

学 位 論 文 題 名

Palladium-Catalyzed Carbonylation in the Presence of Carbon Monoxide

(一酸化炭素とパラジウム触媒を用いたカルボニル化反応)

学位論文内容の要旨

天然物や医薬・農薬、機能性材料には数多くカルボニル化合物が存在している。またカルボニル基は有機合成における官能基変換反応には欠くことのできない有用な官能基である。それゆえ、分子内にカルボニル基を導入する反応の開発研究が古くから盛んに行われている。中でも、一酸化炭素をカルボニル源とする反応は簡便かつ有用なカルボニル化反応として注目されている。一酸化炭素は熱的にも安定で、高い最高被占軌道 (HOMO) と低い最低空軌道 (LUMO) を有する反応性試剤であり、パラジウムをはじめとする種々の遷移金属のカルボニル錯体が報告されている。また、一酸化炭素を用いたカルボニル化反応は一般に選択性に富み副生成物が少ないなど、化学反応を行う上での利点が多く、安価で簡便な炭素源として、多数の工業的プロセスに利用されている。C1ケミストリーの観点からも一酸化炭素を用いた実験室レベルの特異なカルボニル化反応が開発されているが、本研究は、工業的応用を踏まえた一酸化炭素とパラジウム触媒を用いた新規なカルボニル化反応の開発に関するものである。

本論文は4章から構成されており、第1章では、序論として本研究の背景と目的について述べた。

第2章では、アミンならびにアミノアルコールを反応基質に用いたカルボニル化反応について述べた。酢酸パラジウムトリフェニルホスフィン触媒に1気圧の一酸化炭素雰囲気下1級アミンを反応させると対応するウレアが、またアミノアルコールからはオキサゾリジノンが得られた。一方、30気圧の一酸化炭素の雰囲気下同様の反応を行うとダブルカルボニル化反応が進行し、いずれの基質からもオキサミドが主生成物として得られることを見出した。この反応におけるパラジウム活性種が2価のパラジウムであることを明らかにし、再酸化剤として酸素を導入して反応を行うと、特にオキサミドの場合に収率の改善が顕著に見られたことから、反応機構の提案も行った。また、オキサゾリジノンの合成には酢酸パラジウム-酢酸銅が高活性な触媒系であることも見出した。さらに、既に当研究室で見出されている芳香族直接カルボニル化反応では、置換基の電子的効果がベンゾラクタム環形成に影響することも合わせて確認することがで

きた。

第3章では、一酸化炭素とパラジウム触媒を用いることによる α,β -エノンに対する有機亜鉛のカルボニル化反応を伴う新規共役付加反応について述べた。この1,4-アシル化反応によって得られる1,4-ジケトンには、ピロール、フラン、チオフェン等のヘテロ5員環化合物や、ジャスモン類やプロスタグランジンのような2-シクロペンテノン骨格を始めとする、様々な天然物や生理活性物質の合成に応用されている。1,4-ジケトンの合成法としては、アシルアニオン等価体やアシル金属錯体を α,β -エノンへ共役付加させる手法と、有機ハロゲン化物のラジカル条件における、一酸化炭素挿入を伴った共役付加反応が知られている。有機亜鉛化合物は反応性が穏やかで工業的にも利用が可能な化学選択性の高い有機金属種である。今回、既に報告している銅触媒を用いた有機亜鉛化合物の共役付加反応を基盤に、一酸化炭素の雰囲気下、パラジウム触媒を用いたカルボニル化反応を試みたところ、4成分連結反応により、1,4-ジケトンが良好な収率で生成することを新規に見出した。反応条件の最適化を行い、様々な基質について検討したところ、ビニルケトンを用いたときに46～88%と概ね良好な収率で1,4-ジケトンが生成し、それらの結果から反応機構の考察を行った。またグリニヤール試薬を有機亜鉛化合物の代わりに用いたときにも同様の反応が進行することも見出している。

第4章では、第3章で述べた1,4-アシル化反応を発展させた5成分連結型反応の開発と1,4-アシル化反応を利用した天然物の合成に関する結果について述べた。様々な置換基を有する1,4-ジケトンを1,4-アシル化反応を用いて合成するためには、出発物質として対応する α,β -エノンを必要とするが、入手できる試薬は高価であり、種類が少ないなどの問題点がある。そこで、有機亜鉛とアクリル酸塩化物のパラジウム触媒を用いたカップリング法によるビニルケトンの合成反応に着目し、ビニルケトンの合成とそれに続く1,4-アシル化反応の2段階を1ポットで試みたところ、期待通りの非対称1,4-ジケトンが合成できることを見出した。つまり、最初の有機亜鉛化合物とアクリル酸塩化物がカップリングし、その後、同一反応容器中で2番目の有機亜鉛化合物が一酸化炭素の挿入を伴いながら共役付加し、生成物が得られるという新規な反応である。この時、パラジウム触媒はカップリング反応と1,4-アシル化反応の両方に作用しており、興味深い結果が得られた。これにより得られた1,4-ジケトンを天然物に誘導することにより、本反応の有用性を確認した。

以上のように著者は、一酸化炭素とパラジウム触媒を用いる2種類のカルボニル化反応を新規に見出し、アミンやアミノアルコールからウレア、オキサミド、ベンゾラクタムならびにオキサゾリジノンを高収率で合成できることを明らかとし、また、有機亜鉛と α,β -エノンを用いる4成分あるいは5成分連結反応による1,4-ジケトンの新規かつ効率的な合成法を開発した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 徳 田 昌 生
副 査 教 授 宮 浦 憲 夫
副 査 教 授 原 正 治
副 査 助 教 授 折 登 一 彦

学 位 論 文 題 名

Palladium-Catalyzed Carbonylation in the Presence of Carbon Monoxide

(一酸化炭素とパラジウム触媒を用いたカルボニル化反応)

カルボニル化合物は、天然有機化合物や医薬・農薬、機能性材料など様々な物質の構成成分であるのみならず、カルボニル基そのものが有機合成における官能基変換に欠くことのできない重要な官能基でもある。従って、分子内にカルボニル基を導入するための化学反応、すなわち“カルボニル化反応”の開発は現在も合成化学の重要な研究テーマの一つである。最近、資源の有効利用ならびに環境への配慮という点から一酸化炭素や二酸化炭素を炭素源として用いる有機合成が注目されているが、さらに省エネルギー化という点からも効率的な直接カルボニル化法の開発が望まれるのは当然と言える。本論文は、一酸化炭素を反応試薬とし穏和な条件のもとで進行する高効率触媒反応の開発を目的として行われた研究の成果をまとめたものであり、工業的応用を踏まえた一酸化炭素ガスとパラジウム触媒を用いた新規なカルボニル基の導入反応に関するものである。

本論文は4章から構成されており、著者が見出した新しい現象、開発した新規合成反応ならびにその生成物を用いて生理活性化合物を合成することによる実用性の評価について述べられている。

第1章で、本研究の背景と目的について簡潔に分かりやすく紹介した後、第2章では、アミンのカルボニル化とアミノアルキル基を持つ芳香族化合物の直接カルボニル化について重要な事実の発見について述べられている。すなわち酢酸パラジウムトリフェニルホスフィンを触媒とし1気圧の一酸化炭素雰囲気下1級アミンから選択的に対称二置換尿素が、またアミノアルコールからは1,3-オキサゾリジノンがそれぞれ選択的に生成すること、また加圧下では共にダブルカルボニル化反応が進行し、オキサミドが主生成物として得られることを見出した。触媒の機能について検討し2価パラジウムが本反応の活性種であること、ならびに0価パラジウムの再酸化剤として酸素が有効であることも見出し反応機構を提案した。次いで、他の種々の酸化剤を試したところ、酢酸銅がさらに高活性な酸化剤として働きアミン類のカルボニル化反応を著しく促進することを見出した。さ

らに本触媒系は芳香族化合物の直接カルボニル化によるベンゾラクタムの合成にも有効であることを見出し、反応が求電子的に進行することを証明し反応機構を提出した。それぞれの反応条件の検討の後、新しい合成反応として一酸化炭素ガスを用いる簡便で高効率なカルボニル化法を完成させたことは、高く評価できる。

第3章では、一酸化炭素とパラジウム触媒を用いることによる α, β -エノンに対する有機亜鉛のカルボニル化反応を伴う新規共役付加反応について述べている。この1,4-アシル化反応によって得られる1,4-ジケトンには、ピロール、フラン、チオフェン等のヘテロ5員環化合物や、ジャスモン類やプロスタグランジンのような2-シクロペンテノン骨格を始めとする、様々な天然物や生理活性物質の合成中間体である。

著者が先に公表した銅触媒を用いた有機亜鉛化合物の共役付加反応を基に、一酸化炭素の雰囲気下、パラジウム触媒を用いたカルボニル化反応について研究し、4成分を一挙に連結する1,4-アシル化反応を開発した。様々な基質を用いて反応条件の最適化を行い、ビニルケトンを用いたときに46～88%と良好な収率で1,4-ジケトンを得ることに成功した。さらにヘテロ5員環化合物や2-シクロペンテノンへ高収率で誘導することにも成功し、開発した合成反応の有効性を実証している。

第4章では、本法をさらに5成分連結型反応に発展させ、天然生理活性化合物の合成に応用し反応の汎用性を確かめている。上記の4成分連結型反応の出発物質は α, β -エノンであるが、市販の α, β -エノンは高価であり、種類も少ないなどの問題点がある。そこで、有機亜鉛とアクリル酸塩化物のカップリング反応によるビニルケトンの合成反応とそれに続く1,4-アシル化反応をワンポットで同じパラジウム触媒を用いて行い一挙に5成分を連結する高効率カルボニル化反応を開発した。さらに得られた非対称1,4-ジケトンから短段階の反応によりインドリジジナルカロイドの合成を完成させ本反応の有効性を完全な形で示した。これらの成果は、著者の注意深い研究と卓越した実験技術によって生み出されたものであり、高く評価できる。

これを要するに、著者は、一酸化炭素を試薬とするパラジウム触媒を用いた2種類のカルボニル化反応を見出し、アミン類を原料とする種々のアミド化合物の選択的な合成法、ならびに有機亜鉛と α, β -エノンを用いる4あるいは5成分連結反応による1,4-ジケトンの効率的な合成法を開発したものであり、有機工業化学ならびに有機合成化学の発展に貢献するところ大なるものがある。よって、著者は、北海道大学博士（工学）の学位を授与される資格あるものと認める。