

(論文内容の要旨)

不飽和化合物に有機基を二つ付加させると、炭素—炭素結合が二つ一挙に形成されて分子骨格を効率よく構築することができる。このような分子変換は、従来、不飽和化合物をカルボメタル化あるいはカルボハロゲン化したのち、炭素—金属あるいは炭素—ハロゲン結合を手がかりに炭素—炭素結合を伸長させる手法や、これらを一段階で反応させる三成分連結法によって達成されていた。しかしながら、これらの手法では金属塩が当量副生する問題があった。一方、炭素—炭素結合を切断し、両有機基を不飽和化合物に付加させることができれば、新しい炭素—炭素結合を二つ一挙に構築できるうえ副生成物を全く生じない原子効率 100%の分子変換が実現できる。このような反応は、三員環や四員環の歪みを開放する環拡大反応や環化付加反応に限られており、一般性が低かった。一方、ニトリルの炭素—シアノ基間の結合が適度に分極していること、シアノ基が遷移金属に対して高い親和性を有することに基づいて、ニッケル触媒によってニトリルを有機基とシアノ基に切断し、両者を不飽和化合物に付加させるカルボシアノ化反応が実現されている。この反応の有用性を広げるべく、本研究はさまざまなニトリルと不飽和化合物を用いるカルボシアノ化反応ならびに官能基利用に関する研究成果をまとめたものであり、全 5 章から成っている。

第 1 章は序論であり、有機合成における炭素—炭素結合形成反応を位置づけ、とくに遷移金属触媒を用いて実施することの意義を論じ、さらに不飽和化合物に有機基を二つ導入する手法として、カルボメタル化、カルボハロゲン化およびカルボカルコゲン化と、それに続くクロスカップリング反応による二段階の変換、三成分連結反応による一段階の変換を紹介している。次に、金属塩を当量副生するこれらの手法に比べ、ジカルボニル化あるいは炭素—炭素 σ 結合への不飽和化合物の直接挿入反応が原子効率の点から優れているが一般性に欠けること、したがって、有用性の高い手法の開発が求められている背景を述べ、一つの解決策として、炭素—シアノ基結合の活性化を利用するカルボシアノ化反応をとりあげ、その歴史的背景を論じている。最後に本研究で得られた成果を要約するとともに当該分野の研究について総括している。

第 2 章では、ニッケル触媒を用いるアルキンのアリルシアノ化反応と、その合成的有用性について述べている。シアノ化アリルは、炭素—シアノ基結合のニッケルへの酸化的付加によって π -アリルニッケル中間体を生じ、これはアリル—ニッケル結合へのアルキンの立体選択的および位置選択的挿入を経て、アリルシアノ化体を生じる。また、 α -シロキシシアノ化アリルの付加は、シアノ基の γ 位で選択的に進行するので、シリルエノールエーテルが生じ、これを加水分解することによってアルデヒドまた

はケトン部位を側鎖に有する多置換アクリロニトリルを合成することができる。この反応は、胃潰瘍薬として市販されているプラウノトールの三置換エチレン部位の立体選択的かつ位置選択的構築に利用できることが示されている。また、アルミニウム化合物を共触媒として添加することにより、アリルシアノ化反応の反応条件、基質適用範囲を大きく改善することも述べられている。

第3章では、ルイス酸共触媒としてトリフェニルボランを用いるとシアニ化アルキニルのアルキンへの付加が収率よく進行し、共役エンイン化合物が位置選択性ならびに立体選択性よく得られることを述べている。有機ホウ素化合物を添加すると、炭素—シアノ基結合の酸化的付加が促進され、アルキンの環化三量化やオリゴマー化などの副反応を抑えてアルキニルシアノ化反応だけが進行する。また、シアニ化アルキニルが1,2-ジエンやノルボルナジエンにも位置選択的かつ立体選択的に付加する事実も述べている。シアニ化アルキニルのニッケルへの酸化的付加体の単離およびX線による構造決定を行い、この錯体を用いてアルキンとの量論反応や触媒反応を検討し、反応機構を詳細に考察している。

第4章では、ニッケルと有機ホウ素化合物からなる触媒を用いてアルキンをシアノエステル化またはシアノカルバモイル化すると、さまざまな置換基を有する β -シアノアクリル酸エステルやアクリル酸アミドを位置選択的かつ立体選択的に合成できることを示している。この反応をてんかんの治療に用いられているGABA誘導体プレガバリンの不斉合成に応用することによって、反応の特徴と有利性を示した。また、シアノギ酸チオエステルやシアノケトンを用いる反応では、とくにパラジウム/ルイス酸触媒が有効で、脱カルボニルを伴って進行した生成物が得られることも併せて述べられている。

第5章では、1,2-ジエンの位置選択的なシアノエステル化反応について述べている。まず反応条件を調整すると、速度論支配生成物と熱力学支配生成物を容易に作り分けできることを示し、さまざまな構造を有する α -シアノメチルアクリル酸エステル誘導体の合成に利用している。シアノエステル化体の炭素—シアノ基結合にさらにアルキンを挿入させて、炭素—炭素結合をさらに伸長する方法も示されている。また、さまざまなアルコキシ基を有するシアノエステル化体の合成の別法として、クロロギ酸エステルとシアニ化トリメチルシリル、1,2-ジエンとの三成分連結反応が有用であることが示されている。

(論文審査の結果の要旨)

不飽和化合物に有機基を二つ導入して、炭素—炭素結合を二つ形成する分子変換を、炭素—炭素結合間に不飽和化合物を直接挿入して実現できれば、副生成物を生じることなく原子効率が 100% で理想的な変換反応が実現できる。これまで、小員環歪みの開放を利用した反応が知られているが、汎用性に乏しく実用的でなかった。本論文は、ニトリルの炭素—シアノ基結合の分極およびシアノ基の遷移金属に対する高い親和性に着目し、これをニッケル錯体触媒によって活性化して、炭素—シアノ基結合間に不飽和化合物を挿入させるカルボシアノ化反応の開発に関する研究成果をまとめたものであり、得られた成果は以下の 4 点に要約できる。

- (1) ニッケル触媒によってシアニ化アリのシアノ基とアリル基がアルキンにシス付加し、多置換アクリロニトリルが位置選択的かつ立体選択的に合成できることを示した。この触媒に有機アルミニウムを添加すると反応効率が格段に向上し、胃潰瘍薬として市販されている天然物プラウノールの簡便合成にも応用している。
- (2) ニッケル触媒にトリフェニルボランを併用すると、シアニ化アルキニルがアルキンや 1,2-ジエンに位置選択的かつ立体選択的に付加し、共役多置換エンインが合成できることを明らかにした。また、シアニ化アルキニルのニッケルに対する酸化的付加体の単離および構造決定に成功し、これを用いて量論および触媒反応を行い、反応の触媒サイクルを明らかにしている。
- (3) 上記触媒による、シアノギ酸エステルやシアノギ酸アミドのカルボニル—シアノ基結合へのアルキンの位置選択的かつ立体選択的挿入反応を見つけた。生じたシアノエステル化体は、抗てんかん薬として市販されているプレガバリンの前駆体の合成に利用できることを示している。
- (4) ニッケル触媒存在下、シアノギ酸エステルが 1,2-ジエンに位置選択的に付加することを明らかにした。また、シアノエステル化とアリルシアノ化反応を連続して行う炭素—炭素結合の伸長法も見つけ、同様のシアノエステル化反応が、クロロギ酸エステルとシアニ化トリメチルシリル、1,2-ジエンの三成分連結法によっても実現できることを見つけた。

以上のように、本論文は、これまで他の手法では合成困難なニトリル化合物を、不飽和化合物のカルボシアノ化反応によって簡便かつ効率よく合成できることを明らかにしている。シアノ基がさまざまな有機基に容易に変換できることを考慮すると、本研究成果は、多様な有機基を不飽和化合物に導入する一般性に優れた分子変換を達成したものであり、学術上ならびに実際上寄与するところが少なくない。したがって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。また、平成 21 年 1 月 28 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認められた。