HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of Copper(I)-Catalyzed Dearomative Borylation and Silylation Reactions of N-Heteroaromatic Compounds [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	羽山, 慶一
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第14021号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78304
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Keiichi_HAYAMA_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（工学）　氏名　羽山　慶一

審査担当者

主査	教授	大熊 毅
副査	教授	伊藤 肇
副査	教授	澤村 正也
副査	准教授	石山 竜生

学 位 論 文 題 名

Development of Copper(I)-Catalyzed Dearomative Borylation and Silylation Reactions of N-Heteroaromatic Compounds

（銅 (I) 触媒による含窒素複素芳香族化合物の脱芳香族ホウ素化およびケイ素化反応の開発）

含窒素複素芳香族化合物は自然界に多く存在し、安価で入手用意な化合物群である。これらの化合物の脱芳香族化反応は、安価な物質から様々な医薬品や生理活性化合物の重要骨格である飽和含窒素複素環状化合物を直接合成することのできる強力な合成戦略である。そのため種々の含窒素複素芳香族化合物から飽和含窒素複素環状化合物を与える様々なタイプの脱芳香族化反応の開発が、主に遷移金属触媒を用いることにより達成されてきた。しかしながら近年のこの研究分野の急速な発展にも関わらず、炭素－ホウ素結合形成を伴う脱芳香族化反応を達成したという報告例はなかった。こうした反応が困難である主な要因として、芳香族性を解消する際の活性化エネルギーが非常に高いことが挙げられる。しかしながらこの課題を解決し、炭素－ホウ素結合形成を伴う脱芳香族化反応が達成されれば、脱芳香族化反応により導入されるホウ素基の立体特異的変換反応を組み合わせることにより、安価な含窒素複素芳香族化合物から複雑な構造を有する高度官能基化環状分子を短段階で合成することができると期待される。

有機ホウ素化合物は水や空気に対し安定で、多様な変換反応に用いることのできる優れた合成中間体である。それらの古典的な合成方法として、有機リチウムなどの有機金属試薬とホウ素求電子剤の反応や、アルケン類のヒドロホウ素化反応などが挙げられるものの、官能基許容性や位置選択性に制限があった。2000 年、細見、伊藤らのグループと宮浦、石山らのグループがそれぞれ、銅 (I) 触媒を用いた α,β-不飽和カルボニルに対するホウ素化反応を初めて報告した。本反応では、銅 (I) 触媒とジボロンから生成する求核的なボリル銅 (I) 触媒活性種が電子不足なアルケンと反応することで、対応する有機ホウ素化合物を与える。従来の求電子的なホウ素種を用いる手法とは異なり、求核的なホウ素種を用いる本反応は温和な条件で良好に進行するため、高い官能基許容性を示す。また適切な不斉配位子を銅 (I) 触媒とともに用いることにより、不斉ホウ素化反応へと展開することもできる。伊藤らのグループはこれまでに、この銅 (I)/ジボロン触媒系を用い、様々な新規有機ホウ素化合物の合成を行ってきた。これによりこれまで合成困難であった新規有機ホウ素化合物を高収率かつ高選択的に合成できるようになったが、反応のターゲットは電子的に活性なアルケンやカルボニルに限られていた。

このような背景のもと、著者は卒業論文研究において、銅 (I)/ジボロン触媒系を含窒素複素芳香族化合物であるインドールに適用することにより、不斉脱芳香族ホウ素化反応の開発を行った。本反応は、含窒素複素芳香族化合物の炭素－ホウ素結合形成を伴う不斉脱芳香族化反応を達成した初めての例である。この反応において、インドールの 2 位に導入した電子求引性基であるエステル基がインドールの LUMO のエネルギーを低下させることで、脱芳香族化を促進していることがわかった。

本博士論文研究において著者は、このインドールの脱芳香族ホウ素化の化学を、(i) ピロールの不斉脱芳香族ホウ素化、(ii) インドールの脱芳香族カルボホウ素化、(iii) インドールおよびピロールの脱芳香族シリル化へと展開する研究を行った。

第 1 章では、銅 (I) 触媒によるピロールの不斉脱芳香族ホウ素化反応によるキラル 5 員環含窒素環状アリルホウ素化合物の合成について述べた。本反応では、2 位にエステルを有するピロールへのボリル銅活性種の位置およびエナンチオ選択的付加により得られる銅エノラート中間体に対し、アルコールによるジアステレオ選択的プロトン化が進行することで、ピロリジンタイプのアリルホウ素化合物

が得られる。またこの反応により合成される新規有機ホウ素化合物を、続くアリルホウ素化およびアルケン部位の酸化反応に付すことにより、5 連続不斉中心を有するキラルピロリジン誘導体を立体選択的に合成することにも成功した。

第 2 章では、銅 (I) 触媒によるインドールの脱芳香族カルボホウ素化反応について述べた。本反応では、ボリル銅 (I) 種のインドールへの位置選択的付加により生成する銅エノラート中間体に対し、アルコールの代わりにアルキル求電子剤である MeOTs を作用させることで、ホウ素基とメチル基を一段階で導入することに成功した。本研究は、脱芳香族化を伴うカルボホウ素化反応を達成した初めての例である。

第 3 章では、銅 (I) 触媒によるインドールおよびピロールの脱芳香族シリル化反応について述べた。本研究では、ジボロンの代わりにシリルボランを用いることで、脱芳香族化を伴うシリル化反応を達成した。本研究はピロールの脱芳香族シリル化を達成した初めての例となる。なお本反応は配位子なしで進行し、目的のシリル化体が高収率かつ高位置、高ジアステレオ選択的に得られた。

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