

京都大学	博士 (工学)	氏名	堀江 宏彰
論文題目	Studies on Nickel-Catalyzed C-C Bond Formation with $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds and Alkynes (ニッケル触媒を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルキンの C-C 結合形成反応に関する研究)		

(論文内容の要旨)

本論文はニッケル触媒による $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルキンの $\sigma$ - $\pi$ 結合異性化を利用した炭素-炭素結合構築反応に関する研究の成果をまとめたものである。従来、これら二成分の反応には中間体となるニッケラサイクルの生成とその速やかな反応および触媒の再生のために化学量論量の有機金属反応剤を要していた。これに対して、著者はカルベン配位子や添加剤の利用などによる触媒系の設計や、適当な官能基の導入などによる基質設計を適切に行うことで、基質のみを用いる原子効率に優れた新たな炭素-炭素結合形成反応を目指して検討を行い、いくつかの新規反応を見いだすことに成功した。序論を含めて全六章より成り立っている。

序論では、これまでの遷移金属触媒を用いた $\sigma$ - $\pi$ 結合異性化による炭素-炭素結合構築反応、および $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルキンから生成するニッケラサイクルを中間体とする触媒反応の例を示した後、申請者がニッケル触媒を用いた $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルキンの炭素-炭素結合形成反応に関する研究を着想するに至った経緯、および本論文の概略が記載されている。

第一章から三章ではアクリル酸エステルとアルキンの反応を検討している。アクリル酸エステルをはじめとする $\alpha,\beta$ -不飽和エステルは $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の中でも反応性が低くその反応例も限定されており、ホモカップリングの制御なども困難であったが、触媒の検討を中心に反応系を設計することにより、以下の新規反応の開発に成功した。

第一章ではアクリル酸エステルとアルキンの選択的交差三量化反応を述べている。アクリル酸エステルはホスフィン配位子を用いたニッケル触媒存在下にアルキン二分子と反応し、共役トリエンを与えることが知られている。この反応ではアルキン二分子とニッケルとの酸化的環化によるニッケラサイクルが中間体として考えられているが、配位子として強い電子供与性を持つ含窒素複素環カルベンを用いることで、アクリル酸エステル、アルキンとの酸化的環化による五員環ニッケラサイクルを経て、アクリル酸エステル二分子とアルキンの交差三量化反応が進行し、共役ジエンが得られることを見いだした。

第二章ではアクリル酸誘導体とアルキンの交差二量化反応を取り上げている。著者は三級アクリルアミドがニッケル触媒存在下アルキン二分子と反応して共役トリエンを与えるのに対し、二級アクリルアミドとアルキンでは交差二量化反応が進行することを見いだした。また、アクリルアミドとニッケルの量論反応で得られた錯体から、二分子のアクリルアミド間で生じる窒素原子上の水素原子とカルボニル基の酸素原子との間の水素結合がこの反応の進行に重要であると考察した。この知見をもとに、アクリル酸

京都大学	博士 (工学)	氏名	堀江 宏彰
<p>エステルも適当な添加剤と水素結合を形成することでアルキンとの交差二量化反応が進行すると考え、2-アミノピリジンの添加を検討し、ニッケル触媒によるアクリル酸エステルとアルキンの交差二量化反応を見いだした。本反応は高い位置・立体選択性で共役ジエンを与える。</p> <p>第三章では、含窒素複素環カルベン配位子を用いた際にアクリル酸エステルとアルキンから生成する五員環ニッケラサイクルとイソシアナートとの反応が報告されている。著者はこの反応が含窒素複素環化合物の合成法となることを期待し、検討を加え、新規三成分[2+2+1]型環化付加反応を見いだした。従来法ではニッケル触媒によるアクリル酸エステル、アルキン、イソシアナートいずれかの二成分の反応が報告されているが、今回は、配位子と各成分の当量を適切に選ぶことでアクリル酸エステル、アルキンのニッケルに対する酸化的環化を促進し、三成分による環化付加反応を選択的に行った。本反応を用いることで、三分子から多置換<math>\gamma</math>-ブチロラクタムを一段階で合成できる。</p> <p>第四章と五章では<math>\alpha,\beta,\gamma,\delta</math>-不飽和カルボニル化合物とアルキンの反応を検討している。<math>\alpha,\beta,\gamma,\delta</math>-不飽和カルボニル化合物が持つ二つのアルケン部位の電子的な性質を調整することで、以下に述べる二つの環化付加反応の開発に成功した。</p> <p>第四章では<math>\alpha,\beta</math>-不飽和カルボニル化合物と低原子価ニッケルの反応性に着目して、この構造が連続した<math>\gamma</math>-エステル置換<math>\alpha,\beta,\gamma,\delta</math>-不飽和エステルを環化付加反応の四炭素素子として設計し、アルキンとの[4+2]型環化付加反応を見いだしている。これまでも様々な遷移金属触媒を用いた[4+2]型環化付加反応が報告されているが、このように電子不足なジエンを用いた例はほとんど報告されていない。本反応により得られた六員環化合物は空気中塩基と反応することで容易に芳香族化し、多置換のベンゼン環を合成できる。</p> <p>第五章では<math>\alpha,\beta,\gamma,\delta</math>-不飽和ケトンとアルキンとの環化付加反応を報告している。この反応では<math>\alpha,\beta,\gamma,\delta</math>-不飽和ケトンの二つのオレフィンがそれぞれ電子不足なオレフィン、電子豊富なオレフィンとして反応している。まず、0価ニッケルと高い反応性を持つ<math>\alpha,\beta</math>-不飽和結合がアルキンと反応してニッケラサイクルが生成した後、残った<math>\gamma,\delta</math>-不飽和結合との分子内反応によってビシクロヘキセン環を与えている。得られた化合物は複数の不斉点を持つが、反応は高いジアステレオ選択性で進行し、生成物を単一のジアステレオマーとして得ている。</p>			

## (論文審査の結果の要旨)

本論文は、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルキンとから生成するニッケラサイクルを中間体とし、これを利用した原子効率の高い触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発を目標に研究した成果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. アクリル酸エステルとアルキンとの交差多量化反応による多置換共役ジエンおよびトリエンの新規合成法を開発した。同じ基質を出発物質とし、同じ金属を触媒として用いるが、含窒素複素環カルベン配位子の高さと強い電子供与性や、触媒量加える 2-アミノピリジンのアミノ基とエステルのカルボニル基との間に生じる水素結合を利用することにより、アクリル酸エステル二分子とアルキン一分子、アクリル酸エステル一分子とアルキン二分子、およびアクリル酸エステル一分子とアルキン一分子から生成する三種類の化合物をいずれも高い選択性で得ることができる。
2. 含窒素複素環カルベンを配位子として用いることで、ニッケル触媒によるアクリル酸エステル、アルキン、イソシアナートの[2+2+1]型環化付加反応を開発した。カルベン配位子の効果により、アクリル酸エステルとアルキンからニッケラサイクルが生成することが本反応の進行に重要である。また、本手法を用いることで多置換の $\gamma$ -ブチロラク톤を単純な三分子から一段階で合成できる。
3.  $\gamma$ -エステル置換 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルとアルキンとの[4+2]型環化付加反応の開発に成功した。得られた六員環化合物は空气中塩基と反応させることで容易に芳香族化し、多置換のベンゼン環を高い収率で得ることができる。本反応はこれまであまり例がない不活性アルキンの逆電子要請型 Diels-Alder 反応に相当する環化付加反応である。
4.  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ケトンとアルキンとの環化付加反応を開発した。 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ケトンの二つの二重結合がそれぞれ電子不足な二重結合、電子豊富な二重結合として反応することで、ビシクロヘキセン環が構築された。反応は高い立体選択性で進行し、複数の不斉点を持つビシクロ環化合物を単一のジアステレオマーとして選択的に合成できる。

以上のように、本論文は低原子価ニッケルの $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物とアルキンに対する反応性を活用し、鎖状、環状炭素骨格および複素環骨格を形成する原子効率に優れた種々の触媒反応の開発を報告したものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士(工学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成24年2月20日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。