

## 要旨

### 題 目

#### Studies on the Transition Metal-Catalyzed Borylation and Silylation Reactions with Unsymmetrical Dimetal Reagents

(非対称ジメタル反応剤を用いた遷移金属触媒によるホウ素化およびシリル化反応に関する研究)

氏 名 神尾 慎太郎

医薬や液晶など人類生活の質向上を担う有用分子は、炭素-炭素結合によってその主骨格が形成されている。この炭素骨格を構築する代表的手法は、有機金属反応剤と有機ハロゲン化物から炭素-炭素結合を形成するクロスカップリングである。特に、有機ホウ素・ケイ素・スズ等の有機典型金属化合物を用いるカップリング反応は、高い化学選択性・官能基許容性・取扱容易性などの利点から、実験室から工業スケールまで幅広く利用されており最も有用な化学反応の一つといえる。したがって、カップリング反応に利用可能な有機ホウ素・ケイ素・スズ化合物の多様化に向けた新合成手法の開発は、有用分子創出を強力に推進し、有機合成化学のみならず材料化学・薬学などの諸分野の発展に大きく貢献できるため、現代化学における最重要課題の一つとして認識されている。有機ホウ素・ケイ素・スズ化合物は、古典的には求核性の高いグリニャール反応剤および有機リチウム種をホウ素・ケイ素・スズ求電子剤により捕捉することで合成されてきたが、前駆体である有機金属種の反応性の高さに起因して官能基許容性が低い点が課題であった。そこで、構造多様化を指向してこれまでに様々な遷移金属錯体とジメタル反応剤（ジボロン・ジシラン・ジスタナン）を組み合わせた触媒反応が開発されてきた。近年では、異なる典型金属が結合した非対称ジメタル反応剤を用いた触媒反応へと発展を遂げており、特にシリルボロンはケイ素およびホウ素を有機骨格に導入し、多様な合成中間体を創出するうえで汎用性に富むジメタル反応剤である。また非対称ジメタル反応剤は、含まれる典型金属にそれぞれ異なる置換様式を与えることでも合成でき、ジボロンの一方のホウ素のルイス酸性を抑制（マスク）した非対称ジボロンが報告されている。ここでホウ素を「マスクする」とは、ホウ素の空軌道へ電子供与する置換基によってルイス酸性を抑制する手法を指し、ジアミノナフタレン(dan)、アントラニルアミド(aam)、*N*-メチルイミノ二酢酸(MIDA)が代表例である。一般にルイス酸性が抑制されたホウ素はマスク型ホウ素と称され、鈴木-宮浦カップリングにおいて不活性化（保護）される。これを利用すれば、①他の反応点でのカップリング、②脱保護、③ホウ素基でのカップリング、の過程によりオリゴアレン合成が可能となる。

以上の先行研究を踏まえ、本研究では次の二点を目的とした。

#### i) 従来法では合成至難なマスク型ホウ素化合物の合成と利用

マスク型ホウ素化合物は、マスクする置換基とボロン酸との脱水縮合により合成されるため、ボロン酸が不安定、または合成困難な場合はマスク型ホウ素化合物へ誘導できない点が問題となる。特に 2-pyridyl-B(OH)<sub>2</sub> はルイス酸部（ホウ素）とルイス塩基部（窒素）が近接しているため、水を分極させることが原因で脱ホウ素化を受けやすく不安定である。解決方策として、筆者は予めジボロンの一方のホウ素をマスクした非対称ジボロンを用い、マスク型ホウ素を有機骨格へ直接導入する置換型反応を着想した。

## ii) 非対称ジメタル反応剤の調製方法の拡張

異なる典型金属を含む非対称ジメタル反応剤を調製する際、一方の元素は求電子剤、他方は求核剤として作用させることで典型金属同士の結合が形成されている。ゆえに、前駆体となる典型金属カチオンあるいはアニオンの生成が困難であるほど、調製可能な非対称ジメタル反応剤の構造が制限される。一般に、典型金属は電気陰性度が低いためカチオン種と比較してアニオン種の生成が不利である。この問題点に対し筆者は、特に難易度の高いトリアルキル置換ケイ素アニオン種の生成を一般化することでジメタル反応剤自体の合成法を拡張し、当該研究領域のさらなる発展を目指した。

第2章では、ジボロンを用いた銅触媒による臭素化アリールトリフラートの臭素部位選択的ホウ素化反応を達成した。パラジウム触媒による通常の宮浦-石山反応は、パラジウム(0)錯体へのC(sp<sup>2</sup>)-X (X: ハロゲン、OTf) 結合の酸化的付加を契機として進むが、この素過程においてハロゲンと擬ハロゲンを選別する一般的な手法は無い。今回筆者は、銅触媒存在下、ジボロンをホウ素源とするプロモアリールトリフラートの炭素-臭素結合選択的なホウ素化反応が進行し、種々のボリルアリールトリフラートを効率的に与えることを見つけた。マスク型ホウ素 B(dan)を持つ非対称ジボロンを用いた際は、ルイス酸性な B(pin)が銅触媒の対アニオン(アルコキシ基)とルイス酸-ルイス塩基相互作用するため、Cu-B(dan)が化学選択的に生じることで B(dan)が有機骨格に直接導入される。ボリル銅種からの一電子移動を経由する反応機構が、化学選択性発現の鍵である。生成物は炭素求核部位・求電子部位を持ち併せており、反復的鈴木-宮浦クロスカップリングや宮浦-石山ホウ素化に展開した。

第3章では、アントラニルアミド置換非対称ジボロン ((pin)B-B(aam)) を新規合成し、宮浦-石山反応に供することで種々の Ar-B(aam)を合成した。ルイス酸性な B(pin)とパラジウム上対アニオンとのルイス酸-ルイス塩基相互作用が鍵であり、Ar-Pd-B(aam)が化学選択的に生じることで B(aam)が有機骨格に直接導入される。本反応には、対応するボロン酸の脱水縮合では低収率の原因となるプロトン性官能基(OH基、NH<sub>2</sub>基)も許容されるほか、2-Pyridyl-B(aam)を合成でき空气中室温で1年以上保存可能であった。本研究では B(aam)は含水条件においてのみ、脱保護することなく直接カップリングできることも発見した。これにより、直截合成した 2-Pyridyl-B(aam)を、不安定なボロン酸へ変換することなく直接カップリングできた。これは単に、変換反応における工程数を減らせるだけでなく、脱保護の際に併発する脱ホウ素化のリスクを回避できる点にメリットがある。

第4章では、トリアルキルシリルリチウム生成を経由するシリルボランの合成およびそれを用いたアリールトリフラートの銅触媒シリル化反応を扱う。シリルリチウム種は合成上汎用性に富む含ケイ素求核剤に誘導可能な鍵中間体であるが、その調製方法は限定的である。特にトリアルキルシリルリチウムは、対応するシリルクロリドの還元では得られず、発がん性のヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)を活性化剤としたヘキサアルキルジシランの Si-Si 結合開裂を伴うリチオ化により従来調製されている。今回筆者は、低毒性なトリピロリジノホスフィンオキシド(TPPA)を HMPA の代替物質としたトリアルキルシリルリチウム生成法を開発し、これをホウ素求電子剤で捕捉するシリルボラン合成を達成した。さらに、得られたシリルボランは銅触媒存在下、アリール/アルケニルトリフラートと反応させるとケイ素部位が選択的にアリール/アルケニル基に導入され、種々のアリール/アルケニルシランが得られることも見つけた。

本研究では独自の手法により非対称ジメタル反応剤を調製し、それを用いて望みの典型金属元素を有機骨格に導入する触媒反応を開発した。非対称ジメタル反応剤は、異なる元素を結合させる、または同種

の元素にそれぞれ異なる置換様式を与えることで調製できる。得られた非対称ジメタル反応剤を用いた置換型メタル化反応の共通点は、反応剤に含まれるルイス酸性の強弱により、遷移金属触媒とのメタセシス配向を制御する点である。すなわち、ルイス酸性の高い元素が遷移金属の対アニオンと優先的にルイス酸-ルイス塩基相互作用するため、ルイス酸性の低い元素が選択的に遷移金属触媒と結合し有機骨格に導入される。