



Title	Ruthenium/Me-BIPAM Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Carbonyl Compounds [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	養王田, 昌昭
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第12800号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65402
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masaaki_Yohda_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（総合化学） 氏名 養王田 昌昭

学 位 論 文 題 名

Ruthenium/Me-BIPAM Catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Carbonyl Compounds
(ルテニウム/Me-BIPAM 触媒を用いるアリールボロン酸のカルボニル化合物への不斉付加反応)

カルボニル化合物への求核試薬の付加反応は、第 2 級もしくは第 3 級アルコールを合成する際に用いられる一般的な手法である。特に、触媒的不斉付加反応は、機能性材料、医・農薬などのファインケミカルの合成中間体として重要な光学活性 2 級および 3 級アルコール類を合成することが容易となるため、近年活発に研究されている。特に光学活性第 3 級アルコールは不斉水素化では合成することができないため、ケトン類への求核剤の不斉付加反応による合成が唯一の手法となる。

有機ボロン酸は、調製が容易で、水や酸素に安定で官能基に対するイオン反応やラジカル反応がほとんど起こらないことから取り扱い易く、有機合成への利用が精力的に研究された。特に塩基存在下遷移金属錯体へのトランスメタル化が進行することを利用したパラジウム触媒を使ったクロスカップリング反応（鈴木－宮浦クロスカップリング反応）やロジウム触媒を用いた共役付加反応などの炭素－炭素結合形成反応は工業的にも利用される。一方で、触媒的有機合成反応に於いて配位子は、結合形成が触媒金属上で起こることに起因して反応場を直截制御することが可能になる。このため、反応の収率や選択性の向上を目的に様々な機能を付与した配位子が開発されてきた。中でもロジウム触媒を用いたアリールボロン酸の不斉共役付加反応（林－宮浦不斉共役付加反応）では、ビスホスフィン、ホスホナイト、ホスホロアミダイト、ジエン、スルホキシドなど様々な光学活性配位子が開発され高選択的な反応が報告された。

申請者の所属研究室では、独自に開発した架橋 BINOL 骨格を有する光学活性二座ホスホロアミダイト配位子（Me-BIPAM）を用いた新規触媒反応の開発を行ってきた。これまでにロジウム/Me-BIPAM 錯体がアリールボロン酸の α, β -不飽和カルボニル化合物への不斉共役付加反応やイミン類への不斉付加反応に対して有効であることを報告している。また最近、C－H結合活性化を利用した不斉炭素－炭素結合形成反応にも利用できることを見出している。

本博士論文研究では、ルテニウム/Me-BIPAM 錯体を用いたアリールボロン酸の様々なカルボニル化合物への不斉付加反応の開発について述べている。特に、生理活性および薬理活性物質や天然物などの化合物中に多く存在するイソベンゾフラノンおよびベンゾフラノン類やオキシインドール類の効率的な合成法の確立を目的とした。具体的には、ルテニウム/Me-BIPAM 錯体を触媒とするアリールボロン酸の 2-ホルミル安息香酸エステル、 α -ケトエステル、ベンゾフラン-2,3-ジオン、イサチン類への不斉付加反応を利用した光学活性 3-アリールイソベンゾフラノンおよび 3-アリール-3-ヒドロキシベンゾフラノン類、3-アリール-3-ヒドロキシオキシインドール類の高エナンチオ選択的合成法の開発を行った。

本学位論文は5章から構成される。第1章は序論であり、本研究の背景とルテニウム/Me-BIPAM 錯体を用いたアルデヒド類へのアリールボロン酸の不斉付加反応について述べた。

第2章では、2-ホルミル安息香酸エステルへのアリールボロン酸の不斉付加反応と続く環化ラクトン化反応による3-アリールイソベンゾフラノン類の合成について述べた。種々条件検討の結果、炭酸カリウム存在下 $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ または $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ とMe-BIPAM からなる触媒系に、トルエン/水混合溶媒を用いることで不斉付加反応と環化ラクトン化が一挙に進行し、高収率かつ高エナンチオ選択性で3-アリールイソベンゾフラノンを得ることに成功した。本反応は、反応温度やボロン酸の当量数、混合溶媒の比率を変えることで電子供与基や電子求引基を有するアリールボロン酸が適応可能となった。生成物のX線単結晶構造解析より、絶対配置はS体であることが分かった。また本反応を、がん細胞転写因子NF- κ B阻害剤5,6-desmethylenedioxy-5-methoxy-aglactoneの不斉合成に利用した。

第3章では、 α -ケトエステルへの不斉付加反応による光学活性3級アルコールの合成の研究背景ならびにジケトン、 α -ケトアミドへの適用範囲の拡大とオルト位にアルコキシ基を有するフェニルグリオキシル酸エステルを基質として用いる3-アリール-3-ヒドロキシベンゾフラノン類の合成について述べた。条件検討の結果、アリールボロン酸の付加反応は、フッ化カリウム存在下 $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2/\text{Me-BIPAM}$ 触媒を用いると高エナンチオ選択的に対応する光学活性3級アルコールを与えることを見出した。さらに続くアルコキシ基の脱保護と環化ラクトン化による3-アリール-3-ヒドロキシベンゾフラノン類の合成を試みた。

第4章では、ベンゾフラン-2,3-ジオン類へのアリールボロン酸の不斉付加反応による3-アリール-3-ヒドロキシベンゾフラノン類の合成について述べた。4,6-ジメチルベンゾフラン-2,3-ジオンを基質として用いた場合、フッ化カリウム存在下ルテニウム/Me-BIPAM 錯体にアセトニトリルを添加する触媒系が、電子供与基や電子求引基を有するアリールボロン酸の付加反応において高収率かつ高エナンチオ選択性で対応する生成物を与えた。生成物のX線単結晶構造解析より、絶対配置はS体であることが分かった。基質の置換基検討を行ったところ、ベンゾフラン-2,3-ジオンの4-位置置換基がエナンチオ選択性発現に重要であることを見出した。

第5章では、イサチン類へのアリールボロン酸の不斉付加反応による3-アリール-3-ヒドロキシオキシインドール類の合成について述べた。フッ化カリウム存在下 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3/\text{Me-BIPAM}$ 錯体がイサチン類の不斉付加反応を高収率かつ高エナンチオ選択的に触媒することを見出した。また生成物の絶対配置は、既知化合物へ誘導することによりR体であることが分かった。本反応はイサチン類のアミド窒素上保護基を最適化することにより様々な置換基を有するアリールボロン酸で高エナンチオ選択的に不斉付加反応が進行した。また、オルト位に置換基を有するアリールボロン酸を用いた場合は、 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3/\text{Me-BIPAM}$ 錯体では選択性が発現しないが、Me-BIPAMの窒素上置換基をかえることによってエナンチオ選択性が向上することが分かった。

以上、本博士論文では、ルテニウム/光学活性二座ホスホロアミダイト配位子(Me-BIPAM)触媒を用いたアリールボロン酸の様々なカルボニル化合物への不斉付加反応を利用した3-アリールイソベンゾフラノン類および3-アリール-3-ヒドロキシベンゾフラノン類、3-アリール-3-ヒドロキシオキシインドール類の高エナンチオ選択的な合成について述べた。ルテニウム/Me-BIPAM触媒は、アリールボロン酸およびカルボニル化合物の構造に対して適応範囲が広く、また基質に合わせたBIPAM配位子の構造最適化やホスフィンやニトリル配位子の添加による触媒反応場の制御が容易であり、アリールボロン酸の不斉付加反応において高いエナンチオ選択性が発現することを明らかにした。