



Title	オキサニッケラサイクル中間体を経由する炭素-炭素結合形成反応の開発研究：環状ケトンとアルキンの分子内環化反応およびアレナミドへの二酸化炭素固定反応 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	杉村, 康行
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第11417号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/55769">http://hdl.handle.net/2115/55769</a>
Rights(URL)	<a href="http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/">http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Yasuyuki_Sugimura_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (薬科学)

氏名 杉村 康行

審査担当者	主査	准教授	齋藤	望
	副査	教授	佐藤	美洋
	副査	教授	周東	智
	副査	准教授	阿部	洋

### 学位論文題名

オキサニッケラサイクル中間体を經由する炭素-炭素結合形成反応の開発研究  
-環状ケトンとアルキンの分子内環化反応およびアレナミドへの二酸化炭素固定反応-

博士學位論文審査等の結果について (報告)

遷移金属錯体を用いた反応の大きな特徴の1つとして、多重結合間で容易に炭素-炭素結合を形成させることが挙げられる。中でも多重結合が遷移金属錯体へ酸化的環化付加し生成する、金属を含む環状の中間体「メタラサイクル」を經由する反応は、その中間体からの反応が多様に展開しうることから、盛んに研究されてきた。一方、カルボニル基もヘテロ元素を含む多重結合であり、遷移金属錯体を用いた反応への利用が期待できる。今回筆者は0価ニッケル錯体を用い、炭素-炭素多重結合と炭素-酸素二重結合から形成されるオキサニッケラサイクル中間体を經由した2つの新たな炭素-炭素結合形成反応の開発をに取り組み、以下に記載したような成果を挙げた。

### 第1章：0価ニッケル触媒を用いた環状ケトンとアルキンの分子内環化反応

当研究室ではこれまで、シラン存在下0価ニッケル触媒による1,3-ジエンとアルデヒドの立体選択的環化反応の開発および分子間多成分連結反応への展開に成功し報告してきた。また、ニッケル触媒を用いたアルキンとアルデヒドとのカップリング反応も報告されている。一方、アルキンとケトンとの反応の報告例は1,3-エニンを用いた分子間カップリング又はシクロブタノンを用いた環拡大反応等、反応性の高い基質を用いた反応に限られており、単純アルキンと単純ケトンのカップリング反応の例はほとんどない。以上の背景より、筆者は分子内にアルキン側鎖をもつ環状ケトンをシラン存在下で0価ニッケル錯体と反応させたならば、オキサニッケラサイクル中間体とシランとのシグマ結合メタセシスを經由して、橋頭位に四置換炭素をもつ多環式化合物が合成できるのではないかと考え研究に着手した。

触媒量の $\text{Ni}(\text{cod})_2$ とリン配位子を用い、トリエチルシラン存在下、アルキンと環状ケトンとの分子内環化反応の検討を行ったところ。電子供与能の高い配位子が良好な結果を与える傾向が見られた。そこで、より電子供与能の高い配位子として知られる含窒素ヘテロ環カルベンを用い検討を行ったところ、目的とする環化体が定量的に得られることが明らかとなった。次に、基質の置換基効果の検討を行った。末端アルキンや、アルキン上にフェニル基やシロキシメチル基を持つ基質を用いると反応は速やかに進行し、目的の環化体が高収率で得られた。一方、エステル基やシリル基を有する基質において反応は遅く、目的の環化体は低収率でしか得られなかった。さ

らにケトンの $\alpha$ 位にメチル基を有する基質を用いたところ、連続する2つの不斉四置換炭素を有する環化体が定量的に得られることがわかった。引き続き、様々な骨格を有する環化体を合成すべく検討した。まずアルキン側鎖の長さやケトンの環サイズの異なる基質を用いたところ、対応するヒドリندان誘導体やヒドリندان誘導体が定量的に得られることがわかった。また、芳香族ケトンも本反応に適用可能であり、 $\alpha$ テトラロン誘導体を基質として用いた場合にも目的とする三環式化合物が良好な収率で得られた。さらに環状アセタール構造を持つ基質や、側鎖に酸素や窒素をもつ基質に置いても本反応は進行し、対応するヘテロ環化合物が高収率で得られた。また、ケトンの $\beta$ 位にアルキン側鎖を持つ基質を用いても反応は問題なく進行し、ビシクロ[3.3.1]ノナン骨格を持つ環化体が99%の収率で生成した。以上のように筆者は環状ケトンとアルキンの分子内環化反応による多環式骨格構築法の開発に成功した。

## 第2章：0価ニッケル錯体を用いたアレナミドへの二酸化炭素固定反応

二酸化炭素は大量に入手可能かつ毒性の低い炭素源であり、その利用法は近年盛んに研究されている。アルキン、アレンなどの多重結合と二酸化炭素は0価ニッケル錯体存在下、酸化的環化付加反応を起こし、ニッケララクトンを形成することが知られている。一方、アレンに窒素原子が直結したアレナミドはその窒素上の非共有電子対が非局在化するため、極性を持ったアレンとして、近年注目されている合成ユニットである。筆者はアレナミドへの二酸化炭素の固定化について検討を行うこととした。すなわち、二酸化炭素雰囲気下0価ニッケル錯体とアレナミドとの反応が進行するのならば、負の部分電荷を持つアレナミドのsp炭素が二酸化炭素のsp炭素原子と炭素-炭素結合を形成するように酸化的環化付加が位置選択的に進行し、ニッケララクトンが形成されると予想される。続いて酸性条件下ニッケララクトンを切断することで $\beta$ アミノ酸が合成できると考え研究に着手した。

トシルアミドを有する末端アレナミドを基質とし反応条件の検討を行った結果、1当量のNi(cod)<sub>2</sub>及び4当量のDBUを用いて二酸化炭素と反応させると、目的とする $\beta$ アミノ酸誘導体が良好な収率で得られた。続いて種々のアレナミドを用いて本二酸化炭素固定反応の基質適用範囲の検討を行った。その結果末端アレナミドを用いた場合と、1,3-二置換アレナミドを用いた場合では得られる $\beta$ アミノ酸誘導体の二重結合の位置が異なることがわかった。反応機構に関する知見を得るべく、重水素取り込み実験を行った結果、本反応は基質の構造によりニッケル錯体の反応位置が異なることが明らかとなった。また本反応は三置換アレナミドを基質として用いた場合にも進行し、対応する四置換オレフィンも合成可能であった。

以上のように、著者はアレナミドへの二酸化炭素の位置選択的固定化反応の開発に成功するとともに、反応の位置選択性がアレン上の置換基に大きく影響されることを明らかにした。

以上のように著者は、炭素-炭素多重結合と炭素-酸素二重結合がニッケルへ酸化的化か付加して生成した「オキサメタラサイクル」を経由する2つの新しい炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。いずれの研究成果も既に国際的学術誌に掲載済みまた受理済みであり、その内容も高く評価されている。よって著者は、北海道大学博士(薬科学)の学位を授与される資格あるものと認める。