

審査の結果の要旨

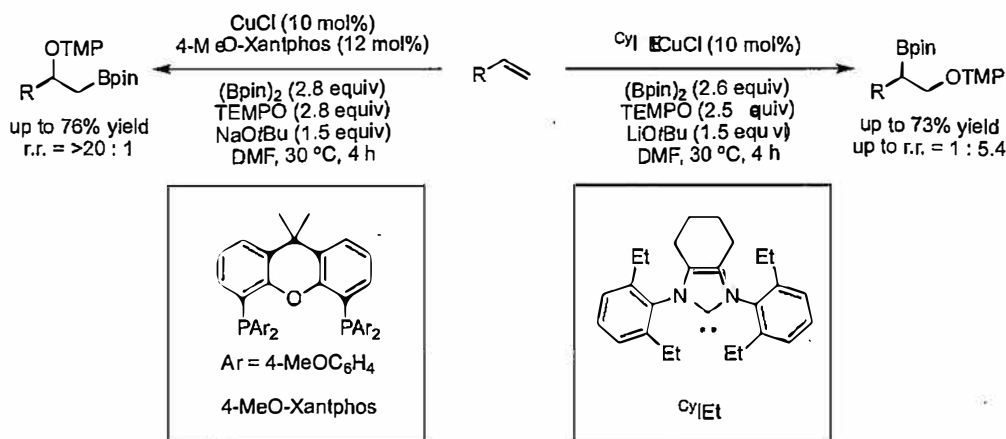
氏名 伊藤 太亮

伊藤太亮は、「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」というタイトルで、以下の三種類の研究を行った。

1. 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

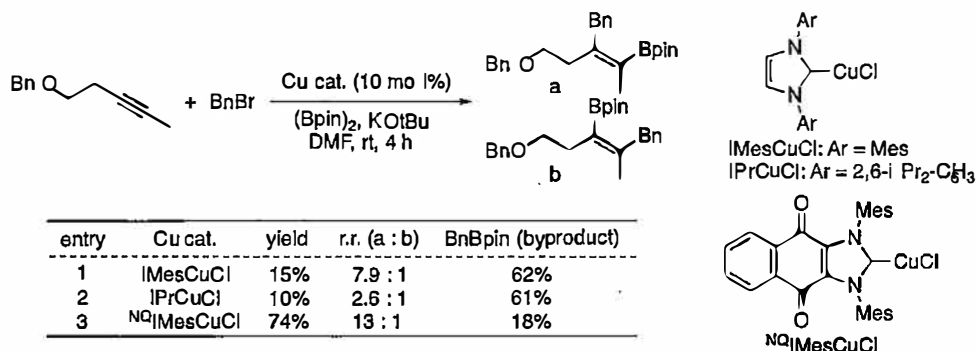
酸素官能基は天然物や医薬品に頻出する基本骨格である。したがって、酸素官能基を含んだ有機ホウ素化合物はそれらの合成に有用なビルディングブロックとなりうると考えられる。これまでに様々なアプローチで酸素官能基を含んだ有機ホウ素化合物が合成されてきたが、 β 位に酸素官能基を含む有機ホウ素化合物は合成に数段階を要し、簡単な骨格の構築に限られていた。

そこで伊藤は、不飽和化合物に対するオキシホウ素化による β -ボリルエーテルの合成に着手した。伊藤は修士課程で得た知見を元に、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、アレ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 CylEtCuCl 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。



2. 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

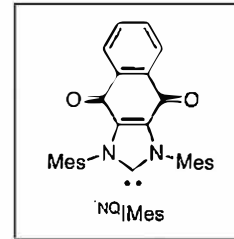
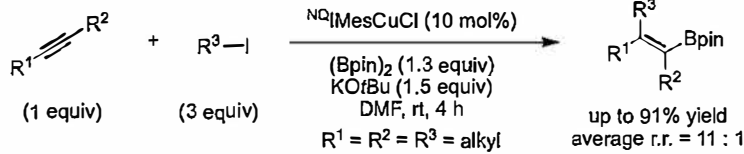
アルケニルボランは有機合成において広く用いられているが、4 置換アルケンの合成に有用な 4 置換アルケニルボランの合成は未だ困難である。4 置換アルケニルボランの中でも特にトリアルキルアルケニルボランを高立体選択的に構築する方法としては、ジルコニウムを等量用いた逐次的な方法が報告されているのみであった。



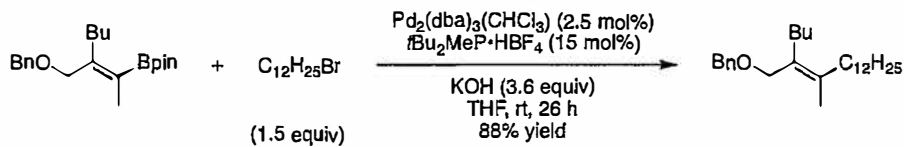
そこで伊藤は、脂肪族内部アルキンの立体選択的なアルキルホウ素化反応により、効率的にトリアルキルアルケニルボランを合成する方法を見出すことに着手した。銅触媒存在下、内部アルキンとしてホモプロパルギルエーテルを、アルキル化剤として臭化ベンジルを用いてアルキルホウ素化反応の検討を行った。IMesCuCl を用いた場合に良好な位置選択性で反応が進行したが低収率に留まり (entry 1)、より大きな IPrCuCl を用いた場合には位置選択性が低下した (entry 2)。これらの触媒ではボリル銅がアルキンの代わりに臭化ベンジルと

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。そこで伊藤は、 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 $NQIMesCuCl$ 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。



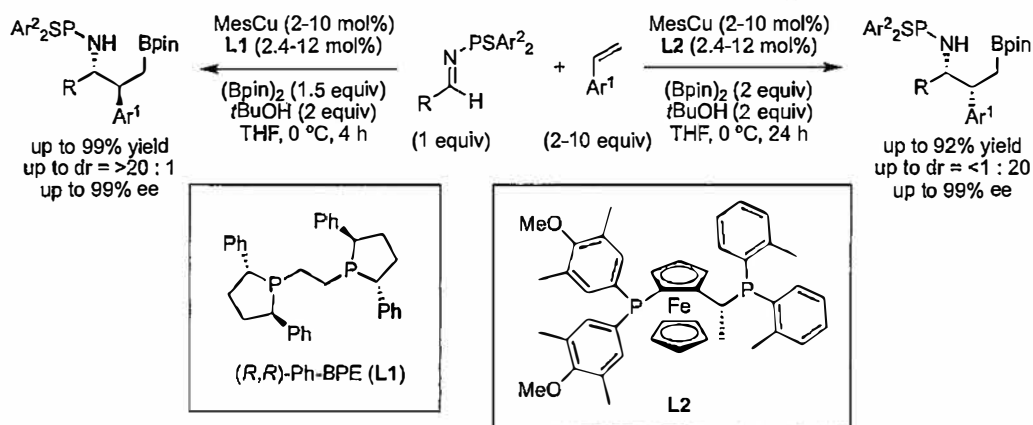
また、得られたトリアルキルアルケニルボランと臭化アルキルとの鈴木カップリングは、パラジウム触媒と *t*Bu₂MeP 配位子を用いることで円滑に進行し、内部アルキンからわずか 2 行程にて 4 つの異なるアルキル置換基をもった 4 置換アルケンを合成できた。



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、これまでアレンやジエンから高反応性のアリル銅中間体を經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經由のカップリング反応の報告はなかった。

そこで伊藤は、スチレンとイミンとのホウ素導入カップリング反応に着手した。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*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。



以上の業績は複雑な骨格をもつ有機ホウ素化合物を立体選択的かつ高効率に合成する方法の開発に有意に寄与するものであり、博士(薬科学)の学位論文として合格と認められる。