



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of Borylation Methods for Allenes and Arynes [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	白鳥, 友万
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第15875号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92357
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SHIRATORI_Yuma_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 白鳥 友万

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
	副査	准教授	久保田 浩司

学位論文題名

Development of Borylation Methods for Allenes and Arynes
(アレン及びアラインの新規ホウ素化反応の開発)

有機ホウ素化合物は有機金属としては、湿気や空気と比較的安定であるため、有機合成化学分野では取り扱いが容易な反応剤として一般的に認識されている。有機ホウ素化合物は、適切な塩基を用いることでホウ素原子が活性化され、炭素求核剤などとして働くことが特徴である。この性質を生かして、ヒドロホウ素化-酸化反応や鈴木-宮浦クロスカップリング反応、Matteson 増炭反応といった有用な変換反応が多数開発されてきた。最近では、タバコロールやボルテゾミブに代表される含ホウ素医薬品や、DABNA などの含ホウ素有機 EL 発光材料に用いられており、ホウ素自体の化学的特性も注目を集めている。さらには有機変換反応の触媒としても応用されており、ケトンの不斉還元で代表的な反応である Corey-Bakshi-Shibata (CBS) 還元を用いられるオキサザボロリジン触媒に留まらず、最近ではジアリールボリン酸タイプのグリコシル化触媒や、トリアリールホスフィンの酸化反応に用いられるアザボリン系光触媒といった応用例が活発に研究されている。

有機ホウ素化合物を立体選択的に構築する代表的な反応の一つとして、銅 (I) 触媒とジボロンを用いる不飽和結合のホウ素化反応が挙げられる。この触媒反応は、2000 年に伊藤・細見らによりエノンに対する共役付加反応として報告された。この反応における触媒活性種であるボリル銅 (I) 種は求核的な性質を示し、アルキルハライドやアリルハライド、アリールハライドやカルボニル化合物といった求電子剤に対する求核的ホウ素化反応に用いられてきた。その一方で、不飽和結合に対しては 1,2-付加反応を起こすことが知られており、アルキンやアルケン、アレンやアラインなどの不飽和結合に対するホウ素化反応も同様に精力的に研究が行われてきた。本研究では、ボリル銅中間体およびホウ素化合物の反応性を生かし、アレンに対する位置・立体選択的な二官能基化ホウ素導入反応、および含ホウ素環状分子のアライン挿入による環拡大反応の開発を遂行した。本学位論文は、七章から構成され、第一章では研究背景について記述し、第二章から第四章において、三件の研究成果を記載した。第五章では研究の総括、第六章では提出論文の記載、第七章では謝辞という構成である。

第二章では、末端アレンに対する分子間アルキルホウ素化反応の開発について検討を行った結果を述べる。アルキンに対するヒドロホウ素化反応では (Z)-アルケニルホウ素化合物を与え、この生成物は cis-アルケンの立体を持つカップリング剤として、鈴木-宮浦カップリングに用いることができる。しかしながら、先行研究における内部アルキンに対するホウ素化反応では、アルキンに直接置換している二つの置換基が類似している場合、位置選択的なホウ素化反応が困難であることが課題として残っていた。この課題の解決のため、アルキンではなくアレンを原料として用いることで、位置選択的なホウ素化反応を達成した。銅 (I)/ジボロン触媒系とアルキルハライドを用いることで、アレンに対する位置選択的な銅原子とホウ素の付加が起こる。このとき、アルケニルホウ素骨格を持つアリル銅中間体が形成され、続くアリル銅中間体の銅原子上でのアルキルハライドへの求核付加反応によって (Z)-アルケニルホウ素化合物が立体選択的に構築される。この反応は、第一級、第二級、第三級のアルキル-置換アレンや、アレナミドやアレニルエーテルといった様々なアレンに対して適用が可能である。さらには種々のアルキルハライドに対する検討も行うことで、良好な官能基受容性および基質一般性を確認した。得られた生成物は鈴木カップリング条件により、ホウ素部位の炭素骨格への容易な変換が可能である。そして、量子化学計算によるアリル銅中間体の安定性の比較を行うことで、生成物の立体が決定される過程の詳細を明らかにした。

第三章では、第二章で構築した銅 (I)/ジボロン触媒系によるアレンのアルキルホウ素化反応を最適化する事で、銅 (I) 触媒とシリルホウ素化合物を用いたアレンのシリルホウ素化反応の実施を検討した。シリルホウ素化合物は、シリル基とホウ素基の二つの異なる官能基を同時に導入することができる試薬として、有機合成反応への応用研究が積極的に行われてきた。アレンに対するシリルホウ素化反応では、アルケニルホウ素とアリルケイ素の骨格を持つ生成物を与えることを報告した先行研究が多数報告されている。これに対してアレン原料から、アリルホウ素とアルケニルケイ素の骨格を持つ生成物を与える反応は、パラジウム触媒を用いる系と金ナノ粒子を用いる系の二例のみとなっている。本反応系では銅 (I) 触媒によって、後者の選択性でシリルホウ素化合物のアレンへの付加が起こることを見出した。第二章のアルキルホウ素化反応と同様に、種々のアルキルアレンに対して良好な収率および良好な立体選択性でシリルホウ素化体を与えることが分かった。また、生成物のケイ素部位とホウ素部位は、それぞれ異なる活性化手法によって段階的に変換することが可能であった。反応機構については、まずシリル銅 (I) 種が触媒的に発生し、アレンに 1,2-付加することでアルケニルケイ素中間体を与える。この中間体は同時にアリル銅中間体でもあるため、求核剤としてシリルホウ素化合物のホウ素原子を活性化する。結果として、アリルホウ素生成物を与えるとともに、ボリル銅 (I) 種が再生することを想定している。アレンに対するシリル銅 (I) 種の付加の過程については、量子化学計算からアルケニルケイ素中間体の生成が有利であることが示唆された。

第四章では、アラインを用いた環状ボロン酸エステルの環拡大反応を検討した。アラインは芳香環上に過渡的な三重結合を持ち反応性が高い。アラインのホウ素化反応では、ジホウ素化反応、カルボホウ素化反応、ヒドロホウ素化反応、ボリルジンケーションの四種類の反応が知られている。どの反応においてもピナコールボロン酸エステルをホウ素基として導入しており、反応過程において五員環のボロン酸エステル構造は安定に保持されている。本反応では、アリール環状ボロン酸エステル、フッ素塩基およびシリルトリフラート型のアライン前駆体を用いることで、ホウ素-炭素結合を保持したまま、五員環ボロン酸エステル構造中のホウ素-酸素結合を選択的に切断できることを見出した。生成物は環状七員環ボロン酸エステルの構造を持ち、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで安定に単離可能である。単結晶 X 線構造解析の結果、生成物は、薬理活性を有する既報のシクロヘプテン誘導体に類似した環骨格を有していた。また基質検討の結果、オルト位に一つ置換基を有するアリールボロン酸エステルにおいて、安定して良好な収率で目的物を与えた。さらに実験的および量子化学計算による反応機構解析の結果、フッ素塩基が配位したモノフルオロボレート中間体が活性種であることが示唆され、求電子的な性質を持つアラインに対して、ボレート中の酸素原子が求核付加反応を起こすことで環拡大反応が進行することが想定された。

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。