HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Construction of Quaternary Carbon Stereogenic Centers through Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution Reactions [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	北條, 健太郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13240号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70123
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Kentaro_Hojoh_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　氏名　北條　健太郎

主査　教授　谷野 圭持
副査　教授　澤村 正也
審査担当者　副査　教授　及川 英秋
副査　教授　中野 環
副査　教授　伊藤 肇

学 位 論 文 題 名

Construction of Quaternary Carbon Stereogenic Centers through Copper-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution Reactions
（銅触媒エナンチオ選択的アリル位置換反応による第四級不斉炭素中心の構築）

第四級不斉炭素中心は四つの異なる炭素置換基を有する不斉中心であり、生物活性物質や医薬品中間体に多く見られる。その触媒的、エナンチオ選択的な構築反応は有用かつ魅力的である。しかし、C-C 結合形成における反応点周りの立体的な込み合いなどの要因により、有機合成化学における挑戦的課題として知られている。銅触媒エナンチオ選択的アリル位置換反応は、第四級不斉炭素中心の構築における強力な手法の一つである。本手法は従来、有機リチウムやグリニャールなどの強塩基性の反応剤の利用に依存していたため、官能基許容性に問題があった。近年になって温和な有機金属試薬である有機ホウ素化合物を用いた反応が開発され、高い官能基許容性が実現された。最近では、化学量論量の有機金属試薬の代わりに、反応系中で触媒的に生成される求核種を利用する手法も見出されている。このような背景のもと著者は、銅触媒エナンチオ選択的アリル位置換反応による第四級不斉炭素中心構築法のさらなる発展を目指した。本論文は、遷移金属触媒アリル位置換反応による第四級不斉炭素中心構築に関する背景について述べた緒言と、本研究の成果を示した以下の 3 つの章から構成されている。

第一章は、アルキルボランのエナンチオ選択的アリル位置換反応による第四級不斉炭素中心の構築について述べている。有機ホウ素化合物として、アリール、アルケニル、アリル、プロパルギルおよびアレニルホウ素化合物を用いたアリル位置換反応は達成されているのに対し、アルキルホウ素化合物を用いた反応例はこれまで報告されていなかった。これに対し著者は、末端アルケンの 9-BBN-H によるヒドロホウ素化反応で調製されたアルキルボランと γ, γ-二置換第一級塩化アリルの反応が、Cu(I)/DTBM-MeO-BIPHEP 錯体触媒存在下で高エナンチオ選択的に進行し、第四級不斉炭素中心を構築することを見いだした。本手法は末端アルケンを sp3 炭素求核剤の前駆体として用いた、アルケンの還元的アリルクロスカップリング反応である。

第二章は、アルキルボランの銅触媒エナンチオ選択的分子内アリル化反応について述べている。末端アルケン部位を有する第一級塩化アリル基質と 9-BBN-H を用いたヒドロホウ素化反応により、対応するアルキルボランを調製した。そして続く、このアルキルボランの分子内アリル化反応が、キ

ラル Cu(I) 錯体触媒とカリウムメトキシド存在下で高エナンチオ選択的に進行し、キラル環状化合物を与えることを見出した。

第三章は、ヒドロシラン/イソシアニド/アリル基質の銅触媒エナンチオ選択的 3 成分カップリングによる α-第四級ホルムイミド/アルデヒドの合成について述べている。イソシアニドは有機合成化学における有用な反応剤として古くから利用されてきた。その特徴的な反応の例として、金属-元素結合への 1,1-挿入によるイミドイル金属種の生成が知られている。たとえば、イソシアニドの金属-水素結合への 1,1-挿入によって得られるホルムイミドイル金属種はホルミルアニオン等価体とみなせる魅力的な C1 反応剤である。しかし、このイソシアニド 1,1-挿入過程を触媒反応に利用した例はほとんど報告されていない。著者は、銅触媒によるイソシアニド/ヒドロシラン/γ, γ-二置換リン酸アリルエステルの高位置選択的かつ高エナンチオ選択的 3 成分カップリング反応の開発に成功した。ホルムイミドイル銅種を求核剤とするアリル位アルキル化により α 位に第四級不斉炭素中心を持つホルムイミドやアルデヒドを合成できた。本反応は、独自にデザインしたナフトール-カルベン複合キラル配位子の Cu(I) 錯体触媒と化学量論量の LiOtBu を組み合わせることにより実現できた。反応条件が温和であることから、高い官能基許容性を示した。3 成分カップリング生成物内のホルイミドイル基とビニル基は、さらなる化学変換に利用することができる。

これを要するに、著者は有機合成における触媒反応設計の新しい指針を示すとともに新たな概念を提供する画期的な成果をあげたものであり、有機合成化学、有機金属化学のみならず錯体化学を含む広い分野に対し貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。