

# 学位論文の要約

題目 Development of Acid-Catalyzed C–C Bond Forming Reactions using Boronic Acid Derivatives as Carbon Nucleophiles  
(ボロン酸誘導体を炭素求核剤として用いた酸触媒による炭素–炭素結合形成反応の開発)

氏名 安本 健人

## 第一章 序論

炭素–炭素結合形成反応は複雑な有機分子の骨格を構築するうえで、有機合成上重要な手法となる。Grignard 試薬や有機リチウム試薬などの有機金属試薬の求核付加反応はその代表的な手法の 1 つであり、その高い反応性により炭素求核剤として古くから幅広く利用されてきた。一方で、強い塩基性および求核性のために、酸性条件下では利用できず、また官能基許容性の狭さが問題となる場合がある。ボロン酸およびその誘導体は、構造の多様性、低毒性、安定性、取り扱いや入手の容易さの観点から、鈴木宮浦カップリング反応や Chan-Lam-Evans 反応を始め有機合成における様々な場面で利用されている。また、酸性条件においても比較的安定であるため、有機金属試薬に代わる酸性条件においても利用可能な炭素求核剤として注目されている。そのような背景のもと、ボロン酸誘導体を炭素求核剤として利用した反応開発が近年盛んになっており、ロジウムやパラジウム、銅をはじめ様々な遷移金属触媒を用いた不斉触媒反応が報告されている。また、BINOL やチオウレア、酒石酸エステルなどの有機分子触媒を利用した不斉触媒反応も数多く実現されている。本論文で申請者は、未だ発展途上である強い酸触媒存在下でボロン酸誘導体を炭素求核剤として用いた分子変換法の開発を目指し、種々の炭素–炭素結合形成反応の開発を達成した。

## 第二章 三フッ化ホウ素触媒を用いたボロン酸エステルによる系中発生 Boc 保護イミンのアルキニル化およびアリル化反応

N-プロパルギルアミンは生理活性物質に頻繁に見られる部分構造であり、その効率的な合成法の開発は重要な課題となっている。当研究室では以前、独自に開発した Boc 保護アミナルからの系中での Boc 保護イミン発生法を用い、Grignard 試薬を作用させることでアルキニル基やアルケニル基など様々な炭素置換基を持つ Boc 保護プロパルギルアミンが合成できることを報告している。しかしながら、Grignard 試薬を過剰に用いること、強塩基

性条件であること、また分子量の大きなイミドアニオンの脱離による原子効率の低さが問題となっていた。申請者は、Grignard 試薬の代わりにボロン酸誘導体を適用することでこの問題に対処できないかと考え、反応開発に着手した。検討の結果、三フッ化ホウ素触媒存在下、アルキニルまたはアルケニルボロン酸エステルを炭素求核剤として作用させることで、アルデヒドと BocNH<sub>2</sub> から系中で発生した Boc 保護イミンのアルキニル化、アルケニル化反応が効率良く進行することを見出した。また、イミン発生源としての Boc 保護アミンとアリルボロン酸エステルを反応させることで、アリル化反応が進行することも確認された。本手法により、従来の Grignard 試薬を用いる方法とは異なり、室温および触媒量の酸という温和な条件かつ高い原子効率で、様々な炭素置換基を有する Boc 保護プロパルギルアミンの合成が可能となった。

### 第三章 有機ブレンステッド酸触媒を用いたアルケニルボロキシンのによる第二級アルコールの不斉アルケニル化反応

光学活性な 1,4-エンインは合成中間体として幅広く利用される一方で、従来法ではその不斉合成に遷移金属触媒を必要とした。申請者は、第二級アルコールから酸性条件下でカチオン中間体を発生させ、ボロン酸誘導体による立体選択的なアルケニル化により光学活性な 1,4-エンインの合成ができないかと考え研究に取り組んだ。検討の結果、かさ高い置換基を持つキラルリン酸アミド触媒存在下、アセトアミド基またはヒドロキシ基を有する第二級アルコールに対しアルケニルボロキシンを作用させることで、不斉アルケニル化が高い立体選択性で効率良く進行することを見出した。本手法は、有機分子触媒により 1,4-エンインの不斉合成を実現した初の例となる。

### 第四章 電子不足キラルビフェノールの合成と不斉触媒反応への応用

ビナフトールは、不斉素子として触媒の骨格や配位子として幅広く利用されている。またビナフチル骨格に電子求引基を導入することで、より高い酸性度を実現した例も報告されている。しかしながら、そのような電子不足ビナフトールの置換形式は比較的限定的で、また電子不足なビフェノールの合成例は非常に限られていた。申請者は入手容易な電子不足フェノールを出発物質として、新たなビフェノールを設計しその合成検討に着手した。検討の結果、ビフェノールの選択的なヨウ素化、銅による Ullmann カップリングにより、目的のビフェノールの合成に成功した。また、トリプトファン誘導体を利用することで、立体異性を効率良く光学分割できることも見出した。得られたキラルビフェノールをリン酸触媒やスルホンアミド触媒などの様々な触媒へと誘導して、ボロン酸エステルによる不斉共役付加反応を始め種々の不斉触媒反応へと適用し、その触媒活性を確認した。

## 第五章 銅触媒を用いたアルケニルボロキシシンによるエノンジエステルの不斉アルケニル化反応

エノンジエステルは、二重結合部位への位置選択的な共役付加反応やケト基やエステル基を利用した多様な分子変換が可能である。しかしながら本基質を用いて不斉触媒による共役付加反応を実現した例は限られているほか、汎用性の高いアルケニル基を立体選択的に導入した例は報告されていない。申請者は、先述の不斉アルケニル化反応と同様に、酸触媒存在下でボロン酸誘導体を用いてエノンジエステルのアルケニル化反応を行うことができないかと考え、反応開発に取り組んだ。条件検討の結果、2価のトリフルオロメタンスルホン銅触媒存在下、CPME 溶媒中でアルケニルボロキシシンを作用させることで、エノンジエステルのアルケニル化反応が効率良く進行することを見出した。次に、本反応の不斉触媒反応への展開を目指し、銅触媒と共に用いる不斉配位子の検討を行った。その結果、光学活性なシス-1-アミノ-2-インダノール由来のキラルビスオキサゾリン(BOX)配位子を適用することで、不斉アルケニル化反応が極めて高い立体選択性で進行することが確認された。ケトン部位が芳香環ではなくアルキル基で置換されたエノンジエステルでは立体選択性が中程度に留まったため、新たに合成した BOX 配位子を代わりに適用することで高い立体選択性が発現することが見出された。また、生成物の水素化ホウ素ナトリウムによる還元および環化、続く Krapcho 脱炭酸反応およびルテニウム触媒を用いた酸化的開裂反応によって生理活性物質である(+)-methylenolactocin の前駆体へと変換し、本反応の有用性を示すことに成功した。