HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	コバルト触媒と光酸化還元触媒の協働による金属ヒドリド水素原子移動を用いたアルケンの分子変換
Author(s)	清野, 佑介
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第16799号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16799
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99644
Type	doctoral thesis
File Information	Yusuke_Seino_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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 清野 佑介

学 位 論 文 題 名

コバルト触媒と光酸化還元触媒の協働による金属ヒドリド水素原子移動を用いた
アルケンの分子変換

金属ヒドリドからアルケンへの金属ヒドリド水素原子移動(Metal-Hydrogen Atom Transfer, MHAT)によるヒドロ官能基化反応は、炭素ラジカル中間体を起点とする反応であり、向山をはじめ、Boger、Herzon、Shenvi、Baran、重久らにより、精力的に研究が行われており、穏和な条件とその高い官能基許容性から、天然物の全合成でも用いられる実用的かつ信頼性の高い反応に発展している。一方で、これまでの MHAT による反応では、高価な有機シランと爆発性のある酸化剤を化学量論量必要とし、安全性や経済性に問題を残していた。私が所属する研究室では、有機還元剤存在下、コバルトサレン錯体と光酸化還元触媒の協働により生じるコバルト(Ⅲ)ヒドリドを利用したアルケンのヒドロ官能基化反応を開発してきた。私はこのコバルトサレン錯体と光酸化還元触媒の協働による MHAT を用いたアルケンの分子変換反応の更なる拡張を目指し、反応開発を行った。

1. コバルト触媒と光酸化還元触媒の協働系による MHAT を用いたアルケン異性化反応による多置換エナミド合成法の開発

エナミドは、安定で取り扱いが容易であるにもかかわらず反応性に富んだ電子豊富な二重結合を持つ化合物であり、含窒素化合物のビルディングブロックとして用いられる有用な化合物である。アトムエコノミーに優れたエナミド合成法として、遷移金属触媒を用いたアルケン異性化反応によるエナミド合成がある。しかし、官能基許容性や多置換エナミド合成に課題を残していた。2017 年に Trost らは、ルテニウム触媒を用いた多置換エナミド合成を報告したが、第３級アミドでは全く反応が進行しない問題点が存在した。近年、アルケン異性化反応に関して、MHAT によるラジカル的なアルケン異性化反応が報告されている。この手法では、MHAT 特有の高い官能基許容性が期待でき、かつ多置換アルケンが合成可能である。有用な変換反応であるにもかかわらず、この MHAT によるアルケン異性化反応を用いたヘテロ原子置換アルケンの合成は、アリルアルコール誘導体の異性化反応によるエノールエーテル合成に留まっており、MHAT によるアリルアミドの異性化反応によるエナミド合成は報告されていなかった。これらの背景から、私は MHAT によるアルケンの異性化反応を用いることで、*N*-アリルアミドのアルケン異性化反応によるエナミド合成で課題となっていた官能基許容性や多置換エナミド合成の問題点を解決できると考えた。

アリルアミドを基質として、3 位に *t*Bu 基、5 位にトリフルオロメチル基を有するコバルト触媒を用いた時、収率 77%で目的物が得られ、*N, O*-アセタールの生成が収率 6%まで抑制された。基質適用範囲の検討では、還元的な条件で脱離しやすいブロモ基を持つ基質またチオフェンやピリジンの複素環を有する基質、アラニンやセリン、トリプトファンといったアミノ酸誘導体でも良好に反応が進行した。

次にスチレン誘導体に対しては、コバルト触媒を 3 位と 5 位に *t*Bu 基を有するコバルト触媒を用い、アスコルビン酸の当量を 0.75 当量に増加させることで、エナミドが収率 75%、*E*/*Z* = 21/1 で得られた。基質適用範囲の検討では、アラニンやセリンのアミノ酸誘導体、エトドラク、ベンザダック、オキサプロジンといった医薬品の誘導体においても問題なく反応は進行した。さらに、この最適条件を用いることで、Trost が報告した先行例では適用が困難であった第 3 級

エナミドや、４置換エナミドの合成も可能となることが分かった。

2. コバルト触媒と光酸化還元触媒の協働による MHAT を用いた不活性アルケンのマルコフニコフヒドロホウ素化反応の開発

不活性アルケンのマルコフニコフヒドロホウ素化反応は、第 1 級、第 2 級、第 3 級アルキルボロン酸エステルを得る優れた手法である。その中でも、不活性末端アルケンのマルコフニコフヒドロホウ素化反応は、伊藤、Montgomery、Shi、Aggarwal、Ge らによって精力的に研究が行われているが、基質に依存した選択性の低下や不完全な選択性が課題となっている。多置換不活性アルケンのマルコフニコフヒドロホウ素化反応おいて、Takacs らは、オキシム、ホスホネート配向基を用いた不活性 3 置換アルケンのエナンチオ選択的マルコフニコフヒドロホウ素化反応を報告している。この手法はキラルな第 3 級ボロン酸エステルを得る優れた手法であるが、配向基が必要であり、基質一般性に課題を残している。Liu、Su らは、鉄触媒を用いた MHAT を経由した 1, 1−2 置換アルケンのマルコフニコフヒドロホウ素化反応による第 3 級アルキルボロン酸エステル合成を報告しているが、末端アルケンでの選択性の低下やメチレンシクロブタン骨格を持つ基質では、選択性が逆転するといった基質一般性の問題点や反応機構上の疑念点が存在した。このように、多様な置換パターンの不活性アルケンに対する完全なマルコフニコフヒドロホウ素化反応はほとんど報告されていない。

私はこれらの背景から、MHAT を用いることで、アルケンからマルコフニコフ選択的にアルキルラジカルを生成させ、ホウ素化剤と反応させることにより、多様な置換パターンの不活性アルケンに対してマルコフニコフ選択的にホウ素化を進行させ、アルキルボロン酸エステルを得ることができると考え、研究に着手した。

不活性 3 置換アルケンに対して、コバルトサレン触媒、光酸化還元触媒として 4CzIPN、有機還元剤として 3,5-ジエトキシカルボニル-1,4-ジヒドロ-2,4,6-コリジン、ホウ素化剤としてビスカテコラートジボロン、プロトン源としてコリジニウムトリフラートを用い、DMF 中、可視光照射下で反応を行い、反応後、ボロン酸エステルの保護基をピナコールにかけ替えることで、収率 91%で目的のホウ素化体が得られた。次に不活性末端アルケンへ本反応条件を適用し、ホウ素化剤であるビスカテコラートジボロンの当量を 1.2 当量まで下げるても、ホウ素化体が収率 90%で得られた。

不活性多置換アルケンについて、基質適用範囲の検討を行い、シクロブタン骨格を有する基質でも良好な収率で目的のホウ素化体が得られた。天然物である(β)-シトロネロールのベンジル保護体においても問題なく反応が進行し、良好な収率でホウ素化体を得た。末端アルケンについても、基質適用範囲の検討を行い、医薬品であるジフルニサルやジクロロシクロプロパン骨格を有するシプロフィブラートの誘導体にも適用が可能であり、どちらも良好な収率でホウ素化体が得られた。

末端アルケンの基質適用範囲の検討において、ブロモ基を有する基質を最適条件に付した際に、ブロモ基が脱離したホウ素化体が生成していることが ^{1}H NMR 解析から判明し、クロロ基を有する基質においても同様の傾向を示した。犠牲試薬として 1 当量のヨードベンゼンを用いた時に、ホウ素化体の脱ハロゲン化をほぼ完全に抑制し、かつ良好な収率で目的のホウ素化体が得られた。アリールクロリドを有する基質においても、ヨードベンゼンの添加は有効であり、脱ハロゲン化を防ぎ、かつ良好な収率で目的のホウ素化体を得た。