

学 位 論 文 題 名

Direct Borylation of C-H Bonds with Bis (pinacolato)
diboron Catalyzed by Iridium Complexes

(イリジウム触媒を用いたジボロンによる直接的 C-H ホウ素化反応)

学位論文内容の要旨

有機ホウ素試薬は、合成中間体、機能性分子、生化学物質、機能性ポリマーなどに用いられる重要な化合物である。一般的な合成法として、有機マグネシウム試薬や有機リチウム試薬などとトリアルキルボランのアルキル化 (トランスメタル化)、またはヒドロボランが不飽和炭化水素へ付加する反応過程 (ヒドロホウ素化) などがこれまで利用されていた。これらの方法は現在でも工業的に広く用いられているが、選択性や触媒効果について改良し、新しい有機ホウ素試薬の合成法を開発することが必要とされている。過去数十年間の研究で、遷移金属触媒の使用はホウ素化反応の新しい領域を開いた。アリール位、ビニル位、アリール位、そして、ベンジル位にハロゲンやトリフルオロメタンスルホニル基のついた基質でも、ビスピナコラートジボロン (以下ジボロンと省略)、ピナコールボランとクロスカップリングさせることにより対応する有機ホウ素化合物を一段階で合成することができるようになった。これらの反応は温和な条件で行われるため、様々な置換基をもつ有機ホウ素化合物の合成に利用することができる。一方近年、遷移金属触媒を用いて炭化水素の C-H 結合を切断させ、直接官能基を導入する反応が注目されている。それらの反応は効果的に一段階で進行し、原子効率が高くハロゲン塩を複成しないなど、環境面に対しても優れている。この反応を C-H ホウ素化反応へ応用することで、有機ホウ素化合物の合成、および利用に大きな価値を見出すことができる。すでに、推測される触媒サイクルがいくつかのグループによって報告され、ホウ素-金属錯体とアルカン、アレーン、アルケンなどが量論的に C-H 結合をホウ素化するという現象が確認されている。当研究室では以上のようなことを踏まえ、イリジウム触媒を用いた C-H ホウ素化による有機ホウ素化合物の合成について検討を行っており、既にジボロンと芳香族化合物との反応を報告している。その反応は、触媒前駆体としてメトキシイリジウム COD、および配位子として 4,4' 位にターシャリーブチル基を有する 2,2' -ビピリジン (以下 dtbpy と省略) とを組み合わせた触媒の存在下、ヘキサン中室温で効率よく進行し、対応するアリール型ホウ素化合物を収率良く与える。また官能基共存性にも優れており、アルコキシ、ハロゲン、エステル、ニトリル等を有する基質も問題なく利用することができる。

本研究では、当研究室で開発された触媒系の一般性および適応範囲の拡大を目的として、芳香族化合物と同様の 2 重結合性 C-H 結合を有する環状ビニルエーテル類のホウ素化について検討を行った。また本研究では、中心金属原子の電子的性質と配位子との関係を見直すことにより、これまで合成報告の無かった、ディレクティンググループを有する基質の近接位直接的ホウ素化反応について検討を行った。

本論文は5章から構成されており、第1章では序章として本研究の背景と目的について述べた。

第2章では、イリジウム触媒を用いたジボロンによる環状ビニルエーテル類の効率的かつ位置選択的な直接ホウ素化について述べた。メトキシイリジウム COD と dtbpy から調製した錯体を用いることで、ビニル位 C-H ホウ素化反応がオクタン中 80 °C で進行し、対応するホウ素化体が収率よく得られることを見出した。位置選択性に関しては、ジヒドロピランは α -ホウ素化体と β -ホウ素化体の混合物を与えるものの、 γ -位に置換基を導入し、立体障害を増大させることにより、 α -ホウ素化体を単一の異性体として得ることに成功している。

第3章では、イリジウム触媒によるグルカル類の直接ホウ素化に続くクロスカップリング反応による、ワンポットでの C-アリールグルカールの簡便合成について述べた。グルカル誘導体のホウ素化は、環状ビニルエーテルのホウ素化で得られた結果と同様、1-位選択的に進行し、対応するボリルグルカルを収率よく与える。得られたホウ素体は、単離・精製することなく、パラジウム触媒存在下、種々のプロマイドとのカップリング反応に利用可能であることを見出した。本手法は、生理活性天然物の合成に応用可能であり、ビネオマイシノン B2 メチルエステルの主要骨格の合成に成功した。

第4章では、電子求引性ホスフィン配位子を有するイリジウム触媒による、安息香酸エステルのオルト位ホウ素化反応について述べた。メトキシイリジウム COD とトリス [3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] ホスフィンから調製した錯体を用いることで、安息香酸エステルのオルト位 C-H ホウ素化反応が 80 °C で進行し、対応するホウ素化体が収率よく得られることを見出した。従来のホウ素化反応は、基質の立体障害と誘起効果により位置選択性が発現していたが、第3の位置選択性発現機構として、隣接基関与による近接位ホウ素化反応の開発に成功した。

第5章では、イリジウム触媒による、1-シクロアルケニル-1-カルボキシラートエステルのビニル位ホウ素化反応について述べた。メトキシイリジウム COD とトリフェニルアルシンから調製した錯体を用いることで、目的とするビニル位 C-H ホウ素化反応が 80 °C で進行し、対応するホウ素化体が収率よく得られることを見出した。従来のホウ素化反応を環状アルケンに適応すると、位置異性体の混合物が得られるという問題があったが、今回、隣接基関与によるビニル位ホウ素化反応を行うことで、目的とするビニルボランを単一の異性体として得ることに成功した。

以上著者は、従来のホウ素化反応では得ることのできなかった、合成化学的に有用なホウ素化合物の位置選択的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 原 正 治
副 査 教 授 大 熊 毅
副 査 准教授 石 山 竜 生

学 位 論 文 題 名

Direct Borylation of C-H Bonds with Bis (pinacolato) diboron Catalyzed by Iridium Complexes

(イリジウム触媒を用いたジボロンによる直接的 C-H ホウ素化反応)

有機ホウ素試薬は、合成中間体、機能性分子、生化学物質、機能性ポリマーなどに用いられる重要な化合物である。一般的な合成法として、有機マグネシウム試薬や有機リチウム試薬などとトリアルキルボランのアルキル化 (トランスメタル化)、またはヒドロボランが不飽和炭化水素へ付加する反応過程 (ヒドロホウ素化) などがこれまで利用されていた。これらの方法は現在でも工業的に広く用いられているが、選択性や触媒効果について改良し、新しい有機ホウ素試薬の合成法を開発することが必要とされている。過去数十年間の研究で、遷移金属触媒の使用はホウ素化反応の新しい領域を開いた。アリル位、ビニル位、アリール位、そして、ベンジル位にハロゲンやトリフルオロメタンスルホニル基のついた基質でも、ビスピナコラートジボロン (以下ジボロンと省略)、ピナコールボランとクロスカップリングさせることにより対応する有機ホウ素化合物を一段階で合成することができるようになった。これらの反応は温和な条件で行われるため、様々な置換基をもつ有機ホウ素化合物の合成に利用することができる。一方近年、遷移金属触媒を用いて炭化水素の C-H 結合を切断させ、直接官能基を導入する反応が注目されている。それらの反応は効果的に一段階で進行し、原子効率が高くハロゲン塩を複成しないなど、環境面に対しても優れている。この反応を C-H ホウ素化反応へ応用することで、有機ホウ素化合物の合成、および利用に大きな価値を見出すことができる。すでに、推測される触媒サイクルがいくつかのグループによって報告され、ホウ素-金属錯体とアルカン、アレーン、アルケンなどが量論的に C-H 結合をホウ素化するという現象が確認されている。著者の所属する研究室では以上のようなことを踏まえ、イリジウム触媒を用いた C-H ホウ素化による有機ホウ素化合物の合成について検討を行っており、既にジボロンと芳香族化合物との反応を報告している。その反応は、触媒前駆体としてメトキシイリジウム COD、および配位子として 4,4' 位にターシャリーブチル基を有する 2,2' -ビピリジン (以下 dtbpy と省略) とを組み合わせた触媒の存在下、ヘキサン中室温で効率よく進行し、対応するアリール型ホウ素化合物を収率良く与える。また官能基共存性にも優れており、アルコキシ、ハロゲン、エステル、ニトリル等を有する基質も問題なく利用することができる。

本論文では、前述の触媒系の一般性および適応範囲の拡大を目的として、芳香族化合物と同様の

2 重結合性 C-H 結合を有する環状ビニルエーテル類のホウ素化について検討を行っている。また本論文は、中心金属原子の電子的性質と配位子との関係を見直すことにより、これまで合成報告の無かった、ディレクティンググループを有する基質の近接位直接的ホウ素化反応について検討を行ったものである。

本論文は 5 章から構成されており、第 1 章では序章として本研究の背景と目的について述べている。

第 2 章では、イリジウム触媒を用いたジボロンによる環状ビニルエーテル類の効率的かつ位置選択的な直接ホウ素化について述べた。メトキシイリジウム COD と dtbpy から調製した錯体を用いることで、ビニル位 C-H ホウ素化反応がオクタン中 80 °C で進行し、対応するホウ素化体が収率よく得られることを見出した。位置選択性に関しては、ジヒドロピランは α -ホウ素化体と β -ホウ素化体の混合物を与えるものの、 γ -位に置換基を導入し、立体障害を増大させることにより、 α -ホウ素化体を単一の異性体として得ることに成功している。

第 3 章では、イリジウム触媒によるグルカル類の直接ホウ素化に続くクロスカップリング反応による、ワンポットでの C-アリアルグルカールの簡便合成について述べている。グルカル誘導体のホウ素化は、環状ビニルエーテルのホウ素化で得られた結果と同様、1-位選択的に進行し、対応するボリルグルカルを収率よく与えている。得られたホウ素体は、単離・精製することなく、パラジウム触媒存在下、種々のブロマイドとのカップリング反応に利用可能であることを見出している。本手法は、生理活性天然物の合成に応用可能であり、ビネオマイシノン B2 メチルエステルの主要骨格の合成に成功している。

第 4 章では、電子求引性ホスフィン配位子を有するイリジウム触媒による、安息香酸エステルのオルト位ホウ素化反応について述べている。メトキシイリジウム COD とトリス [3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル] ホスフィンから調製した錯体を用いることで、安息香酸エステルのオルト位 C-H ホウ素化反応が 80 °C で進行し、対応するホウ素化体が収率よく得られることを見出している。従来のホウ素化反応は、基質の立体障害と誘起効果により位置選択性が発現していたが、第 3 の位置選択性発現機構として、隣接基関与による近接位ホウ素化反応の開発に成功している。

第 5 章では、イリジウム触媒による、1-シクロアルケニル-1-カルボキシラートエステルのビニル位ホウ素化反応について述べている。メトキシイリジウム COD とトリフェニルアルシンから調製した錯体を用いることで、目的とするビニル位 C-H ホウ素化反応が 80 °C で進行し、対応するホウ素化体が収率よく得られることを見出している。従来のホウ素化反応を環状アルケンに適応すると、位置異性体の混合物が得られるという問題があったが、今回、隣接基関与によるビニル位ホウ素化反応を行うことで、目的とするビニルボランを単一の異性体として得ることに成功している。

これを要するに著者の研究は、従来のホウ素化反応では得ることのできなかつた、工業的に有用なホウ素化合物の位置選択的合成法の開発に成功したものであり、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。