

博士学位論文審査要旨

2010年2月12日

論文題目： ホウ素試薬を用いた含窒素化合物の合成に関する研究

学位申請者： 時實 昌史

審査委員：

主査：	工学研究科	教授	水谷	義
副査：	生命医科学研究科	教授	太田	哲男
副査：	工学研究科	教授	加納	航治

要 旨：

ホウ素試薬は炭素－炭素多重結合や炭素－酸素二重結合の変換には用いられてきたが、炭素－窒素二重結合への適用はほとんど行われていない。本論文では新たな反応系の創出を目指し、ホウ素試薬と炭素－窒素二重結合の反応を検討し、以下のような結果を得ている。

第1章では、本研究の背景、目的ならびに概要について述べている。

第2章では、ラセミ体の2-イソオキサゾリンを (-)-ノルエフェドリン存在下、 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ により還元することで、良好なエナンチオ選択性で対応するイソオキサゾリジンが収率良く得られ、また、CBS型アミノアルコール存在下では逆の絶対配置の生成物を得ている。この現象はこれまでに観察されたことのない選択性であり、非常に興味深い。

第3章では、 α,β -不飽和カルボニル化合物を9-BBNで1,4-還元し、ついで、光学活性なリン酸触媒とイミンを加えて反応を行うと、高エナンチオ選択的にMannich型反応が進行すること、プロトン源を添加することで反応がさらに促進されることを見出している。本反応は、新規であるだけでなく有機触媒による反応を達成しており、極めて意義深い。

第4章では、イミンにボランを作用させ、次いでワンポットで過剰のアルデヒドを反応させると高収率で第3級アミンが得られることを明らかにするとともに、プロトン性化合物を添加するとアルデヒド量を減らしても高収率で目的の反応が進行することを見出し、アミノボラン中間体の水素原子と窒素置換基の反応性に対する有用な知見を得ている。

第5章では、イミンにボランを作用させ、ワンポットでメチルビニルケトンに反応させるとaza-Michael反応が進行すること、また、添加剤を工夫すると副反応を抑制でき、目的の反応が効率的に進行することに成功している。さらに、アミノボラン中間体の活性制御の糸口を明らかにした。

第6章では、本研究により得られた重要な知見を総括しホウ素試薬の新たな反応性について述べている。

以上本研究では、ホウ素試薬による新規反応を創出するとともに、ホウ素試薬を経由する反応機構に関する知見やアミノボランの反応性についての新たな知見を得ている。特に予想した反応機構から高い反応活性や選択性を達成する手法について考察し達成していることから、各種反応の改良に大きな示唆を与えるものであり、学術的にも、工学的にも極めて重要である。

よって、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位を授与するにふさわしいものであると認められる。

総合試験結果の要旨

2010年2月12日

論文題目： ホウ素試薬を用いた含窒素化合物の合成に関する研究

学位申請者： 時實 昌史

審査委員：

主査：	工学研究科	教授	水谷 義
副査：	生命医科学研究科	教授	太田 哲男
副査：	工学研究科	教授	加納 航治

要 旨：

本論文提出者は、2007年4月より本学大学院工学研究科博士課程後期課程に在学している。各年度において優れた研究成果を挙げ、英語の語学試験に合格し、ドイツ語についても十分な能力を有すると認定されている。

論文の主たる内容は、Tetrahedron: Asymmetryに掲載されるとともに、Synthesisに印刷中(2010年第1号)である。また、残部をJournal of the American Chemical Societyに投稿中であり、十分な評価を得ている。

2009年12月24日午後1時より約1時間30分にわたり提出論文に関する学術講演会(博士論文公聴会)が開催され、種々質疑討論がなされたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。

さらに講演会終了後、審査委員により論文内容ならびにこれらに関連する諸問題について口頭試問を実施した結果、本論文提出者は研究者として十分な学力を有することが認められた。

よって、総合試験の結果は合格であると認める。

博士学位論文要旨

論文題目：ホウ素試薬を用いた含窒素化合物の合成に関する研究

氏 名：時實 昌史

要 旨：

近年、多種多様な触媒や反応試剤が開発され、以前では合成困難な有機化合物も効率よく合成することが可能になった。しかし、標的化合物の複雑化に伴い、机上では単純な分子変換に見えるような反応においても、有機合成化学に求められる官能基選択性、位置選択性、立体選択性を達成できていない場合が多い。有用な解決策の一つとして、新規な触媒や反応試剤の開発が挙げられるが、そのためにはそこで用いられている中心元素の特性や反応性を評価する必要がある。具体的には、ある反応に効果的であった触媒や反応剤を別の反応に適応することで新たな知見を得ることができると考えられる。本論文ではそのような背景に基づき、有機合成化学において最も広く用いられ、また今後もさらなる有用性の期待できる反応剤の一つであるホウ素試薬に着目した。これまでホウ素試薬を用いたアルケン、アルキン、カルボニル化合物の分子変換に関する研究は非常に盛んに行われてきたが、含窒素化合物であるイミン誘導体への応用はそれほど発展していない。そこで、ホウ素試薬の特性や反応性についての新たな知見を得る目的でホウ素試薬を用いた含窒素化合物の合成を検討した。本研究で得られた知見は各章毎で以下のようにまとめられる。

第1章では本研究の背景、目的ならびに研究概要について記述した。

第2章では光学活性な 1,2-アミノアルコール存在下、ラセミ体 2-イソオキサゾリンの不斉ボラン還元について述べた。光学活性な 2-イソオキサゾリンやイソオキサゾリジンは一般的には不斉 1,3-双極子付加環化反応により合成されるが、基質に触媒と相互作用し得る官能基がない場合には高エナンチオ選択的に反応を進行させることが困難である。そこで出発原料として不斉 1,3-双極子付加環化反応では合成し難いと考えられる、主に 3,5-位にアリアル基を有するラセミ体の 2-イソオキサゾリンを用いて光学活性なホウ素試薬であるオキサザボロリジンを経由する不斉ボラン還元反応を行うことで、光学活性なイソオキサゾリジンまたは 1,3-アミノアルコールを合成し、また速度論的分割により未反応の 2-イソオキサゾリンにもエナンチオ選択性を発現させる検討を行った。その結果、光学活性源として(-)-ノルエフェドリン存在下、還元剤として $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ をラセミ体の 2-イソオキサゾリンに作用させたところ、良好なエナンチオ選択性で対応するイソオキサゾリジンを収率良く得ることができた。また未反応の原料にはわずかではあるがエナンチオ選択性が発現したことにより、本不斉ボラン還元反応により速度論的分割が進行したことが明らかとなった。さらに光学活性源として L-プロリノールから誘導される CBS 型アミノアルコールを用いると、生成物と未反応の 2-イソオキサゾリ

ンは(-)-ノルエフェドリンを用いた場合とは逆の絶対配置であることがわかった。この2種類のアミノアルコールを用いたケトンやオキシムエーテルの不斉ボラン還元において絶対配置が逆転するという報告例はないことから本研究結果は非常に興味深いといえる。

第3章では光学活性リン酸触媒存在下、ホウ素エノラートをを用いた不斉 Mannich 型反応について述べた。ホウ素エノラートはアルドール反応に頻繁に用いられる試薬であるが、Mannich 型反応への適応例は少なく、さらに触媒的不斉 Mannich 型反応はほとんど研究されていない。そこで、ホウ素エノラートをを用いた触媒的不斉 Mannich 型反応を検討した。本検討では、 α,β -不飽和カルボニル化合物を 9-BBN で 1,4-還元することで Z 体のホウ素エノラートを発生させ、光学活性な触媒としてビナフチル骨格を有するリン酸触媒を用いて検討を行った。その結果、低温で反応させることで高エナンチオ選択的に反応が進行することがわかり、またプロトン源として 4-メトキシフェノールを添加することで反応が促進されることが明らかとなった。本反応の特徴は一般的に不斉誘起能の小さい、ビナフチル骨格の 3,3'-位にかさ高い置換基がないリン酸触媒を用いた場合にも高い立体選択性を発現させることができたことであり、同様のリン酸触媒を用いたこれまでの報告例にはない新しい知見である。

第4章ではイミンをボラン還元することで還元力を有するアミノボランが生成すると想定し、ワンポットでカルボニル化合物を作用させる還元的 N-アルキル化反応について述べた。アミノボランが非酸性条件下でのイミニウムイオン発生剤として効果的であるという Sugimoto らの報告を参考に、イミンを BH_3 で還元することでホウ素上にヒドリドを有するアミノボランが発生すると考えた。このヒドリドが還元力を有しているならば、イミン還元後に後処理することなくワンポットでカルボニル化合物を作用させることで、外部からの還元剤を用いる必要はなく、還元的 N-アルキル化反応が進行すると考え検討を行った。アルドイミンに対して $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ を作用させ、次いでワンポットでアルデヒドを2当量以上加えて反応させたところ高収率で第3級アミンを得ることができた。これらの結果より、イミンを還元後、外部から新たに還元剤を加えることなく還元的 N-アルキル化が進行することが明らかとなった。しかし、反応には2当量以上のカルボニル化合物が必要であることから、予想されるアミノボラン中間体に存在する過剰量のヒドリドは本反応には必要でないことが示唆された。そこで、プロトン性化合物を添加することで過剰のヒドリドを消費させる検討を行った結果、ニトロ基を有するベンジルアルコールを添加することで、効率的にヒドリドが消費され、アルデヒドの使用量を減らしても高収率で目的の反応が進行することがわかった。このことからイミンのボラン還元後に生成するアミノボラン中間体の過剰に有するヒドリドは求核剤としてアミノ基よりも活性であり、ホウ素上のヒドリドがアルコキシ基に置換されることでアミノ基の求核性がヒドリドよりも活性になるという知見が得られた。

第5章では第4章で得られた結果を基に想定されるアミノボラン中間体に α,β -不飽和

カルボニル化合物を作用させる aza-Michael 反応について述べた。イミンに $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ を作用させ、ワンポットでメチルビニルケトンを経由して 2 当量以上用いたところ中程度の収率で目的の aza-Michael 反応が進行した。しかし、反応中間体であるアミノボランは還元力を有しているため、副反応が進行することがわかった。そこで第 4 章と同様に、プロトンを受容する化合物やヒドリドと反応し得る官能基を有する化合物を添加することで想定されるアミノボラン中間体のヒドリドを消費し、副反応を抑制する検討を行った。その結果、ヒドロキシアセトンを経由して添加剤として用いた場合に、副反応を抑制でき、目的の aza-Michael 反応を効率的に進行させることに成功した。これらの検討からイミンのボラン還元後に生成するアミノボラン中間体のヒドリドの 1 当量分はヒドロキシ基を有する化合物の添加により消費することができるが、未反応の 1 当量分は不活性であるためヒドロキシ基が過剰すぎるとアミノボランの N-B 結合が開裂してしまうことが考えられる。そのため、立体的に小さなカルボキシ基が N-B 結合を開裂することなくアミノボランのヒドリドを消費させる有効な置換基であることがわかった。

第 6 章では、本研究により得られた重要な知見を総括し、ホウ素試薬の新たな反応性について述べた。

以上本研究では、ホウ素試薬を用いた含窒素化合物についての研究を行うことでホウ素試薬を経由する反応機構に関する知見やアミノボランの反応性についての知見を得ることができた。本研究成果はその他の触媒や反応試薬を用いた研究へ応用することも可能であり、今後の有機合成化学に大きく寄与できるものと考えられる。