

# 学位論文の要約

題目 Development of Silyl Groups Bearing Bulky Alkoxy Unit  
and Their Application to Organic Synthesis

(嵩高いアルコキシ部位を有するシリル基の開発と有機合成への利用)

氏名 齊藤 颯

## 序論

シリル基やボリル基などの有機金属官能基は現代の有機合成において不可欠な存在であるものの、多段階合成に適用する上で様々な問題があった。例えば、有機金属官能基が高い反応性を有している場合、他の官能基変換の反応条件や精製段階における安定性が低下してしまう。一方、有機金属官能基の安定性を重視すると、炭素-金属結合を変換する際に過酷な反応条件が必要になるため、他の繊細な官能基は損なわれてしまう。これらの理由から一般的に有機金属官能基は導入直後に変換する必要があり、シリル基やボリル基を用いた多段階合成のアプローチは大きな制約を受けていた。

そのような状況のもと申請者は、様々な反応条件に耐えうる高い安定性と適切な条件下での十分な反応性を兼ね備えた有機金属官能基を設計し、これまでの有機金属官能基では達成不可能な自由度の高い有機合成の実現を目指した。取り扱いや調製が容易なアルコキシシリル基に着目して種々検討した結果、嵩高い *tert*-ブトキシ基を有するジシラン反応剤と銅触媒を用いて、ベンゾフランの開環シリル化反応が進行することを見いだした。また、嵩高いアルコキシ基部位を有する7員環ジアルコキシシリル基が種々の反応条件において高い安定性を持つ一方、適切な活性化剤存在下では十分な反応性を示すことを明らかにした。

## 1章 ジシラン反応剤と銅触媒と用いたベンゾフランの開環シリル化

ジシリルアニオン等価体と銅触媒の組み合わせからシリル銅種を発生させ、様々な不飽和結合に付加させる研究は数多く報告されている。しかし、調製や取り扱いに難があるシリルボランを反応剤に用いるものがほとんどである上、適用可能な基質は共役エノンなどの電子不足な不飽和結合に限られていた。申請者は、ビニルエーテル部位を有するベンゾフランとジシランの反応を検討する過程で、それらに銅触媒と塩基を組み合わせることで開環シリル化が進行し、ビニルシランが得られることを発見した。本反応では1,1,2,2-テト

ラメチル-1,2-ジ *tert*-ブトキシジシランが特異的に有効であり、*tert*-ブトキシ基よりも小さいエトキシ基を有するジシラン反応剤を用いた場合、シリル化反応は進行するものの反応条件下で生成物の分解が進行した。本反応はビニルエーテル部位に対するシリル銅の付加と、続く  $\beta$  脱離によってビニルシランを与えると想定された。DFT 計算を用いて詳細な反応機構を解析したところ、 $\beta$  脱離の過程でアルコキシドが銅原子に配位したクプラート種を形成することで、活性化障壁が大きく低下することが明らかとなった。生成物のビニルシランを用いたヨウ素化反応や檜山クロスカップリング反応はいずれも円滑に進行し、*tert*-ブトキシジメチルシリル基が容易に変換可能であることも併せて明らかにした。

## 2 章 嵩高いアルコキシ部位を有する 7 員環シリル基の開発と利用

ベンゾフランの開環シリル化で用いた *tert*-ブトキシジメチルシリル基はビニルシランとして十分な反応性を示したものの、アリールシランの場合その反応性は不十分であった。申請者は、他の官能基の変換反応では損なわれることなく、適切な活性化剤存在下では十分な反応性を示す一般性の高いシリル基の実現を目指し、種々のアルコキシフェニルシランの安定性および反応性について定量的な評価を行った。その結果、嵩高いアルコキシ部位を有する 7 員環ジアルコキシシリル基 (2-(2,4,4,7,7-ペンタメチル-1,3,2-ジオキサシレパニル) 基) が塩基性加水分解条件において優れた安定性を示すことを見いだした。また理論計算の結果、本 7 員環シリル基は熱力学的・速度論的いずれにおいても強く安定化されていることが明らかとなった。本シリル基を導入するための反応剤として、安価な第三級ジオールとクロロシラン類から対応するメトキシシランおよびヒドロシランを開発した。メトキシシランを用いると、アリールリチウムとの反応によってメトキシ基のみが置換され、7 員環構造を保持したまま目的のアリールシランが得られた。ヒドロシランを用いると、イリジウム触媒による C-H シリル化反応によって種々の官能基を有するアリールシランが簡便に合成可能であった。本シリル基は、 $\text{LiAlH}_4$  や有機リチウム反応剤、金属アルコキシドなどの強力な求核剤を用いる反応や、酸性条件での酸化反応など多様な条件において共存可能であり、アリール基上の他の様々な官能基が変換可能であった。一方、適切な活性化剤を用いることで、有機ケイ素化合物の代表的な変換反応である玉尾-Fleming 酸化や檜山クロスカップリング反応などが円滑に進行した。アリールリチウムと共存可能であるという本 7 員環シリル基の特徴を活かして、ボリル基や他のアルコキシシリル基では困難である反復的なハロゲン-リチウム交換反応を利用し、生物活性物質の短工程合成に成功した。

## Appendix 嵩高いジシラン反応剤とパラジウム触媒を用いた塩化アリールのシリル化反応

1 章で用いたジシラン反応剤は、他のジシランと同様にハロゲン化アリールのシリル化反

応への適用が期待された。検討の結果、パラジウム触媒および塩基存在下、嵩高いアルコキシ部位を有するジアルコキシジシランを塩化アリールに作用させることでシリル化反応が進行することを見いだした。本反応では、ジシラン反応剤として1章で用いた1,1,2,2-テトラメチル-1,2-ジ *tert*-ブトキシジシランの他、アダマンチロキシ基を有するより嵩高いジアルコキシジシランも利用可能であった。最適化された反応条件では臭化アリールのシリル化は低収率にとどまったものの、塩化リチウムを添加することで中程度の収率でシリル化生成物が得られることを見いだした。

## 結論

申請者は博士後期課程において、嵩高いアルコキシ基をケイ素原子上に導入することでシリル基の安定性と反応性を両立可能であることを見いだした。さらに、それらのシリル基を導入するための一連の新規シリル化剤を設計し、それらの反応剤を用いた芳香環やヘテロ芳香環のシリル化反応も併せて開発した。特に、嵩高い7員環構造を有するジアルコキシシリル基の安定性について実験および理論計算の両面から評価を行い、他のアルコキシシリル基と比較して熱力学的安定性と速度論的安定性が共に大幅に向上していることを明らかにした。幅広い反応条件において安定でありながら適切な活性化剤存在下では十分な反応性を示す7員環ジアルコキシシリル基の特性を活かし、生物活性物質の短工程合成を実現した。これにより、有機合成における本7員環シリル基の有用性を示した。