学位論文題名

ニッケル錯体を用いたアルキンへの二酸化炭素固定化
反応の開発及び生物活性化合物合成への応用

学位論文内容の要旨

二酸化炭素 (CO₂) は地球上に豊富に存在し、安価で有用な炭素資源として利用できる可能性があるが、化学的に不活性な気体であるためその利用は限られた範囲に留まっていた。一方 Ni(0)錯体を用いると二酸化炭素はアルキンなどの炭素-炭素多重結合と容易に反応することが知られている。すなわち化学量論量の Ni(0)錯体存在下、末端アルキンと 1 気圧の CO₂ を反応させるとオキサニッケラサイクルが生成する。このオキサニッケラサイクルは分子内に Ni-O 結合を持つため、トランスメタル化反応などを適用するならばさらなる反応へと利用できる可能性がある。そこで著者は、このオキサニッケラサイクルを利用した汎用性の高い二酸化炭素固定化反応の開発を目指し、研究に着手した。

はじめに 1 当量の Ni(cod)₂ 及び 2 当量の DBU 存在下、フェニルアセチレンと CO₂ とから生成させたオキサニッケラサイクルに Me₂Zn を反応させトランスメタル化反応を試みたところ、当初の予想通りアルキンに CO₂ 及び Me₂Zn 由来の Me 基が導入され、(*E*)-3-phenyl-2-butenic acid が位置及び立体選択的に得られた。続いて本反応の適用範囲の拡大を目指し検討を行ったところ、本反応には種々の末端アルキンが利用可能であることがわかった。さらに本反応は用いる有機亜鉛試薬の選択により、カルボキシル基のシス位に種々の置換基を導入できる。

次に著者は先の反応の生成物が α,β-不飽和カルボン酸であることに着目し、本反応及び分子内ヘテロマイケル付加反応を利用したヘテロ環構築法の開発を行った。すなわち、オルト位にシロキシメチル基を有するフェニルアセチレンを基質として二酸化炭素固定化反応を行い、生成物を CH₂N₂ でエステル化した後シリル基を脱保護したところ、脱保護の条件下にて分子内ヘテロマイケル付加反応が進行し、目的とするイソベンゾフラン誘導体が得られた。本反応は含窒素ヘテロ環の構築にも適用可能である。また本反応の生成物は分子内に四置換炭素を有しており、その四置換炭素上に有機亜鉛試薬由来の種々の置換基を導入することが可能と考えられる。そこで本反応を天然物合成へと応用すべく、Erythrocarine の合成を行った。Erythrocarine は分子内にイソキノリン骨格 (C, D 環) とインドール骨格 (A, B 環) を持ち、ABC 環が 5 位の四置換炭素で接合したユニークな構造を有する。著者は本ヘテロ環構築法を利用して Erythrocarine の C, D 環及び 5 位の四置換炭素を構築し、その後 Ru 錯体を用いた閉環メタセシス反応によって A, B 環を構築するという逆合成解析を行い、この逆合成解析に基づいて市販の 6-プロモピペロナルから 15 工程、全収率 9% で Erythrocarine の合成に成功した。

ところで先の二酸化炭素固定化反応の基質として内部アルキンを用いるならば四置換オレフィンが得られると考えられるが、この場合中間体として生成するオキサニッケラサイクルには2つの位置異性体が考えられる。従って四置換オレフィンを位置選択的に合成するには、これらの中間体の片方のみを位置選択的に生成させる必要がある。著者はTMS基を持つアルキンを基質とするならばCO₂がTMS基のβ位に導入されると考え、1-(trimethylsilyl)-4-phenyl-1-butyneを基質として反応を行ったが、予想とは異なりTMS基のα位にCO₂が導入された四置換オレフィンが主生成物として得られた。

また本反応はその機構上、系内でNi(0)が再生しているはずであり、本反応は触媒量のNi(0)錯体で進行する可能性がある。そこで本反応の触媒化を目指し、20 mol %のNi(cod)₂と40 mol %のDBU及び3当量のMe₂Zn存在下、1-(trimethylsilyl)-4-phenyl-1-butyneとCO₂との反応を行ったが、原料を96%回収するのみであった。おそらく本来はNi(0)の配位子であるDBUがMe₂Znに配位してしまい、反応活性種であるNi(dbu)₂が生成せず、そのためオキサニッケラサイクルが生成しないのではないかと考えられた。そこで本反応に過剰量のDBUを用いるならば本反応は触媒量のNi(0)で進行するのではないかと考え、10当量のDBUを用いて反応を試みたところ、四置換オレフィンが91%の収率で得られ、ここに本反応の触媒条件を確立することに成功した。

同様の条件下、アルキン上にTMS基を有する種々の基質を用いて反応を行ったところ、いずれの場合もCO₂はTMS基のα位に導入されることがわかった。一方、1-*tert*-butyl-4-phenyl-1-butyneを基質として反応を行ったところ、反応の位置選択性に劇的な変化が生じた。すなわちCO₂が*t*-Bu基のβ位に導入された四置換オレフィンが単一生成物として81%の収率で得られた。この結果はアルキン上の置換基が本反応の位置選択性に大きく影響することを示唆している。そこでアルキン上の置換基について種々検討を行ったところ、本反応の位置選択性はオキサニッケラサイクル中間体の熱力学的安定性に支配されていることがわかった。すなわちアルキン上の置換基の電子的な効果がオキサニッケラサイクルの熱力学的安定性に影響を与え、熱力学的により安定なオキサニッケラサイクルを経て生成する四置換オレフィンが本反応の主生成物となると考えられる。

そこで著者は、本四置換オレフィン合成法を利用したTamoxifenの合成を行った。まず

p-ヨードフェノールの水酸基に2-(*N,N*-ジメチルアミノ)エチル基を導入した後、フェニルアセチレンとの菌頭反応を行い四置換オレフィン合成法の基質となるアルキンを合成した。Ni(0)触媒存在下このアルキンとPh₂Zn及びCO₂との反応を行ったところ、アルキンにカルボキシル基とPh基が位置選択的に導入され、目的とする(*E*)-methyl 3-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)-2,3-diphenylacrylateが63%の収率で得られた。この場合もやはりアルキン上の置換基の電子的な効果が反応の位置選択性に影響を及ぼしたものと考えられる。得られたエステル体を還元しアルコール体とした後、Dess-Martin酸化、Wittig反応、生成した末端オレフィンの接触水素化を経てTamoxifenを合成することに成功した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 佐 藤 美 洋
副 査 教 授 橋 本 俊 一
副 査 教 授 高 橋 保
副 査 助 教 授 中 村 精 一

学 位 論 文 題 名

ニッケル錯体を用いたアルキンへの二酸化炭素固定化 反応の開発及び生物活性化合物合成への応用

二酸化炭素 (CO₂) は地球上に豊富に存在し、安価で有用な炭素資源として利用できる可能性があるが、化学的に不活性な気体であるためその利用は限られた範囲に留まっていた。一方 Ni(0)錯体を用いると二酸化炭素はアルキンなどの炭素-炭素多重結合と容易に反応することが知られている。すなわち化学量論量の Ni(0)錯体存在下、末端アルキンと 1 気圧の CO₂ を反応させるとオキサニッケラサイクルが生成する。このオキサニッケラサイクルは分子内に Ni-O 結合を持つため、トランスメタル化反応などを適用するならば、更に官能基化が可能となるはずである。清水一彌氏は、このオキサニッケラサイクルの反応性に着目し、これを利用した汎用性の高い二酸化炭素固定化反応の開発を目指し、研究を行った。

清水氏は、1 当量の Ni(cod)₂ 及び 2 当量の DBU 存在下、フェニルアセチレンと CO₂ とから生成させたオキサニッケラサイクルに Me₂Zn を反応させ、トランスメタル化反応を試みたところ、当初の予想通りアルキンに CO₂ 及び Me₂Zn 由来の Me 基が導入され、(*E*)-3-phenyl-2-butenic acid が位置及び立体選択的に得られることを見出した。続いて、本反応の適用範囲の拡大を目指し検討を行ない、本反応には種々の末端アルキンが利用可能であることを明らかとした。本反応の特徴として、用いる有機亜鉛試薬の選択によりカルボキシル基のシス位に種々の置換基を導入できる点にある。

次に清水氏は、先の反応の生成物が α,β -不飽和カルボン酸であることに着目し、本反応の生成物に対し分子内ヘテロマイケル付加反応を適用したヘテロ環構築法の開発を行った。すなわち、オルト位にシロキシメチル基を有するフェニルアセチレンを基質として二酸化炭素固定化反応を行い、生成物を CH₂N₂ でエステル化した後シリル基を脱保護したところ、脱保護の条件下にて分子内ヘテロマイケル付加反応が進行し、目的とするイソベンゾフラン誘導体が得られた。本反応は含窒素ヘテロ環の構築にも適用可能である。また本反応の生成物は分子内に四置換炭素を有しており、その四置換炭素上に有機亜鉛試薬由来の種々の置換基を導入することが可能と考えられる。そこで本反応を天然物合成へと応用すべく、Erythrocarine の合成を行った。Erythrocarine は分子内にイソキノリン骨格 (C, D 環)

とインドール骨格 (A, B 環) を持ち、ABC 環が 5 位の四置換炭素で接合したユニークな構造を有する。清水氏は、本ヘテロ環構築法を利用して Erythrocarine の C, D 環及び 5 位の四置換炭素を構築し、その後 Ru 錯体を用いた閉環メタセシス反応によって A, B 環を構築するという逆合成解析を行い、この逆合成解析に基づいて市販の 6-プロモピペロナルから 15 工程、全収率 9% で Erythrocarine の合成に成功した。

ところで先の二酸化炭素固定化反応の基質として内部アルキンを用いるならば四置換オレフィンが得られると考えられるが、この場合中間体として生成するオキサニッケラサイクルには 2 つの位置異性体が考えられる。従って四置換オレフィンを位置選択的に合成するには、これらの中間体の片方のみを位置選択的に生成させる必要がある。清水氏は、TMS 基を持つアルキンを基質とするならば CO_2 が TMS 基の β 位に導入されると考え 1-(trimethylsilyl)-4-phenyl-1-butyne を基質として反応を行ったが、予想とは異なり TMS 基の α 位に CO_2 が導入された四置換オレフィンが主生成物として得られた。また本反応はその機構上、系内で $\text{Ni}(0)$ が再生しているはずであり、本反応は触媒量の $\text{Ni}(0)$ 錯体で進行する可能性がある。そこで本反応の触媒化を目指し、20 mol % の $\text{Ni}(\text{cod})_2$ と 40 mol % の DBU 及び 3 当量の Me_2Zn 存在下、1-(trimethylsilyl)-4-phenyl-1-butyne と CO_2 との反応を行ったが、原料を 96% 回収するのみであった。おそらく本来は $\text{Ni}(0)$ の配位子である DBU が Me_2Zn に配位してしまい、反応活性種である $\text{Ni}(\text{dbu})_2$ が生成せず、そのためオキサニッケラサイクルが生成しないのではないかと考えられた。そこで本反応に過剰量の DBU を用いるならば本反応は触媒量の $\text{Ni}(0)$ で進行するのではないかと考え、10 当量の DBU を用いて反応を試みたところ、四置換オレフィンが 91% の収率で得られ、ここに本反応の触媒条件を確立することにも成功した。

同様の条件下、アルキン上に TMS 基を有する種々の基質を用いて反応を行ったところ、いずれの場合も CO_2 は TMS 基の α 位に導入されることがわかった。一方、1-*tert*-butyl-4-phenyl-1-butyne を基質として反応を行ったところ、反応の位置選択性に劇的な変化が生じた。すなわち CO_2 が *t*-Bu 基の β 位に導入された四置換オレフィンが単一生成物として 81% の収率で得られた。この結果はアルキン上の置換基が本反応の位置選択性に大きく影響することを示唆している。そこでアルキン上の置換基について種々検討を行ったところ、本反応の位置選択性はオキサニッケラサイクル中間体の熱力学的安定性に支配されていることがわかった。すなわちアルキン上の置換基の電子的な効果がオキサニッケラサイクルの熱力学的安定性に影響を与え、熱力学的により安定なオキサニッケラサイクルを経て生成する四置換オレフィンが本反応の主生成物となると考えられる。

更に清水氏は、本四置換オレフィン合成法を利用した Tamoxifen の合成を行った。まず *p*-ヨードフェノールの水酸基に 2-(*N,N*-ジメチルアミノ)エチル基を導入した後、フェニルアセチレンとの菌頭反応を行い四置換オレフィン合成法の基質となるアルキンを合成した。 $\text{Ni}(0)$ 触媒存在下このアルキンと Ph_2Zn 及び CO_2 との反応を行ったところ、アルキンにカルボキシル基と Ph 基が位置選択的に導入され、目的とする (*E*)-methyl 3-(4-(2-(dimethylamino)-ethoxy)phenyl)-2,3-diphenylacrylate が 63% の収率で得られた。この場合もやはりアルキン上の置換基の電子的な効果が反応の位置選択性に影響を及ぼしたものと考えられる。得られたエステル体を還元しアルコール体とした後、Dess-Martin 酸化、Wittig 反応、生成した末端オレフィンの接触水素化を経て Tamoxifen を合成することに成功した。

以上の成果は、これまで炭素資源としての利用が未開拓であった二酸化炭素をニッケル触媒によって有機化合物内へと取り込み、立体選択的なオレフィン合成を可能としたものであり、また自身が開発したそれらの反応を鍵反応として用い、種々の生物活性化合物の合成をも達成した独創性の高いものである。よって、本審査委員会は清水氏の研究成果に対し、博士（薬学）の学位を授与するに十分値すると評価するものである。