

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	安本 健人
論文題目	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)		
(論文内容の要旨)			
<p>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である。Grignard試薬を始めとした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、炭素求核剤として古くから汎用されている一方、強い塩基性や求核性、官能基許容性の狭さが問題となっている。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をはじめとして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存在下で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、様々な遷移金属触媒を用いた不斉触媒反応が実現されている。これに加えて、BINOLをはじめ有機分子触媒を利用した不斉触媒反応も報告されている。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実現した。申請者は、ボロン酸誘導体を炭素求核剤として用いた反応開発および関連した研究として、①系中発生Boc保護イミンのアルキニル化、アルケニル化およびアリル化反応②第二級アルコールの不斉アルケニル化反応③電子不足キラルビフェノールの合成と応用④エノンジエステルの不斉アルケニル化反応に取り組んだ。以下それぞれの概略を示す。</p> <p>①N-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である一方、アルキニル基を含む様々な炭素置換基を持つBoc保護プロパルギルアミンの合成法は、Grignard試薬を用いた強塩基性条件を必要とする例に限られている。申請者は、三フッ化ホウ素触媒存在下、ボロン酸エステルを炭素求核剤として用いることで、穏和な条件での系中発生Boc保護イミンのアルキニル化、アルケニル化、およびアリル化反応の開発に成功した。②1,4-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、光学活性な有機酸触媒存在下、配向基を持つ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進行することを見出し、有機分子触媒による1,4-エンインの不斉合成を世界に先駆けて実現した。③申請者は新規な骨格を有する電子不足キラルビフェノールの合成および触媒への誘導にも取り組み、その効率的な合成法を確立した。得られた触媒を、ボロン酸誘導体を用いた反応を含めた種々の不斉触媒反応へと適用し、従来のピナトール由来の触媒に近い選択性および高い触媒活性を確認した。④エノンジエステルに対する不斉共役付加反応は少数報告例がある一方、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、2価のトリフルオロメタンスルホン酸銅触媒およびBOX配位子存在下、アルケニルボロキシンを作用させることで、エノンジエステルの不斉アルケニル化反応が高立体選択的に進行することを見出した。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オレフィンの酸化的開裂によって、(+)-m ethylenolactocinの前駆体への変換に成功した。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、有機金属試薬に代わる炭素求核剤としてのボロン酸誘導体の利用に着目し、酸触媒存在下でボロン酸誘導体を用いた新規分子変換反応の開発に取り組んできた。その結果、不斉触媒反応を含む様々な炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。

第二章では、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BocNH₂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明らかにした。また、イミン発生源としてBoc保護アミナルをアリルボロン酸エステルと反応させることで、アリル化反応の進行も確認した。本反応は、従来のGrignard試薬を用いる方法と比べ、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進行し、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新たな合成法として有用であることを示した。

第三章では、光学活性なリン酸スルホンアミド触媒存在下、アセトアミド基またはヒドロキシ基を配向基として持つ第二級アルコールに対しトリアルケニルボロキシンを作用させることで、立体選択的なアルケニル化反応が効率良く進行することを明らかにした。生成物の1,4-エンインは従来その不斉合成に遷移金属触媒を必要としたが、本反応は有機分子触媒によって不斉合成を実現した初の例となる。

第四章では、新規な骨格を持つ電子不足ビフェノールの合成と様々な触媒への誘導、および不斉触媒反応への応用に取り組んだ。入手容易なフェノール誘導体の位置選択的なヨウ素化、Ullmannカップリングを経て目的のビフェノールのラセミ体を合成し、トリプトファン誘導体と縮合させることでその光学分割も達成した。得られたキラリティを様々な触媒へと誘導し、種々の不斉触媒反応に適用した結果、多くの例で従来のビナフトール由来の触媒に近い立体選択性および高い触媒活性が確認された。このことは不斉触媒における新たな不斉素子としての可能性を示すものである。

第五章では、銅触媒とBOX配位子存在下、エノンジエステルに対しトリ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反応が進行することを明らかにした。エノンジエステルのケト基の置換基の種類によってBOX配位子を使い分けることで、多くの例でアルケニル化反応が高立体選択的に進行することを見出した。また、応用として(+)-methylenolactocinの形式的な合成も達成し、本反応の有用性を示すことに成功した。

以上の成果は、発展途上にある酸性条件下でボロン酸誘導体を炭素求核剤として用いる炭素-炭素結合形成反応の新たな例として非常に興味深い知見であり、有機ホウ素化学の更なる発展につながるものと考えている。

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、令和4年1月18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。なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 年 月 日以降