



Title	Synthesis of Functionalized Organoboron Compounds through Copper(I) Catalysis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	久保田, 浩司
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第12334号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61896
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Koji_Kubota_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（工学） 氏名 久保田 浩司

学 位 論 文 題 名

**Synthesis of Functionalized Organoboron Compounds
through Copper(I) Catalysis**
(銅(I)触媒を用いた官能基化有機ホウ素化合物の合成)

有機ボロン酸エステルは、水や空気に安定で、毒性が低く、様々な立体特異的結合形成反応に用いることのできる優れた反応剤である。古典的な合成法として、有機リチウム試薬などの炭素求核剤とホウ素求電子剤との反応が挙げられるが、強い塩基性条件であることから官能基化されたホウ素化合物の合成は困難であった。これに対しボランを用いた不飽和結合のヒドロホウ素化反応は温和な条件で進行するが、用いる基質によって位置選択性が問題となる場合が多い。さらに医薬品合成等の有用中間体である光学活性ホウ素化合物の触媒的不斉合成は未だ発展途上であり、高価な不斉補助基を化学量論量用いる手法が主に利用されてきた。

我々は 2000 年に、エノン類に対する銅(I)触媒およびジボロンを用いた求核的ホウ素化反応を報告した。この反応は、一般的に求電子的性質をもつとされるホウ素基を求核的に導入することを可能にしたという点で、1つのブレイクスルーであった。本研究ではこの求核的ホウ素化を基軸に、「高い官能基許容性」および「触媒的不斉合成」を満たす新しいホウ素化反応の開発に着目し研究を行った。

本論文は 7 章から構成されており、序章として本研究の背景について述べた。

第 1 章では、銅(I)触媒によるハロゲン化アルキルのホウ素置換反応の開発について述べた。ホウ素原子が電子的に陽性であることから、ホウ素置換基が求電子剤へ求核的に作用するような反応は比較的限られている。代表的な求電子剤であるアルキルハライドを置換反応により直接ホウ素化することは、その有用性が容易に想像できるにも関わらず、特殊な例に限られており、実用的な方法は知られていなかった。我々は以前、炭酸エステルなどとジボロンを銅(I)触媒存在下で反応させることで、様々な有機ホウ素化合物を高収率、高選択的に合成できることを報告している。本研究では、ハロゲン化アルキルに対し、銅(I)/Xantphos 触媒系を用いて反応を行うと、ホウ素置換反応が進行し、対応する有機ホウ素化合物が効率良く得られることを明らかにし

た。

第 2 章では、銅(I)触媒によるシクロアルキルホウ素化合物の新しい合成法の開発について述べた。銅(I)触媒を用いたホウ素化反応は、一般に α,β -不飽和カルボニル化合物などの電子的に活性な多重結合に対してのみ高い活性を示すことが常識とされていたのに対し、本研究では剛直な二座ホスフィン配位子である Xantphos を用いることで高活性ボリル銅(I)種を発生させ、不活性アルケンを経験したエキソ選択的分子内環化ホウ素化反応の開発に成功した。末端二重結合を有するアルケニルハライドに対し、5 mol %の塩化銅(I)と配位子として Xantphos、1.2 当量の bis(pincolato)diboron、1.2 当量の K(O-*t*-Bu)を作用させると、環化ホウ素化反応が良好に進行し、目的のエキソ環化体が高収率で得られた。さらに本反応を利用することで、含窒素スピロ環骨格をもつ生理活性化合物を効率よく合成できた。

第 3 章では、銅(I)触媒による光学活性ボロシラン化合物の不斉合成研究について述べた。Z 体のビニルシランに対し、銅(I)/(R,R)-BenzP* 錯体触媒存在下、ジボロンならびにプロトン源として MeOH を作用させることで β 位にケイ素置換基を有する光学活性有機ホウ素化合物が高エナンチオ選択的に得られることを見出した(最大 97% ee)。得られた生成物のホウ素ならびにケイ素置換基を段階的に官能基化することで、生理活性物質に多く見られる部分骨格である光学活性 1,2-ジオールおよび 1,2-アミノアルコールへと誘導することが可能である。

第 4 章では、銅(I)触媒による α -アルコキシアルキルホウ素化合物の不斉合成研究について述べた。これまで銅(I)触媒系がカルボニル化合物の求核的ホウ素化反応に有効であることが知られているが、不斉触媒を用いたエナンチオ選択的な反応は報告例がない。本研究では、脂肪族および芳香族アルデヒドに対し、光学活性銅(I)/(R)-DTBM-SEGPBOS 錯体触媒存在下、ジボロンおよびメタノール作用させることで炭素-酸素二重結合の不斉ホウ素化反応を初めて見出した。

第 5 章では、第 4 章で述べたアルデヒド類の不斉ホウ素化反応における位置選択性、エナンチオ選択性およびアルコール添加剤の反応への影響について理論計算を基に考察を行った。その結果、ボリル銅(I)の HOMO とアルデヒドの LUMO との軌道相互作用が最大となるように付加反応が進行するため、高い位置選択性が発現することが示唆された。またエナンチオ選択性発現メカニズムについては、Si 面からの反応遷移状態において(R)-DTBM-SEGPBOS 配位子上の *t*-Bu 基が基質に接近することによって不安定化し、高いエナンチオ選択性が発現していることが示唆された。さらに、アルコール添加剤はアルデヒドへのボリル銅(I)の付加後に生成する中間体のラセミ化を防ぐ役割を担っていることが明らかとなった。

第 6 章では、銅(I)触媒による脱芳香族化を伴う不斉ホウ素化反応の開発研究について述べた。含窒素複素芳香環の不斉脱芳香族ホウ素化反応は、様々な生理活性物質の中核となるアルカロイド類の合成において非常に魅力的であるが、脱芳香族化の高いエネルギー障壁のためにその達成は容易ではなく、報告例はなかった。本研究では、2 位に電子求引性基エステル基を有するインドール類に対し、Cu(O-*t*-Bu)/(R,R)-3,5-xyl-BDPP (10 mol %)錯体触媒存在下、

2.0 当量の bis(pincolato)diboron、および触媒量の Na(O-*t*-Bu)、プロトンソースとして *t*-BuOH を THF 溶媒中、30℃で作用させると、二連続不斉点をもつ光学活性ボリルインドリンが高ジアステレオかつ高エナンチオ選択的に得られることを見出した。

第 7 章では、銅(I)触媒による光学活性ボリルテトラヒドロピリジン類の不斉合成研究について述べた。ピリジンの脱芳香族還元により得られる 1,2-ジヒドロピリジンに対し、銅(I)/(*R,R*)-QuinoxP* 錯体触媒存在下、ジボロンならびにプロトン源として MeOH を作用させることで光学活性ボリルテトラヒドロピリジンが高収率、高位置および高ジアステレオ、高エナンチオ選択的に得られることを見出した(最大 99% ee)。得られた生成物のホウ素基を官能基化することで、生理活性物質に多く見られる骨格である種々の光学活性ピペリジン類へと変換可能である。