功している (Scheme 31).<sup>70</sup>

このように容易にスズアニオンが生成することから、脱離反応をうまく使えば不安定中間体を形成させられるのではないかと考えた。例えば 1,1-脱離を利用するならば carbene が、1,2-脱離を利用するならば benzyne が、また 1,4-脱離を利用するならば orthoquinodimethane が生成することになる。いずれの場合も反応は非常にうまく進行し、1,1-ジブromoオレフィン **4.10** からは carbene を経由して **4.11** が、1,2-dibromobenzene は benzyne を与えて **4.12** を、また 1,4-ジブロム体 **4.13** は orthoquinodimethane を与えて **4.14** を形成した (Scheme 32).<sup>71,72</sup>

一方 **4.VII** をスズアニオンと反応させると **4.VIII** を与えるが、このとき環が拡大して **4.IX** を与える可能性がある。そこで *cis*-**4.15** をスズアニオンで処理すると、予想通り環拡大が起きて 8 員環の **4.16**

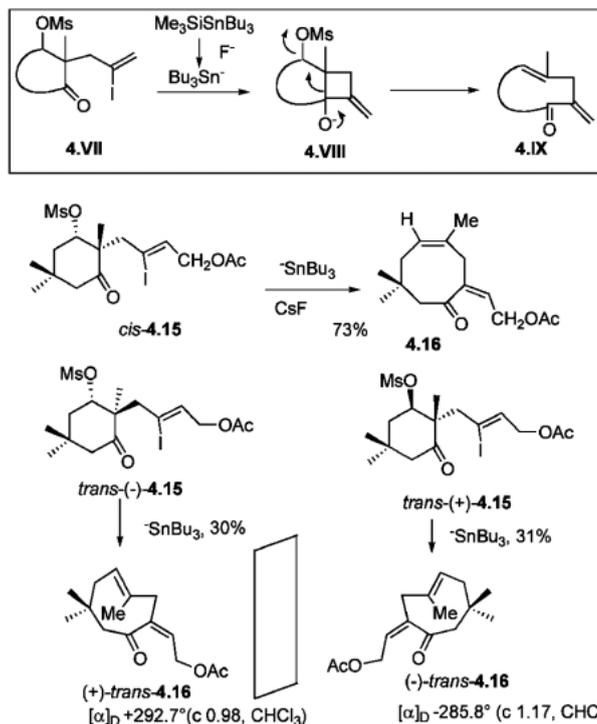


Scheme 31. Highly Stereocontrolled Cyclopropanation Using Bis (tributylstannyl) propanol Derivative



Scheme 32. Generation of Carbene, Benzyne, and Orthoquinodimethane

が得られた。ところが *trans*-**4.15** を反応させると NMR が非常に似通った異性体と思われる化合物が得られた。これはトランスの二重結合を持つ 8 員環 *trans*-**4.16** であった。反応はジアステレオ特異的に

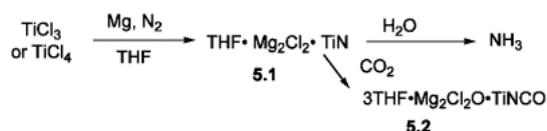


Scheme 33. Synthesis of Eight-Membered Ring Compounds

進行することから 2 つの 8 員環化合物を得られたことになる。そのとき筆者はトランスの 8 員環には光学活性が存在することに気が付いた。そこで光学活性なトランスの 8 員環を作ることにした。(−)−及び (+) の *trans*-**4.15** を合成し、それぞれをスズアニオンと反応させたところ (+)-*trans*-**4.16** 及び (−)-*trans*-**4.16** を得ることができた (Scheme 33).<sup>73)</sup>

## 5. 小分子の活性化による環状化合物の合成—窒素の有機合成への利用

窒素は不活性な気体としてこれまで知られてきた。しかし 1964 年に山本明夫先生のグループによってコバルト—窒素錯体が発見されて以来新しい窒素錯体が続々と文献上知られるに至った。常圧の窒素が室温で金属と錯体を作るという。<sup>74)</sup> 1983 年、それまでの CO 挿入反応によるベンゾジアゼピンの研究に一区切りをつけた現在分子研で活躍中の魚住泰広教授とこの研究に取り組むことにした。どのメタルを使うかということになったが、筆者は当初から窒素をヘテロ環の合成に利用したい、と考えていたので山本先生によって報告された窒素の三重結合の切断された錯体 **5.1** が魅力的に見えた (Scheme 34).<sup>75)</sup>

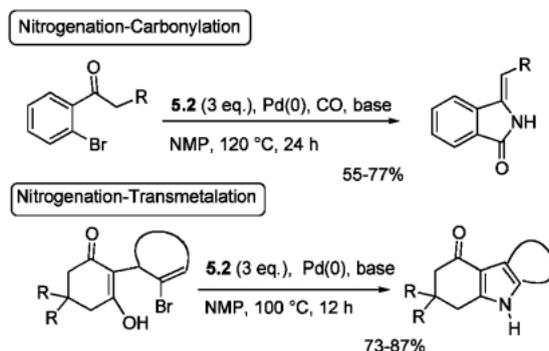
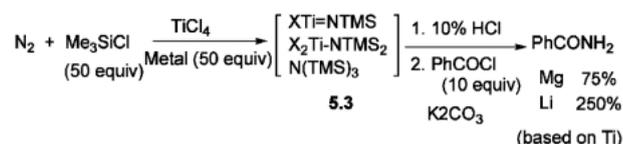


Scheme 34. Nitrogen-Fixation Using Titanium Complex

山本先生の文献に従い Ti-N 錯体 **5.1** を合成し、この錯体に PhCOCl を反応させ加水分解したところ 17% と低収率ながら PhCONH<sub>2</sub> が得られた。しかしこの錯体があまり安定ではなかったため、Sobota らによって報告された Ti-N 錯体 **5.1**<sup>76)</sup> に CO<sub>2</sub> を反応させたより安定な Ti-NCO 錯体 **5.2**<sup>46)</sup> を用いることにした。種々の実験を繰り返し、一酸化炭素挿入反応と組み合わせてイソインドリンを合成する、あるいはトランスメタル化と組み合わせて様々なヘテロ環を合成するなどの結果を得ることができた (Scheme 35).<sup>77-79)</sup>

ちょうどその頃東大の干鯛先生が特定研究「不活性小分子の活性化」を組まれ、一緒にとお誘いを受けた。そこでテーマとしてはこれまでの窒素固定の触媒化を考えることにした。先に述べた方法は様々なヘテロ環を合成できる可能性があり、非常に面白いが Ti-NCO 錯体 **5.2** を単離してから用いなければならない。この錯体の合成に手間のかかること、再現性を得るのが比較的難しいということ、そして何より取り出したこの錯体を用いる限り触媒反応とすることは難しいので、新しい方法を考えることにした。

**5.1. 触媒反応への展開** 山本先生の錯体は TiCl<sub>4</sub> を Mg と窒素気流下 THF 中室温で攪拌し生成させる。触媒的に進行させるために生成した Ti-N 錯体から窒素を放さなければならない。そこで金属で切り離すことにし、大過剰の Mg を用い TMSCl を加えて N(TMS)<sub>3</sub> として捕捉することにした。金属としては Mg のほかに Li, Zn などを用い種々検討を加えた。生成させた錯体を水で壊してから K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下 PhCOCl と反応させ PhCONH<sub>2</sub> に変換して、その収率から捕足した窒素の量を TiX<sub>4</sub> に基づいて算出した。Mg を用いた場合は PhCONH<sub>2</sub> の収率は 75% だったが、Li の場合に 250% となり、この反応が触媒的に進行していることが分かった。<sup>80)</sup> 当時窒素を N(TMS)<sub>3</sub> として捕足することを考えていたが、その後の実験で大過剰の Li が存在

Scheme 35. Synthesis of Heterocycles Using Titanium-Nitrogen Complex **5.2**

Scheme 36. Incorporation of Nitrogen into Organic Compound

しないときは、捕足されたものは Ti-N 錯体の混合物 **5.3** と考えられる (Scheme 36).<sup>81)</sup>

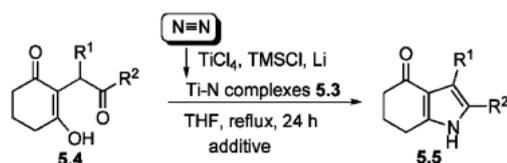
**5.2. 新しい窒素化の方法の開発及びヘテロ環の合成** 触媒反応に用いた窒素の固定化の方法が非常に簡単だったので、この方法を用いて有機化合物に直接窒素を取り込むことを考えた (Scheme 37)。1 気圧の窒素雰囲気下 TiCl<sub>4</sub> (1.25 eq.), Li (12.5 eq.), TMSCl (12.5 eq.) を THF 中室温で一晩攪拌すると黒色のチタン窒素錯体の溶液 **5.3** が得られる。その溶液に有機化合物として **5.4a** (1 eq.) を加え 24 時間還流し加水分解するとインドール誘導体 **5.5a** が用いた基質 **5.4a** に基づいて 71% の収率で得られた。CsF を添加すると **5.5a** は 86% の収率になった。この収率ならば有機合成に十分利用できる。**5.4b**, **5.4c** も同様に処理すると高い収率で目的物 **5.5b**, **5.5c** が得られた。メチレン鎖を 1 つ延ばすとキノリン誘導体 **5.5d** も得られた (Table 4).<sup>82)</sup>

1,4-ジケトン **5.6** に対して **5.3** を反応させるとピロロール誘導体 **5.7** が比較的よい収率で得られ、トリケトン体 **5.8** からピロリチン **5.9a—b** やインドリチン誘導体 **5.9c** が得られた (Scheme 38).<sup>82)</sup>

一方どのようなチタン錯体が窒素を補足できるのかと種々のチタン錯体で試したところ Ti(O-*i*Pr)<sub>4</sub> も同様に窒素を捕足し得ることが分かった。そこで

$\alpha,\beta$ -不飽和エステルとカルボニル基を持つ化合物 **5.9** についてこの方法で窒素の導入を検討したところ、反応は非常にスムーズに進行しインドール誘導体 **5.10a–d** が得られることが分かった (Scheme 39, Table 5).<sup>83)</sup> さらに本反応を用いることによりキノリン誘導体 **5.11a** も合成することができた。

そこで本反応を利用して (±)-Pumiliotoxine C の合成を検討することにした。ケトアルキン **5.9c** を合成し、これを Ti-N 錯体 **5.3** と反応させると高い収率で目的とするキノリン誘導体 **5.11c** が得られた。**5.11c** から短行程で Pumiliotoxine C の合成に成功した (Scheme 40).<sup>84)</sup> この結果は Ti-N 錯体が N-1 unit を導入する試薬として利用できたこ

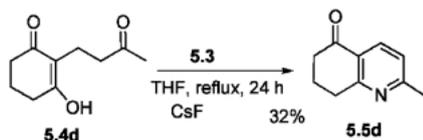


Scheme 37. Synthesis of Indole Derivatives

Table 4. Reaction of Nitrogen-Fixation Complexes with **5.4**

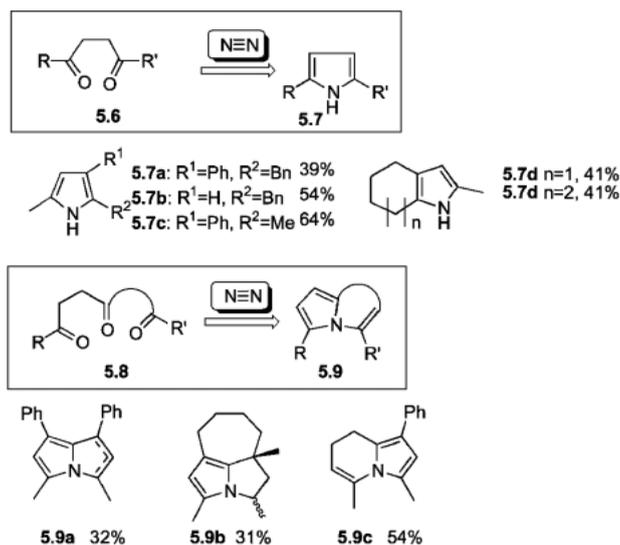
Run	Substrate	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Additive	Product	Yield (%)
1	<b>5.4a</b>	H	Me	none	<b>5.5a</b>	71
2	<b>5.4a</b>	H	Me	CsF	<b>5.5a</b>	86
3	<b>5.4b</b>	Me	Me	CsF	<b>5.5b</b>	86 <sup>a)</sup>
4	<b>5.4c</b>	H	Ph	CsF	<b>5.5c</b>	57

a) 2 eq. of Nitrogen Fixation-Complexes were used.

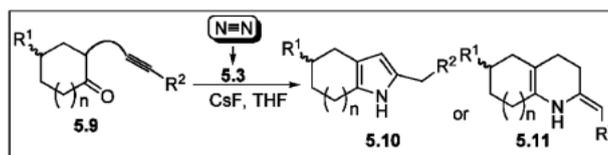


とになり非常に興味を持たれる。

**5-3. 大気中の窒素の固定及びその利用** 次にカルボン酸 **5.16** からラクタム **5.17** の合成を試みた (Scheme 41). カルボン酸を酸クロリド、活性エステルなどに変え種々検討を加えたところリン酸の無水物が最もよい結果を与えたが、エステルあるいはカルボン酸のままでも反応は進行する。本反応は様々なラクタムの合成に利用することができた。<sup>85)</sup>



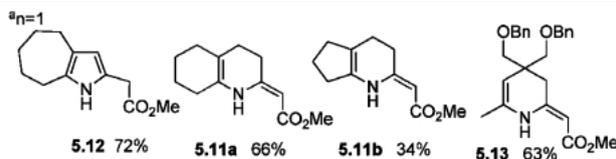
Scheme 38. Synthesis of Heterocycles Using Ti-N Complex

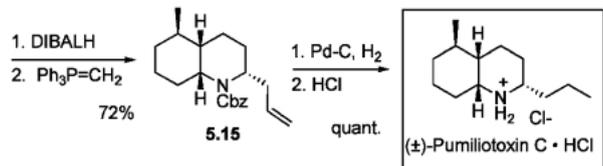
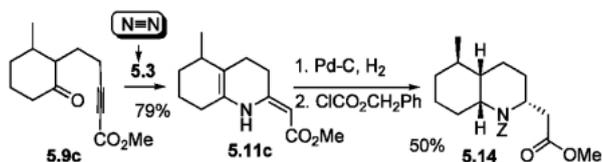


Scheme 39. Synthesis of Indole Derivatives from Keto-Alkyne

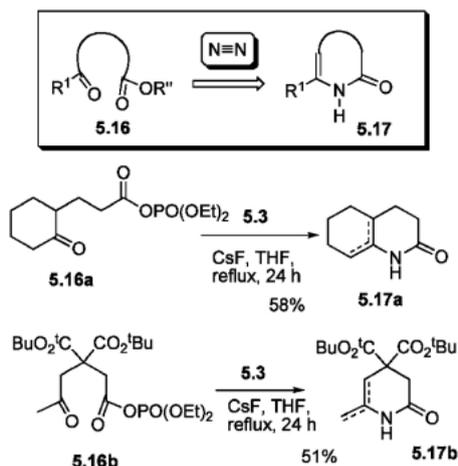
Table 5. Reaction of **5.9** with Ti-N Complex **5.3**<sup>a)</sup>

TiX <sub>4</sub>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Temp.	Time	<b>5.10</b>	Yield (%)
TiCl <sub>4</sub>	H	CO <sub>2</sub> Me	reflux	17 h	<b>5.10a</b>	90
Ti(O-iPr) <sub>4</sub>	H	CO <sub>2</sub> Me	rt	50 min	<b>5.10a</b>	82
Ti(O-iPr) <sub>4</sub>	OAc	CO <sub>2</sub> Me	rt	50 min	<b>5.10b</b>	62
Ti(O-iPr) <sub>4</sub>	H	CN	rt	12 h	<b>5.10c</b>	92
Ti(O-iPr) <sub>4</sub>	H	CONEt <sub>2</sub>	rt	24 h	<b>5.10d</b>	45





Scheme 40. Total Synthesis of Pumiliotoxin C

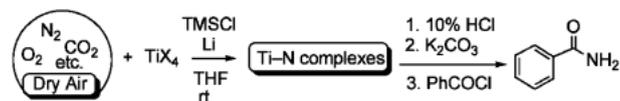


Scheme 41. Synthesis of Lactams

ところで大気中のガスの80%は窒素が占めている。この空気をそのまま窒素源として用いることができないかと考えた。大気中のガスには窒素のほかには酸素、CO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>Oが含まれる。前周期の金属錯体は比較的酸素に安定であるが、H<sub>2</sub>Oには非常に弱い。そこでCaCl<sub>2</sub>管を通した乾燥空気を用いて反応を行って見ることにした。捕捉した窒素はPhCONH<sub>2</sub>に変え算出することにした(Scheme 42)。

驚いたことに空気から合成した窒素錯体は窒素ガスを用いた場合とほとんど同じ結果を与えた(Table 6)。そこでこれまで合成してきたヘテロ環が、乾燥した空気から合成できるかどうかを検討することにした。その結果をTable 7に示した。様々なヘテロ環が窒素ガスを用いた場合とほとんど遜色なく空気から合成できることが分かった。<sup>86)</sup>

そこで空気を窒素源としてLycopodineの合成を試みることにした(Scheme 43)。LycopodineはStorkらによって5.19から極めて巧妙に合成されて



Scheme 42. Atmospheric Nitrogen Fixation

Table 6. Synthesis of Benzamide from Dry Air

Run	TiX <sub>4</sub>	Yield of PhCONH <sub>2</sub>	
		N <sub>2</sub> gas	Dry air
1	TiCl <sub>4</sub>	90%	88%
2	Ti(O-iPr) <sub>4</sub>	91%	80%

いる。<sup>87)</sup> われわれはその鍵化合物であるラクタム5.19をケトカルボン酸5.18から空気を用いて合成することにした。5.18を合成し、これをリン酸無水物に変え、乾燥空気から合成したTi-N錯体と反応させたところ5.19が40%の収率で得られた。窒素ガスを用いたときと同収率であることは興味を持たれる。5.19をStorkの方法で5.20に導いたが、5.20は既にStorkによってLycopodineに導かれているので、ここに(±)-Lycopodineの形式的全合成に成功した。<sup>85)</sup> 本結果は空気を窒素源としてLycopodineの合成ができたことになる。

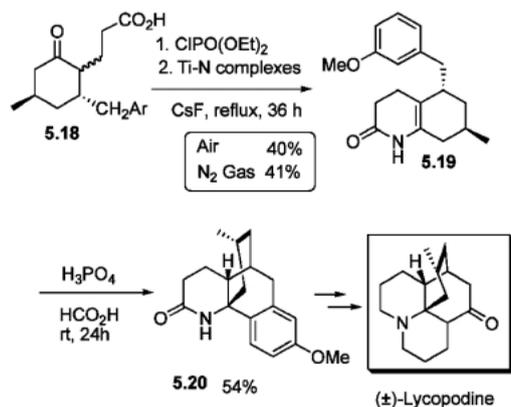
さらに本反応を利用してトリケトン5.8dから空気を窒素源として極めて短行程でMonomoline Iの合成に成功した(Scheme 44)。<sup>87)</sup>

5-4. トランスメタル化を利用したアニリン、アミドの合成 最近Buchwald<sup>88)</sup>やHartwig<sup>89)</sup>らによってパラジウム触媒を用いてアリールハライドから置換アニリンの合成が報告された。そこでチタン-窒素錯体とArPdXとのトランスメタル化による無置換アニリンの合成を考えた(Scheme 45)。Ti-N錯体の溶液にArXとPd(dba)<sub>2</sub>·CHCl<sub>3</sub>-DPPFを加え、加熱するという方法で無置換アニリン5.21が非常によい収率で得ることができた。<sup>90)</sup> Buchwaldらの方法で無置換アニリンをArXから合成しようと考えるとアミンとしてNH<sub>3</sub>を用いなければならない。しかしNH<sub>3</sub>はガスであり取り扱いが容易ではなく、求核性も乏しい。それゆえ本反応は無置換アニリン合成の有用な方法となるであろう。

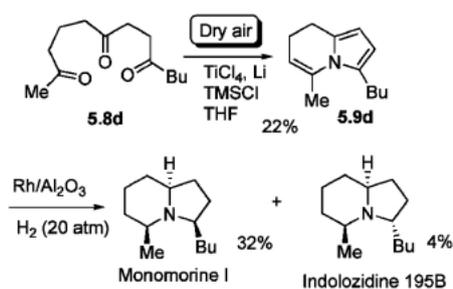
本反応を一酸化炭素雰囲気で行うと一酸化炭素と窒素が導入されたアミド5.22がよい収率で得られた。<sup>91)</sup> 系によってはかなりの量のニトリルが副生

Table 7. Nitrogen Fixation Using Nitrogen Gas and Dry Air

Run	Substrate	Product	TiX <sub>4</sub>	Yield
1			TiCl <sub>4</sub> TiCl <sub>4</sub>	Air 56% N <sub>2</sub> 86%
2			Ti(O-iPr) <sub>4</sub> Ti(O-iPr) <sub>4</sub>	Air 72% N <sub>2</sub> 82%
3			Ti(O-iPr) <sub>4</sub> Ti(O-iPr) <sub>4</sub>	Air 54% N <sub>2</sub> 66%
4			Ti(O-iPr) <sub>4</sub> Ti(O-iPr) <sub>4</sub>	Air 58% N <sub>2</sub> 60%



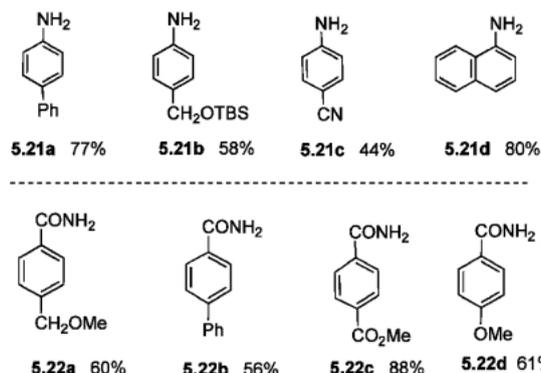
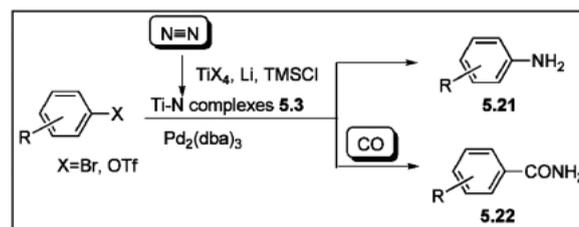
Scheme 43. Formal Total Synthesis of Lycopodine from Dry Air



Scheme 44. Total Synthesis of Monomoline I

する。この結果はトランスメタル化を用いることにより今後様々な反応に Ti-N 錯体を利用できる糸口になるものと思われる。

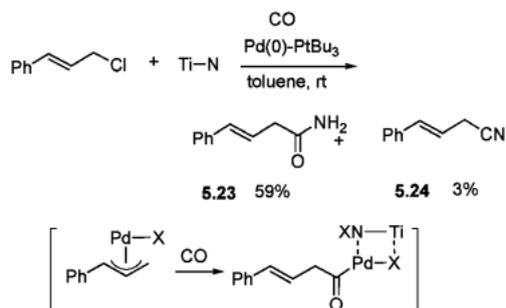
同じ方法によって Allyl chloride から Allylamide **5.23** も合成することができた (Scheme 46)。この



Scheme 45. Synthesis of Non-Substituted Anilines and Amides

場合もニトリル **5.24** が少し副生する。<sup>92)</sup>

われわれが分子状窒素を有機合成に利用したいと考えて研究を始めてから既に 15 年あまりを経ている。当初、Ti-NCO 錯体を利用することによって間接的ではあるが分子状窒素を有機合成に利用することができた。その後 Ti に関して触媒的にこの反応を進めることができないものかと考えて TMSCl を利用することによって可能となった。その結果は同時に窒素の有機化合物への導入をより簡便にし、種



Scheme 46. Synthesis of Allylamide

々の含窒素ヘテロ環の合成に利用することができた。<sup>93)</sup> また大気中の窒素を窒素源としたヘテロ環の合成も可能となった。現在 TiN 錯体と Pd 触媒とのトランスメタル化を利用して ArX からアニリンの、また一酸化炭素気流下でベンツアミドの合成にも成功している。<sup>94)</sup> 本反応が N1 unit 導入の試薬となる、あるいは大気中の窒素を窒素源とする有機合成が合成手段の 1 つになることを期待している。

筆者は有機金属錯体を有機合成にどのように用いることができるかを考えてこれまで研究を続けてきた。それゆえ、開発できた反応に対しては、それをどのように利用して行くかを考え、生物活性化合物の合成に利用することによって、これまでと全く異なる方法で合成が可能であることを示してきた。新しい反応を開発する過程では、思いもよらない結果を得ることもしばしばであったが、紙数の関係上そのすべてを述べることはできなかった。

始めに述べたようにこの 20 年間で明らかに有機合成化学は大きな飛躍を遂げた。その中で有機金属錯体化学の果たした役割の大きさは言うまでもない。1970 年半ばからこの分野で研究を始めた筆者にとって、その最も面白い時期に巡り会うことができたというのは幸運というよりほかない。今では周期表上のほとんどすべての金属が、研究対象となっている。そして日々新しい反応が様々な雑誌上に示される。このような時代に、今後どのように研究が進展して行くのか、大変な時代と思うが、さらに一層有機合成化学が発展していくであろう事を確信している。

**謝辞** 本研究を行うにあたって多くの方々のご指導に心から感謝申し上げます。特に筆者の恩師である北海道大学名誉教授故伴 義雄先生、大石 武

先生、現在東京大学教授柴崎正勝先生に心から御礼申し上げます。また有機金属錯体化学に初めて足を踏み入れたときから沢山の方々に教えて頂きました。辻 二郎先生、山本明夫先生、筆者の留学先の California Institute of Technology の Grubbs 教授を初め多くの諸先生に本当にお世話になりました。心から御礼申し上げます。これまで研究室の立ち上げのときから今日に至るまでの 10 年あまり、苦勞をともにしてきた佐藤美洋博士（現北海道大学教授）の協力なしにはこの化学は展開できなかったものと思います。またともに研究を行ってきた西田まゆみ博士、瀧本真徳博士、吉崎浩樹博士に心から感謝します。言うまでもないことですが、これらの研究はともに苦しみ、ともに喜んだ生体分子構造学講座及び精密合成化学分野の学生の方々の日々の努力の結晶であり、心からの感謝の意をあらわしたいと思います。

## REFERENCES

- 1) Mori M., *Yakugaku Zasshi*, **101**, 383–396 (1981).
- 2) Mori M., *Yakugaku Zasshi*, **110**, 463–476 (1990).
- 3) Negishi E.-i., Holmes S. J., Tour J. M., Miller J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 2568–2569 (1985).
- 4) Nugent W. A., Calabrese J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6422–6424 (1984).
- 5) Negishi E.-i., Cederbaum F. E., Takahashi T., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2829–2832 (1986).
- 6) Mori M., Uesaka N., Shibasaki M., *J. Org. Chem.*, **57**, 3519–3520 (1992).
- 7) Mori M., Saitoh F., Uesaka N., Okamura K., Date T., *J. Org. Chem.*, **59**, 4993–4998 (1994).
- 8) Uesaka N., Saito, F., Mori M., Shibasaki M., Okamura K., Date T., *J. Org. Chem.*, **59**, 5633–5642 (1994).
- 9) Mori M., Kuroda S., Zhang C.-H., Sato Y., *J. Org. Chem.*, **62**, 3263–3270 (1997).
- 10) Hoveyda A. H., Xu Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 5079–5080 (1991).
- 11) Yamaura Y., Hyakutake M., Mori M., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7615–7616 (1997).
- 12) Mori M., Watanuki S., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1082–1084 (1992).

- 13) Mori M., Watanuki S., *Organometallics*, **14**, 5054–5061 (1995).
- 14) Watanuki S., Ochiuji N., Mori M., *Organometallics*, **13**, 4129–4130 (1994).
- 15) Watanuki S., Ochiuji N., Mori M., *Organometallics*, **14**, 5062–5067 (1995).
- 16) Fu G. C., Grubbs R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7324–7325 (1992).
- 17) Schwab P., France M. B., Ziller J. W., Grubbs R. H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2039–2041 (1995).
- 18) Kinoshita A., Mori M., *Synlett*, 1020–1022 (1994).
- 19) Kinoshita A., Sakakibara N., Mori M., *Tetrahedron*, **55**, 8155–8167 (1999).
- 20) Mori M., Sakakibara N., Kinoshita A., *J. Org. Chem.*, **63**, 6082–6083 (1998).
- 21) Kinoshita A., Mori M., *J. Org. Chem.*, **61**, 8356–8357 (1996).
- 22) Kinoshita A., Sakakibara N., Mori M., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12388–12389 (1997).
- 23) Kinoshita A., Sakakibara N., Mori M., *Tetrahedron*, **55**, 8155–8167 (1999).
- 24) Weskamp T., Schattenmann W. C., Spiegler M., Herrmann W. A., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 2490–2493 (1998).
- 25) Huang J., Stevens E. D., Nolan S. P., Peterson J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 2674–2678 (1999).
- 26) Scholl M., Ding S., Lee C. W., Grubbs R. B., *Org. Lett.*, **6**, 953–956 (1999).
- 27) Tonogaki K., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 2235–2238 (2002).
- 28) Mori M., Tonogaki K., Kinoshita A., *Org. Synth.*, (2004) (in press).
- 29) Mori M., Tonogaki K., Nishiguchi N., *J. Org. Chem.*, **67**, 224–226 (2002).
- 30) Mori M., Tomita T., Kita Y., Kitamura T., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4397–4400 (2004).
- 31) Kitamura T., Sato Y., Mori M., *Chem. Commun.*, 1258–1259 (2001).
- 32) Kitamura T., Sato Y., Mori M., *Adv. Synth. Cat.*, **344**, 678–693 (2002).
- 33) Kitamura T., Mori M., *Org. Lett.*, **3**, 1161–1163 (2001).
- 34) Mori M., Kuzuba Y., Kitamura T., Sato Y., *Org. Lett.*, **4**, 3855–3858 (2002).
- 35) Kitamura T., Kuzuba Y., Sato Y., Wakamatsu H., Fujita R., Mori M., *Tetrahedron*, **60**, 7375–7389 (2004).
- 36) Mori M., Wakamatsu H., Tonogaki K., Fujita, R., Kitamura T., Sato Y., *J. Org. Chem.*, **69** (2004) in press.
- 37) Kitamura T., Sato Y., Mori M., *Tetrahedron*, **60**, 9649–9657 (2004).
- 38) Mori M., Nishimata T., Nagasawa Y., Sato Y., *Adv. Synth. Cat.*, **343**, 34–36 (2001).
- 39) Nishimata T., Mori M., *J. Org. Chem.*, **63**, 7586–7587 (1998).
- 40) Nishimata T., Sato Y., Mori M., *J. Org. Chem.*, **69**, 1837–1843 (2004).
- 41) Mori M., Nakanishi M., Kajishima D., Sato Y., *Org. Lett.*, **3**, 1913–1916 (2001).
- 42) Woodward R. B., Cave M. P., Ollis W. D., Hunger A., Daeniker H. U., Schenker K. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4749–4751 (1954).
- 43) Bonjoch J., Solé D., *Chem. Rev.*, **100**, 3455–3482 (2000).
- 44) Rawal V. H., Iwasa S., *J. Org. Chem.*, **59**, 2685–2686 (1994).
- 45) Eichberg M. J., Dorta R. L., Lamottke K., Vollhardt K. P. C., *Org. Lett.*, **2**, 2479–2481 (2000).
- 46) Nakanishi M., Mori M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **41**, 1934–1936 (2002).
- 47) Mori M., Nakanishi M., Kajishima D., Sato Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 9801–9807 (2003).
- 48) Salzmann T. N., Ratcliffe R. W., Christensen B. G., Bouffard F. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6161–6163 (1980).
- 49) Nishida M., Adachi N., Onozuka K., Matsumura H., Mori M., *J. Org. Chem.*, **63**, 9158–9159 (1998).
- 50) Mori M., Kozawa Y., Nishida M., Kanamaru M., Onozuka K., Takimoto M., *Org. Lett.*, **2**, 3245–3247 (2000).
- 51) Kozawa Y., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 111–114 (2002).
- 52) Kozawa Y., Mori M., *J. Org. Chem.*, **68**, 3064–3067 (2003).
- 53) Tsuji J., Mandai T., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2589–2612 (1995).
- 54) Kozawa Y., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4869–4872 (2001).
- 55) Kozawa Y., Mori M., *J. Org. Chem.*, **68**, 8068–8074 (2003).
- 56) Tsutsumi K., Ogoshi S., Nishiguchi S.,

- Kurosawa H., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 1938–1939 (1998).
- 57) Kozawa Y., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 1499–1502 (2002).
- 58) Tsubakiyama M., Sato Y., Mori M., *Heterocycles*, (2004) (in press).
- 59) Kosugi M., Shimizu Y., Migita T., *Chem. Lett.*, 1423–1424 (1977).
- 60) Milstein D., Stille J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **100**, 3636–3638 (1978).
- 61) Mitchell T. N., Killing H., Dicke R., Wickenkamp R., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 354–355 (1985).
- 62) Mori M., Kaneta N., Isono N., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 6139–6142 (1991).
- 63) Mori M., Kaneta N., Shibasaki M., *J. Org. Chem.*, **56**, 3486–3493 (1991).
- 64) Mori M., Isono N., Kaneta N., Shibasaki M., *J. Org. Chem.*, **58**, 2972–2976 (1993).
- 65) Mori M., Hashimoto A., Shibasaki M., *J. Org. Chem.*, **58**, 6503–6504 (1993).
- 66) Isono N., Mori M., *J. Org. Chem.*, **60**, 115–119 (1995).
- 67) Isono N., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 9345–9348 (1995).
- 68) Isono N., Mori M., *J. Org. Chem.*, **61**, 7867–7872 (1996).
- 69) Isono N., Mori M., *J. Org. Chem.*, **63**, 1773–1779 (1998).
- 70) Wakamatsu H., Isono N., Mori M., *J. Org. Chem.*, **62**, 8917–8922 (1997).
- 71) Sato H., Isono N., Okamura K., Date T., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2035–2038 (1994).
- 72) Sato H., Isono N., Miyoshi I., Mori M., *Tetrahedron.*, **52**, 8143–8158 (1996).
- 73) Imai E. A., Sato Y., Nishida M., Mori M., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1217–1225 (1999).
- 74) Hidai M., Mizobe Y., *Chem. Rev.*, **95**, 1115–1133 (1995).
- 75) Yamamoto A., Ookawa M., Ikeda S., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 841–842 (1969).
- 76) Sobota P., J-Trzebiantowska B., Janas Z., *J. Organomet. Chem.*, **118**, 253–258 (1976).
- 77) Mori M., Uozumi Y., Shibasaki M., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 6187–6190 (1987).
- 78) Uozumi Y., Kawasaki N., Mori E., Mori M., Shibasaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 3725–3726 (1989).
- 79) Uozumi Y., Mori M., Shibasaki M., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 81–83 (1991).
- 80) Kawaguchi M., Hamaoka S., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6907–6910 (1993).
- 81) Akashi M., Mori M., *Heterocycles.*, **59**, 661–668 (2003).
- 82) Hori M., Mori M., *J. Org. Chem.*, **60**, 1480–1481 (1995).
- 83) Akashi M., Nishida M., Mori M., *Chem. Lett.*, 465–466 (1999).
- 84) Akashi M., Sato Y., Mori M., *J. Org. Chem.*, **66**, 7873–7874 (2001).
- 85) Mori M., Hori K., Akashi M., Hori M., Sato Y., Nishida M., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 636–637 (1998).
- 86) Stork G., Kretschmer R. A., Schlessinger R. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1647–1648 (1968).
- 87) Mori M., Hori M., Sato Y., *J. Org. Chem.*, **63**, 4832–4833 (1998).
- 88) Gurama A. S., Rennels R. A., Buchwald S. L., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1348–1350 (1995).
- 89) Louie J., Hartwig J. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 11598–11599 (1995).
- 90) Hori K., Mori M., *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 7651–7652 (1998).
- 91) Ueda K., Sato Y., Mori M., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 10722–10723 (2000).
- 92) Ueda K., Mori M., *Tetrahedron Lett.*, **45**, 2907–2910 (2004).
- 93) Mori M., Akashi M., Hori K., Hori M., Nishida M., Sato Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **77**, 1655–1670 (2004).
- 94) Mori M., *J. Organomet. Chem.*, (2004) (in press).