HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第11417号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55769
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yasuyuki_Sugimura_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏 名　　杉村　康行

学 位 論 文 題 名

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-

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」を経由する反応は、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。当研究室ではこれまでアルデヒドや二酸化炭素を基質として利用した、新規炭素-炭素結合形成反応の開発を行ってきた。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経由した 2 つの新たな炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。

第一章： 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 σ 結合メタセシスを経由して、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 $Ni(cod)_2$ 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 α 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、対応するヒドリンダン誘導体やヒドリンダン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、α 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 β 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。

第二章 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一炭素源であり、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。しかし、遷移金属錯体を用いたアレナミドの変換方法は未だ数例が報告されているのみである。このような背景から、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 β 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 $Ni(cod)_2$ 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 β 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 β 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、演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。

まとめ

1) シラン存在下 0 価ニッケル触媒によるアルキンと環状ケトンとの分子内環化反応の開発を目指し検討した。その結果、温和な条件下ヒドリンダン骨格やデカリン骨格を始めとする様々な骨格が立体選択的かつ高収率で構築できることが明らかになった。

2) 0 価ニッケル錯体によるアレナミドへの二酸化炭素固定反応の開発を行った。その結果、反応は 1 気圧の二酸化炭素雰囲気下進行し、目的とする β アミノ酸エステルが中～高収率で得られることが明らかになった。また、生成物の位置選択性は基質に大きく依存することが明らかになった。