



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development and Computational Analysis of Copper(I)-Catalyzed Stereoselective Borylation Reactions [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	小澤, 友
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第14912号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85283
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	OZAWA_Yu_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 小澤 友

学位論文題名

Development and Computational Analysis of Copper(I)-Catalyzed Stereoselective Borylation Reactions

(銅 (I) 触媒による立体選択的なホウ素化反応の開発と計算化学を用いた解析)

ホウ素を含む有機化合物である有機ホウ素化合物は化学的・熱的安定性が高く、取り扱いが容易な有機金属試薬である。しかしながら、適切な条件下でホウ素基を活性化することで鈴木-宮浦クロスカップリング反応を始めとする様々な有機変換反応に利用することができるなど高い反応性を有する。1860年に Frankland らが初めてその合成を達成し、1950年代に Brown らが有用性を示して以降、有機ホウ素化合物は有機合成化学において重要なビルディングブロックであると認識されている。近年では、含ホウ素医薬品やホウ素基を持つ有機材料など有機ホウ素化合物自体の有用性も注目されており、有機ホウ素化合物の合成とその利用は現在においても精力的に研究されている分野である。

銅 (I) 触媒とジボロン試薬を用いた有機化合物のホウ素化反応は 2000 年に伊藤・細見らおよび宮浦・石山らによって独立に報告された。この反応の活性種であるボリル銅 (I) 錯体は求電子剤に対して求核的な反応性を示すため、これまでに有機ハロゲン化物やカルボニル化合物、アリル求電子剤など求電子的な有機化合物に対する求核的なホウ素基の導入に利用されてきた。また一方で、炭素-炭素多重結合に対しては 1,2-付加型の反応性を示し、アルケンやアルキン、アレンといった種々の多重結合のホウ素化反応が報告されている。本研究では、これらの反応性を利用して、特に多置換のアリルホウ素およびアルケニルホウ素化合物を立体選択的に合成することを目指した。また、計算化学を用いて銅 (I)/ジボロン触媒系の詳細な反応機構や選択性の発現メカニズムに関する解析を行った。

本学位論文は、八章から構成されており、第一章において研究背景、第二章から第五章において研究成果を述べた。

第二章では、新規の不斉ビスホスフィン配位子の開発を行い、ラセミ体アリル基質の不斉 γ 位ホウ素置換反応への適用を検討した。QuinoxP*は市販の光学活性ビスホスフィンであり、過去にアリル基質の γ 位不斉ホウ素置換反応で高い性能を示すことが報告されている。本研究では、QuinoxP*のキノキサリン骨格に置換基を導入し、リン上の置換基との非共有結合性相互作用によって反応性と選択性をチューニングすることを試みた。このようなコンセプトで QuinoxP*にシリル基を導入した新規配位子を開発し、環状アリル求電子剤の直接エナンチオ収束型の不斉 γ 位ホウ素置換反応に用いたところ、エナンチオ選択性を損なうことなく高い反応性で生成物が得られた。さらに、この新規配位子を直鎖のアリル基質に対する反応で用いることで、速度論分割による光学活性なアリルホウ素化合物合成にも初めて成功した。また、計算化学を用いた解析によって、新規配位子に導入したシリル基が触媒反応における休眠種であるボリル銅 (I) 二量体の形成を抑制することを明らかにした。さらに、1,2-ビスホスフィン配位子のコンフォメーションに関する新たな記述子を定義することで、直接エナンチオ収束型の不斉 γ 位ホウ素置換反応のエナンチオ選択性決定メカニズムの詳細な解析を行った。

第三章では、アレン類の環化ホウ素化反応を用いて四員環構造を有するアルケニルホウ素化合物の合成を行った。分子内カルボホウ素化反応である環化ホウ素化反応は、直鎖上の基質から環状構造を有する複雑な有機ホウ素化合物を一段階で構築可能な有用な反応である。本研究では、銅 (I)/ジボロン触媒系を用いてアレン類の分子内アルキルホウ素化反応を初めて開発した。ボリル銅 (I) 活性種のアレン部位への位置選択的な挿入によりアリル銅 (I) 中間体を生じ、これを分子内のアルキルハライド部位で捕捉することにより、アルケニルホウ素と四員環構造を含む生成物が高い位置選択的で得られた。また、計算化学を用いることで、アリル銅 (I) 種の 1,3-アリル位異性化が位置およびジアステレオ選択性に重要であることを見出した。

第四章では、*gem*-二置換アレン類の分子間アルキルホウ素化反応により、非対称な四置換アルケン部位を含む多置換アリルホウ素化合物の合成を行った。二つのポケット状構造を有する配位子を用いてボリル銅 (I) 種のアレン部位に対する位置選択的な挿入反応を達成し、これをアルキル求電子剤で補足することで四置換アルケン部位の構築を行った。この反応は *exo*-アレンを含む様々なアレン基質に適用可能である。また、生成物のアリルホウ素化合物を用いてアルデヒドをアリル化することで、高密度に置換されたホモアリルアルコールが高いジアステレオ選択性で得られた。さらに、計算化学を用いた解析により、ボリル銅 (I) 種のアレン部位への挿入ステップに加えて、その前段階である配位ステップが関与するという、これまでになかった位置・立体選択性の発現メカニズムを明らかにした。

第五章では、ベンジルラジカルのエナンチオ面選択的なホウ素化反応の計算化学的な解析を行った。遷移状態解析により、この反応はボリル銅 (III) 中間体を經由せずにラジカル種にホウ素基が転位する協奏的な機構で進行することを明らかにした。さらに、非共有結合性の相互作用に着目した解析により、エナンチオ選択性が吸引的な C-H/ π 相互作用と反発的な立体障害の組み合わせによって決定されることが分かった。

本学位論文では、これらの研究を通し、銅 (I)/ジボロン触媒系を用いて新規の多置換アリルホウ素およびアルケニルホウ素化合物の立体選択的な合成法を開発した。また、計算化学を用いて、銅 (I)/ジボロン触媒系においてこれまで行われてこなかった詳細な解析を実施することで、新規のメカニズムや反応機構の深い理解につながる知見を得た。