

( 続紙 1 )

京都大学	博士 ( 理学 )	氏名	竹田 桃太郎
論文題目	Copper-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution with Organo- and Silylboronates (銅触媒による有機およびシリルボロン酸エステルを用いた不斉アリル位置換反応)		
(論文内容の要旨)			
<p>銅触媒による有機金属反応剤を用いた不斉アリル位置換反応は、アルケンの隣に不斉炭素中心をもつ光学活性化合物を与える基本的で汎用性の高い反応であり、強い関心が集まっている。この種の反応では、従来、有機亜鉛反応剤や有機マグネシウム反応剤、有機アルミニウム反応剤といった反応性の高い有機金属化合物が求核剤として用いられてきたが、これらの求核剤には、反応剤自身の安定性や、官能基耐性などの問題点がある。一方で、有機ボロン酸およびその誘導体は、入手が容易であることに加えて、取り扱いやすさや優れた官能基耐性などの長所を備えた魅力的な有機金属反応剤である。しかし、その反応性の低さから、銅触媒による不斉アリル位置換反応において有機ホウ素反応剤が利用されたことはこれまでなかった。</p> <p>このような背景のもと、申請者は、有機ホウ素反応剤としてアリールおよびアルケニルボロン酸エステルを用い、リン酸アリルの不斉アリル位置換反応を開発した。この反応には、側鎖にヒドロキシ基を持つ光学活性なNHC (含窒素複素環カルベン) 配位子の利用と塩基としてナトリウムメトキシドの添加が有効であり、様々な置換基を持つ基質に対して、置換生成物が高い収率、位置およびエナンチオ選択性で得られることを初めて見出した。</p> <p>不斉アリル位置換反応において、<math>\gamma</math>位二置換のアリル求電子剤を用いれば、不斉四級炭素の構築も可能となる。申請者は、アリールボロン酸エステルを用いた<math>\gamma</math>位二置換のリン酸アリルの不斉アリル位置換反応について研究を行った。まず、用いるNHC配位子の置換基が反応の位置選択性に与える影響を調べ、不斉四級炭素を高位置選択的に構築するためには、ヒドロキシ基を持つNHC配位子が有効であることを明らかにした。この結果に基づいて、新たなキラルNHCを合成・検討し、様々なリン酸アリルとアリールボロン酸エステルとの反応が高い位置およびエナンチオ選択性で進行する反応系を見出した。さらに申請者は、反応機構に関する知見を得るためにいくつかの実験を行い、立体選択的に重水素化されたリン酸アリルを用いて、本置換反応が1,3-<i>anti</i>の立体化学で進行することを示すとともに、不斉配位子のee (鏡像体過剰率) と置換生成物のeeの関係から、触媒活性種が1:1の銅/NHC錯体であることを示唆する結果を得た。</p> <p>さらに、シリルボロン酸エステルを求核剤に用いた不斉アリル位置換反応を検討し、光学活性アリルシランの効率的な合成法の開発に成功した。この反応においては、添加する塩基の選定がこれまで以上に重要であり、反応性、位置およびエナンチオ選択性に大きく影響することを見出した。その理由の一つとして、強い塩基を用いた時には銅を介さずに<math>\alpha</math>位での置換反応が起こることを明らかにしており、水酸化ナトリウムを用いることによってこの副反応を効果的に抑え、高位置選択性の獲得が可能となった。また、得られた光学活性アリルシランは、立体選択的なホモアリルアルコールの合成にも利用可能である。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、銅触媒による不斉アリル位置換反応において、有機ボロン酸エステルやシリルボロン酸を求核剤として用いることに成功した。

まず、銅触媒存在下、有機ボロン酸エステルを用いたリン酸アリルの不斉アリル位置換反応を開発した。申請者の所属する研究室で以前に開発された、銅触媒による有機ボロン酸エステルの不斉付加反応に有効であったヒドロキシ基を側鎖に持つ光学活性NHCを用いることによって、目的とする不斉アリル位置換反応が効率良く進行することを見出した。また、反応の位置およびエナンチオ選択性が用いる塩基にも影響を受けることを明らかにしている。

次に申請者は、不斉四級炭素の構築を目的として、アリールボロン酸エステルを用いた $\gamma$ 位二置換のリン酸アリルの不斉アリル位置換反応について研究を行った。ヒドロキシ基を持つNHCを用いると、高位置選択的に反応が進行することを見出し、この結果をもとに新たな光学活性NHCの合成・検討もを行い、高い位置およびエナンチオ選択性を獲得している。さらに申請者はいくつかの実験により反応機構に関する知見も得ている。例えば、エナンチオ選択的にモノ重水素化されたリン酸アリルを用いた実験を行い、脱離基に対するアリール基の置換反応が1,3-*anti*の立体化学で進行していることを明らかにした。このような不斉アリル位置換反応の反応機構に関する実験的考察は報告例が少なく、価値のある知見である。反応の選択性の発現機構は明らかではないが、NHC側鎖のヒドロキシ基が銅に配位してできるクプラート種の生成が反応性や選択性の制御に関わっていると推察している。

さらに、炭素求核剤ばかりではなく、ケイ素求核剤としてシリルボロン酸エステルを用いることによって、光学活性なアリルシランの効率的な合成にも成功しており、申請者が開発した触媒系が汎用的であることを示している。また、本反応では、塩基の効果がこれまで以上に大きく、高い反応性と位置およびエナンチオ選択性を実現させるためには、水酸化ナトリウムが効果的であることを見出した。その理由の一つとして、強い塩基を用いた時ほど、銅を介さずに $\alpha$ 置換生成物を与える反応が進行することを明らかにし、水酸化ナトリウムを用いたときにはそのような反応が進行しないことを確認している。

以上のように、銅触媒を用いた不斉アリル位置換反応において、取り扱いが容易で官能基耐性に優れた有機およびシリルボロン酸エステルを利用可能な効率的な触媒系を開発した点は非常に意義深い。本論文で得られた知見は、適用範囲の拡大や、有用な化合物の精密合成への展開が期待され、学術的に価値の高い研究成果といえる。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、平成26年1月14日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降