

学位論文題名

Studies on Formation and Cleavage of Boron-Carbon Bond Mediated by Metal Complexes

(金属錯体を用いたホウ素-炭素結合の形成および切断に関する研究)

学位論文内容の要旨

有機金属化合物は、有機合成上極めて有用な中間体であり、精密合成のための新しい方法論を数多く提供してきた。中でも有機ホウ素化合物は、合成の簡便さと特異な反応性から、天然物、医薬品、機能性材料など様々な有用有機化合物の合成に利用されてきた重要な反応剤である。しかし、合成目標となる有機分子の複雑化に伴い、分子変換に必要とされる反応剤も複雑化している。有機ホウ素化学が今後さらに発展するためには、有機ホウ素化合物の新しい合成法と変換法の開発、すなわちホウ素-炭素結合の形成と切断に関する新技術の開発が不可欠である。最近、金属錯体上での結合の切断および形成を機軸とする反応が、高効率かつ高選択的な分子変換を達成するための新しい手法として注目されている。とくに金属錯体/典型金属化合物系の反応は、典型金属化合物単独では成し得なかった新たな反応の開発が可能であることから興味ある研究分野となっている。本研究は、パラジウムあるいは銅錯体/ジボロン系、および銅錯体/有機ホウ素化合物系による効率的かつ選択的なホウ素-炭素結合の形成および切断に関するものである。

序論では、本研究の背景と目的について述べた。

第1章では、パラジウム触媒を用いるビス(ピナコラート)ジボロンとビニル型ハロゲン化物とのクロスカップリング反応について述べた。ジボロンは二つのホウ素基がホウ素-ホウ素で結合した化合物であり、結合の切断様式によりホウ素ラジカル、ホウ素アニオンおよびホウ素カチオンとしての利用が可能と考えられる魅力的なホウ素源である。しかし、入手容易で取り扱いやすいアルコキシ置換型ジボロンは、殆どの官能基に対して不活性であり、これまでホウ素化には利用されなかった。当研究室では先に、パラジウム錯体/ジボロン系によるアリール、アリルおよびベンジル型求電子剤の求核的ホウ素化反応を見出している。申請者は、本法のビニル型ハロゲン化物への適用について調査した。パラジウム触媒として $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/2\text{PPh}_3$ および塩基としてカリウムフェノキシドを用いトルエン中で反応を行うことにより、対応するビニル型ホウ素化合物が収率良く得られた。反応剤および反応条件が共に穏和であることから、様々な官能基を有するハロゲン化ビニルの反応にも利用することが可能である。反応は、基質であるハロゲン化ビニルの位置および立体化学を保持して進行する。従来法による 2-ボリル-1-アルケンや(Z)-1-ボリル-1-アルケンの合成は通常多段階を要するが、本法により対応するハロゲン化物からの一段階合成が可能となった。

第2章では、銅塩を用いるビス(ピナコラート)ジボロンの α,β -不飽和カルボニル化

合物への共役付加反応について述べた。金属錯体/ジボロン系によるホウ素化に関しては上述したパラジウムの他にもいくつかの金属錯体でその例が知られているが、銅錯体を用いた反応についてはこれまで報告例がない。銅錯体は結合形成上有用な試薬および触媒として利用されていることから、申請者は銅錯体/ジボロン系による α,β -不飽和カルボニル化合物のホウ素化反応について調査した。反応には、銅塩のほかに塩基の添加が不可欠である。銅塩として塩化銅(I)および塩基として酢酸カリウムを *N,N*-ジメチルホルムアミド中で用いることにより共役付加が円滑に進行し、反応終了後に加水分解することで対応する β -ボリルカルボニル化合物が収率良く得られた。反応性の低いエステルおよびニトリル誘導体の反応では、塩化リチウムを添加することにより収率の大幅な改善が認められた。本反応は、触媒量の塩化銅(I)および酢酸カリウムを用いても問題なく進行する。また、得られた β -ボリルケトンの有効利用を目的として、カルボニル基の還元続くアルキルボランの酸化分解による立体選択的な *syn*-1,3-ジオールの合成についても検討した。

第3章では、銅塩を用いるビス(ピナコラート)ジボロンのアルキンへの付加反応について述べた。前章で得られた知見を基に銅錯体/ジボロン系によるアルキンのホウ素化について調査を行ったところ、共役付加と同様に塩化銅(I)および酢酸カリウムを *N,N*-ジメチルホルムアミド中で用いることにより付加が円滑に進行し、反応終了後に加水分解することで対応するビニル型ホウ素化合物が収率良く得られることを見出した。塩化リチウムや三級ホスフィン等の配位子を添加することにより反応は促進される。基質としては、アルキルおよびアリール置換の末端アルキンは利用できるが、内部アルキンあるいは酸素や硫黄などのヘテロ原子で置換された末端アルキンは反応しない。付加の位置選択性は用いる配位子の影響を受けるが、立体障害の小さな末端アルキンは 2-ボリル-1-アルケン、立体障害の大きな末端アルキンは 1-ボリル-1-アルケンをそれぞれ選択的に与えた。反応はシス付加で進行する。

第4章では、銅触媒を用いる 1-アルケニルボランとハロゲン化トリブチルスズとのカップリング反応について述べた。本章は、銅錯体/有機ホウ素化合物系によるホウ素-炭素結合の切断に関するものである。ビス(アセチルアセトナト)銅(II)触媒と水酸化ナトリウムの存在下テトラヒドロフラン溶媒中で反応を行うことにより、対応する 1-アルケニルスズ化合物が収率良く得られた。反応は、基質である 1-アルケニルボランの位置および立体化学を保持して進行する。ビニル型スズ化合物もまたその扱い易さおよび穏和な反応性から精密有機合成への有効利用が盛んに研究されている。本法はこれらの立体選択的な合成法として有用である。

以上、申請者は金属錯体上でのホウ素-炭素結合の形成および切断を利用する、有機ホウ素化合物の新しい合成法と変換法の開発に成功した。

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

Studies on Formation and Cleavage of Boron-Carbon Bond Mediated by Metal Complexes

(金属錯体を用いたホウ素－炭素結合の形成および切断に関する研究)

有機金属化合物は、有機合成上極めて有用な中間体であり、精密合成のための新しい方法論を数多く提供してきた。中でも有機ホウ素化合物は、合成の簡便さと特異な反応性から、天然物、医薬品、機能性材料など様々な有用有機化合物の合成に利用されてきた重要な反応剤である。しかし、合成目標となる有機分子の複雑化に伴い、分子変換に必要とされる反応剤も複雑化している。有機ホウ素化学が今後さらに発展するためには、有機ホウ素化合物の新しい合成法と変換法の開発、すなわちホウ素－炭素結合の形成と切断に関する新技術の開発が不可欠である。最近、金属錯体上での結合の切断および形成を機軸とする反応が、高効率かつ高選択的な分子変換を達成するための新しい手法として注目されている。とくに金属錯体/典型金属化合物系の反応は、典型金属化合物単独では成し得なかった新たな反応の開発が可能であることから興味ある研究分野となっている。本論文において著者は、パラジウムあるいは銅錯体/ジボロン系、および銅錯体/有機ホウ素化合物系による効率的かつ選択的なホウ素－炭素結合の形成および切断について研究を行っている。

ジボロンは二つのホウ素基がホウ素－ホウ素で結合した化合物であり、結合の切断様式によりホウ素ラジカル、ホウ素アニオンおよびホウ素カチオンとしての利用が可能と考えられる魅力的なホウ素源である。しかし、入手容易で取り扱いやすいアルコキシジボロンは反応性が低く、これまでホウ素－炭素結合形成には利用されなかった。最近になって、パラジウム触媒を用いるビス(ピナコラート)ジボロンとアリール、アリルおよびベンジル型ハロゲン化物のクロスカップリングが報告された。著者はこの反応をハロゲン化ビニルに応用することで、ビニル型ホウ素化合物の効率的な合成法の開発に成功した。反応は、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2/2\text{PPh}_3$ 触媒およびカリウムフェノキシドをトルエン中で用い

ることにより、ハロゲン化ビニルの位置および立体化学を保持して円滑に進行する。また、反応剤および反応条件が共に穏和であることから、様々な官能基を有するハロゲン化ビニルのホウ素化にも利用できる。従来法による 2-ボリル-1-アルケンや(Z)-1-ボリル-1-アルケンの合成は多段階を要したが、本法により対応するハロゲン化物からの一段階合成が可能となった。

金属錯体/ジボロン系によるホウ素-炭素結合形成に関しては上述したパラジウムの他にもいくつかの金属錯体でその例が知られているが、銅錯体を用いた反応についてはこれまで報告例がない。著者は銅錯体/ジボロン系による α,β -不飽和カルボニル化合物のホウ素化について調査を行い、等量あるいは触媒量の塩化銅(I)および酢酸カリウムをN,N-ジメチルホルムアミド中で用いることにより反応が円滑に進行することを見出した。ホウ素化後の加水分解により β -ボリルカルボニル化合物が得られる。反応性の低いエステルおよびニトリル誘導体のホウ素化では、塩化リチウムの添加が効果的である。得られた β -ボリルケトン、合成中間体として有用な *syn*-1,3-ジオールの立体選択的な合成に利用できる。また著者は、上記の銅錯体/ジボロン系が末端アルキンのホウ素化に対しても有効であることを明らかにした。反応後に加水分解することでビニル型ホウ素化合物が得られる。反応はシス付加で進行するが、付加の位置選択性は配位子の種類およびアルキンの構造に大きく依存する。

ビニル型スズ化合物は扱い易さおよび穏和な反応性から精密有機合成に広く利用されている有用な反応剤であり、その立体選択的な合成法の開発は重要な研究課題の一つである。著者は、銅触媒を用いたビニル型ホウ素化合物とハロゲン化トリブチルスズとのカップリング反応を見出し、本法がビニル型スズ化合物の立体選択的な合成法として有効であることを明らかにした。本研究は、銅錯体/有機ホウ素化合物系によるホウ素-炭素結合の切断に関するものである。反応は、ビス(アセチルアセトナト)銅(II)触媒および水酸化ナトリウムをテトラヒドロフラン中で用いることにより、ビニルボランの立体化学を保持して進行する。

これを要するに、著者は、有機ホウ素化合物の新しい合成法と変換法を開発を金属錯体上でのホウ素-炭素結合の形成および切断を利用し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。