

学 位 論 文 題 名

Syntheses of Organoboron Compounds *via*
Cross-Coupling Reactions of Bis (pinacolato) diboron

(ジボロンのカップリングを利用する有機ホウ素化合物の合成)

学位論文内容の要旨

有機ホウ素化合物は、天然物や医薬品合成における反応剤、糖補捉剤やルイス酸触媒などの機能性分子、あるいはガン治療のための医薬品などとして幅広く利用されている重要な化合物である。その合成にはこれまで有機金属試薬とホウ素求電子試薬間のトランスメタル化反応や不飽和炭化水素のヒドロホウ素化反応が利用されてきた。しかし、求められる有機ホウ素化合物が複雑化するのに伴いその合成も煩雑になっており、現在この要求に対応できる新しいホウ素官能基導入法の開発が国内外で強く望まれている。

本論文は、アルコキシ置換型ジボロンをホウ素源として利用する新しい触媒的なホウ素化反応の開発に関するものである。アルコキシ置換型ジボロンのホウ素-ホウ素結合は有機分子に対して不活性であるため、これまでホウ素化反応には利用されなかった。本研究では、アルコキシ置換型ジボロンが遷移金属錯体とのトランスメタル化および酸化付加により活性化できる点に着目し、これらを利用する新しい触媒的なホウ素化反応によるビニル型、アリール型、ヘテロアリール型、およびベンジル型ホウ素化合物の効率的な合成法を開発した。

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、パラジウム触媒を用いるビニルトリフラートとジボロンとのクロスカップリング反応について述べた。ケトン類から誘導されるビニルトリフラートを求電子剤として用いてジボロンとカップリングさせることにより、高い異性体純度で対応するビニル型ホウ素化合物が収率良く得られた。本法は、ヒドロホウ素化反応では得ることが難しかった環状ビニルボランの合成法として特に有用である。

第二章では、パラジウム触媒を用いるビニルトリフラートとジボロンとのクロスカップリング反応を利用する β -ボリル- α,β -不飽和カルボニル化合物の合成について述べた。 β -ケトエステルあるいはジケトンから誘導したビニルトリフラートは塩基に対して敏感な基質であるが、反応は効率良く進行し、対応するホウ素化体を収率良く与えた。ビニルトリフラートとして6、7、8員環のエステル誘導体、鎖状のエステル誘導体、およびケトン誘導体がいずれも利用可能であり、効率的な β -ボリル- α,β -不飽和カルボニル化合物の合成法として有用である。

第三章では、イリジウム触媒を用いたジボロンと芳香族化合物とのC-Hカップリン

グ反応について述べた。反応ではジボロンのホウ素基が二つとも利用可能であり、電子供与基および求引基を有するベンゼン誘導体のいずれを用いてもホウ素化は円滑に進行する。位置選択性は置換基の電子的な影響を受けないが、立体障害によりオルト位のホウ素化は進行しない。このことを利用すると、二置換ベンゼンを基質に用いることで単一のホウ素化体が得られる。

第四章では、イリジウム触媒を用いたジボロンと芳香族複素環との C-H カップリング反応について述べた。基質を溶媒に用いる方法では生成物は全く得られないが、オクタンを溶媒に用い芳香族複素環の濃度を調整することで反応が進行することを見いだした。5員環芳香族複素環および縮合型複素環の反応は、いずれも2位で選択的に進行する。

第五章では、イリジウム触媒を用いた量論量のジボロンと芳香族化合物との室温 C-H カップリング反応について述べた。イリジウム触媒のアルケン配位子、アニオン配位子、およびビピリジン配位子の効果を検討した結果、 $1/2[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ -(4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ビピリジン)を触媒前駆体として用いることで、量論量の基質を用いたヘキサン溶媒中での室温反応が可能であることを明らかにした。

第六章では、イリジウム触媒を用いたジボロンと5員環芳香族複素環との C-H カップリング反応について述べた。前章で述べた触媒系を用いることで、量論量の芳香族複素環を用いた室温での反応が可能となった。反応は、いずれもヘテロ原子の α 位で選択的に進行した。また、エステルなどの官能基を有する基質も問題なく利用できる。縮合型5員環芳香族複素環の場合でも、ベンゼン環での反応は全く進行せずに、2-ホウ素化体のみが得られた。

第七章では、パラジウム触媒を用いたジボロンとアルキルベンゼンとのベンジル位選択的な C-H カップリング反応について述べた。ジボロンのホウ素基が二つとも利用可能であり、また基質が入手容易なアルキルベンゼンであることから、効率的なベンジル型ホウ素化合物の合成法と成り得る。

以上、申請者はジボロンのカップリングを利用する有機ホウ素化合物の効率的な新規合成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 徳 田 昌 生

副 査 教 授 原 正 治

副 査 助 教 授 石 山 竜 生

学 位 論 文 題 名

Syntheses of Organoboron Compounds *via* Cross-Coupling Reactions of Bis (pinacolato) diboron

(ジボロンのカップリングを利用する有機ホウ素化合物の合成)

有機ホウ素化合物は、炭素－ホウ素結合の化学的特性およびホウ素原子上の置換基の多様性から、精密有機合成化学、ホスト－ゲスト化学、高分子化学あるいは医薬化学など化学の様々な分野で利用されており、近年その重要性が再認識されている。有機分子に対してホウ素基を直接的に導入する手法としては、ホウ水素化物を用いる不飽和炭化水素のヒドロホウ素化反応ならびにホウ酸エステルまたはハロボランを用いる他の有機金属試薬とのトランスメタル化反応が代表的である。しかし、需要の急増に伴って必要とされる有機ホウ素化合物が複雑化および多様化していることから従来法による合成が煩雑化しており、この問題を解決する新しいホウ素源の探索とその利用法の開発が各方面から強く望まれている。最近、遷移金属触媒による安定結合の活性化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。この手法をこれまで利用が困難であったホウ素源に適用することにより、新規でより効率的なホウ素基導入反応の開発が期待できると考えられる。本論文において著者は、アルコキシ置換型ジボロンの安定なホウ素－ホウ素結合が、パラジウムやイリジウムなどの遷移金属錯体によりトランスメタル化あるいは酸化的付加の様式で極めて効果的に活性化できる点に着目し、これらの活性化法を利用した各種有機化合物とのカップリング反応によるビニル型、アリール型、ヘテロアリール型およびベンジル型ホウ素化合物の効率的な合成について研究を行っている。

ビニル型ホウ素化合物は、一般にアルキンのヒドロホウ素化により合成されるが、2-ボリル-1-アルケンおよび環状ビニルボランの合成には利用できないことから、これらを得るためには煩雑な多段階合成を必要とする。著者は、アルキンあるいはケトンから容易に調製できるビニル型トリフラートとジボロンのカップリング反応による 2-ボリル-1-アルケンおよび環状ビニルボランの簡便合成に成功している。反応は、

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -2 PPh_3 触媒および KOPh 塩基をトルエン溶媒中 50℃で用いることにより円滑に進行する。また、本手法がβ-ジケトンあるいはβ-ケトエステルから調製したβ位にカルボニル基を有するビニル型トリフラートのホウ素化にも有効であることを明らかにしている。その際、基質が塩基に敏感であるために先の反応条件が適用できない場合もあることから再検討を行い、より一般性の高い $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ -2 PPh_3 /K₂CO₃/ジオキサン系の反応条件を見いだしている。さらに、これらの反応で得られたホウ素化体を単離することなくビニル型トリフラートとのカップリング反応あるいはα,β-不飽和ケトンへの 1,4-付加反応に利用することで、生理活性天然物の骨格によく見られる共役ジエンならびに合成中間体として有用なγ,δ-不飽和ケトンのワンポット合成を達成している。

アリール型、ヘテロアリール型およびベンジル型ホウ素化合物は、一般に対応するマグネシウムあるいはリチウム試薬とホウ酸エステル間のトランスメタル化により得られるが、環境負荷の大きな多段階合成であり官能基共存性にも問題がある。最近になって対応するハロゲン化物とジボロンのカップリング反応が開発され官能基共存性の問題は解決されたが、炭素源の入手、ホウ素の原子効率および環境負荷の観点から炭素-水素結合の直接的かつ触媒的なホウ素化反応が最も理想的と考えられる。著者は、アレーンおよびヘテロアレーンの芳香族炭素-水素結合とジボロンのカップリング反応が、入手容易で取り扱いやすい IrCl(COD)錯体と 2,2'-ビピリジン (bpy) または 4,4'-ジ-*tert*-ブチル-bpy (dtbpy) 配位子を組み合わせた触媒を用いることにより 80℃で進行し、1 当量のジボロンから 2 当量のホウ素化体を収率良く与えることを見いだしている。位置選択性についても様々な基質を用いて検討を行い、アレーンの反応では置換基の立体障害を、五員環ヘテロアレーンの反応ではヘテロ原子の電子的性質を利用することで、単一の異性体を得ることに成功している。反応機構についても検討を行い、ジボロンによる速いホウ素化とその過程で生じたヒドロボランによる遅いホウ素化の 2 段階で進行することおよび触媒活性種がトリス(ボリル)イリジウム(III)錯体であることを明らかにしている。また、上記反応は基質を溶媒として大過剰必要としまた加熱を必要とすることから、著者は触媒活性の向上を目的として配位子の詳細な検討を行い、Ir(OMe)(COD)-dtbpy 触媒をヘキサン溶媒中で用いることにより正に理想的と言える量論量の基質を用いた室温反応の開発にも成功している。さらに、得られたホウ素化体を単離することなくハロゲン化アリールとのカップリング反応に利用することで、生理活性天然物や機能性有機分子の骨格に良く見られるビアリールのワンポット合成を達成している。また、著者は、アルキルベンゼンのベンジル位炭素-水素結合とジボロンのカップリング反応が、Pd/C 触媒を用いることにより 100℃で効率よく進行することも見いだしている。

これを要するに、著者は、各種有機ホウ素化合物の効率的な合成法の開発を遷移金属触媒によるジボロンの活性化を鍵とする新規カップリング反応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。