



Title	Copper(I)-Catalyzed Selective Synthesis of Fluorine-Containing Organoboron Compounds and their Applications [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	秋山, 颯太
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第14465号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81401
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	AKIYAMA_Sota_review.pdf, 審査の要旨



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 秋山 颯太

審査担当者	主査	教授	大熊 毅
	副査	教授	伊藤 肇
	副査	教授	谷野 圭持
	副査	准教授	石山 竜生

学 位 論 文 題 名

Copper(I)-Catalyzed Selective Synthesis of Fluorine-Containing Organoboron Compounds
and their Applications

(銅 (I) 触媒を用いた含フッ素有機ホウ素化合物の選択的合成とその応用)

有機分子へのフッ素原子の導入は、その分子の化学的・物理的性質の大きな変化をもたらすことから、新規有機材料や医薬品の開発に大きな役割を果たしている。例えば、フッ素原子は有機化合物の中で水素と同程度の立体効果を示しつつ、強固な C-F 結合を形成するため、分子の構造的特徴を損なうことなく分子の代謝抑制というメリットを分子に付与することが期待される。実際このフッ素原子の特徴を理由として、多数の農薬や医薬品には含フッ素化合物が用いられており、これら化合物の合成につながる有用な含フッ素反応剤が現在でも求められている。

ところで、有機ホウ素化合物は水や空気に対して安定であり、さらに多様な変換反応を立体特異的に行うことができることから、有機化学において最も汎用されている合成中間体の一つである。当研究室ではこれまで、種々の新規有機ホウ素化合物の合成を目的として、銅 (I) 触媒およびジボロンを用いた選択的ホウ素化反応の開発を行ってきた。この手法では温和な条件下、系中で銅 (I) 触媒とジボロンから求核的なボリル銅 (I) 活性種が生成し、この活性種が種々有機化合物と反応することによって対応する有機ホウ素化合物を与える。

近年これらボリル銅 (I) 活性種の反応性を応用することによる、分子内にフッ素基とホウ素基を同時に含む「含フッ素ホウ素化合物」の選択的合成法が報告されている。この含フッ素ホウ素化合物は、ホウ素基の変換性を利用することにより従来法では合成困難な種々有用含フッ素化合物を与えることが期待される。著者はこの背景のもと修士論文研究において、不斉銅 (I) 錯体/ジボロン触媒系下、含フッ素化合物であるアリルトリフルオリドを反応させることにより、 γ , γ -gem-ジフルオロアリルホウ素化合物の不斉合成を行った。この反応では、ボリル銅 (I) 活性種がアリルトリフルオリドの炭素・炭素不飽和結合に対してエナンチオ選択的に付加型の反応を起こした後、銅 (I) 活性種とフッ素原子で脱離が起こる銅 (I)- β フッ素脱離反応を経由することによって触媒反応が進行する。本反応により得られる光学活性 γ , γ -gem-ジフルオロアリルホウ素化合物は様々な変換性を有し、特にアルデヒドやケトンなどの求電子剤との立体特異的アリル化反応によって、これまで合成が困難であった光学活性 gem-ジフルオロホモアリルアルコールの合成が可能である。

本博士論文研究において著者は、この銅 (I)/ジボロン触媒系を用いた含フッ素ホウ素化合物の選択的合成法開発、およびそれら化合物を応用した含フッ素化合物の合成研究をさらに発展させることを目的として、以下の 1.4 章に示す新規ホウ素化反応の開発を行った。

第 1 章では銅 (I)/不斉錯体触媒を用いたアリルジフルオリドに対する γ 位不斉ホウ素化反応の開発について述べた。本反応では、先に述べた銅 (I)- β フッ素脱離反応を応用することによってアリルジフルオリドから一段階で光学活性 γ -モノフルオロアリルホウ素化合物を立体選択的、およびエナンチオ選択的に得ることができる。この化合物はホウ素基の変換反応によってアミド等価体として知られるモノフルオロアルケン構造を有する種々含フッ素官能基化合物を与える。さらに、ホウ素化合物をアルデヒドとの立体特異的アリル化反応に付すことによって、他の方法では合成困難な、四級不斉中心上にフッ素原子を有する光学活性モノフルオロ化合物が得られる。

第 2 章では CF_3 -アレン化合物に対して銅 (I) 触媒をジボロン存在下作用させ、銅 (I)- β フッ素脱離反応を起こすことによる、含ホウ素 gem-ジフルオロジェン化合物の合成研究について述べた。本反

応において得られる化合物は $C(sp^2)$ -B 結合を有するため、アリールハライドとのクロスカップリング反応を行うことが可能であり、カルボニル等価体として知られる gem-ジフルオロオレフィン部位を有する種々有用含フッ素化合物へと変換できる。さらにジフルオロジェン部位を利用した Diels-Alder 反応を行うことにより、環状含フッ素ホウ素化合物の合成にも成功した。

第 3 章では CF_3 -ピリジンに対して部分還元を行った後、銅 (I)- β フッ素脱離を経由する γ 位不斉ホウ素化、およびプロトンソース存在下での不斉プロトホウ素化の使い分けによる、含 CF_2 -光学活性ホウ素化合物と含 CF_3 -光学活性ホウ素化合物の選択合成に関する研究について述べた。得られるそれぞれの含フッ素ホウ素化合物は生理活性物質に多く見られる環状窒素骨格を有しているため、ホウ素基の変換反応により生理活性物質のフッ素アナログの合成につながることを期待される。実際本反応により得られた化合物を利用することによって生理活性物質のフッ素アナログを効率よく不斉合成することにも成功している。

第 4 章では、銅 (I) 触媒によるラジカルリレー機構を応用したオレフィンの分子間 1,2-カルボホウ素化反応による、含フッ素ホウ素化合物を含む新規ホウ素化合物の合成法開発について述べた。このラジカルリレー機構を用いた分子間 1,2-カルボホウ素化反応は、遷移金属触媒などの触媒量のラジカル開始剤のみでオレフィンに位置選択的に C-C 結合、および C-B 結合を形成することができる魅力的な反応であるが、その反応性の制御の難しさからこれまで未だその達成例はなかった。本研究では銅 (I)/ジボロン触媒系下、副反応として考えられるホウ素置換反応が進行しにくい α, α -ジフルオロブロマイド、および三級アルキルブロマイドを求電子剤としてオレフィンと共に反応させることにより、効率よくラジカルリレー機構が進行することを明らかとした。本反応により得られるアルキルホウ素化合物は、従来の S_N2 型の分子間カルボホウ素化反応では電子的、および立体的反発によって合成することが困難な新規ホウ素化合物である。さらに本反応により得られる含フッ素ホウ素化合物を変換することにより、従来では合成に多段階を要していたパルミチン酸フッ素アナログの短段階形式合成を行うことも可能である。

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。