

氏名	GHOLAP SANDEEP SURYABHAN		
博士の専攻分野の名称	博士（理学）		
学位記号番号	博理工甲第 1033 号		
学位授与年月日	平成 28 年 9 月 23 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	Copper-Catalyzed Regioselective Alkylative Carboxylation of Allenamides with Alkylzinc Reagents and Carbon Dioxide (銅触媒を用いたアルキル亜鉛試薬と二酸化炭素によるアレナミドの位置選択的アルキル化およびカルボキシル化反応)		
論文審査委員	委員長	連携教授	侯 召民
	委員	教授	石井 昭彦
	委員	連携教授	袖岡 幹子
	委員	教授	齋藤 雅一

## 論文の内容の要旨

Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) is an attractive C1 building block in organic synthesis because it is an abundant, inherently renewable, and environmentally benign carbon resource. Hence, development of selective and efficient methods to utilize CO<sub>2</sub> for the synthesis of organic compounds through carbon-carbon bond-forming processes is currently an important research subject. In this thesis, protocols for the regioselective alkylative carboxylation of allenamide substrates with alkylzinc reagents and carbon dioxide are developed.

At first, NHC-Copper catalyzed carbozincation of allenamide is described. The reaction of allenamides with Me<sub>2</sub>Zn (1.5 equiv) in the presence of [(IPr)CuCl] (5 mol%) in THF at room temperature was carried out. The methyl group was introduced to the  $\gamma$ -position in a highly regioselective manner. NOE confirmed that the remaining C=C double bond of the product adopts an (*E*)-conformation. This is the first example of catalytic carbozincation of allenamides.

Next, the NHC-copper catalyzed carbozincation/carboxylation of various allenamides with dialkylzinc reagents and carbon dioxide is described. The reaction of allenamides with dialkylzinc reagents (1.5 equiv) and CO<sub>2</sub> (1 atm) proceeded smoothly in the presence of a catalytic quantity of [(IPr)CuCl] to afford alkyl substituted (*Z*)- $\alpha,\beta$ -dehydro- $\beta$ -amino acid ester derivatives in good to high yields. The alkyl group was introduced to the less hindered  $\gamma$ -carbon, and the carboxyl group was introduced to the  $\beta$ -carbon of the allenamides. The present catalyst system is also effective for ethylative and butylative carboxylation of various allenamides by using Et<sub>2</sub>Zn and Bu<sub>2</sub>Zn, respectively, without  $\beta$ -hydride elimination. The carboxylation reaction proceeded through the formation of an alkenylzinc intermediate, followed by the nucleophilic addition of the alkenylzinc intermediate to CO<sub>2</sub>. Cyclic allenamides bearing chiral Evans' oxazolidone group such as phenyl or benzyl substituted oxazolidone moieties and acyclic allenamides bearing Boc-protected carbamate, methyl carbamate, and benzyl carbamate moieties worked efficiently to afford the desired alkylative carboxylation products in a highly regio- and stereoselective manner. The present method provides an easy route to alkyl-substituted (*Z*)- $\alpha,\beta$ -dehydro- $\beta$ -amino acid ester derivatives under mild reaction conditions in one-pot with

high regio- and stereoselectivity.

Finally, the alkylative carboxylation of allenamides using functionalized alkylzinc halide reagents (FG-RZnX) was examined. The reaction was carried out in a stepwise manner in one-pot. At first, the reaction of allenamides with functionalized alkylzinc bromide reagents (FG-RZnX) (2.5 equiv) was carried out in DMF at 50°C for 48 h in the presence of LiCl (2 equiv) and Cu(acac)<sub>2</sub> (35 mol%). Then, introduction of CO<sub>2</sub> (1 atm) to the reaction mixture afforded the functionalized-alkyl substituted (*Z*)- $\alpha,\beta$ -dehydro- $\beta$ -amino acid ester derivatives in good to high yields. Cyclic allenamides bearing oxazolidone and lactam moieties as well as acyclic Boc-protected allenamides all underwent the desired alkylative carboxylation to afford the corresponding functionalized alkylated (*Z*)- $\alpha,\beta$ -dehydro- $\beta$ -amino acid esters in good yield with high regio- and stereoselectivity. Alkylzinc reagents bearing various functional groups such as -COOR, -CN, and -OTIPS could be used in this reaction. This is the first example of one-pot catalytic alkylative carboxylation of allenamides with functionalized alkylzinc halides and carbon dioxide.

Transformation of the (*Z*)- $\alpha,\beta$ -dehydro- $\beta$ -amino acid ester products by hydrogenation and Simmons-Smith cyclopropanation reaction into saturated  $\beta$ -amino acid ester derivatives is also achieved. To explore the potential application of the carbozincation reaction of allenamides for synthesis of organic compounds through C-C bond forming reaction, the alkylative allylation reaction of allenamides was studied using allyl bromide as an allylating reagent, which afforded the allylated products in good yields.

## 論文の審査結果の要旨

Sandeep Suryabhan Gholap 氏の学位論文は、銅触媒を用いた有機合成における新しい二酸化炭素固定化反応の開発に関するものである。二酸化炭素は天然に豊富に存在し、安価で入手容易かつ環境調和性が高いことから有用な炭素源の一つと考えられており、有機合成化学においても、二酸化炭素を炭素源とする二酸化炭素固定化反応の開発が非常に注目されている。特に炭素-炭素結合形成反応を経て二酸化炭素を有機物の炭素骨格の一部として取り込む反応の開発は、有機合成化学における重要課題の一つである。近年、比較的反応性の低い二酸化炭素を有機合成に利用可能とするため、遷移金属触媒を用いる試みが広く検討されており、パラジウムなどの後周期遷移金属を用いる二酸化炭素固定化反応において進展が見られる。また、最近では安価な普遍金属である銅触媒を用いる反応も検討されている。しかし、従来報告されている反応の多くは、その反応プロセスにおいて基質と二酸化炭素間で一つの炭素-炭素結合のみが形成される、比較的単純なカルボキシル化反応に留まっており、より複雑な炭素骨格を一工程で構築できる、多成分付加型の二酸化炭素固定化反応の開発が望まれている。また、従来の反応では反応基質も比較的単純な有機物に限られており、より複雑な有機物の合成のため、官能基化された基質の利用を進めることも課題の一つである。以上のような背景のもと、Gholap 氏は安定で取り扱い容易な銅触媒を用いて、官能基化されたアレン誘導体であるアレナミドを基質とし、有機亜鉛試薬由来のアルキル基と二酸化炭素の双方を一挙にアレナミドの炭素-炭素二重結合上に付加させる、アルキル化-カルボキシル化反応の開発に成功した。以下に本学位論文の概要を示す。

第1章は序論であり、有機合成化学における二酸化炭素固定化反応として、遷移金属触媒を用いるカルボキシル化反応を中心に従来の報告例が網羅的に紹介されている。また、普遍金属である銅触媒を用いた反応も紹介されているが、現在のところ銅触媒を用いた報告例は限られていること、また、触媒を問わず、従来の反応における基質の多くは比較的単純な不飽和化合物に限られていることが課題として提示され、銅触媒を用いる官能基化された基質のカルボキシル化反応を新たに開発する意義が述べられている。

第2章では、官能基化された基質としてアレナミドを用い、ジアルキル亜鉛試薬によるアルキル化を伴う二酸化炭素の固定化反応、即ちアルキル化-カルボキシル化反応の開発に関する検討結果が提示されている。本研究では銅触媒による反応を検討した結果、まず、窒素ヘテロ環カルベン配位子である [(IPr)CuCl] (IPr = 1,3-bis(2,6-diisopropyl)imidazol-2-ylidene) を触媒とし、ジメチル亜鉛をアルキル化剤として用いるとアレナミドのメチル化-カルボキシル化反応が温和な条件下 (1 気圧の CO<sub>2</sub>) 円滑に進行することが明らかとされている。この反応ではまず、銅触媒による位置及び立体選択的メチル亜鉛化反応によってアレナミドの  $\gamma$ -位にメチル基が付加したビニル亜鉛中間体が生成し、このものと銅触媒とのトランスメタル化、続く CO<sub>2</sub> 挿入反応によってカルボキシル化反応が進み、(Z)-配置を持つ  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボン酸誘導体が得られることが示されている。本選択性に関しては、窒素原子上の保護基であるカルボニル基への銅原子の配位効果と立体的要因よると推測されている。また、利用可能なジアルキル亜鉛試薬の検討がなされ、ジエチル亜鉛、ジブチル亜鉛を用いた場合も  $\beta$ -水素の脱離を伴うことなくエチル基、ブチル基が導入される結果が示されている。これは、従来のパラジウムやニッケル触媒によるカルボキシル化反応との大きな相違点であり、本銅触媒系の特徴の一つである。更に、基質の適用範囲についても詳細な検討がなされ、アレナミド上の窒素原子の保護基として、環状カーバメート、環状アミドを持つ基質や、非環状カーバメートを持つ基質など様々

なアレナミドで同反応が進行することも示されている。本反応で得られる生成物は、従来の反応では合成が困難な  $\alpha,\beta$ -デヒドロ- $\beta$ -アミノ酸骨格を有している。 $\alpha,\beta$ -デヒドロ- $\beta$ -アミノ酸は生物活性化合物にしばしば見られる重要な骨格の一つであり、非天然型  $\beta$ -アミノ酸の合成中間体としても重要であることから本反応は有機合成化学的に有用であると期待される。

第3章では、アレナミドのカルボキシル化の際に導入可能なアルキル基の適用範囲を広げるため、臭化アルキル亜鉛試薬を用いた反応の開発について述べられている。臭化アルキル亜鉛試薬は対応する臭化アルキル化合物への金属亜鉛の挿入反応によって容易に合成でき、またアルキル基上にエステル基などの官能基を持たせたアルキル亜鉛試薬も調製できるため、アルキル化-カルボキシル化反応において有用なアルキル化剤となりうる。しかし、臭化アルキル亜鉛試薬はジアルキル亜鉛試薬に比較し、反応性が低く、これまで二酸化炭素固定化反応での利用は限られた範囲に留まっていた。本章に述べられている研究では、 $\text{Cu}(\text{acac})_2$  を触媒として用いることで臭化アルキル亜鉛試薬を用いたアレナミドのカルボキシル化反応が進行することが示され、更に反応系に化学量論量の  $\text{LiCl}$  を共存させることにより生成したアルケニル亜鉛中間体の二酸化炭素への求核付加が促進され、この二段階の反応を One-Pot で逐次的に行なうことで目的とするアルキル化-カルボキシル化反応が達成できることが示されている。本法では官能基を持つ臭化アルキル亜鉛試薬の利用も可能であり、より複雑な構造を持つ  $\alpha,\beta$ -デヒドロ- $\beta$ -アミノ酸誘導体の合成がなされた。

第4章では、上記で開発した反応で得られた  $\alpha,\beta$ -デヒドロ- $\beta$ -アミノ酸誘導体の利活用の試みについて述べられている。本章では、得られた生成物を接触水素化やシクロプロパン化反応によって  $\beta$ -アミノ酸誘導体へ変換できることが示されている。また、本研究で開発されたアルキル化-カルボキシル化反応の鍵反応過程はアレナミドのカルボキシル化反応であることを踏まえ、これを利用した新たな多成分付加反応の開発の可能性についても述べられている。

本研究成果の一部は、Gholap 氏を筆頭著者とする原著論文として *Chem. Eur. J.* 誌に公表され、また同誌の Hot Paper として選出された。その他の研究成果に関しては、現在投稿準備中である。なお、同氏は本論文で述べられた反応に密接に関わりを持つイナミドのアルキル化-カルボキシル化反応の開発にも貢献し、その成果は共著者として *Chem. Eur. J.* 誌に公表されている。

以上のように、本研究では、銅触媒を利用しアレナミドのアルキル化-カルボキシル化反応という新しい形式の二酸化炭素固定化反応の開発に成功した。本研究で得られた知見は、新規性や重要性が高く、有機合成化学の発展に貢献するものと判断される。以上を総合し、本論文は博士学位論文として相応しいものと認め、「合格」と判定した。