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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

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　　清　野　佑　介

審査担当者	主　査	教　授	長　友　優　典
	副　査	教　授	佐　藤　美　洋
	副　査	准教授	大　西　英　博
	副　査	教　授	松　永　茂　樹（京都大学大学院理学研究科）

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

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、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として盛んに研究が行われてきた。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。このような背景の元、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が環境調和性の点で優れているとして注目を集めている。本論文では、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適用拡張を目指し検討を行った。

一つ目の成果である**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では**、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の克服を目指した。各種アリルアミドを出発原料としたアルケン異性化が効率よく進行し、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目的物を得ることに成功した。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も適用拡張可能であり、官能基許容性の高いラジカル反応プロセスの利点を活かすことに成功

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も見出した。

二つ目の成果である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においては、古典的なヒドロホウ素化とは真逆の位置選択性の発現を目指した検討を実施した。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いう作業仮設に基づき、詳細な検討と最適化を実施した。結果、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うことで、従来法では困難であった不活性三置換アルケンに対して良好な収率とほぼ完璧な位置選択性を実現した。不活性末端アルケンも含め各種アルケンへの適用が可能で、一置換、二置換、三置換の幅広いアルケンに対して適用可能であることが明らかとなった。既存法と比較し、ラジカル中間体を経る全く異なる戦略であることの優位性を示すものであり、価値が高い。なお、天然物 (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。医薬品類縁体として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った。

これを要するに、著者は、ラジカル戦略に基づくアルケン分子変換において官能基許容性に優れた新手法の開拓に成功した。これは、生物活性分子の環境調和性に優れた新規合成経路を切り拓くものであり、プロセス化学の進展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。