

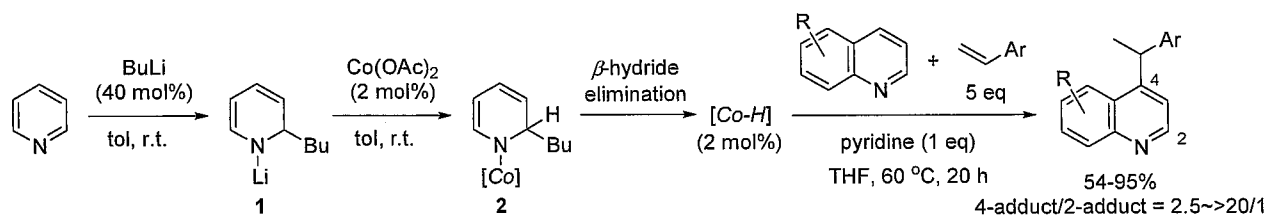
審査の結果の要旨

氏名 山本 昇平

山本は、「コバルト触媒を用いたピリジン、キノリン類の位置選択的修飾反応」というタイトルで、以下の3項目の研究を行った。

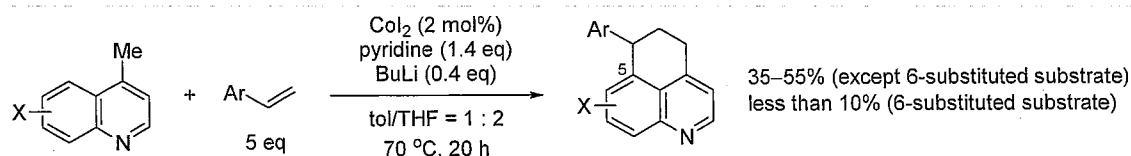
(1) コバルト触媒を用いたキノリン類の4位選択的なアルキル化反応

過去に当研究室で開発された $\text{CoBr}_2\text{-LiBEt}_3\text{H}$ 触媒によるピリジン類の4位選択的なアルキル化反応をキノリン類に適用したところ、2位選択的な反応が進行することが明らかとなった。本反応は、まずコバルト塩と LiBEt_3H が反応して低原子価コバルトヒドリド種がオレフィンをヒドロコバルト化してアルキルコバルトとなり、これが含窒素複素環と反応した後に、再芳香環化がおけるとともにコバルトヒドリドが再生することで進行すると考えられる。従って、ホウ素由来の化合物は反応の前後で生成物や活性触媒には組み込まれない。この考察のもとに、ホウ素由来の化合物が位置選択性に及ぼす影響を調べる意味で、コバルトアミド **2** からの β -ヒドリド脱離を経由する、ホウ素の関与しないコバルトヒドリド調整法を検討することとした。その結果、ピリジンに対するブチルリチウムの付加による **1** の生成と Co(OAc)_2 との金属交換による **2** の生成を経てコバルトヒドリド種 ($[\text{Co-H}]$) を調整し、THF 溶媒、ピリジン添加剤を使用することで、高い4位選択性を発現するキノリン類のアルキル化反応を開発した。



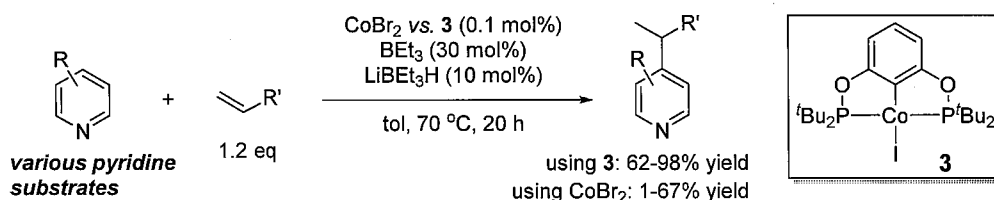
(2) コバルト触媒を用いた4-メチルキノリン類の5位選択的な環化反応

上記条件を4-メチルキノリン **3** に適用したところ、予期した2位のアルキル体ではなく5位で新たに環形成した化合物 **4** が得られた。化合物 **4** は、トポイソメラーゼ阻害剤 exatecan に含まれる 5,6-dihydro-4*H*-benzo[*de*]quinoline 骨格を主構造として持つ。本骨格の形成はキノリン環の構築から行う報告がほとんどであり、効率的な合成法の開発が望まれている。また、キノリンの触媒的5位選択的な反応は前例が無い。触媒、溶媒、反応温度、ピリジン添加剤、モレキュラーシーブス等その他の添加剤を種々検討した結果、上記と同様のコバルトヒドリド触媒調整法を用い、 Co(OAc)_2 の代わりに CoI_2 を用いることで、種々のスチレン誘導体に対して中程度の収率で反応が進行した。一方でキノリンの基質一般性は現段階では狭く、特に6位置換キノリンでは立体障害のため反応が著しく阻害された。



(3) コバルトピンサー錯体を用いたアルキル化反応の改良

ハロゲン化コバルトと LiBEt_3H からコバルトヒドリド活性種を生成する形式の反応において、ピリジン類を基質として触媒量の低減を志向した研究を行った。特に、触媒量低減のネックとなっているのはコバルトヒドリドの安定性にあると考え、コバルトピンサー錯体を触媒として用いる事を計画した。一般的にピンサー錯体は、明確に定まった構造、高い安定性、高い反応性といった特徴をもち、目的の反応に合わせた構造調整も容易である。検討に用いるコバルトピンサー触媒として、近年 Hinekey らによって報告された錯体 **3** を候補とした。この錯体は4つの嵩高い $t\text{Bu}$ 基により空気下でさえ安定な性質を持ち、これが低触媒量の実現に大きく貢献すると考えたためである。予備的な比較実験により、コバルトピンサー錯体 **3** が CoBr_2 に比べて高い反応性、安定性を持つことが確認できたため、0.1 mol% という低触媒量条件における基質一般性の確認を行った。 CoBr_2 と **3** の違いは明確で、すべての検討例において **3** の方が CoBr_2 よりも高い目的物収率を与えた。更なる低触媒を目指して検討を行ったところ、2-メチルピリジンとスチレンを基質とした条件で TON 15000 を達成することができた。触媒の複雑さを考慮しても工業生産にも適用可能な実用的なものと言える。一般にコバルトヒドリド種は不安定であり、スペクトル的な同定が困難である場合が多いが、山本はピンサー錯体の安定性を活かして反応機構解析を行ない、NMR 分析により **3** 由来のコバルトヒドリド種の発生を指示する結果が得られた。この結果は、今後の触媒設計や反応開発に有用な情報を与えるものである。



以上の業績は、数多くの低分子医薬品の母核となる含窒素複素環の直接的触媒的構造変換法を確立した点で医薬合成の基盤方法論になりうるものと評価され、博士（薬学）の授与に値するものと判断した。