

博士学位論文の要約

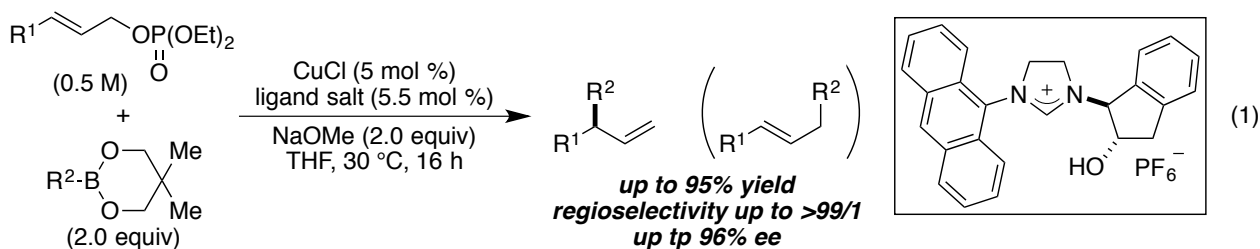
氏 名 竹田 桃太郎

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)

銅触媒による有機金属反応剤を用いた選択的な炭素-炭素結合形成反応は、多様な骨格を構築する上で優れた手法の一つである。中でも、不斉アリル位置換反応は、光学活性なアリル化合物を与える基本的で汎用性の高い反応であることから、強い関心が集まっている。既に報告されている反応では、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求核剤が主に利用されており、比較的反応性の低い求核剤はあまり用いられてこなかった。例えば、多くの有機ボロン酸およびその誘導体は、入手が容易であり、水や空気に対して安定で取り扱いやすく、官能基耐性においても優れた魅力的な反応剤であるが、銅触媒の反応に用いられた例は非常に限られている。このような背景のもと、申請者は、銅触媒と有機ボロン酸誘導体を用いた不斉アリル位置換反応に関する研究を行い、有機ボロン酸エステルを用いた効率的な反応系を開発し、不斉四級炭素の構築にも成功した。さらに炭素求核剤ばかりでなく、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り、光学活性アリルシランが高選択的に合成できることも見出した。

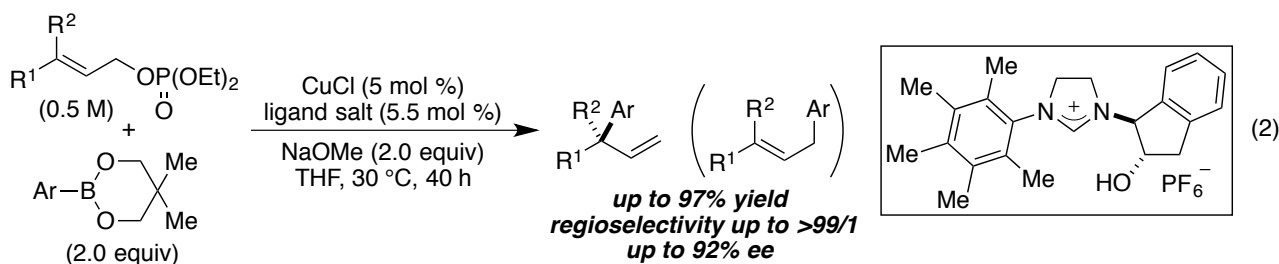
1. 銅触媒による有機ボロン酸エステルを用いた不斉アリル位置換反応

有機金属反応剤を用いた不斉アリル位置換反応は、基本的な炭素骨格を高選択的に構築できる優れた反応である。しかし、上記のような利点が期待される有機ボロン酸またはその誘導体を求核剤に用いた銅触媒による不斉アリル位置換反応はこれまでに報告例がなかった。今回申請者は、水酸基を側鎖に有するキラルな含窒素複素環カルベン (NHC) を配位子に持つ銅触媒を用いることにより、アリールおよびアルケニルボロン酸エステルによるリン酸アリル類の不斉アリル位置換反応が効率的に進行することを初めて見出した (式1)。



2. 銅触媒によるアリールボロン酸エステルを用いた不斉アリル位置換反応を利用した不斉四級炭素の構築

γ位二置換のアリル求電子剤を基質に用いれば、γ位選択的なアリル位置換反応によって不斉四級炭素を持つ化合物も合成が可能である。申請者は、水酸基を側鎖に有する NHC 配位子がγ位選択性を発現するのに有効であることを見出し、これに基づいて水酸基を側鎖に有するキラル NHC 配位子の合成・検討を行った。その結果、式2に示すような新規 NHC 前駆体を用いることにより、アリールボロン酸エステルを用いたγ位二置換リン酸アリルの不斉アリル位置換反応において、高い反応性と高位置およびエナンチオ選択性の獲得に成功した。



また、重水素でラベルしたリン酸アリルを用いて実験を行い、リン酸アリル類の γ 位での置換反応が脱離基に対して 1,3-*anti* の立体化学で進行していることも明らかにした (Figure 1)。

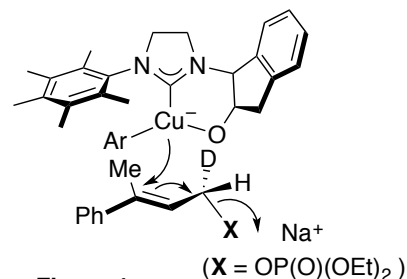
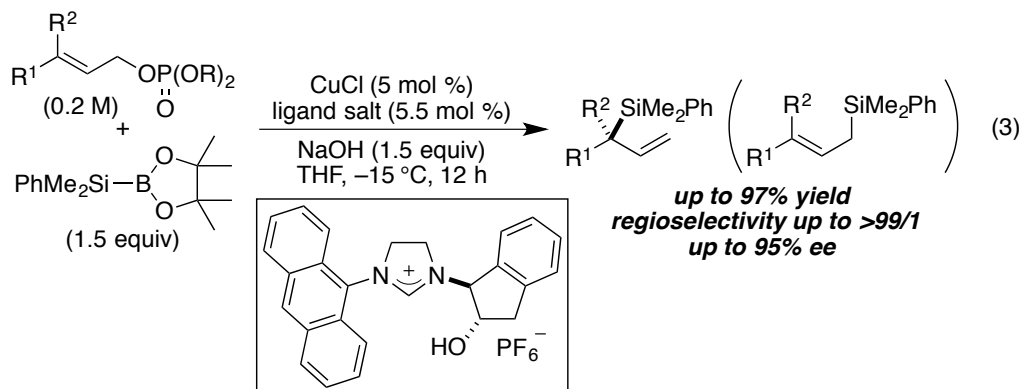


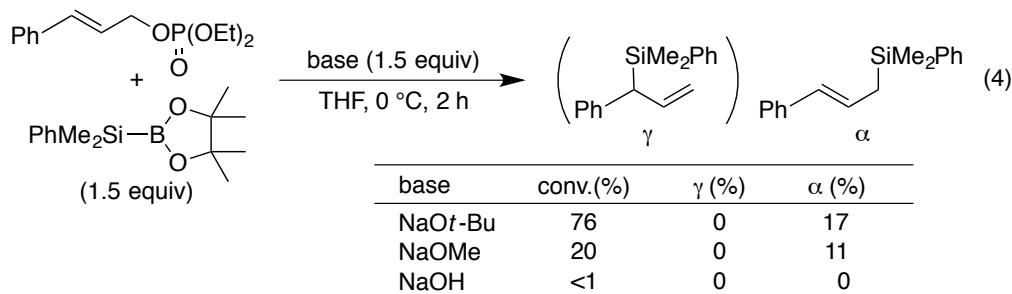
Figure 1.

3. 銅触媒によるシリルボロン酸エステルを用いた不斉アリル位置置換反応

ケイ素求核剤を用いた炭素-ケイ素結合の形成を伴う不斉アリル位置置換反応は、立体選択的な有機合成において有用な光学活性アリルシランを直接的に与える合成法の一つとして期待される。これまでに銅触媒を用いたそのような不斉反応例は知られていなかったが、今回申請者は上述と同様の銅/NHC 触媒を用いることにより、シリルボロン酸エステルによるリン酸アリル類の不斉アリル位置置換反応の開発に成功した。この反応において高い位置およびエナンチオ選択性を発現させるためには、塩基として水酸化ナトリウムを用いることが極めて有効であることが分かり、光学活性アリルシラン類の効率的な合成法を確立した (式 3)。



また、本反応では強い塩基を用いると銅触媒を介さずに反応が進行し、目的としない α 置換体を与えることを見出し、水酸化ナトリウムを塩基として用いることによって、この副反応が効果的に抑えられることも明らかとなった (式 4)。



base	conv.(%)	γ (%)	α (%)
NaOt-Bu	76	0	17
NaOMe	20	0	11
NaOH	<1	0	0