

学 位 論 文 題 名

The C-C Bond Formation *via* Transition
Metal-Catalyzed Addition Reactions
of Organoboronic Acids or Esters

(有機ボロン酸あるいはエステルの遷移金属触媒
付加反応を利用した炭素-炭素結合形成)

学位論文内容の要旨

有機金属化学における従来の研究は、特定の金属元素に焦点をあててその特性の解明と活用に主眼が置かれていたが、数種の金属の組み合わせによる複合化が最近の研究の主流になりつつある。特徴ある二つの金属の組み合わせにより、特定の金属単独では成し得ないユニークな反応の開発が可能であるからである。特に、典型金属化合物と遷移金属の組み合わせによる触媒的炭素炭素-結合形成反応が注目され、多数の新規反応が開発された。本論文において著者は有機ホウ素化合物を利用する新規な炭素-炭素結合形成法を開発する目的から、立体および官能基選択的アリル型ホウ素化合物の合成と分子内アリルホウ素化反応、ホウ素により安定化されたカルバニオンのアルデヒドへの付加反応を利用する末端アルケンと1,2-ジオールの合成、さらに有機ボロン酸とロジウム錯体間のトランスメタル化を機軸とする付加反応について研究を行った。

序論では、本研究の背景と目的について述べた。

第一章では、分子内にカルボニル基を有するハロゲン化ビニルとボリルメチル亜鉛試薬の反応により一段階で環状ホモアリルアルコールが高収率で得られることについて述べた。アリル型ホウ素化合物の合成はアリル型グリニャール試薬あるいはリチウム試薬とボロン酸エステルの反応が一般的であるが、強い求核性のために官能基選択性に乏しいことが多い。一方、亜鉛試薬は求核性が低くアルデヒドやケトン、エステルに付加反応を行わないが、アリルホウ素化合物の合成には不向きである。当研究室では以前にパラジウム触媒存在下におけるハロゲン化ビニルとボリルメチル亜鉛試薬のクロスカップリング反応について報告している。この反応を利用して、分子内にカルボニル基を有するハロゲン化ビニルとボリルメチル亜鉛試薬からアリルホウ素化合物の合成と分子内アリルホウ素化反応を連続して行うことに初めて成功し、環状ホモアリルアルコールを一段階で合成することができた。また、分子内アリルホウ素化反応の立体選択性についても検討し、分子間反応と同様に六員環遷移状態を経て進行する機構を提出した。

第二章では、ボリルメチル亜鉛試薬から調製した銅試薬とアルデヒドとの反応について述べた。ホウ素により安定化されたカルバニオンとアルデヒド、ケトンの反応はBron-Wittig反応として以前から報告されているが、一般的に官能基選択性と立体選択

性に乏しい。ポリルメチル亜鉛試薬とアルデヒドを $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ 存在下反応させ付加中間体である β -ヒドロキシアシルボロン酸エステルを調製した。これを加熱により末端アルケン、またアルカリ性過酸化水素分解することにより 1,2-ジオールを収率良く与えることを見出した。さらに付加の立体選択性と生成するアルケンの立体化学について考察した。

第三章では、ロジウム触媒を用いる有機ボロン酸の α, β -不飽和ケトンへの 1,4-付加反応について述べた。現在、 α, β -不飽和ケトンへの 1,4-付加反応は有機銅試薬を用いて行うのが一般的である。この反応は有機合成に頻繁に利用されてきたが、有機銅試薬はグリニヤールまたは有機リチウム試薬と銅塩の反応により調整されるため、比較的単純な構造を有する有機基の導入のみに使用されてきた。また、これらの金属試薬の欠点として、官能基保護の問題がある。一方、有機ボロン酸は求核性が小さく、また酸素に対して不活性であり、その取り扱いや合成は格段に容易であるが、銅触媒による付加反応は進行しない。

反応はロジウム錯体として $(\text{acac})\text{Rh}(\text{CO})_2$ 、配位子として dppp 、 dppb を用い、含水溶媒中で行った。反応は 50 度の穏和な条件で進行し、種々の α, β -不飽和ケトンに対するアリールボロン酸または 1-アルケニルボロン酸の付加が高収率で進行した。また、有機ボロン酸から (ヒドロキシ) ロジウム錯体へのトランスメタル化を機軸とする反応機構を提出した。

第四章では、ロジウム触媒を用いるアリールボロン酸の環状 α, β -不飽和ケトンへの不斉 1,4-付加反応について述べた。遷移金属錯体触媒反応は配位子による立体制御が極めて容易であることから、キラルホスフィン配位子による不斉付加反応が多数報告されている。種々のキラル配位子を調査した結果、ロジウム錯体として $(\text{acac})\text{Rh}(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ 、キラル配位子として binap を用いると、高エナンチオ選択に不斉付加反応が進行することを見出し、選択性発現の機構について考察した。

第五章では、ロジウム触媒を用いるフェニルボロン酸の α, β -不飽和エステルへの 1,4-付加反応について述べた。有機ホウ素化合物の α, β -不飽和ケトンへの付加反応には多くの報告があるが、 α, β -不飽和エステルへの 1,4-付加は過去成功されていない。しかし、 $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ 触媒を用いることで α, β -不飽和エステルに対するフェニルボロン酸の 1,4-付加反応を達成することができた。また、キラル配位子として binap を用いる不斉付加反応についても調査を行った結果、アリールボロン酸のクロトン酸ベンジルへの付加反応で 84% ee を達成した。

第六章では、ロジウム触媒を用いるアリール、及び 1-アルケニルボロン酸のアルデヒドへの 1,2-付加反応について述べた。これまで有機リチウム試薬や Grignard 試薬がカルボニル化合物への付加反応に用いられてきたが、試薬の強い求核性と塩基性のために副反応を伴う場合がある。第三章から第五章ではロジウム触媒による 1,4-付加反応について述べたが、同様の反応条件下で有機ボロン酸がアルデヒドへ 1,2-付加することを見出した。触媒として $(\text{acac})\text{Rh}(\text{CO})_2$ 、配位子として結合角の大きな dppf を用いると高収率で進行する。有機ボロン酸としてアリールボロン酸、1-アルケニルボロン酸を用いることができる。また、キラルホスフィン配位子を用いる不斉付加反応についても調査した。

以上、著者は有機ホウ素化合物の合成およびその利用、ならびに有機ホウ素化合物とロジウム触媒間のトランスメタル化反応を利用する付加反応の調査を行い、新規でかつ有用な炭素-炭素結合形成反応を開発した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	宮浦	憲夫
副査	教授	米田	徳彦
副査	教授	徳田	昌生
副査	助教授	石山	竜生

学位論文題名

The C-C Bond Formation *via* Transition Metal-Catalyzed Addition Reactions of Organoboronic Acids or Esters

(有機ボロン酸あるいはエステルの遷移金属触媒
付加反応を利用した炭素-炭素結合形成)

有機金属化学における従来の研究は、特定の金属元素に焦点をあててその特性の解明と活用に主眼が置かれていたが、数種の金属の組み合わせによる複合化が最近の研究の主流になりつつある。特徴ある二つの金属の組み合わせにより、特定の金属単独では成し得ないユニークな反応の開発が可能であるからである。特に、典型金属化合物と遷移金属の組み合わせによる触媒的炭素-炭素結合形成反応が注目され、多数の新規反応が開発された。著者は、有機ホウ素化合物を利用する新規な炭素-炭素結合形成法を開発する目的から、立体および官能基選択的アリル型ホウ素化合物の合成と分子内アリルホウ素化反応、ホウ素により安定化されたカルバニオンのアルデヒドへの付加反応を利用する末端アルケンと1,2-ジオールの合成、さらに有機ボロン酸とロジウム錯体間の金属交換反応を機軸とする共役エノン、不飽和エステル、アルデヒド等への付加反応について研究を行っている。

アリル型ホウ素化合物の合成はアリル型グリニャール試薬あるいはリチウム試薬とボロン酸エステルの反応が一般的であるが、強い求核性のために官能基選択性に乏しいことが多い。一方、亜鉛試薬は求核性が低くアルデヒドやケトン、エステルに付加反応を行わないが、アリルホウ素化合物の合成には不向きである。著者は、ハロゲン化ビニルとボリルメチル亜鉛試薬のパラジウム触媒クロスカップリング反応によ

リアリル型ホウ素化合物の合成と分子内アリルホウ素化反応を連続して行うことに初めて成功している。またこの研究に関連して、ボリルメチル亜鉛試薬とアルデヒドの反応を銅触媒存在下に行い1,2-ジオール合成および末端アルケン合成にも成功している。

現在、 α,β -不飽和ケトン、エステルへの1,4-付加反応は有機銅試薬を用いて行うのが一般的である。この反応は簡便な炭素-炭素結合形成法として有機合成に利用されてきたが、無水溶媒を使用しなければならないこと、 -80 度の低温で行うことなどから工業的に利用されることは少ない。著者は、有機ボロン酸の共役エノン、 α,β -不飽和エステルに対する1,4-付加反応がロジウム錯体により触媒されることを見出した。反応は穏和な条件で進行し、種々のアリールボロン酸または1-アルケニルボロン酸が高収率で付加反応を行う。反応は少量の水存在下で効率的に進行することから、有機ボロン酸と(ヒドロキシ)ロジウム錯体間における金属交換を機軸とする反応機構を提出している。遷移金属錯体触媒反応は配位子による立体制御が極めて容易であることから、キラルホスフィン配位子による不斉付加反応が多数報告されている。種々のキラル配位子を調査した結果、ロジウム錯体として(acac)Rh(C₂H₄)₂、キラル配位子としてBINAPを用いると、有機ボロン酸の1,4-不斉付加反応がエナンチオ選択的に進行することを見出し、光学活性ケトン、エステル合成に成功した。

また著者は、触媒として(acac)Rh(CO)₂と結合角の大きなジホスフィン配位子を用いると有機ボロン酸のアルデヒドへの1,2-付加反応が高収率で進行することも見出している。これまで有機リチウム試薬やGrignard試薬がカルボニル化合物への付加反応に用いられてきたが、共有結合性の高い炭素-ホウ素結合に関する報告例はない。また有機金属化学的にも、カルボニル基がロジウム-炭素結合に挿入した初めての例として注目される。

これを要するに、著者は、有機ボロン酸あるいはエステルの付加反応を利用する炭素-炭素結合形成を遷移金属触媒を用いて達成したものであり、有機合成化学、有機金属化学、触媒化学の分野に対して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(工学)の学位を授与される資格あるものと認める。