

学位論文の要約

題目 Development of Transformation Reactions with Alkylsilyl Peroxides
as Alkyl Radical Precursors under Cu Catalysis
(銅触媒存在下アルキルシリルペルオキシドをアルキルラジカル源
として用いる分子変換反応の開発)

氏名 櫻井 舜也

第一章 序論

ラジカル反応はその特異な反応性によりイオン反応とは全く異なる分子変換を可能にするため、ラジカル種の発生法の確立や新規ラジカル反応の開発は現代の有機合成化学においても重要な研究課題の一つである。とりわけ、炭素ラジカルは様々な化学結合を形成する上で重要な活性種となる。炭素ラジカルを発生させる手法として、反応性の高い O-O 結合や O-N 結合を遷移金属触媒、もしくはフォトレドックス触媒からの一電子移動(SET)によって還元し、発生する酸素ラジカル/窒素ラジカルの β 開裂や水素原子引き抜き(HAT)を利用する手法が挙げられ、近年これらを利用する有機ラジカル反応が数多く報告されている。この分野において、O-O 結合を有する炭素ラジカル前駆体の開発とその応用は O-N 結合を有するものと比較してやや遅れをとっている。これは、例えば O-O 結合の両末端にアルキル基が置換したジアルキルペルオキシドに代表されるように、入手容易かつ簡便に取り扱い可能な O-O 結合を有する炭素ラジカル前駆体の種類が乏しいことに起因する。

このような背景から、申請者は本論文に先行する研究において、O-O 結合の一方に炭素、もう一方にケイ素が結合したアルキルシリルペルオキシド(ASP)が銅触媒や鉄触媒存在下アルキルラジカルを発生させることを見出し、これを利用した様々な分子変換法の開発を行ってきた。ASP は対応するアルコールやオレフィンから短工程で合成可能であり、取り扱いも容易である。本論文では、銅触媒と ASP 間の SET により発生するアルコキシラジカルの β 開裂によるアルキルラジカル発生法を鈴木-宮浦型 $C(sp^3)-C(sp^2)$ カップリング反応やエナンチオ選択的三成分カップリング反応、フェノール類の O-アルキル化反応へと展開した。

第二章 銅触媒によるアルキルシリルペルオキシドとアリールボロン酸を用いた $C(sp^3)-C(sp^2)$ カップリング反応

鈴木-宮浦カップリングは有用な C-C 結合形成反応として、学術的にも工業的にも幅広く用いられている。この反応では主にパラジウム触媒が用いられてきたが、近年の盛んな研究によりニッケル触媒や鉄触媒、銅触媒など他の遷移金属触媒を用いた反応系もいくつか報告されている。取り扱いの容易さなどの観点から銅触媒を用いた実用的な鈴木-宮浦型カップリング反応の開発が望まれているが、すでに報告されている銅触媒を用いる鈴木-宮浦型カップリング反応のほとんどにおいて、ボロン酸を保護したボロン酸エステルが用いられてきた。そこで申請者は、銅触媒と ASP、アリールボロン酸を用いた新規鈴木-宮浦型カップリング反応を設計し、簡便かつ実用的な C(sp³)-C(sp²)カップリング反応の開発を目指し、検討を行った。その結果、THF 溶媒中、触媒量の CuI と 2,2'-ビピリジル、化学量論量の炭酸カリウムを用いることで、ASP とアリールボロン酸間での C(sp³)-C(sp²)カップリング反応が室温で進行し、目的の化合物が得られることを見出した。本反応は生理活性物質であるエストロンから誘導されるアリールボロン酸を用いても効率よく進行した。

第三章 キラルビナフチル-BOX ハイブリッド配位子を用いた銅触媒によるビニルアレーンのエナンチオ選択的なアルキルアリール化反応

オレフィンの二官能基化反応は入手容易な原料から一挙に複雑分子へと変化する強力な分子変換法であり、近年最も研究が盛んな分野の一つであると言える。特にビニルアレーンをアルキルアリール化することで、生理活性物質や医薬品中に頻繁に見られる 1,1-ジアリールアルカン構造を一挙に構築することが可能である。申請者は先述の銅触媒存在下 ASP とアリールボロン酸を用いる鈴木-宮浦型 C(sp³)-C(sp²)カップリングの反応系にビニルアレーン類を添加することで、三成分カップリング反応が進行し、目的の 1,1-ジアリールアルカン構造を構築できることを見出した。次に申請者はこの反応をエナンチオ選択的な反応系に展開することを着想した。すでに報告されている銅触媒を用いたビニルアレーンのエナンチオ選択的アルキルアリール化において、導入可能なアルキル基は嵩が小さいトリフルオロメチル基に限られており、他の一級アルキル基や二級アルキル基を導入する例は未だ報告されていなかった。そこで申請者は、目的の反応をエナンチオ選択的に進行させるべく不斉配位子の検討に着手した。様々な母骨格を有する不斉配位子を検討した結果、キラルビスオキサゾリン(BOX)配位子がエナンチオ選択性の発現に比較的有効であることを見出したが、満足いく結果ではなかった。そのため、BOX 配位子の構造をベースに新規不斉配位子の設計と合成を行った。それにより、BOX 配位子のバックボーンに別の不斉源であるキラルなビナフチル構造を導入したキラルビナフチル-BOX ハイブリッド(BN-BOX hybrid)配位子を用いることで、本反応を高いエナンチオ選択的に進行させることに成功した。また、今回新たに開発した BN-BOX hybrid 配位子は、ビニルアレーンのエナンチオ選択的

アルキルアリール化だけでなく、銅触媒存在下 *N*-フルオロトシルアミドとアリールボロン酸を出発原料とし、分子内 HAT を経るエナンチオ選択的 δ -C-H アリール化によるキラル 1,1-ジアリールアルカン合成にも有効であることを見出した。

第四章 銅触媒によるアルキルシリルペルオキシドを用いたフェノール類の *O*-アルキル化反応

アルキルアリールエーテルは、様々な生理活性物質や医薬品に頻繁に見られる部分構造である。その代表的な合成法として Williamson エーテル合成法が挙げられるが、 β 脱離が併発するために二級アルキル基の導入は困難である。また、 S_NAr 機構を経る芳香族求核置換反応による合成法も古くから知られているが、芳香環上に電子求引基が必要になるなど、基質適用範囲の面での制限があった。このような背景から、近年では遷移金属触媒やフォトドックス触媒を用いるアルキルアリールエーテル合成法がいくつか開発されているが、そのほとんどが $C(sp^2)$ -O 結合形成を鍵としていた。申請者は先と同じ ASP と銅触媒を用いるアルキルラジカル発生法を利用することで、 $C(sp^3)$ -O 結合形成を鍵とするアルキルアリールエーテル合成法の開発を行った。検討の結果、銅触媒とともに用いる二種類の配位子を使い分けることで、様々なフェノール誘導体において目的の *O*-アルキル化が進行することを見出した。また本手法では、二級アルキル基の導入も可能であった。