

## 二酸化炭素を炭素資源として利用する新規反応の開発

- ニッケル錯体を用いたアレンのカルボキシル化反応 -

## 学位論文内容の要旨

二酸化炭素 (CO<sub>2</sub>) は地球上に膨大な量が存在する。安全でかつ安価な CO<sub>2</sub> は有機合成化学において魅力的な炭素資源である。しかし、CO<sub>2</sub> は比較的反応性に乏しく、その利用はこれまで限られた範囲に留まっていた。低原子価ニッケル錯体は多重結合に高い親和性を示し、酸素・炭素二重結合を有する CO<sub>2</sub> とともに容易に反応するため、不飽和炭化水素への CO<sub>2</sub> 固定化反応に高い活性を示す。著者は、このような CO<sub>2</sub> 固定化反応の基質としてアレンに着目した。ニッケル錯体と、アレン、CO<sub>2</sub> から生成するオキサニッケラサイクルはアリルニッケル結合を有し様々な反応性を有すると考えられる。著者は、アレンへの CO<sub>2</sub> 固定化反応により生成するニッケラサイクルの新たな反応性を見出し、さらなる炭素-炭素結合形成反応へと展開できるならば、有機合成化学的に有用な反応の開発につながると考え、研究に着手した。

著者は、まずオキサニッケラサイクルと求電子試薬との反応について検討を加えた。1気圧の CO<sub>2</sub> 雰囲気下、DBU を配位子として化学量論量の Ni(cod)<sub>2</sub> と末端アレンから生成したニッケラサイクルに対し、求電子試薬としてベンズアルデヒドを加えそのまま攪拌したところ、速やかに反応は進行した。後処理の後、得られた粗生成物を酸処理したところラクトン体が単一生成物として収率よく得られた。この反応では CO<sub>2</sub> がアレンの中央の炭素に、そして興味深いことにアルデヒドはより立体的に込んだ置換基の結合した炭素に、位置及び立体選択的に導入されたことがわかった。この反応は種々の末端アレンとアルデヒドの間で進行し、この方法が α-メチレン-γ-ラクトンの新しい立体選択的合成法になることを見出した。

次に、この反応を分子内反応へと展開すべくアレニルアルデヒドを基質としたカルボキシル化反応について検討を行った。種々反応条件の検討を行った結果、配位子として TMEDA を用い、ジオキサン中で反応を行うと最高で 87% と高い収率でカルボキシル化・環化体が得られることがわかった。本反応では 5 から 7 員環までの環構造の構築が可能であ

り、また含窒素複素環化合物の合成にも適用可能である。

アレンの両端に置換基をもつ内部アレンを基質としたカルボキシル化反応では、アレンの連続する 2 つの二重結合のうちどちらの二重結合と反応が進行するかによって異なる生成物が得られる。著者は、2 つの置換基に立体的、電子的に差を持たせることにより、反応の位置選択性を制御できるのではないかと考えた。すなわち、置換基としてトリメチルシリル基をもつアレンを用いるならばシリル基の電子的効果から、CO<sub>2</sub> 固定化反応が位置選択的に進行すると予想した。そこで、トリメチルシリルアレンを基質として CO<sub>2</sub> との反応を行ったところ、18%と低収率ながら目的とするカルボキシル化体を位置及び立体選択的に得ることができた。トリメチルシリルアレンを基質とした反応では、分子内にアリルシラン部位及び、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル部位をもつ興味深い化合物が生成する。そこで、収率の向上を目指し、ヒドロシランとの反応を検討した。その結果、PhMe<sub>2</sub>SiH を用いてトルエン中 50 °C にて反応を行うと収率よく 3 置換アルケンが立体選択的に得られることを見出した。

続いて、シランに替えて有機金属試薬を用いるならば、CO<sub>2</sub> 由来のカルボキシル基に加え、有機金属試薬由来のアルキル基を導入可能となると考え、有機亜鉛試薬を用いた反応の検討を行った。当研究室では既に、過剰量の DBU 存在下、Me<sub>2</sub>Zn によるメチル化をともなうアルキンへの CO<sub>2</sub> 固定化反応が触媒的に進行することを見出している。そこで、同条件を用いアレンのメチル化を伴う触媒的カルボキシル化反応について検討を行った。ところが本反応ではメチル化をともなった生成物は全く得られず、2 分子の CO<sub>2</sub> が導入されたジエステルが高収率で、かつ位置及び立体選択的に得られた。このダブルカルボキシル化反応は種々の基質で効率よく進行し、対応するジカルボン酸を与えた。そこで、著者はこのダブルカルボキシル化反応を利用して Chaetomelic Acid A Anhydride の合成を行った。基質となるアレンは Myers らの方法を利用して収率よく合成することが出来た。そのアレンを用い、ダブルカルボキシル化反応を行い、得られた粗成生物をそのまま、無水酢酸中還流したところ、脱水縮合と、脱シリル化、二重結合の異性化が一挙に進行し目的とする Chaetomelic Acid A anhydride がアレンより 2 工程 70%、文献既知のアルデヒドより 4 工程、58%の収率で得られた。

以上、著者は Ni(0)錯体によるアレンへの CO<sub>2</sub> 固定化反応によって生成するオキサニッケラサイクルの反応性を詳細に検討し、上記 3 つの有機合成反応の開発に成功した。これらの結果は CO<sub>2</sub> を有機合成化学上、有用な炭素資源として活用するための一歩となるものと思われる。

# 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 助教授 齋藤 望  
副査 助教授 中村 精一

学位論文題名

## 二酸化炭素を炭素資源として利用する新規反応の開発

－ニッケル錯体を用いたアレンのカルボキシル化反応－

二酸化炭素 ( $\text{CO}_2$ ) は計算上地球上に膨大な量が存在し、かつ気体としては爆発性や燃焼性がなく安全な上安価である。従って、 $\text{CO}_2$  は有機合成化学において魅力的な炭素資源であると言える。しかし、 $\text{CO}_2$  は化学的反応性に乏しく、有機合成化学においてもその利用は限られた範囲に留まっているのが現状である。

低原子価ニッケル錯体は多重結合に高い親和性を示し、酸素-炭素二重結合を有する  $\text{CO}_2$  とも容易に反応することが知られており、不飽和炭化水素への  $\text{CO}_2$  固定化反応に高い活性を示す。河村充展氏はこの点に着目し、ニッケル錯体を用いた新たな  $\text{CO}_2$  固定化反応の開発を計画し、基質としてアレンに着目した。ニッケル錯体とアレン、 $\text{CO}_2$  から生成するオキサニッケラサイクルは、アリルニッケル結合を有し様々な反応性を有すると考えられる。河村氏は、このアレンへの  $\text{CO}_2$  固定化反応により生成するニッケラサイクルの新たな反応性を見出し、新たな炭素-炭素結合形成反応へと展開した。

河村氏は、まずオキサニッケラサイクルと求電子試薬との反応について検討を加えた。すなわち、1気圧の  $\text{CO}_2$  雰囲気下、DBU を配位子として化学量論量の  $\text{Ni}(\text{cod})_2$  と末端アレンから生成したニッケラサイクルに対し、求電子試薬としてベンズアルデヒドを加えそのまま攪拌したところ、速やかに反応は進行した。後処理の後、得られた粗生成物を酸処理するとラクトン体が単一生成物として収率よく得られることを見出した。この反応では  $\text{CO}_2$  がアレンの中央炭素に、また興味深いことにアルデヒドはアレンの両末端の炭素の中でも置換基が結合し、より立体的に込んだ炭素に位置及び立体選択的に導入されたことを明らかとした。更に、本反応は種々の末端アレンとアルデヒドの間で進行し、本法が  $\alpha$ -メチレン- $\gamma$ -ラクトンの新しい立

体選択的合成法になることを見出した。

次に河村氏は、この反応を分子内反応へと展開すべくアレンアルデヒドを基質としたカルボキシル化反応について検討を行った。種々反応条件の検討を行った結果、配位子として TMEDA を用い、ジオキササン中で反応を行うと、最高で 87% と高い収率でカルボキシル化-環化体が得られることを見出した。本反応では 5 から 7 員環までの環構造の構築が可能であり、また含窒素複素環化合物の合成にも適用可能である。

アレンの両端に置換基をもつ内部アレンを基質としたカルボキシル化反応では、アレンの連続する 2 つの二重結合のうちどちらの二重結合と反応が進行するかによって異なる生成物が得られる。河村氏は、置換基の立体的及び電子的な性質の違いにより、本来困難である位置選択性を制御できるのではないかと考えた。すなわち、置換基としてトリメチルシリル基をもつアレンを利用し、シリル基の電子的効果から CO<sub>2</sub> 固定化反応が位置選択的に進行すると予想した。実際にトリメチルシリルアレンを基質として CO<sub>2</sub> との反応を行ったところ、18% と低収率ながら目的とするカルボキシル化体を位置及び立体選択的に得ることに成功した。トリメチルシリルアレンを基質とした反応では、分子内にアリルシラン部位及び、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル部位をもつ興味深い化合物が生成する。そこで、収率の向上を目指し、ヒドロシランとの反応を検討した。その結果、PhMe<sub>2</sub>SiH を用いてトルエン中 50 °C にて反応を行うと収率よく 3 置換アルケンが立体選択的に得られることを見出した。

続いて、シランの代わりに有機金属試薬を用いるならば、CO<sub>2</sub> 由来のカルボキシル基に加え、有機金属試薬由来のアルキル基を導入可能となると考え、有機亜鉛試薬を用いた反応の検討を行った。当研究室では既に、過剰量の DBU 存在下、Me<sub>2</sub>Zn によるメチル化をともなうアルキンへの CO<sub>2</sub> 固定化反応が触媒的に進行することを見出している。そこで、同条件を用いアレンのメチル化を伴う触媒的カルボキシル化反応について検討を行った。ところが本反応ではメチル化をともなった生成物は全く得られず、2 分子の CO<sub>2</sub> が導入されたジエステルが高収率で、かつ位置及び立体選択的に得られることを見出した。このダブルカルボキシル化反応は種々の基質で効率よく進行し、対応するジカルボン酸を与えた。更に、河村氏はこのダブルカルボキシル化反応を利用して Chaetomelic Acid A Anhydride の合成を行った。Myers らの方法を利用して合成した基質アレンに対し、先のダブルカルボキシル化反応を行い、得られた粗成生物をそのまま、無水酢酸中還流したところ、脱水縮合と、脱シリル化、二重結合の異性化が一挙に進行し、目的とする Chaetomelic Acid A anhydride を得ることに成功した。

以上のように、河村氏は Ni(0) 錯体によるアレンへの CO<sub>2</sub> 固定化反応によって生成するオキサニッケラサイクルの反応性を詳細に検討し、上記 3 つの新しい有機合成反応の開発に成功した。これらの成果は、炭素資源としての利用が未開拓であっ

た CO<sub>2</sub> をニッケル触媒によって有機化合物内へと取り込み、新たな環形成反応の開発に成功した極めて独創性の高いものである。よって、本審査委員会は河村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。