HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of Efficient Synthesis of Organometallic Compounds Using Functionalized Organoboron Compounds [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	竹内, 拓未
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第15420号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89863
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	TAKEUCHI_Takumi_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（工学）　氏名　竹内　拓未

学 位 論 文 題 名

Development of Efficient Synthesis of Organometallic Compounds Using Functionalized Organoboron Compounds
（官能性有機ホウ素化合物を用いた有機金属化合物の精密合成法の開発）

ホウ素基は適切な条件下で活性化させることによって様々な有機基への変換が可能であるため、C–B 結合を持つ有機ホウ素化合物は重要な有機合成試薬として有機合成に幅広く用いられている。また、有機ホウ素化合物のケイ素アナログである Si–B 結合を持ったシリルボランも、遷移金属触媒もしくは塩基によって容易に活性化でき、様々なケイ素化およびホウ素化反応へと応用できるため、有用な合成試薬として研究されている。

ホウ素基以外の他の官能基を持つ官能性有機ホウ素化合物は、それぞれの反応性を使って変換することによってより幅広い構造を構築することができるため、より重要な合成中間体として利用できることが期待される。また、近年ではホウ素基自体が持つ生理活性や機能性にも注目が集まっている。そのような有用な機能性ホウ素化合物の合成も、官能性有機ホウ素化合物の官能基を利用した変換によって達成されることが期待される。そこで私は、官能性有機ホウ素化合物を効率よく得られる手法の開発およびそれを用いたより複雑な有機化合物の合成方法論の開発を行った。

本学位論文は、四章から構成されており、第一章においては研究背景、第二章および第三章においては官能性シリルボランについての合成法および応用に関する研究成果、第四章においては官能性有機ホウ素化合物である α-アミノホウ素化合物の合成法および応用に関する研究成果について述べている。

第二章では、遷移金属触媒を用いた Si–H ホウ素化反応によるジヒドロシランのモノホウ素化によるヒドロシリルボランの合成について検討した。Si–H ホウ素化反応は、2008 年に Hartwig らによって Ir 触媒系が報告されており、これによって従来では困難であったトリアルキルシリルボランの合成が達成されている。また、2020 年に伊藤らは新たに Rh および Pt 触媒系を開発して、官能化されたアルキルおよびアリール基を含むシリルボランが新たに合成できることを報告し、Si–H ホウ素化反応の適用範囲を大幅に広げることに成功している。本研究では、ケイ素中心に官能基を持つシリルボランを合成することを目的とし、活性な Si–H 結合を持つヒドロシリルボランを、ジヒドロシランのモノホウ素化によって合成することを試みた。これまでの Si–H ホウ素化反応および種々の C–H ホウ素化反応を参考にした触媒のスクリーニングによって、目的のヒドロシリルボランを効率よく与える Ir 触媒系と Ni 触媒系を見出した。シリルボランは一般に空気下にて不安定であるが、得られたヒドロシリルボランは安定であり、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離できた。さらに、得られたヒドロシリルボランから、既報のシリルボランを用いた種々のケイ素化によって、活性な Si–H 結合を持つケイ素化合物を与えることができることを確認した。また、ホウ素基を残したまま Si–H 結合をクロロ化することにも成功している。さらに、ヒドロシリルボランに対して MeLi を作用させることによって対応するヒドロシリルリチウム種が発生できることを実験的に確認できた。ヒドロシリルボランに対して MeLi を加えて活性化した後に、求電子的なクロロシラン類を加えることによってクロス Si–Si カップリングが進行したため、求核的なケイ素種が発生していることが分かった。MeLi による活性化後の ^{29}Si$\{^{1}$H$\}$ NMR 測定によって、シリルリチウムの発生を分光学的に直接確認することにも成功している。

第三章では、官能性シリルボランを用いたオリゴシランの反復的な精密合成法の開発について述べている。オリゴシランはユニークな光学および物理特性を持つ興味深い化合物である。一般に、オリゴシランは金属 Li を用いたジクロロシランの還元的縮合反応によって合成されるが、厳しい条件下で

の反応コントロールは難しいため、オリゴシランの構造制御は困難とされていた。本研究では、シリルボランとクロロシランによる Si–Si カップリングを繰り返し行うことによって、オリゴシランを段階的に精密合成することを目的に検討を行った。まず、クロロ化可能な官能基を持つ官能性シリルボランを作り出せれば、Si–Si カップリング後にその官能基をクロロ化することによって、これら二反応を繰り返すことができると考えた。前章において合成に成功したヒドロシリルボランは、Si–H 結合のクロロ化が容易であるため良いビルディングブロックとなりうるが、合成可能範囲はケイ素中心の嵩が高いものに限られていた。そこで、酸処理によってクロロ化できることが知られるメトキシフェニル基を有するシリルボランの合成を検討し、2020 年に報告されている Pt 触媒系による Si–H ホウ素化によって効率的に合成できることを見出した。注目すべきは、嵩の低いケイ素中心であっても *o*-メトキシフェニル基を導入することによって安定化され、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって単離できることである。これによって、ケイ素中心の嵩が低いものから高いものまで対応する官能性シリルボランを用意することができた。次に Si–Si カップリングとクロロ化の連続適用による段階的なケイ素鎖の伸長を検討し、これによって、従来はほぼ不可能であった構造デザインされたオリゴシランの合成に成功した。この手法の強力なところは、ケイ素ユニットの導入順番を変えるだけで多様なオリゴシラン構造を合成できる点であり、本研究でも 4 つのケイ素ユニットから順番を変えるだけで 4 つのペンタシランを合成することに成功している。また、単結晶 X 線構造解析によるオリゴシランの構造決定にも成功しており、そこから段階的なケイ素鎖伸長と *all-anti* のケイ素鎖構造を確認した。

第四章では、計算化学的なアプローチによるエナンチオ選択的な銅 (I) 触媒によるケチミン類のヒドロホウ素化反応によるキラル α-アミノホウ素化合物の合成について述べている。キラル α-アミノホウ素化合物はペプチドベース医薬品への応用が期待されている重要な官能性有機ホウ素化合物である。銅 (I) 触媒およびジボロンを用いた触媒的ホウ素化反応は、2000 年に伊藤・細見らのグループおよび石山・宮浦らのグループによって独立に報告されている。2017 年には伊藤らが、立体バイアスの少ないジアルキルケトンの不斉ホウ素化反応にキラル NHC 触媒を用いることによって達成されている。しかし、同じ配位子・触媒を同様のジアルキルケチミンに適用したとき、エナンチオ選択性が大幅に低下することが問題として残されていた。本研究では、反応の遷移状態を計算化学によって解析し、そこからより高いエナンチオ選択性が期待される NHC 配位子のデザインを行った。これにより、最大 99%ee と高いエナンチオ選択性を示す配位子を見出すことができ、キラル α-アミノホウ素化合物を効果的に合成する手法を確立できた。

本学位論文ではこれら官能性有機ホウ素化合物に関する研究を通して、それらの効率的合成法および有望な合成的応用を開発した。これによって、これまで難しかった複雑なオリゴシランや含ホウ素ペプチド構造の構築に成功したことから、新奇オリゴシラン材料や含ホウ素医薬品などの有用な有機金属化合物の開発に繋がる知見を得た。