

## 学位論文題名

## 窒素ガス及び大気中窒素の有機合成への利用

## -新規ヘテロ環合成反応の開発-

## 学位論文内容の要旨

窒素は生物の生存に必須であり重要な元素である。20世紀初頭、人口の増加に伴い窒素資源の不足による食料危機が懸念され、分子状窒素の固定法を開発することが人類の生存の為に急務となった。多くの努力の結果1911年、高温・高圧条件下、鉄を触媒とし窒素と水素からアンモニアを合成する「ハーバー・ボッシュ法」が開発され、この反応はその後の人口増加および文明の発展を根本から支えている。

分子状窒素は非常に安定であり「不活性ガス」と呼ばれ通常の条件ではほとんど反応性を示さない。このため、分子状窒素を化学的に変換し利用することは非常に難しい。窒素資源の枯渇という問題はハーバー・ボッシュ法により解決されたが、常温・常圧下での窒素固定反応の開発は未だ興味深い課題である。1960年代、常温・常圧下での窒素固定反応が知られるようになった。すなわち、遷移金属と分子状窒素が常温・常圧条件下で反応し錯体を形成することが示され、現在までに数多くの遷移金属-窒素錯体が合成されている。しかし、遷移金属-窒素錯体を有機合成に用いた例は、数例知られるのみで、未だ未開拓の分野である。著者は遷移金属-窒素錯体を有機合成に利用し、新たな含窒素有機化合物の合成法を開拓すべく研究を行った。これまでに著者の所属する研究室では、 $\text{TiCl}_4$ 、Li および  $\text{TMSCl}$  を1気圧の窒素気流下、THF中室温にて攪拌するという簡便な方法で、分子状窒素をTi-N錯体として捕捉できることを報告している。また、このTi-N錯体と分子内に2つのケトンを持つ化合物を反応させると、ピロール誘導体が合成できることを報告している。著者はTi-N錯体の合成法に検討を加え、この錯体の合成に $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ を利用できることを新たに発見した。次に、この系を用い分子内にアルキンとケトンを持つ化合物を基質として、ヘテロ環を合成することに成功した。この過程でTi-N錯体とエステルから1段階でニトリルを合成する反応を見出した。さらに、大気中窒素を有機合成に利用することを検討し、大気中窒素を用いてヘテロ環を合成する反応を開発した。この反応を天然物合成へと応用し、(±)-Pumiliotoxin Cの合成に成功した。これらのことについて報告する。

著者はまず、Ti-N錯体の合成に用いるチタン化合物について検討を加えた。チタン化合物、チタンに対し10当量の還元剤および10当量の $\text{TMSCl}$ をTHF中1気圧の窒素気流下攪拌しTi-N錯体を合成した。得られた錯体を加水分解し窒素由来の化合物をアンモニアに変換後、ベンゾイルクロライドと反応させ、固定された窒素をベンズアミドに変換しチタンに基づいて収率をもとめた。種々検討を加えた結果、チタン化合物として $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 、還元剤としてLiを用いると、 $\text{TiCl}_4$ およびLiを用いたときと同様に窒素が捕捉出来ることが明らかとなった。

次に、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ から合成したTi-N錯体を、ヘテロ環の合成に利用することを検討し

た。シクロヘキサノンの 2 位に 2-プロピニル側鎖を持つケト-アルキンと Ti-N 錯体と反応について検討を加えた。アルキン上にメトキシカルボニル基を有するケト-アルキンと  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  から合成した Ti-N 錯体を室温にて反応させたところ、基質のカルボニル炭素および側鎖のアルキンの 2 位の炭素に窒素-炭素結合が生成し、環化反応が進行した結果、インドール誘導体が高収率で得られた。そこで、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  から合成した Ti-N 錯体と種々のケト-アルキンとの反応を検討した。この結果インドール誘導体、ピロール誘導体、キノリン誘導体、ピペリジン誘導体およびインドリジン誘導体を合成することに成功した。以上の結果は分子状窒素を窒素源として、簡単な方法で様々なヘテロ環を合成したことになり非常に興味深い。この反応の機構は完全には解明できていないものの、活性種としてチタン-イミド型の錯体 ( $(^i\text{PrO})\text{Ti}=\text{N}-\text{TMS}$ ) もしくはこれと等価なチタン-アミド型の錯体 ( $(^i\text{PrO})\text{CITi}-\text{N}(\text{TMS})_2$ ) が働いているものと考えられた。

インドリジン誘導体を合成した際に、生成物のメトキシカルボニル基がニトリルに変換された化合物が少量ながら得られていた。そこで、エステルと Ti-N 錯体からニトリルを合成することを検討した。この結果、分子状窒素を窒素源として、エステルからニトリルを 1 段階で合成する反応を開発することに成功した。

窒素は大気中の 80% を占め豊富に存在する気体であり、大気中窒素を直接固定することは非常に興味深い課題である。著者は本系を用いることにより、大気中窒素を固定できるのではないかと考えた。大気中には窒素の他に  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  などが含まれる。前周期金属は一般に酸素に対してはそれほど鋭敏な反応性を示さないが、 $\text{H}_2\text{O}$  に対しては非常に反応性が高いことが知られている。そこで、 $\text{H}_2\text{O}$  を除くべく、MS 4A 管及び  $\text{CaCl}_2$  管を通じて乾燥した空気を用い、Ti-N 錯体を合成することにした。得られた錯体を加水分解し、捕捉した窒素を先と同様の方法でベンズアミドに変換し、チタンに基づき収率をもとめた。その結果、 $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  いずれを用いても良好な収率で大気中窒素が捕捉できることがわかった。

そこで大気中窒素から合成した Ti-N 錯体を用いて、ヘテロ環を合成することを検討した。大気中窒素、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 、Li 及び  $\text{TMSCl}$  から合成した Ti-N 錯体を種々のケト-アルキンと反応させたところ、窒素ガスを用いた場合と比較すると若干収率が低下するもののインドール誘導体、キノリン誘導体およびピペリジン誘導体を合成することができた。大気中窒素を用いて、ヘテロ環が合成できたことは非常に興味もたれる。

著者は、先の検討においてキノリン誘導体を得られたことから、この反応を天然物合成へと応用することにし、Pumiliotoxin C の合成を行うことにした。Pumiliotoxin C は南米の亜熱帯地方に生息する矢毒ガエル *Dendrobates pumilio* や *Dendrobates auratus* から単離されたシス-デカヒドロキノリン骨格を持つアルカロイドである。著者は適当な位置に置換基をもつケト-アルキンと Ti-N 錯体を反応させ、キノリン骨格を構築した後、接触還元を行いシス-デカヒドロキノリン骨格に変換し、側鎖の変換を行えば Pumiliotoxin C が合成できるものと考えた。そこで、市販の 3-メチル-2-シクロヘキサノンから 7 工程で、基質となる 2 位に 2-プロピニル置換基をもつシクロヘキサノン誘導体を合成した。このものを、大気中窒素、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 、Li 及び  $\text{TMSCl}$  から合成した Ti-N 錯体と反応させたところ、目的としたキノリン誘導体を良好な収率で合成することができた。このものを、接触還元しシス-デカヒドロキノリン骨格を構築した後、側鎖の変換を行うことにより(±)-Pumiliotoxin C を合成することに成功した。

以上の結果は、分子状窒素を非常に簡便な方法で有機合成に利用したことになり、大変興味深いものであると言える。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 森 美和子  
副 査 教 授 橋 本 俊 一  
副 査 教 授 高 橋 保  
副 査 講 師 佐 藤 美 洋

学 位 論 文 題 名

## 窒素ガス及び大気中窒素の有機合成への利用

－新規ヘテロ環合成反応の開発－

分子状窒素は従来、不活性ガスとされ化学的変換は困難であると考えられてきた。しかし、1967年、山本らは初めて窒素ガス由来の窒素分子が配位したコバルト-窒素錯体を常温・常圧で合成し、さらに1969年 Ti による窒素固定を報告した。その後、様々な遷移金属錯体と窒素分子が常温・常圧で反応することが知られるようになった。しかしながら、これらの錯体を有機合成に用いた例は、現在までに数例知られるのみである。これまでに当研究室では、 $\text{TiCl}_4$ 、Li および  $\text{TMSCl}$  を常圧の窒素気流下、THF 中室温にて攪拌するという簡単な方法で、分子状窒素を Ti-N 錯体として捕捉し、この Ti-N 錯体とカルボニル化合物を反応させると、ヘテロ環化合物が合成できることを報告している。今回、明石君は Ti-N 錯体の合成法に検討を加え、以下の結果を得ている。

### 1. Ti-N 錯体を用いた新規ヘテロ環合成反応の開発

当研究室では  $\text{TiCl}_4$ 、Li、 $\text{TMSCl}$  を用いることにより窒素固定に成功している。そこでまず、この系に他の Ti 化合物が利用できるかどうか、調べた。種々検討した結果、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  を  $\text{TiCl}_4$  の代わりに用いたところ 91% の収率で  $\text{PhCONH}_2$  として窒素が捕捉され、この系が  $\text{TiCl}_4$  を用いる系と同様に、窒素の捕捉に有効であることがわかった。

次に、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  から合成した錯体が、 $\text{TiCl}_4$  から合成した錯体と同様に有機合成に利用できるかどうかを検討することにした。分子内にアルキンとケトンを持つ化合物と Ti-N 錯体との反応を検討した。その結果  $\text{TiCl}_4$  から合成した錯体

を用い反応を行ったところ、90%という高収率でインドール誘導体が得られた。一方、 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  から合成した錯体の場合は、室温でも 82%の収率で目的物を与えた。つづいて、この反応の適用範囲の拡大を行った。これまでの知見から、アルキン上の置換基はエステルとし、様々な基質で検討した。ピロール誘導体、キノリン誘導体などが高い収率で得られることがわかった。

本研究過程で、エステルからニトリルが一段階で得られることを見出した。その結果、不飽和エステルでは収率が低下するものの、飽和のエステルを用いた場合、良い収率でニトリル体が得られた。

## 2. 大気中窒素の有機合成への利用

窒素は大気中の 80%を占め豊富に存在する気体である。しかし、大気中窒素を有機合成に利用した例はこれまでに知られていない。明石君は本系を用いると、大気中窒素を有機合成に利用できるのではないかと考えた。大気中には窒素の他に  $\text{O}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  などが含まれる。前周期金属は一般に酸素に対してはそれほど鋭敏な反応性を示さないが  $\text{H}_2\text{O}$  に対しては非常に反応性が高いことが知られている。そこで、本系で大気中窒素の捕捉が可能かどうかを調べるため、大気中の  $\text{H}_2\text{O}$  を除くべく、MS 4A 管及び  $\text{CaCl}_2$  管を用いて乾燥した空気を用い、錯体を合成した。得られた錯体を加水分解し、捕捉した窒素を先と同様の方法でベンズアミドに変換し、得られたベンズアミドから捕捉した窒素の収率を Ti に対して求めた。その結果、 $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  いずれの場合も良好な収率で大気中窒素が捕捉されることがわかった。次に、大気中窒素から合成した Ti-N 錯体を用いて、ヘテロ環を合成することが可能かどうかを検討することにした。この結果、いずれの場合も若干収率の低下がみられるものの、目的とするヘテロ環を合成することができた。これらの結果は、簡便な方法で大気中窒素を有機合成に利用する全く新しい反応を開発したことになる。演者は、キノリン誘導体 **15** が高い収率で得られたことに興味を持ち、Pumiliotoxin C の合成を検討することとした。Pumiliotoxin C は亜熱帯地方に生息する毒ガエル *Dendrobates pumilio* や *Dendrobates auratus* から単離されるアルカロイド群の中の代表的な化合物である。

まずシクロヘキセン誘導体から 7 工程で基質を合成した。大気中窒素から合成した Ti-N 錯体と基質を反応させたところ、目的としたキノリン誘導体が 58%の収率で得られた。一方、分子状窒素を用いた場合 79%の収率で得られた。接触還元し、アミノ基を保護側鎖の変換を行い(±)-Pumiliotoxin C の塩酸塩に導いた。このものの各種機器データは文献値<sup>11)</sup>と良い一致を示したが、最終的に

X線構造解析によりその立体化学を確認した。

明石真也君の論文の内容は非常に興味ある結果を含んでおり、北海道大学の博士の学位に値することが認められた。