

(続紙 1)

京都大学	博士 (理 学)	氏名	齊藤 颯
論文題目	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)		
(論文内容の要旨)			
<p>シリル基やボリル基に代表される有機金属ユニットは現代の有機合成を支える重要な存在であるものの、多段階合成に利用するには今なお多くの課題がある。例えば、反応性の高い有機金属ユニットの場合、他の官能基を変換する条件や精製過程での安定性が不十分となる。他方で、有機金属ユニットの安定性を高めると、炭素-金属結合の変換に過酷な活性化条件を要するため、他の繊細な官能基が分解してしまう。これらの理由から一般的に有機金属ユニットは導入直後に変換する必要があり、有機金属ユニットを多段階合成に用いるアプローチは大きな制約を受けていた。そのような背景のもと申請者は、様々な官能基変換において共存可能な優れた安定性と適切な条件下での変換容易性を併せ持つ有機金属ユニットを設計することで、既存の有機金属ユニットでは困難であった自由度の高い有機合成の実現を目指した。特に、取り扱いや調製が簡便であるアルコキシシリル基に着目して検討した。</p> <p>申請者は、ベンゾフランに対し1,1,2,2-テトラメチル-1,2-ジ<i>tert</i>-ブトキシジシランと塩基および銅触媒を作用さ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。<i>tert</i>-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、嵩高いアルコキシ基の重要性を明らかにした。DFT計算を用いて詳細な反応機構を解析した結果、β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を見いだした。生成物のビニルシランはヨウ素化反応や檜山クロスカップリングに利用できることも併せて明らかにした。</p> <p>さらに申請者は、1,1,2,2-テトラメチル-1,2-ジ<i>tert</i>-ブトキシジシランが、パラジウム触媒を用いた塩化アリのシリル化反応に適用できることを見いだした。最適化された反応条件では臭化アリ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明らかにした。</p> <p>また申請者は、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を明らかにした。本7員環シリル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調製可能なメトキシシランおよびヒドロシランを開発した。メトキシシランに対するアリールリチウムの求核置換反応や、ヒドロシランとイリジウム触媒を用いた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、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、反復的なハロゲン-リチウム交換反応を利用した生物活性物質の短工程合成に成功した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

申請者はまず、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、ジシラン反応剤上の二つの $tert$ -ブトキシ基はケイ素原子に適度なルイス酸性と立体障害による安定化を与えるという両面で非常に重要であることを明らかにした。シリル銅の反応性はシリルリチウムなど他のシリルメタル種と比べて温和であるため、クロロ基などのハロゲン原子も共存可能であり、本反応は広い基質適用範囲を有していることを明らかにした。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 β 脱離によってビニルシランを与えると想定され、DFT計算を用いて詳細な反応機構を解析した。その結果、クプラート種の形成が銅とフェノキシドの β 脱離を円滑に進行させる上で重要であることを見いだした。生成物であるビニルシランの変換反応も実施し、 $tert$ -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。

さらに申請者は、1,1,2,2-テトラメチル-1,2-ジ $tert$ -ブトキシジシランを、他のジシランと同様にハロゲン化アリーのシリル化反応へ適用した。既存の1,1,2,2-テトラメチル-1,2-ジエトキシジシランを用いた反応では生成物の単離が不可能であり、アリーシランは加水分解生成物として得られていたのに対し、本反応では生成物をアルコキシシランのまま単離可能であった。

また申請者は、嵩高いアルコキシシリル基のより一般性の高い利用法として多段階合成への適用を目指した。第三級ジオールから調製される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。また理論計算を用いて、本7員環シリル基が熱力学的・速度論的な要素によって安定化されていることを明らかにした。本7員環シリルを芳香環上に導入するためのシリル化剤として、入手容易な第三級ジオールとクロロシラン類から簡便に調製できるメトキシシランおよびヒドロシランを開発した。それらを用いることで、様々な官能基を持ったアリーシランを簡便に合成可能であった。本シリル基は、 LiAlH_4 や有機リチウム反応剤などの求核剤を用いる反応だけでなく、酸性条件での酸化反応においても共存可能であり、シリル基を残しつつ他の種々の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、玉尾-Fleming酸化や檜山クロスカップリング反応など有機ケイ素化合物特有の変換反応が円滑に進行した。本7員環シリル基の特徴を活用し、既存法の合成では多段階を要した生物活性物質の短工程合成に成功した。

以上のように、申請者は嵩高いアルコキシ部位を有するシリル基に着目し、銅触媒とジシランを用いたベンゾフランの開環シリル化反応、パラジウム触媒とジシランを用いた塩化アリーのシリル化反応の開発に成功し、さらに7員環構造を有するジアルコキシシリル基の性質解明および有機合成への利用を実現した。いずれも申請者が開発した新規シリル化剤の利用が鍵となっており、既存の反応剤を用いた有機合成とは一線を画している。また、実験と理論の両面から基礎的かつ詳細な検討を行っており、そこで得られた数々の知見は学術的にきわめて価値が高く、他の研究への波及効果も期待される。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3年1月19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。

要旨公表可能日： 年 月 日以降