HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	光/コバルト協働触媒の特性を活用したアリル位置換反応の開発［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	関野, 智行
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第14849号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85814
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomoyuki_Sekino_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 （臨床薬学）　　氏 名　　関 野 智 行

学 位 論 文 題 名

光/コバルト協働触媒の特性を活用したアリル位置換反応の開発

研究背景

ロジウム(Rh)・イリジウム(Ir)触媒アリル位置換反応は、幅広い基質適用範囲を示し優れた位置・立体制御が可能であることから、生物活性を有する複雑化合物の合成に広く利用される。しかしながら Rh, Ir はいずれも高価かつ希少な貴金属であり環境調和性の面で課題を残していた。一方、同じ第 9 族元素であるコバルト(Co)触媒アリル位置換反応は、Co が地殻中に豊富に存在する点、また新たな反応性の開拓が期待される点で魅力的な研究対象である。しかしながら低原子価 Co の不安定性のためその報告例は少なく、高い位置選択性と官能基許容性を有する Co 触媒アリル位置換反応は未だ確立されていなかった。1979 年 Roustan らは 1 価 Co を単離し触媒としてアリル位置換反応に用いたが、生成物のブランチ選択性は低い値にとどまった。2004 年に大嶌らは Grignard 試薬を還元剤かつ求核剤としてアリルエーテルの Co 触媒アリル位置換を行ったが、同様に低いブランチ体選択性にとどまっている。2019 年 Li らは亜鉛を還元剤とした不斉 Co 触媒アリル位置換反応を報告した。この触媒系は高いブランチ体選択性かつエナンチオ選択性を示したが、基質適用範囲は β-ケトエステルの逆プレニル化のみにとどまっていた。2011 年 Gosmini らは Co 触媒存在下、アリルアセテートあるいはアリルカーボネートとアルキルハライドとの還元的クロスカップリング反応を報告した。良好あるいは高い位置選択性にてリニア体生成物が得られる一方で、化学量論量の金属還元剤を必要とする。また、還元剤であるマンガン(Mn)に対する活性化剤としてトリフルオロ酢酸の添加が必須である。2019 年、筆者が所属する研究室では可視光照射下にて光酸化還元触媒（PC）として有機光触媒 4CzIPN、安価で入手容易な電子供与体 iPr$_2$NEt を用い、臭化コバルト(II)を触媒前駆体として低原子価 Co を系中発生させることで、アリル位アルキル化が高いブランチ体選択性で進行することを報告した。

以上の背景をもとに筆者は Co 触媒と光触媒の協働触媒系を活用し発展させることで、従来のアリル化反応における課題を克服すべく研究を行った。

1. アリルスルホンを 1,1-双極子シントンとして活用したコバルト触媒アリル位置換反応

アリルスルホンは求核剤・求電子剤の双方として振る舞うユニークな性質を有する有用な合成前駆体である。すなわちアリルスルホンは塩基性条件においてスルホンの α 位が脱プロトン化され安定化されたアリルアニオンを生じ、これを求電子剤と反応させることでアルキル化反応が進行する。このような α 位アルキル化により得られる生成物は、遷移金属触媒を用いた脱スルホニル的置換反応に対して良い求電子剤となる。例えばパラジウム(Pd)触媒によるアリル位置換反応を行うとリニア体選択的に生成物が得られることからアリルスルホンは 1,3-双極子シントンとして取り扱うことができる。一方でモリブデン(Mo)触媒を用いアリルスルホンのアリル位置換反応を行うと、ブランチ体選択的に目的物が得られ、アリルスルホンは 1,1-双極子シントンとみなすことができる。しかしながら既存の Mo 触媒を活用したアリル位置換反応では、高いブランチ選択性が発現しにくいことが課題として残されていた。

従来の手法ではフェニルアリルスルホンが 1,1-双極子シントンとして用いられていた。これに対し筆者は検討により新規 1,1-双極子シントン、4-クロロフェニルアリルスルホンがアリル位置換反応に対し高い反応性を示すことを見出した。この新規 1,1-双極子シントンを合成前駆体として用いることで、塩基処理によるスルホン α 位の脱プロトン化を経た α-アルキル化、得られたアリルスルホンの Co/光触媒アリル位置換によりブランチ型アリル位置換生成物が高い位置選択性で得られた。本反応はフルオロアルキル基、ヘテロ環、エステル、ジアルキルアミド、Weinreb ア

ミドなどの様々な官能基にも高い許容性を示し、その有用性が確認された。最後に Co/光触媒系の優位性を示すべく、既存の触媒系との活性の比較を行った。その結果、光/コバルト触媒系は 4-クロロフェニルスルホニル基を脱離基とした際 Mo, Rh, Ir 触媒よりも高い収率・位置選択性でアリル位置換成績体を与え、Co 触媒と光触媒を組み合わせた協働触媒系の新規 1,1-双極子シントンの変換における他の触媒系に対する優位性が明らかとなった。

2. 光/コバルト触媒を活用した脱アミノ的アリル化反応の開発

アミノ基はビルディングブロック、医薬品、天然物などに広く存在し、導入や精製が容易である。そのため、アミノ基の新たな変換法の開発は late-stage 誘導体化を実現しうる魅力的な研究対象である。近年、不活性なアルキル基をもつ第一級アミンの脱アミノ的な変換法として、Katritzky ピリジニウム塩を活用した反応が続々と報告されている。脱アミノ的な C–B 結合、C–S 結合形成反応に加え、C–C 結合の構築についても多様な反応が報告されており、特にアリル化に関しても複数の報告が存在する。アリル基は炭素炭素二重結合を有し多様な生成物に変換可能であることから、アリル化反応は高付加価値分子の合成法として有用である。報告された脱アミノ的アリル化反応はいずれもピリジニウム塩の一電子還元によりアルキルラジカルが生じ、これがアリル化剤の二重結合に直接付加する反応機構にて進行する。そのため付加後に生じるラジカル種を安定化する置換基がアリル化剤において必須であり、基質適用範囲に制限が存在する。そこで筆者は脱アミノ的アリル化における基質適用範囲の制限から脱却すべく、これまでの研究内容である Co/光触媒系に着目した。すなわち PC からピリジニウム塩への一電子移動により生じるアルキルラジカルを π アリル Co^{II} が捕捉し、還元的脱離を起こすことでアルキルアミンの脱アミノ的アリル化が可能となり、従来の反応系におけるアリル化剤の置換基の制限を克服できると考えた。

種々検討の結果、Co 塩と光触媒を用い可視光照射下反応を行うことで、アリル化剤とアルキルピリジニウム塩から良好な収率かつ高い選択性にて脱アミノ的にアリル化された目的物が得られることを見出した。アニオン求核剤を用いる先行研究 **1** とは異なり、アリル化はリニア選択的かつ *E* 体選択的に進行した。次に最適化された条件下における基質適用範囲の検討を行った。アリル化剤はリニア型、ブランチ型ともに適用可能であり、ともにリニア体を与えた。ピリジニウム塩としては、一級ラジカルを生じるものは適用不可能であったものの、二級ラジカルは環状、鎖状ともに適用可能であった。本反応は無保護の水酸基も許容され、ステロイド骨格を含む幅広い基質適用範囲を示した。

以上筆者は、Co 触媒と光触媒の協働触媒系を活用したアリル位置換反応について、その基質適用範囲の拡張や従来とは異なる反応機構での反応開発に成功した。