

氏 名	かめ い とし ゆき 亀 井 稔 之
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学位記番号	工 博 第 2542 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 23 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	工学研究科合成・生物化学専攻
学位論文題目	Pyridylsilyl-Controlled Reactions for Integrated Organic Synthesis (ピリジルシリル基制御反応の開発と集積型有機合成への応用)

論文調査委員 (主 査) 教授 吉田 潤 一 教授 村上 正 浩 教授 杉野目道紀

論 文 内 容 の 要 旨

有機合成化学の急速な発展により、これまで困難であった分子変換反応が可能になったことで、数多くの生物・薬理活性物質あるは機能性材料の合成が可能になった。しかしながら、反応性や各種選択性など反応の効率性、適応範囲の拡大といった一般性をさらに高めていく必要がある。また薬理活性物質や機能性材料の合理的設計が必ずしも容易ではないことから、従来型の『標的化合物の効率的生産』に加え、『構造多様性の効率的創出』を指向した、いわゆる多様性指向型合成の重要性がさらに認識されるようになってきた。

本論文は、多官能性の合成プラットフォームとしてピリジルシリル基を有する化合物を用いた、連続的な分子変換に関する研究をまとめたものであり、その内容を以下に述べる。

第 1, 2 章において、2-ピリジルシリルメチルスズ化合物を *gem*-ジメタルメタンプラットフォームとし、Stille カップリングとクロスカップリングを用いたジアリールメタン骨格の構築反応を行っている。

シリルメチルスズ化合物はこれまで Stille カップリング反応において、不活性であるとされてきたが、ケイ素上にピリジル基を導入することにより著しく反応性が向上することを見出した。モデル錯体の X 線結晶構造解析により、その原因はピリジル基のパラジウムへの配位によるトランスメタル化の促進であることを明らかにした。

Stille カップリングの生成物であるベンジルシランのクロスカップリングを、添加剤として酸化銀を用いることにより達成した。この場合も、ピリジル基が反応を促進していることを対照実験により確認した。

第 3, 4, 5 章では 2-ピリジルシリルメチルリチウム、2-ピリジルシリルメチルスズ化合物を合成プラットフォームとして用いた、ホモアリールアルコール類、ホモアリールアミン類の合成について述べている。

まず、2-ピリジルシリルメチルリチウム、2-ピリジルシリルメチルスズ化合物を用いたクロスカップリングによりアリールシランが合成できることを明らかにした。対照実験により反応はピリジル基によって促進されていること、そしてピリジル基は銅とのトランスメタル化のみならず、シリルメチル銅とヨウ化アルケニルとのカップリング反応の段階も促進していることを明らかにした。

さらに、合成したアリル (2-ピリジル) シランを用いたアルデヒドのアリル化反応についても検討を行っている。酢酸銀が触媒として有効であったが、ピリジル基の配位効果により反応が促進されていることを示した。

さらに、銅触媒を用いたアリル化反応についても検討を行い、反応はケイ素から銅へのトランスメタル化を経由していること、およびピリジル基の銅への配位によりトランスメタル化が促進されていることを示唆する結果を得ている。またアリル (2-ピリジル) シランの銅錯体の X 線結晶構造解析を行い、ピリジル基が銅に配位していることを見出した。

第 6 章は、ピリジアルキニルシランを用いたタモキシフェン型 4 置換オレフィン骨格構築に関する研究をまとめたものである。骨格構築の鍵反応は銅触媒を用いたアルキニルシランに対するカルボマグネゼーションであり、この反応がピリジル基により促進されていることを確認している。得られたアルケニルメタル種に対して 2 回のクロスカップリング反応を行

うことによりタモキシフェン型の4置換オレフィンを合成している。タモキシフェンは現在乳がんの治療薬として臨床的に最もよく用いられている化合物であり、本法を用いることにより、その多様な誘導体を位置および立体選択的に合成することができた。

論文審査の結果の要旨

本論文は、有機合成反応の集積化による有用化合物群合成のための新規有機金属反応に関する研究をまとめたものである。特に、2-ピリジルシリル基を有する合成プラットフォームを用いた連続的な分子変換の開発を中心に研究を行っており、以下にその概要を示す。

1. (2-ピリジル) シリルメチルスタンナンを合成プラットフォームとして用いることで、薬理活性物質や機能性物質によくみられるジアリールメタン骨格が容易に構築できることを明らかにした。ジアリールメタン骨格の構築は、連続的な右田一小杉-Stilleカップリング反応と檜山カップリング反応の集積化により行っているが、いずれの反応も2-ピリジル基により促進されていることを、対照実験、NMR実験、X線結晶構造解析により明らかにした。
2. (2-ピリジル) シリルメチルリチウム、あるいは-ピリジルシリルメチルスタンナンを合成プラットフォームとして用いることで、合成中間体として広く用いられているホモアリールアルコール類やホモアリールアミン類が合成できることを明らかにした。これらの合成は、ヨウ化アルケニルとのカップリング反応とカルボニル化合物へのアリル化反応の集積化により行っているが、いずれの反応も2-ピリジル基により促進されていることを、対照実験およびX線結晶構造解析により明らかにした。
3. (2-ピリジル) ブチニルシランを合成プラットフォームとして用いることで、乳がんの治療薬として用いられているタモキシフェンと、その類縁体が合成できることを明らかにした。合成は、カルボマグネゼーションと2回のクロスカップリング反応の集積化により行っているが、鍵反応であるカルボマグネゼーションは2-ピリジル基により促進されていることを示した。

以上、本論文は、2-ピリジルシリル基を有する合成プラットフォームを用い、ピリジル基によって制御される有機金属反応を組み合わせることで多種多様な化合物群の合成が可能であることを実証したものであり、学術上、実際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は、博士(工学)の学位論文として価値あるものと認めた。また、平成17年2月18日、論文内容とそれに関連する事項について試問を行った結果、合格と認めた。