

学位論文題名

Synthesis of Allyl- and Alkenylboron Reagents and their Addition to Carbonyl Compounds

(アリルおよびアルケニルホウ素試薬の合成と
カルボニル化合物への付加反応)

学位論文内容の要旨

近年有機合成を用いる機能性分子や機能性材料の開発において標的分子に対する要求は多岐にわたる。これにともない合成ステップの省略化や、不斉合成などの高度な立体制御など、より効率的な反応の開発が大きく進んできた。特に、有機金属化合物あるいは金属錯体触媒を用いる反応開発は極めて有用かつ重要な方法論を提供してきた。本研究に用いた有機ホウ素化合物は水、空気などに安定で取り扱いやすく遷移金属触媒による活性化が容易であるため優れた反応剤として注目されている。中でもアリルおよびアルケニルホウ素化合物は、アリルホウ素化反応やクロスカップリング反応などに代表される炭素-炭素結合形成反応に欠くことのできない反応剤である。これらの合成は不飽和炭化水素への付加反応や他の有機金属試薬とのトランスメタル化反応などにより行われてきたが、有機リチウム化合物やグリニャール試薬など官能基に対する制約の多い金属試薬を用いて多官能性ホウ素化合物を合成することは難しい。従って、有機合成に対する多様化、多機能化に対応するアリルおよびアルケニルホウ素化合物合成法の開発は有機合成において重要な課題と考えられる。本研究は、これらの官能性アリルおよびアルケニルホウ素試薬を簡便に合成するための方法論とその応用に関するものである。様々な置換基を有するアリルおよびアルケニルホウ素試薬の簡便かつ立体選択的な合成を達成し、アルデヒド、ケトンへの付加反応を用いた鎖状および環状化合物の立体選択的合成に関する研究を行った。

本論文は序論および6章で構成されており、序論では研究の背景と目的について述べた。

第1章ではプロモホウ素化反応によるアリルボロン酸エステルの合成について述べた。アレンおよび1-アルキンのプロモボウ素化により、2-プロモアリルボロン酸エステルおよび3,3-二置換アリルボロン酸エステルの合成を達成した。3,3-二置換アリルボロン酸エステルはプロモホウ素化反応、パラジウム触媒による有機亜鉛試薬とのクロスカップリング反応、ハロメチルリチウムを用いた α 転移反応を連続して行うことにより合成できることを明らかにした。これらのアリルボランの光学活性酒石酸エステルとアルデヒドとの付加反応により、2-プロモホモアリルアルコールおよび4級炭素を有するホモアリルアルコールの不斉合成に成功した。また、反応を *Ipsenol*, *Ipsdienol* の不斉合成に応用し、反応の一般性と実用性について調査した。

第2章では、触媒的二重結合異性化反応を用いた、 γ -アルコキシアリルボロン酸エステルの立体選択的合成について述べた。イリジウム触媒による非対称ジアリルエーテルのアリルビニルエーテルへの異性化を調査して、異性化反応に有効な触媒、温

度、溶媒など反応に必要な条件の最適化を行った。次に、これを γ -アルコキシアルケニルボロン酸エステルの異性化反応に適用して、ジオール誘導体のジアステレオ選択的合成試薬として重要な γ -アルコキシアリルボロン酸エステルの合成を行った。この反応はさらに、酒石酸エステル誘導体の合成に発展させ、アルデヒドの付加反応により 1,2-ジオール類の不斉合成を達成した。本異性化反応は環化反応としても利用可能であり、分子内にアルデヒド部位を有する化合物に適用すると、異性化に続く分子内環化反応により 6、7 および 8 員環エーテルを立体選択的に合成できることを明らかにした。

第3章では、アルコシレンの触媒的ヒドロホウ素化による (*Z*)- γ -アルコシアリルホウ素化合物の合成について述べた。触媒的ヒドロホウ素化反応は不飽和結合に対する付加選択性が無触媒反応と大きく異なることが知られている。アレン類の触媒的ヒドロホウ素化反応に関する研究は過去報告されていないが、各種リン配位子により配向性を制御することができ、ビニル型、アリル型ホウ素化合物が選択的に合成できることが明らかにした。また、ピナコールボランを用いるアルキン、アルケンのヒドロホウ素化反応についても調査し、それぞれ白金、イリジウム触媒が高活性を示すことを明らかとした。

第4章では、ルテニウム触媒によるクロスメタセシス反応を用いたアリルホウ素化合物の合成について述べた。合成容易なアリルボランとアルケンとのクロスメタセシスは、種々の官能基を有するアルケンに対して高収率かつトランス選択的に進行し、これまでにない簡便なアリルボランの合成法となる。反応を光学活性酒石酸エステル誘導体の合成に応用して不斉アリル化反応に発展させることに成功した。

第5章では、 γ -ボリルアリルホウ素化合物の合成およびアルデヒドとのドミノアリル化反応による 1,5-ジオール類の合成について述べた。 γ -ボリルアリルホウ素化合物の合成は、3章で開発したヒドロホウ素化反応をピナコールアレニルボロン酸エステルに対して、また4章で開発したクロスメタセシス反応をアルケニルボロン酸エステルに対して適用することで達成した。また、3-ボリル塩化アリルとボランあるいはジボロンとのクロスカップリング反応によっても合成できる。アルデヒドとのドミノアリル化に於けるジアステレオ選択性などについて調査し、1,5-ジオール類の立体選択的な合成を開発することに成功した。以上、第1章から第5章では、新規なアリルホウ素化合物合成法の開発とそれらを用いた付加反応について述べた。

第6章では、ロジウム触媒を用いたアルケニルホウ素化合物のカルボニル化合物への付加反応について述べた。すでに、アリールおよびアルケニルホウ素化合物がロジウム触媒にトランスメタル化して、カルボニル化合物に付加することが知られている。この反応を利用して 3-シリル-1-アルケニルホウ素化合物を α,β -不飽和ケトンに 1,4-付加することで、カルボニル基を有するアリルシランを合成することに成功した。得られたアリルシランを Bu_4NF で処理すると過去に報告例のない 4 員環環化反応が進行してビニルシクロブタノール類が高収率、高選択的に生成することを見いだした。

反応をさらに、アルケニルホウ素化合物の分子内環化付加反応に発展させた。従来アルケニルボランのグリニャール型付加反応はアルデヒドに対して限定的に用いられてきた。これに対して、分子間反応はケトンに対しても低温で容易に進行して環化付加体であるアリルアルコールを高収率で与えた。

以上、申請者は官能性アリルおよびアルケニルホウ素反応剤の新規な合成法を開発し、それらのカルボニル化合物への付加反応により鎖状および環状化合物の立体選択的合成を達成した。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 浦 憲 夫

副 査 教 授 徳 田 昌 生

副 査 教 授 原 正 治

学 位 論 文 題 名

Synthesis of Allyl- and Alkenylboron Reagents and their Addition to Carbonyl Compounds

(アリルおよびアルケニルホウ素試薬の合成と
カルボニル化合物への付加反応)

近年機能性分子や機能性材料の開発において標的分子に対する要求は多岐にわたる。これにともない合成ステップの省略化や不斉合成における高度な立体制御など効率的な反応や反応剤の開発が進み、有機合成における技術は格段に簡便化されてきた。特に、有機金属化合物あるいは金属錯体触媒を用いる反応開発は極めて有用かつ重要な方法論を提供してきた。本研究に用いた有機ホウ素化合物は水、空気などに安定で取り扱いやすく、また遷移金属触媒による活性化が容易であるため優れた反応剤として注目されている。中でもアリルおよびアルケニルホウ素化合物は、アリルホウ素化反応やクロスカップリング反応などに代表される炭素-炭素結合形成反応に欠くことのできない反応剤である。これらは不飽和炭化水素への付加反応や他の有機金属試薬とのトランスメタル化反応などにより合成されてきたが、有機リチウム化合物やグリニャール試薬など官能基に対する制約の多い金属試薬を用いて多官能性ホウ素化合物を合成することは難しい。従って、有機合成に対する多様化、多機能化に対応するホウ素化合物合成法の開発は有機合成において重要な課題と考えられる。本論文において著者は、これら官能性アリルおよびアルケニルホウ素試薬を簡便に合成するための方法論とその応用に関する調査を行っている。様々な置換基を有するアリルおよびアルケニルホウ素試薬の簡便かつ立体選択的な合成を達成し、アルデヒド、ケトンへの付加反応を用いた鎖状および環状化合物の立体選択的合成に成功している。

論文は序論および6章で構成されており、序論では研究の背景と目的について述べている。

第1章ではブromoホウ素化反応によるアリルボロン酸エステルの合成について述べている。アレンおよび1-アルキンのブromoホウ素化により、2-ブromoアリルボロン酸エステルおよび3,3-二置換アリルボロン酸エステルの合成を達成した。これらアリルボランの光学活性酒石酸エステルとアルデヒドとの付加反応により、2-ブromoホモアリルアルコールおよび4級炭素を有するホモアリルアルコールの不斉合成に成功した。また、反応を *Ipsenol*, *Ipsdienol* の不斉合成に応用し、反応の一般性と実用性について明らかにしている。

第2章では、触媒的二重結合異性化反応を用いた、 γ -アルコキシアリルボロン酸エステルの立体選択的合成について述べている。イリジウム触媒を用いる非対称ジアリルエーテルのアリルビニルエーテルへの異性化を研究し、異性化反応に有効な触媒、温度、溶媒など反応に必要な条件の最適化を行っている。次に、これを γ -アルコキシアルケニルボロン酸エステルの異性化反応に適用して、ジオール誘導体のジアステレオ選択的合成試薬として重要な γ -アルコキシ

アリルボロン酸エステル合成を行った。イリジウム触媒ではトランス選択的に、ニッケル触媒ではシス選択的に異性化が進行することを明らかにした。この反応はさらに、酒石酸エステル誘導体の合成に発展させ、アルデヒドへの付加反応により 1,2-ジオール類の不斉合成を達成した。本異性化反応は環化反応としても利用可能であり、分子内にアルデヒド部位を有する化合物に適用すると、異性化に続く分子内環化反応により 6、7 および 8 員環エーテルを立体選択的に合成できることを明らかにした。

第3章では、アルコキシアレンの触媒的ヒドロホウ素化による (*Z*)- γ -アルコキシアリルホウ素化合物の合成について述べている。触媒的ヒドロホウ素化反応は不飽和結合に対する付加選択性が無触媒反応と大きく異なることが知られている。アレン類の触媒的ヒドロホウ素化反応に関する研究は過去報告されていないが、各種リン配位子により配向性を制御すること成功し、ビニル型、アリル型ホウ素化合物が選択的に合成できることを明らかにした。また、ピナコールボランを用いるアルキン、アルケンのヒドロホウ素化反応についても研究し、それぞれ白金、イリジウム触媒が高活性を示すことを明らかとした。

第4章では、ルテニウム触媒によるクロスメタセシス反応を用いたアリルホウ素化合物の合成について述べている。合成容易なアリルボランとアルケンとのクロスメタセシスは、種々の官能基を有するアルケンに対して高収率かつトランス選択的に進行し、これまでにない簡便なアリルボランの合成法となることを明らかにしている。反応を光学活性酒石酸エステル誘導体の合成に応用して不斉アリル化反応に発展させることに成功した。

第5章では、 γ -ボリルアリルホウ素化合物の合成およびアルデヒドとのドミノアリル化反応による 1,5-ジオール類の合成について述べている。 γ -ボリルアリルホウ素化合物の合成は、3章で開発したヒドロホウ素化反応をピナコールアレニルボロン酸エステルに対して、また4章で開発したクロスメタセシス反応をアルケニルボロン酸エステルに対して適用することで達成した。また、3-ボリル塩化アリルとボランあるいはジボロンとのクロスカップリング反応によっても合成できる。アルデヒドとのドミノアリル化におけるジアステレオ選択性を研究し、1,5-ジオール類のジアステレオ選択的な合成に成功した。

第6章では、ロジウム触媒を用いたアルケニルホウ素化合物のカルボニル化合物への付加反応について述べている。すでに、アリールおよびアルケニルホウ素化合物がロジウム触媒にトランスメタリ化して、カルボニル化合物に付加することが知られている。この反応を利用して 3-シリル-1-アルケニルホウ素化合物を α,β -不飽和ケトンに 1,4-付加することで、カルボニル基を有するアリルシランを合成することに成功した。得られたアリルシランを Bu_4NF で処理すると過去に報告例のない 4 員環環化反応が進行してビニルシクロブタノール類が高収率、高選択的に生成することを見いだした。

反応をさらに、アルケニルホウ素化合物の分子内環化付加反応に発展させた。従来アルケニルボランのグリニヤール型付加反応はアルデヒドに対して限定的に用いられてきた。これに対して、分子間反応はケトンに対しても低温で容易に進行して環化付加体である環状アリルアルコールを高収率で与えた。

これを要するに著者は、触媒反応を駆使して精密有機合成に価値ある官能性アリルおよびアルケニルホウ素反応剤の新規な合成法を開発し、それらのカルボニル化合物への付加反応により鎖状および環状化合物の立体選択的合成を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。