

## 審査の結果の要旨

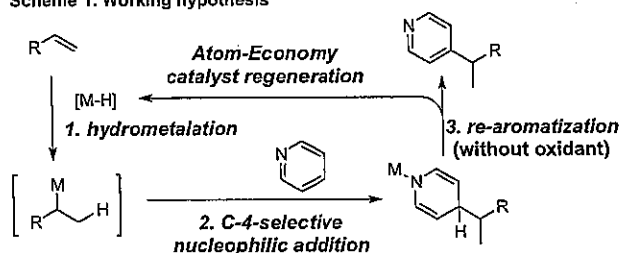
氏名 嵯峨 裕

嵯峨は、「メタルヒドリド活性種を基盤とした新規触媒系の開発と炭素-炭素結合形式反応並びに水素貯蔵放出エネルギーシステムへの応用」というタイトルで、以下の博士研究を行った。

### 1. コバルト触媒を用いたピリジン類の4位選択的アルキル化反応の開発

ピリジン環骨格は配位子のような機能性分子から生物活性物質、医薬品に至るまで幅広い化合物群に頻繁に見られる構造モチーフであり、ピリジン誘導体の効率的合成法の確立は有機合成化学上、重要なターゲット反応として数多くの手法が開発されてきた。その中で、ピリジン環上での直裁的炭素-炭素結合形成反応は、原子効率と合成ルートの簡略化の点から魅力的であるが、その多くが2位選択的反応に限定されている。中でも、直裁的4位選択的アルキル化反応は、未だにNi触媒を用いた2例に留まっている。加えて、本2例も含めた多くの先行例が、金属触媒のC-H結合への酸化的付加を鍵とするメカニズムを経由している。その背景の中で、C-H結合への酸化的付加を経由しない新たな反応形式による、ピリジン類の4位選択的アルキル化反応の開発研究に着手した。

Scheme 1. Working hypothesis



すなわち、左の Scheme 1 にあるように、メタルヒドリド活性種を鍵触媒種とし、ヒドロメタル化/ピリジン類への求核的付加/ジヒドロピリジン中間体からのヒドリド脱離によるメタルヒドリド活性種の再生を経る想定触媒機構を試行した。

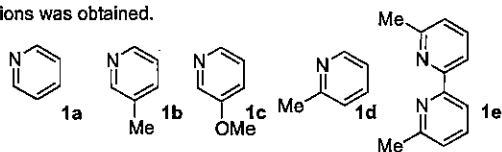
種々検討の結果、触媒量の  $\text{CoBr}_2$  と  $\text{LiBEt}_3\text{H}$  の組み合わせによって反応が円滑に進行することを見だし、加えて触媒量の  $\text{BEt}_3$  の添加によってほぼ完璧な4位選択性を実現することが分かった。本最適化条件により、種々の芳香族オレフィンにおいて良好な収率、20:1以上のC4選択性、7.4/1-20:1以上のbranch選択性にて目的物を得ることが出来た (Table 1)。同様に、脂肪族オレフィンを基質とした場合でも適用可能であり、良好な収率と高い位置選択性にて目的物を得ることが出来た。branch選択的に目的物が得られた芳香族オレフィンの場合と異なり、脂肪族オレフィンではlinear選択的に生成物が得られた点が特筆すべき点である。

続いて、本仮説において重要な2点を確認すべく、初期的な反応機構解析実験を行った。1点目は、酸化的付加のメカニズムではなく、アルキルメタル種の求核的付加の機構を経ているという点、2点目は、想定活性種であるコバルトヒドリド種が、系中で再生しているという点である。1点目に関してまず、C-H結合活性化が報告されている吉戒らの低原子化コバルトの触媒システム存在下に基質を伏すことを計画した。この吉戒

Table 1: Cobalt-catalyzed C4-selective alkylation of pyridines

entry	1	y (mol %)	2	yield (%)	3, 4 branched/linear product ratio	C4/C2/double product ratio
1 <sup>a</sup>	1a	20	2a	91	3aa	>20:1:0.38
2 <sup>a</sup>	1a	30	2b	87	3ab	>20:1:1.1
3	1a	30	2c	83	3ac	>20:1:trace
4	1a	30	2d	77	3ad	>20:1:0
5	1a	30	2e	60	3ae	7.4:1:0
6 <sup>b</sup>	1a	200	2g	71	4ag	1:>20
7 <sup>b</sup>	1a	200	2h	86	4ah	1:>20
8 <sup>c</sup>	1a	300	2i	58	4ai	1:>20
9	1b	20	2a	89	3ba	>20:1:trace
10	1b	20	2b	97	3bb	>20:1:0
11	1b	20	2c	84	3bc	>20:1:0
12	1b	20	2f	87	3bf	>20:1:0
13	1c	30	2a	96	3ca	>20:1:0
14	1c	30	2b	88	3cb	>20:1:0
15	1c	30	2c	86	3cc	>20:1:trace
16	1c	30	2f	81	3cf	>20:1:0
17 <sup>d</sup>	1d	30	2a	63	3da	>20:1:trace
18 <sup>e</sup>	1e	30	2a	85	3ea	>20:1: C4 only

<sup>a</sup>HMPA (30 mol %) was added. <sup>b</sup>CoBr<sub>2</sub> (6 mol %) and excess alkenes (2g: 12 equiv., 2h: 13.5 equiv.) were used. <sup>c</sup>CoBr<sub>2</sub> (9 mol %) and excess 2i (15.2 equiv.) were used. <sup>d</sup>Reaction was run in the absence of BEt<sub>3</sub>. <sup>e</sup>5 equiv. of 2a was used and a doubly alkylated product at the C4 and C4' positions was obtained.



コバルトヒドリド種を生成させ、そこに基質を加えるという方法をとった。その結果、目的物が LiBEt<sub>3</sub>H 存在下と同様な収率で得られた。これらの結果は、系中でのジヒドロピリジン中間体からのコバルトヒドリド種再生を支持するものと考えられる。以上の2点に関する解析実験により、酸化的付加を経由するメカニズムを完全に否定することは出来ないものの、作業仮説である求核的付加と、基質からのヒドリド脱離による触媒種の再生によるサイクルと矛盾しない実験結果が得られた。

## 2. 協奏的ラジカル共役型レドックス触媒を用いた含窒素複素環化合物の脱水素反応の開発

特許出願のため公開しない。

以上の業績は、創薬の基盤となる触媒分野の進展に有意に貢献するものと評価され、博士（薬学）の授与に値するものと判断した。

らの反応条件に嗟峨の基質を伏したところ、反応は全く進行せず、完全な否定にはならないものの、酸化的付加以外の機構の存在が示唆された。また、重水素化 Pyridine を用いた重水素交換実験を行った。嗟峨の触媒的条件に置いて得られた目的物は C2, C4 位のみ選択的に H/D スクランプリングがおり C3 部位では全く起こっていない。対して、Nakao/Hiyama らによる Ni 触媒系での重水素交換実験では、ピリジン環での全ての位置において Ni 触媒による酸化的付加が進行するため、C3 位でも H/D スクランプリングが観察されている。この相違は、Nakao/Hiyama らによる酸化的付加経由のメカニズムとは異なる反応機構を示唆する。2 点目のコバルトヒドリド種の系中での再生の妥当性調査について、具体的には系中で予めピリジンとフェニルリチウムを混合し、これらから生成されるジヒドロピリジン中間体と Co 塩より系中で