

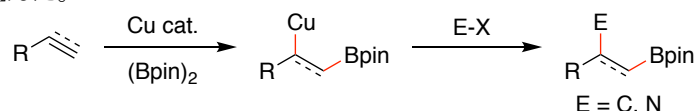
論文の内容の要旨

銅触媒を用いた不飽和化合物と求電子剤の 立体選択的なホウ素導入カップリング反応の開発

氏名 伊藤 太亮

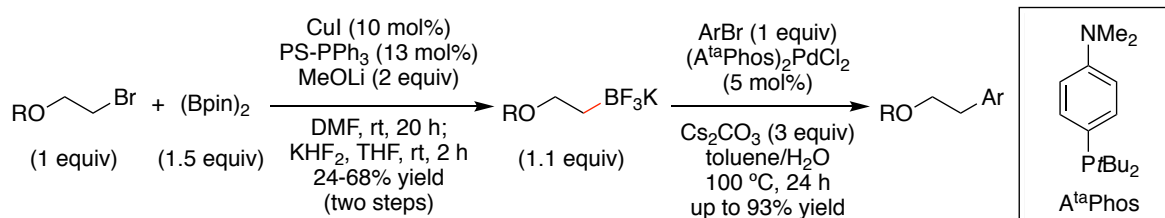
1. 序論

有機ホウ素化合物は様々な構造に変換が可能な有用なビルディングブロックであり、有機合成において広く用いられてきた。アルケンやアルキンなどの不飽和化合物のヒドロホウ素化反応は有機ホウ素化合物を得るためによく用いられる手法であるが、近年不飽和化合物と求電子剤とを銅触媒を用いてホウ素を導入しながらカップリングする反応（ホウ素導入カップリング反応）が多く報告されている。この方法では複雑な構造を持った有機ホウ素化合物を簡便に合成することができるが、用いることのできる不飽和化合物や求電子剤には、未だ制限があり、改善の余地があった。上記の背景を踏まえて、著者は以下に述べる3つの研究課題に取り組んだ。

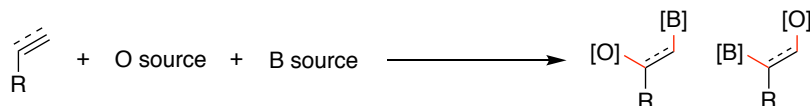


2. 銅触媒を用いた末端アルケンのレジオダイバージェントなオキシホウ素化反応の開発

酸素官能基は天然物や医薬品に頻出する基本骨格である。したがって、酸素官能基を含んだ有機ホウ素化合物はそれらの合成に有用なビルディングブロックとなりうると考えられる。これまでに様々なアプローチで酸素官能基を含んだ有機ホウ素化合物が合成されてきたが、 α 位や γ 位に酸素官能基を含む有機ホウ素化合物には豊富な合成法がある一方で、 β 位に酸素官能基を含む有機ホウ素化合物は、主に β -プロモエーテルのボリル化反応によって合成されていた¹。しかしながら、 β -プロモエーテルの事前調製が必要であり、特殊な基質を除いてはボリル基の α 位、 β 位はともに一級の骨格に限られていた。



そこで著者は不飽和化合物に対するオキシホウ素化による β -ボリルアルコール（エーテル）の合成を検討した。すなわち、不飽和化合物、酸素官能基、ホウ素官能基の三成分連結反応により、複雑な骨格をもった β -ボリルアルコール（エーテル）を一挙に構築することを検討した。



このような1,2-オキシホウ素化は一例のみ、2014年、Blumらによって報告されていたが、限られた骨格にのみ適用可能であり、ベンゾフラン類縁体合成にしか適用できていなかった²。

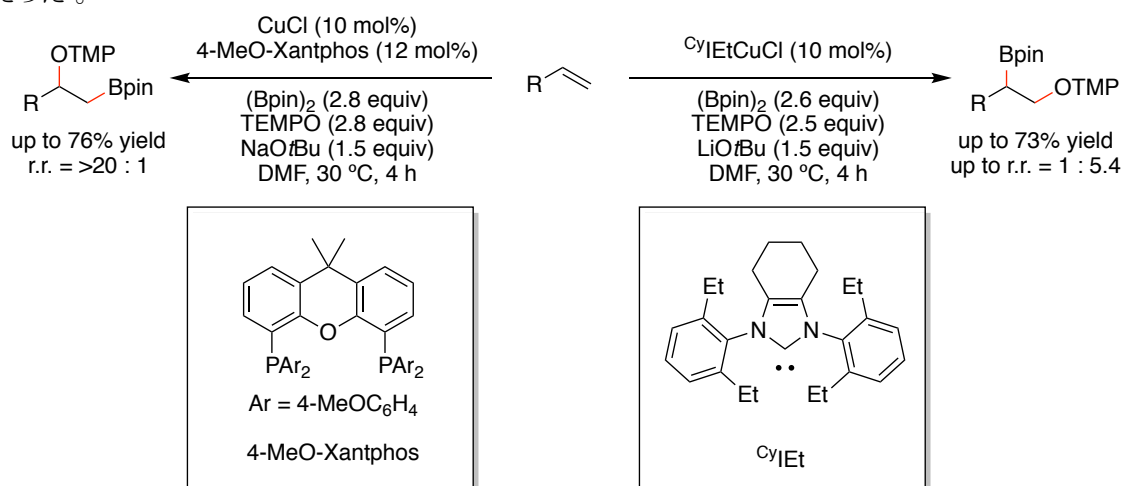
著者は修士課程で得た知見³を元に、ホウ素源としてピナコールジボランを、酸素源としてTEMPOを用いることで、酢酸銅と等量の塩基存在下、アルケンのオキシホウ素化反応が進行することを見出した。本条件を元に末端アルケンを用いて検討を進めた結果、塩化銅と4-MeO-Xantphos配位子を用いることでアルケンのオキシホウ素化反応が末端ホウ素化選択的に進行し、新規NHC銅触媒^oIEtCuClを用いることで反応が内部ホウ素化選択的に進行することを見出した。様々な官能基を有した末端アルケンにおいて良好な

¹ Fleury-Brégeot, N.; Passet, M.; Beaumard, F.; Colombel, V.; Oehrich, D.; Rombouts, F.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10399.

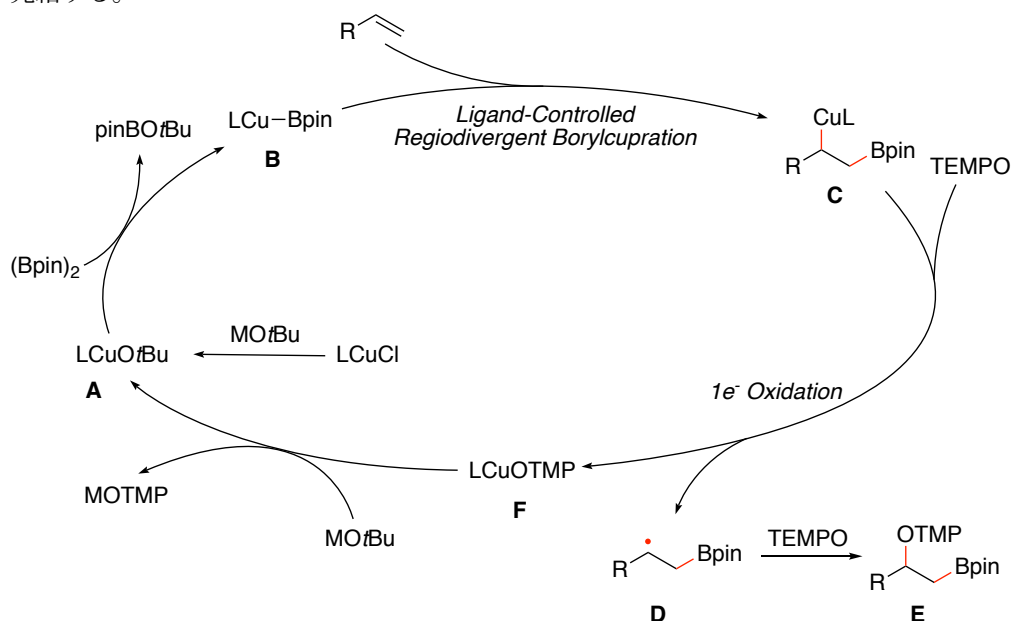
² Hirner, J. J.; Faizi, D. J.; Blum, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4740.

³ Itoh, T.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2736.

収率・位置選択性で反応が進行し、生成物のホウ素官能基は炭素・窒素・酸素官能基に変換することが可能だった⁴。



反応機構解析により酸化段階でのアルキルラジカルの関与が示唆されており、下図のような触媒サイクルを想定している。塩化銅触媒と金属 *tert*-ブトキシドとから銅 *tert*-ブトキシド (**A**) が生じる。銅 *tert*-ブトキシド (**A**) とピナコールジボランのトランスメタル化によりボリル銅 (**B**) が生じる。ボリル銅 (**B**) が末端アルケンに付加しアルキル銅 (**C**) を与える。このときの反応位置選択性は配位子によって制御が可能であり、4-MeO-Xantphos 配位子を用いると末端ボリル化が、*CyIEt* 配位子を用いると内部ボリル化が優先する。アルキル銅 (**C**) は TEMPO によって 1 電子酸化を受け、アルキルラジカル (**D**) と銅塩 (**F**) を与える。アルキルラジカル (**D**) はもう 1 等量の TEMPO と反応し、オキシホウ素化体 (**E**) を与える一方で、銅塩 (**F**) は金属 *tert*-ブトキシドとのトランスメタル化により銅 *tert*-ブトキシド (**A**) に戻り、触媒サイクルが完結する。

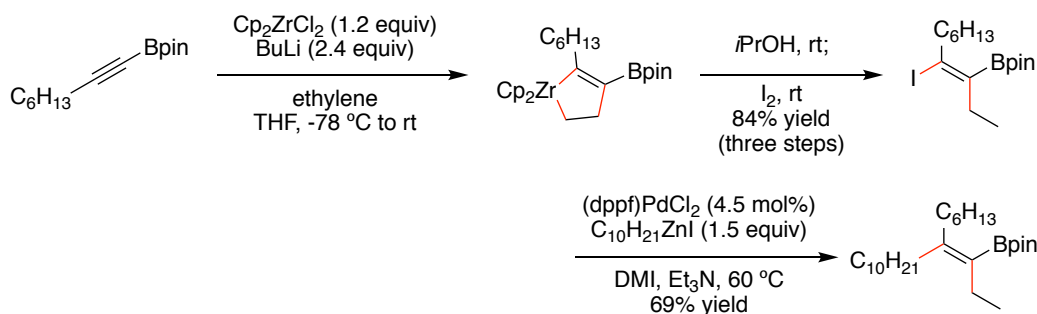


3. 銅触媒を用いた不活性内部アルキンの位置・立体選択的なアルキルホウ素化反応の開発

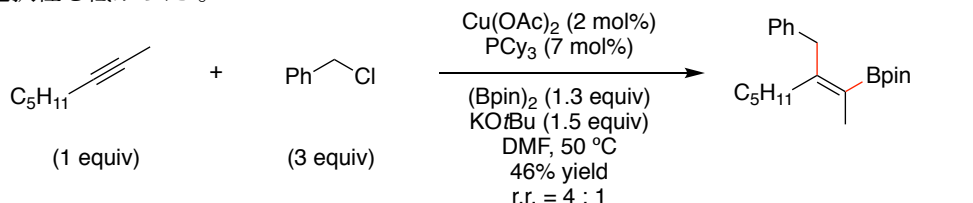
アルケニルボランは有機合成において広く用いられているが、4 置換アルケンの合成に有用な 4 置換アルケニルボランの合成は未だ困難である。4 置換アルケニルボランの中でも特にトリアルキルアルケニルホウ素を高立体選択的に構築する方法としては、ジルコニウムを等量用いた逐次的な方法が報告されているのみであった⁵。

⁴ Itoh, T.; Matsueda, T.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 15955.

⁵ Nishihara, Y.; Okada, Y.; Jiao, J.; Suetsugu, M.; Lan, M.-T.; Kinoshita, M.; Iwasaki, M.; Takagi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8660.

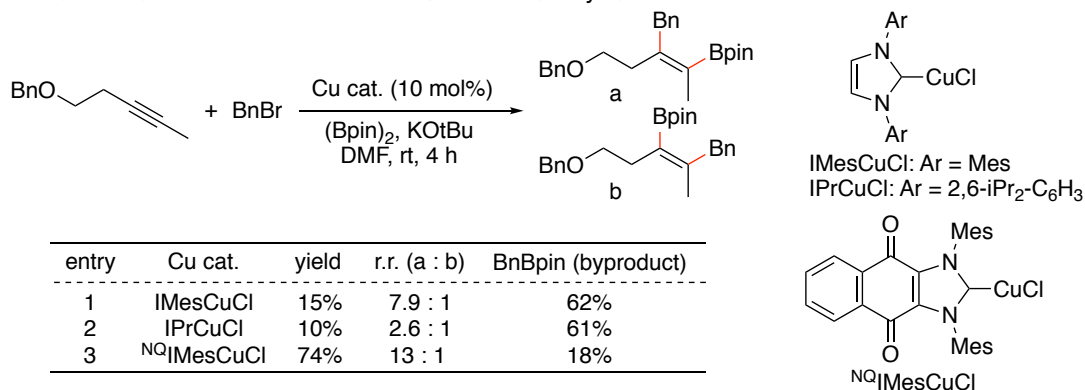


脂肪族内部アルキンの立体選択的なアルキルホウ素化反応が実現できれば、効率的にトリアルキルアルケニルボランを合成できる。脂肪族非対称内部アルキンのアルキルホウ素化反応は1例報告されているが、収率も位置選択性も低かった⁶。

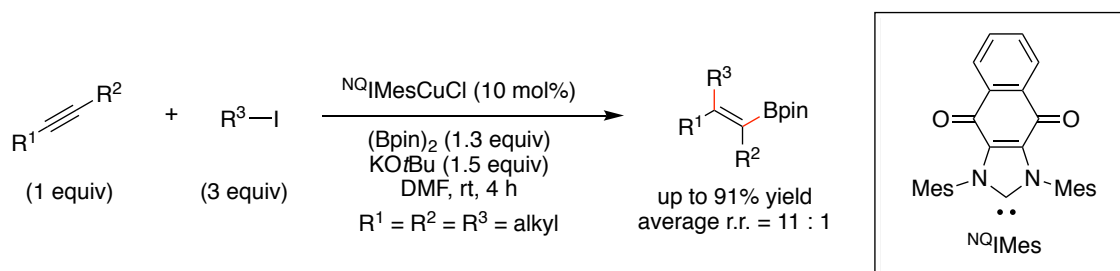


そこで著者は、脂肪族内部アルキンの立体選択的なアルキルホウ素化反応により、効率的にトリアルキルアルケニルボランを合成する方法を見出すこととした。

銅触媒存在下、内部アルキンとしてホモプロパルギルエーテルを、アルキル化剤として臭化ベンジルを用いてアルキルホウ素化反応の検討を行った。IMesCuClを用いた場合に良好な位置選択性で反応が進行したが低収率に留まり (entry 1)、より大きな IPrCuCl を用いた場合には位置選択性が低下した (entry 2)。これらの触媒ではポリル銅がアルキンの代わりに臭化ベンジルと反応した BnBpin が多く得られてきたので、ポリル銅のアルキン・アルキルハライド化学選択性の低さが低収率の原因と考えられた。ここで私は π -アクセプター性の NHC 銅触媒を用いればアルキンの π -電子との親和性が高まり、ポリル銅が臭化ベンジルよりもアルキンと反応しやすくなるのではないかと考えた。実際に新規に開発した π -アクセプター性 NHC 銅触媒^{NQ}IMesCuCl を用いると、高い位置選択性を維持したままでアルキルホウ素化反応の収率が上昇し、BnBpin の副生は著しく抑えられることが分かった (entry 3)。



様々な置換基を有した内部アルキン・ハロゲン化アルキルの組み合わせにおいて本触媒系は適用可能であり、良好な収率・位置選択性で4置換アルケニルホウ素を与えた⁷。

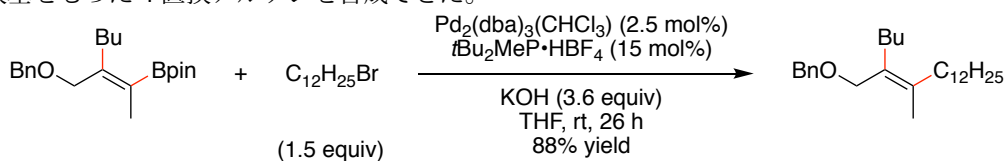


また、得られたトリアルキルアルケニルボランと臭化アルキルとの鈴木カップリングは、パラジウム触

⁶ Yoshida, H.; Kageyuki, I.; Takaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 952

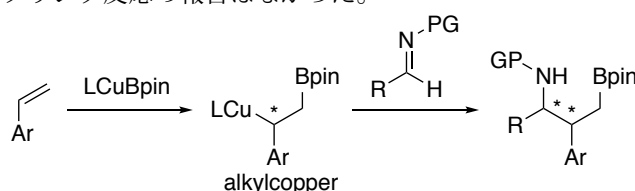
⁷ Itoh, T.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7528.

媒と $t\text{Bu}_2\text{MeP}$ 配位子を用いることで円滑に進行し、内部アルキンからわずかに 2 行程にて 4 つの異なるアルキル置換基をもった 4 置換アルケンを合成できた。

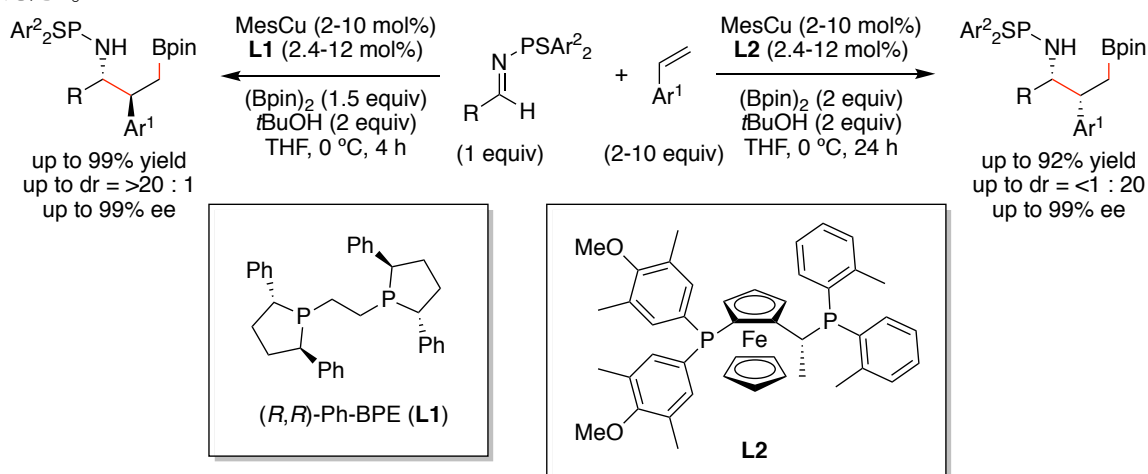


4. 銅触媒を用いたスチレンとイミンのエナンチオ・ジアステレオダイバージェントなホウ素導入カップリング反応の開発

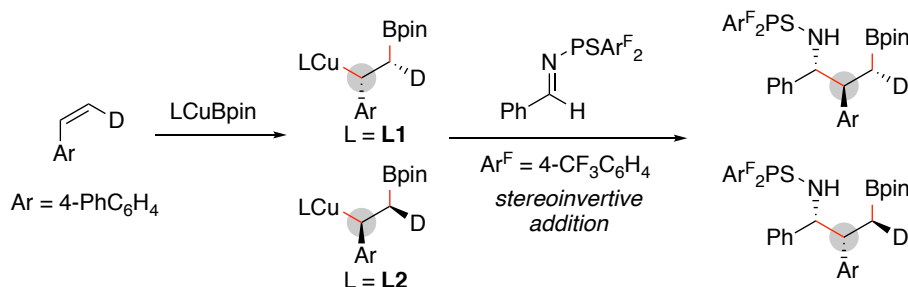
キラルアミンは生物活性物質に含まれる重要骨格である。したがって、キラルアミンを含んだ有機ホウ素化合物はそれら生物活性物質の合成に有用なビルディングブロックとなり得る。不飽和化合物とイミンとのエナンチオ選択的なホウ素導入カップリング反応が実現できれば、2 連続不斉中心をもった含窒素有機ホウ素化合物の合成が可能となるが、これまでアレ⁸やジエン⁹から高反応性のアリル銅中間体を経由したイミンとのホウ素導入カップリング反応は報告されていたものの、スチレンなどを用いた低反応性のアルキル銅中間体経由のカップリング反応の報告はなかった。



検討の結果、銅触媒存在下、イミンとしてチオホスフィノイルイミンを用い、触媒回転に塩基ではなく $t\text{BuOH}$ を用いることで、スチレンとのホウ素導入カップリング反応が進行することを見出した。配位子として **L1** を用いると高エナンチオ選択的にアンチ体を与え、**L2** を用いると高エナンチオ選択的にシン体を与えた¹⁰。



β 位が D 化されたスチレンを用いた反応機構解析実験から本反応はいずれの配位子を用いた場合にもアリル銅中間体の炭素—銅結合の反対側に炭素—炭素結合が形成されていることが分かっている。



⁸ Yeung, K.; Ruscoe, R. E.; Rae, J.; Pulis, A. P.; Procter, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11912.

⁹ Jiang, L.; Cao, P.; Wang, M.; Chen, B.; Wang, B.; Liao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13854.

¹⁰ Itoh, T.; Kanzaki, Y.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Manuscript in Preparation*.