

Title	Copper-Catalyzed Asymmetric Addition and Substitution Reactions with Organoboronates(Abstract_要旨)
Author(s)	Takatsu, Keishi
Citation	Kyoto University (京都大学)
Issue Date	2011-05-23
URL	http://hdl.handle.net/2433/142580
Right	
Type	Thesis or Dissertation
Textversion	none

学位審査報告書

（ふりがな） 氏 名	たかつ けいし 高津 慶士
学位（専攻分野）	博 士 （ 理 学 ）
学位記番号	理 博 第 号
学位授与の日付	平成 年 月 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	理学研究科 化学専攻
（学位論文題目） Copper-Catalyzed Asymmetric Addition and Substitution Reactions with Organoboronates （銅触媒による有機ボロン酸エステルを用いた不斉付加反応及び不 斉置換反応）	
論文調査委員	（主査） 林 民生 教授 丸岡 啓二 教授 大須賀篤弘 教授

理 学 研 究 科

京都大学	博士 (理 学)	氏名	高津 慶士
論文題目	Copper-Catalyzed Asymmetric Addition and Substitution Reactions with Organoboronates (銅触媒による有機ボロン酸エステルを用いた不斉付加反応及び不斉置換反応)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>銅触媒と有機金属反応剤を用いる炭素-炭素結合形成反応は炭素骨格を効率よく構築する上で非常に優れた手段である。中でも求電子剤に対する付加反応及び置換反応は、最も報告例が多く洗練された反応系であると言える。このような反応では従来、グリニャール反応剤をはじめとした反応性の高い有機金属化合物が用いられる場合が多い。一方、有機ボロン酸をはじめとする有機ホウ素反応剤はそれ自身の反応性が低いことから官能基耐性に優れており、また取り扱いやすいため魅力的な有機金属反応剤であるにもかかわらず、銅触媒反応における利用は限られてきた。このような背景のもと、申請者は銅触媒による有機ホウ素反応剤の求電子剤に対する反応の開発を目的として研究を行った。その結果、カルベン配位子を持つ銅触媒を用いることにより有機ボロン酸エステルがいくつかの求電子剤と効率的に反応することを見だし、反応機構を調べるとともに不斉反応への展開を行った。論文は反応に用いる求電子剤の種類により区分され、次の3つの章から成り立っている。</p> <p>第1章では、銅触媒による有機ボロン酸エステルのイサチン誘導体に対する不斉付加反応を検討している。申請者はカルベン化学種 IPr を配位子を持つ銅触媒(IPr)CuO<i>t</i>-Bu と1当量のKO<i>t</i>-Bu存在下、アリールボロン酸ネオペンチルグリコールエステルがイサチン誘導体に対して付加することを見いだした。また当量反応実験を行うことにより反応中間体の単離・同定にも成功しており、この反応の触媒サイクルが(IPr)CuO<i>t</i>-Bu とアリールボロン酸エステルとのトランスメタル化によるアリール銅の生成、イサチン誘導体のアリール銅への挿入による銅アルコキシドの生成、銅アルコキシドとKO<i>t</i>-Buとの配位子交換による(IPr)CuO<i>t</i>-Buの再生により成り立っていることを明らかにした。さらに、配位子をIPrの代わりに光学活性カルベン配位子を用いることにより反応の不斉化にも成功しており、最高で92% eeという高いエナンチオ選択性を実現した。</p> <p>第2章では、銅触媒による有機ボロン酸ネオペンチルグリコールエステルのアルキリデンシアノ酢酸エステルに対する不斉1,4-付加反応を検討している。申請者は銅触媒(IPr)CuO<i>t</i>-Bu と1当量のKO<i>t</i>-Bu存在下、フェニルボロン酸ネオペンチルグリコールエステルの電子不足アルケンに対する1,4-付加反応を検討したところ、電子吸引基をひとつだけもつα,β-不飽和エステル等では反応が起こらないが、電子吸引基を増やして反応性を高めたアルケンではいくらか1,4-付加生成物が得られることがわかり、特にベンジリデンシアノ酢酸エステルでは高い収率で生成物が得られることを見いだした。また、重THF中での当量反応実験を行うことにより反応中間体のプロトンNMRによる捕捉に成功しており、この反応の触媒サイクルが(IPr)CuO<i>t</i>-Bu とフェニルボロン酸エステルとのトランスメタル化によるフェニル銅の生成、ベンジリデンシアノ酢酸エステルのフェニル銅への挿入による銅エノラートの生成、銅エノラートとKO<i>t</i>-Buとの配位子交換による(IPr)CuO<i>t</i>-Buの再生により成り立っていることを明らかにした。さらに、第一章と同様にIPrの代わりに光学活性カルベン配位子を用いることにより反応の不斉化にも成功し、最高で95% eeという高いエナンチオ選択性を実現した。</p> <p>第3章では、銅触媒による有機ボロン酸ネオペンチルグリコールエステルのアリルホスフェートに対する不斉アリル位置換反応を検討している。申請者は用いる配位子及び添加する塩基のいずれもがアリル位置換反応の位置選択性及びエナンチオ選択性に大きく影響することを見いだしており、適切な反応条件を選択することで有機ボロン酸エステルのアリルホスフェートに対するアリル位置換反応をγ位選択的かつ高エナンチオ選択的に進行させることに成功している。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本論文では銅触媒と有機ホウ素反応剤を用いる炭素-炭素結合形成反応の新規開発を目的として行った研究が述べられている。申請者の研究成果をまとめると次のようになる。

- 1.申請者はこれまで報告例の少ない銅触媒と有機ホウ素反応剤を用いる反応において、イサチン誘導体あるいはアルキリデンシアノ酢酸エステルといった求電子剤を用いる反応の開発に成功した。従来の銅触媒反応では有機マグネシウムや有機亜鉛、有機アルミニウムといった反応性の高い有機金属化合物を用いた反応が主流であり、これらの反応ではしばしば官能基耐性の低さや有機金属反応剤の入手しにくさが問題になってきたことから、反応性が低く扱いやすい有機ボロン酸エステルの新たな利用例を示した本研究は大きな意義を持つものである。また、パラジウムやロジウムといった金属錯体を触媒に用いる反応では有機ボロン酸がよく利用されており反応の種類も多岐にわたっているが、これら非常に高価な金属を用いずに比較的入手容易な銅を触媒金属として用いている点に着目すると、パラジウム触媒あるいはロジウム触媒の代替金属としての銅触媒の利用に成功した研究成果ということもできる。
- 2.反応機構の解明に取り組んだ結果、中間体を同定することに成功しており、実験的根拠を元にした触媒サイクルを提唱した。本研究で述べられている触媒サイクルでは銅原子の酸化数が常に一価に保たれており、グリニャール反応剤等を用いた銅触媒反応において見られる三価の銅中間体を經由する反応機構とは異なることが確認されている。
- 3.光学活性な配位子を用いることにより反応の不斉化に成功し、いずれの反応においても高エナンチオ選択的に生成物を得ることに成功した。申請者は論文で述べた各反応に適した配位子を精力的に検討しており、90% ee を超える高いエナンチオ選択性を達成している。立体選択性のメカニズムについては明らかにされていないが、反応に用いる光学活性カルベン配位子の骨格とエナンチオ選択性の相関が系統だって調べられており良い不斉環境を提供できる配位子の構造についていくらか傾向を見いだすことが出来ている。

以上の成果は、銅触媒を用いた炭素-炭素結合を作り出す有機化学反応において、官能基耐性に優れ取り扱いやすい有機ホウ素反応剤が利用できる反応を広範に展開した点において非常に意義が大きい。また、本論文で扱われた反応で得られる生成物はいくつかの天然物、医薬中間体へと誘導することが出来るため将来的に高価値な化合物の合成に利用できる可能性がある。実用的見地からは立体選択性のさらなる向上、基質の適用範囲の拡大等今後さらなる改善が求められるが、本研究で新たに見いだされた反応とその反応機構に関する知見は、入手しやすい金属を触媒とする有機合成反応の必要性が高まっている昨今、さらに有用な反応の開発につながると期待することができ学術的に価値の高い研究成果といえる。

以上の結果を踏まえ、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た。また、平成23年3月10日、論文内容とそれに関連した事項について口頭試問を行った結果、合格と認めた。