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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 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

審査担当者	主　査	教　授	松　永　茂　樹
	副　査	教　授	佐　藤　美　洋
	副　査	准教授	吉　野　達　彦
	副　査	准教授	大　西　英　博

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

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ている。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開発途上の段階であった。筆者は、共同研究者と共に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ていた。

本論文は、このような背景をもとに、Co 触媒と光触媒の協働触媒系を活用、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実施した研究である。結果、以下の２つの成果を達成している。すなわち、第一に、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に成功している。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。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。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。既知のパラジウム(Pd)触媒によるアリル位置換反応では、高いリニア選択性が実現されているのに対し、モリブデン触媒を利用したブランチ選択的な手法には選択性に課題を残していた。著者は、アリルスルホンの合成化学的価値を高める系統的な検証を行い、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。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-アルキル化と続く Co/光触媒によるアリル位置換が効率よく進行し、従来法では困難であったブランチ型アリル位置換生成物を高い位置選択性で得ることに成功した。第二に、Co/光触媒系を活用した脱アミノ的アリル化反応の開発に取り組んだ。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。アリル化に関してもいくつかの先行報告が存在するものの、基質一般性に制限が多く、汎用性の高いものとはなっていなかった。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、Co/光触媒系の適用を行なった。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。本反応は、無保護の水酸基も許容されるなど、興味深い官能基許容性を示し、ステロイド骨格を含む幅広い基質に適用可能であった。

これを要するに、著者は、光/コバルト協働触媒の応用範囲拡張に成功し、特にコバルトならではの特性を生かした環境調和性の高い化学変換プロセスを開発しており，プロセス化学に対して貢献するところ大なるものがある。

よって著者は，北海道大学博士（臨床薬学）の学位を授与される資格あるものと認める。