

二酸化炭素の固定を伴う新規環化反応の開発と その利用に関する研究

— エニンの環化—カルボキシル化反応の開発及び天然物合成への応用—

学位論文内容の要旨

CO₂固定化反応は、CO₂の炭素資源としての利用という観点から大変興味深い反応である。しかし CO₂は化学的に不活性な分子のため、これまで有機合成化学への利用は限られた範囲に留まっていた。ところが近年、CO₂が遷移金属錯体によって活性化され高い反応性を示すことが明らかとなった。特に Ni(0)錯体は、不飽和炭化水素への CO₂固定化に高い反応性を示すことが知られており、アルキン又はアルケンは CO₂と Ni(0)錯体存在下で反応し、オキサニッケラサイクルを与えることが報告されている。一方、二種の炭素—炭素多重結合と Ni(0)錯体の酸化的環化付加によって生成するニッケラサイクルに CO₂を挿入させる手法も、CO₂固定化の有用な方法となり得るが、このような経路で進行する反応はほとんど報告されていなかった。今回著者はエニンを基質とし、Ni(0)錯体への酸化的環化付加によって生成するニッケラシクロペンテンへの CO₂挿入を機軸とする新たな CO₂固定化反応を開発すべく研究に着手した。

はじめに、アルケン上にメトキシカルボニル基を有するエニンをを用いて環化-カルボキシル化反応を検討したところ、目的とする環化-カルボキシル化体が良好な収率で得られた。また、本反応では単に環化のみが進行した環化体(加水分解体)も低収率ながら生成した。そこで本反応における、アルケン及びアルキン上の置換基の効果を検討した。その結果、本反応が進行するためにはアルケン上に電子求引基が必要なことが分かった。また、アルキン上にフェニル基を持つエニンではカルボキシル化体が優先するもののメトキシカルボニ

ル基、TMS 基を持つエニンでは目的の環化-カルボキシル化体ではなく、加水分解体が優先することが分かった。以上の結果をもとに、本環化-カルボキシル化反応を種々の環状化合物合成へ適用することを試みた。その結果鎖内にヘテロ原子を有するエニン及びにおいても本反応は良好な収率で進行し、本反応がヘテロ環構築にも利用可能なことが分かった。また本反応は 1,7-エニンにおいても速やかに進行し、6 員環化合物が収率良く得られた。さらに本反応を用いた 2 環式化合物の合成も可能であり、インドリチジン骨格やキノリチジン骨格を有するカルボキシル化体を高収率かつ立体選択的に与えた。また本反応において光学活性なエニンを用いると、光学純度を保持したカルボキシル化体を与えることも分かった。さらに著者は本環化-カルボキシル化反応の天然物合成への応用を目指し、(-)-Corynantheidine の合成を行うことにした。インドールアルカロイド(-)-Corynantheidine は 1944 年 Janot らによりアフリカの植物 *Pseudocinchona africana* から単離された化合物である。分子内にキノリチジン骨格を有しており、また 3 つの不斉炭素中心を含んでいることから、有機合成化学的にも興味の持たれる化合物である。これまでにラセミ体での全合成はいくつか報告されているが、光学活性体としての報告は一例のみである。著者は、先に述べた環化-カルボキシル化反応によって(-)-Corynantheidine 中に含まれるキノリチジン構造を立体選択的に構築できるのではないかと考え、その全合成に着手した。

L-トリプトファンメチルエステル及び 3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propanal を Bailey らにより報告されている *cis* 選択的な Pictet-Spengler 反応の条件に付したところ、目的とする *cis*-1,3-ジ置換 β -カルボリン誘導体が良好な収率で得られた。このものから 7 工程を経て得られたエニンに対し、環化-カルボキシル化反応を試みたところ、(-)-Corynantheidine と同一の骨格を有するカルボキシル化体が高収率かつ立体選択的に得られた。カルボキシル化体より Boc 基を除去した後、エステルの還元を行い、文献既知のエノールエステルへと変換した。このものを中間体としたラセミ体での全合成は既に報告されていることから、文献の方法に従いメチル化、オレフィンの立体選択的な還元を行ったところ、得られた生成物の各種機器スペクトルデータ及び旋光度は(-)-Corynantheidine の文献値と完全に一致した。ここに著者は環化-カルボキシル化反応による CO₂ 固定化反応を鍵工程とした (-)-Corynantheidine の全合成を達成した。

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 准教授 齋 藤 望
副 査 准教授 中 村 精 一

学 位 論 文 題 名

二酸化炭素の固定を伴う新規環化反応の開発と その利用に関する研究

－エニンの環化－カルボキシル化反応の開発及び天然物合成への応用－

CO₂固定化反応は、CO₂の炭素資源としての利用という観点から大変興味深い反応である。しかし CO₂ は化学的に不活性な分子のため、これまで有機合成化学への利用は限られた範囲に留まっていた。ところが近年、CO₂が遷移金属錯体によって活性化され高い反応性を示すことが明らかとなった。特に Ni(0)錯体は、不飽和炭化水素への CO₂固定化に高い反応性を示すことが報告されてきた。水野貴志氏は、これまであまり検討されていなかった二種の炭素－炭素多重結合と Ni(0)錯体との酸化的環化付加によって生成する「ニッケラサイクル」に対する CO₂挿入反応に着目し、エニンから生成するニッケラシクロペンテンへの CO₂挿入を機軸とする新たな CO₂固定化反応を開発に成功した。以下に研究成果の概略を記す。

水野氏は、エニンと Ni(0)錯体から生成するニッケラシクロペンテン中間体に対する CO₂固定化反応を検討し、アルケン上に MeO₂C 基などの電子求引性の置換基を有する場合に収率よく環化－カルボキシル化反応が進行することを見いだした。本反応では、ニッケラシクロペンテンの Ni-sp³炭素結合側に CO₂が挿入しオキサニッケラサイクル中間体が生成すると考えられる。この中間体が後処理によって加水分解され、対応するカルボン酸が生成した。続いて本反応の、アルケン及びアルキン上の置換基の効果が検討され、1) アルケン上に置換基を持たないエニンでは反応が進行しない、2) アルケン上の電子求引基としては、エステル、シアノ基は適用可能であるが、アシル基を有する基質では目的物が生成しない、3) アルキン上の置換基としては、Ph 基を持つ基質は適用可能であるが、MeO₂C

基及び TMS 基を持つエニンでは目的の環化-カルボキシル化体は全く得られないこと、などを明らかとした。更に、これらの結果をもとに本環化-カルボキシル化反応を種々の環状化合物合成へ適用することを試みた。その結果、本反応がヘテロ環構築にも利用可能であることが分かった。また、本反応を用いた二環式化合物の合成も可能であり、インドリチジン骨格やキノリチジン骨格を有するカルボキシル化体を高収率かつ立体選択的に与えることを見いだした。

更に水野氏は、本環化-カルボキシル化反応の天然物合成への応用を志向し、(-)-Corynantheidine の全合成にも挑戦した。インドールアルカロイドの一種である (-)-Corynantheidine は、1944 年 Janot らによりアフリカの植物 *Pseudocinchona africana* から単離された化合物であり、分子内にキノリチジン骨格を含有し、3 つの不斉炭素中心を持つことから、有機合成化学的にも興味を持たれてきた化合物である。そのため、これまでもラセミ体での全合成はいくつか報告されているが、光学活性体としての報告はわずか一例のみである。水野氏は、先に述べた環化-カルボキシル化反応によって (-)-Corynantheidine 中に含まれるキノリチジン骨格を立体選択的に構築できるのではないかと考え、その全合成に着手した。L-トリプトファンメチルエステル及び 3-(tert-butyl)diphenylsilyloxy)propanal から cis 選択的な Pictet-Spengler 反応を経て、1,3-cis ジ置換 β -カルボリン誘導体を効率よく構築した後、7 工程の変換反応によって目的反応の基質となるエニンを光学活性体として合成した。このエニンに対し、環化-カルボキシル化反応を試みたところ、(-)-Corynantheidine と同一の骨格を有するカルボキシル化体が高収率で立体選択的に得られた。このカルボキシル化体より、保護基の変換等を経て、文献既知のエノールエステルへと変換した。この中間体からのラセミ体での全合成は既に報告されていることから、文献の方法に従いメチル化、オレフィンの立体選択的な還元を行ったところ、得られた生成物の各種機器スペクトルデータ及び旋光度は (-)-Corynantheidine の文献値と完全に一致した。ここに水野氏は、自身が開発した環化-カルボキシル化反応を利用した CO₂ 固定化反応を鍵工程としたインドールアルカロイド (-)-Corynantheidine の全合成を達成した。

以上のように、水野氏は Ni(0) 錯体によるエニンの環化-カルボキシル化反応を詳細に検討し、ニッケラシクロペンテン中間体への CO₂ の固定化を経由する新しい形式の環化反応の開発に成功した。また、自身が開発した反応を利用し CO₂ 固定化反応を経由するインドールアルカロイド (-)-Corynantheidine の全合成も達成した。これらの水野氏の研究成果は、CO₂ 固定化の新技术を見い出したのみならず、未利用資源である CO₂ の炭素資源として

の可能性を切り開くという観点からも極めて独創性の高いものであり、本審査委員会は水野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した。