



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	コバルト触媒/光触媒の協働による多置換炭素中心合成及び光駆動型クロス-ラジカルカップリングの開発
Author(s)	山口, 優冬
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第16791号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16791
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99636
Type	doctoral thesis
File Information	Yuto_Yamaguchi.pdf, 全文



博 士 学 位 論 文

コバルト触媒/光触媒の協働による多置換炭素中心合成
及び

光駆動型クロス-ラジカルカップリングの開発

山口 優冬

北海道大学大学院生命科学院

生命科学専攻 生命医薬科学コース

天然物合成化学研究室 (薬品製造化学研究室)

2026 (令和 8) 年 3 月

謝辞

本研究の遂行にあたり、懇切丁寧なご指導、ご鞭撻を賜りました、京都大学理学研究科化学専攻 松永茂樹教授に深く感謝申し上げます。

日々有益なご助言、ご指導を賜りました、京都大学理学研究科化学専攻 吉野達彦准教授、東田皓介助教に深く感謝申し上げます。

修士課程までの筆者の研究を直接ご指導くださり、研究におけるイロハをご教授頂きました、北海道大学大学院薬学研究院元助教 小島正寛博士に深く感謝申し上げます。

本論文を審査していただき、有益なるご教示、ご助言を下されました、北海道大学大学院薬学研究院 長友優典教授、佐藤美洋教授、大西英博准教授に深く感謝申し上げます。

本研究の実施に当たり、ご協力を賜りました、北海道大学大学院薬学研究院 小川美香子教授、関西医科大学附属光免疫医学研究所統括部門 高倉栄男准教授及び京都大学理学研究科化学専攻 依光英樹教授に深く感謝申し上げます。

本研究の着手に当たり、実験科学における基礎についてご指導、ご鞭撻を賜りました、清野佑介博士、スイス連邦工科大学ローザンヌ校 亀井宥治修士に心から感謝いたします。

研究に際しご協力、ご助言を頂きました、平田裕己博士、鈴木晶彦修士に心から感謝いたします。

日々活発なご討論、ご助言を頂きました薬品製造化学研究室・京都大学理学研究科化学専攻 集合有機分子機能研究室の皆様、中でも新研究室の立ち上げに際し共にご尽力頂いた田宮一樹修士、木邨俊介修士、遠藤智倫修士の三名に心から感謝いたします。

各種機器分析を行っていただきました、北海道大学創成研究機構グローバルファシリティセンター機器分析受託部門のオペレーターの皆様に感謝いたします。

研究遂行における経済面でのご支援を賜りました、似鳥国際奨学財団様に深く感謝申し上げます。

あらゆる面で私を支えてくれた家族、友人たちに心から感謝いたします。

最後に、研究および私生活において常に寄り添い、互いに支え合ってくれた牧野思子学士に、深く感謝の意を表します。

令和八年春

略語表

本論文において以下の略語を使用した。

2CzTPN	2,5-bis(carbazol-9-yl)-1,4-dicyanobenzene
3DPAFIPN	2,4,6-Tris(diphenylamino)-5-fluoroisophthalonitrile
4CzPN	1,2,3,4-tetrakis(carbazol-9-yl)-5,6-dicyanobenzene
4CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene
Ac	acetyl
acac	2,4-pentanedionato
ascH ₂	ascorbic acid
Bn	benzyl
bpy	2,2'-bipyridyl
CV	cyclic voltammetry
Cy	cyclohexyl
dFppy	3,5-difluoro-2-(2-pyridinyl)phenyl
DHP	dihydropyridine
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMA	<i>N,N</i> -dimethylacetamide
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
dmg	dimethylglyoximato
DMSO	dimethylsulfone
dF(CF ₃)bpy	2-(2,4-difluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine
dFppy	2-(2,4-difluorophenyl)pyridine
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridyl
<i>E</i> _{1/2}	half-wave potential
EDG	electron-donating group
EWG	electron-withdrawing group
<i>eq</i>	equatorial
Et	ethyl
Fc	ferrocene
FG	functional group
Fsp ³	fraction of sp ³ carbon atoms
HAA	hydrogen atom abstraction
HAT	hydrogen atom transfer
HOMO	highest occupied molecular orbital
<i>I</i>	intensity
ISC	intersystem crossing

K_{SV}	Stern–Volmer constant
LC-MS	liquid chromatography–mass spectrometry
LED	light-emitting diode
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
Me	methyl
MesAcrClO ₄	9-mesityl-10-methylacridinium perchlorate
MHAT	metal-hydride hydrogen atom transfer
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butyl
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
NMR	nuclear magnetic resonance
oep	2,3,7,8,12,13,17,18-octaethylporphyrin
PC	photoredox catalyst
PG	protecting group
Ph	phenyl
ppy	2-phenylpyridyl
Q	quencher
RAE	redox-active ester
RPC	radical-polar crossover
SCE	saturated calomel electrode
S _H 2	homolytic substitution
SOMO	singly occupied molecular orbital
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
TBS	<i>tert</i> -butyl-dimethylsilyl
TEMPO	(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl
THF	tetrahydrofuran
TPP	tetraphenylporphyrin
Ts	4-toluenesulfonyl
XAT	halogen atom transfer

目次

序論	7
第 1 章: ラジカル反応とその利用	7
第 2 章: 光酸化還元触媒反応 (Photoredox Catalysis).....	9
第 3 章: 金属ヒドリド水素原子移動 (Metal-hydride Hydrogen Atom Transfer; MHAT).....	13
第 4 章: 本研究	17
本論	18
第 1 章: コバルト触媒/光触媒の協働による MHAT 分子内ヒドロアリール化反応	18
第 1 節: 背景	18
第 2 節: 反応条件最適化	21
第 3 節: 基質適用範囲	26
第 4 節: 反応機構解析	29
第 5 節: 小括	36
第 2 章: コバルト触媒/光酸化還元触媒の協働によるアルケンのクロス-ラジカルカップリング..	37
第 1 節: 背景	37
第 2 節: 反応条件最適化	43
第 3 節: 基質適用範囲	50
第 4 節: 反応機構解析	52
第 5 節: 小括	55
第 3 章: 光駆動ラジカルクロスカップリングによる脂肪族ハライドのカルバモイル化.....	56
第 1 節: 背景	56
第 2 節: 反応条件探索 (Co/PC 協働系).....	60
第 3 節: 反応条件探索 (Ni/PC 協働系).....	68
第 4 節: 小括	72
結語	73
参考文献	74
実験の部	86

序論

第1章: ラジカル反応とその利用

Friedrich Wöhler (1800~1882) による尿素の合成 (1828) から、間もなく 200 年が経過する。化学という学問の起こりは、紀元前 50 年にローマの哲学者であるルクレティウスが著した「万物の本性について (原題: de Rerum Natura)」の中で指摘される、紀元前 440 年頃のデモクリトスやレウキッポスらの主張した原子論まで遡れるといわれる。そこから錬金術の発展を経て学問として発展した「化学」は、その歴史に恥じない多くの知識を蓄え、幾度となく分野の派生を経験してきた。しかしながら、先にも述べたように体系的な学問としての「有機化学」の歴史は意外にも浅い。「意外にも」、というのは筆者の感想である。すなわち、有機化学はその歴史の浅さに反して、我々人類の発展と幸福に大きく貢献してきた。化学染料や医薬品の合成をはじめとして、合成樹脂の開発や生化学への寄与など、その功績については枚挙に暇がない。有機合成化学の発展により、200 年前では「自然界の神秘」によってのみ得られていた物質も、人為的かつ多量に合成することができるようになった。天然物合成の金字塔ともいわれる R. B. Woodward によるシアノコバラミンの全合成も今や 50 年前の業績であり¹、Woodward 以降の有機化学者のたゆまぬ努力と尽きぬ好奇心によって、今日の有機合成化学がある。

有機合成化学における「反応」とは、化合物中の望みの結合を切断し、新たな結合を形成させることを指す。三中心二電子結合などの特殊な場合を除き、有機化合物中の結合は二個一対の電子を基本の単位とするため、その切断・形成の手法も二電子で切る/繋ぐか、一電子で切る/繋ぐかに大別される (Figure 1a)。後者、ラジカル反応の優れたところは、反応開発における自由度が大きい点にあると筆者は考えている。条件さえ整えてやれば被占軌道の電子対とも、空の軌道とも反応し、あるいはラジカル同士の結合形成も起こす (Figure 1b)。無論その分反応系の制御には工夫を要するし、望まない結合切断・形成も二電子的な反応より進行しやすい。それでもラジカル反応の発展は有機合成化学に風穴を空け、より優れた合成手法をもたらしてきた。

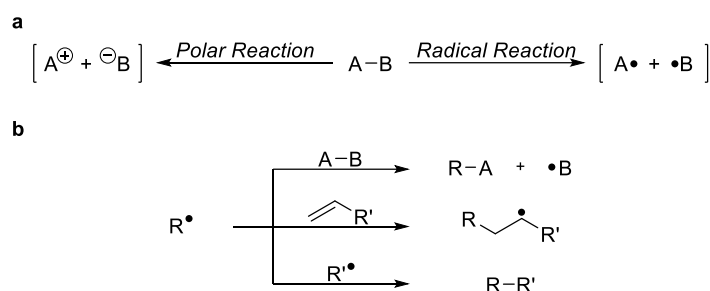


Figure 1. Radical reactions and their nature.

今日までの有機合成化学の発展の大きな貢献として、創薬化学 (メディシナルケミストリー) の進歩が挙げられる。鈴木-宮浦カップリングをはじめとした触媒的クロスカップリング反応の開発はその最たる例であり、本反応を利用したビアリアル骨格の導入は、現代の新薬リード合成において確固たる地位を確立した²。有機合成手法の発展は入手可能な化合物の多様化に繋がっており、より複雑な構造を有した創薬リードへのアクセスを可能とする。無論、これはラジカル反応の発展にも言える。たとえば、近年のメディシナルケミストリーにおいて重視される指標の一つに『平面性からの脱却 (Escape from Flatland)』が挙げられる^{3,4}。これは Figure 2a に示されるように、化合物中の全炭素原子に占める sp^3 炭素原子の割合 (i.e. F_{sp^3}) が高い化合物ほど、標的分子との相互作用における選択性が向上したり、あるいは水溶性が向上するなどの効果をもたらし、結果医薬品候補として成功しやすいという経験則である。2000 年代にこの概念が提唱されて以降、有機合成化学においても Csp^3 中心の構築を目指した新規反応の開発が盛んに行われてきた。そのような中でも特に注目されたのが、ラジカル中間体を用いた反応の開発である。ラジカルは基本的に Csp^2 , Csp^2 シンthonとしては不安定であり、 Csp^3-H 結合からの水素原子引き抜き (i.e. Hydrogen Atom Transfer; HAT or Hydrogen Atom Abstraction; HAA) を起こして Csp^3 ラジカルを与える⁵⁻⁸。一方で、 Csp^3 ラジカルはある程度の安定性 (ここでは室温や可視光照射下などの一般的な反応条件下において、適切なカップリング剤との反応が進行するように制御可能な化学種である、ということを目指す) を有しており、 Csp^3 ユニットの効率的な導入を達成しうる (Figure 2b)。さらに、アルキルラジカルはそのラジカル中心に結合した置換基の極性の如何 (i.e. EWG or EDG) に拘わらない安定化を受け、かつ置換基の数が多いほど、すなわち級数が一級から三級になるほどより安定な化学種としてふるまう。そのため、 Csp^2 ユニットの導入を得意とするイオン型反応 (e.g. Grignard 反応、クロスカップリング) と相補的な反応性を示し、特に立体的に嵩高い四置換炭素中心の構築をも可能とする。以上のような特性から、 Csp^3 中心を構築可能な強力なツールとしてのラジカル反応の開発が精力的に行われてきたが、その中でも最たるものが次章に示す光酸化還元触媒 (Photoredox Catalyst; PC) を利用した反応である。

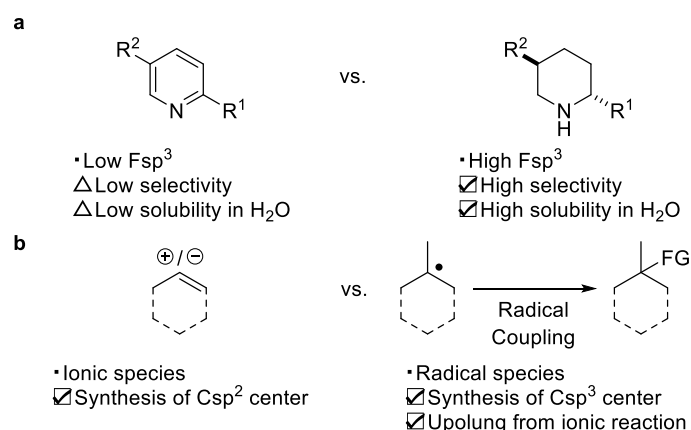


Figure 2. F_{sp^3} in medicinal chemistry and radical reaction.

第2章: 光酸化還元触媒反応 (Photoredox Catalysis)

光酸化還元触媒反応/可視光酸化還元触媒反応 (Photoredox Catalysis or Visible-light Photoredox Catalysis) はその名の通り、可視光領域に吸収帯を持つ光触媒を利用した一電子型の酸化還元反応を指す⁹⁻¹³。本反応においては、Figure 3 に示したように、光触媒が可視光により励起されたのち、項間交差 (Intersystem Crossing; ISC) を経ることで三重項励起状態の PC^* を与える。本化学種は HOMO から LUMO への一電子遷移が起こっているため、PC における HOMO はより不安定な lower SOMO として、LUMO はより安定な higher SOMO として対応する軌道を与える。このエネルギー準位の変化は、PC の酸化還元電位に大きな影響を与える。すなわち、lower SOMO は外部還元剤から一電子を受け取りやすい酸化剤として、higher SOMO は外部酸化剤に一電子を与えやすい還元剤としての活性を PC^* にもたらす。これらの一電子酸化還元を経た PC^* はより強力な酸化還元活性を有したラジカルアニオン ($PC^{\bullet-}$) 及びラジカルカチオン ($PC^{\bullet+}$) となる。光触媒の構造を変えることで様々な酸化触媒・還元触媒として利用可能であり、かつエネルギー源として基質そのものを無秩序に励起しかねない紫外光や白色光でなく、青や緑、あるいは赤などのピンポイントに触媒のみを励起できる低いエネルギーを有した可視光を利用可能なことから、本触媒を利用した新規ラジカル反応の開発が盛んに行われてきた。

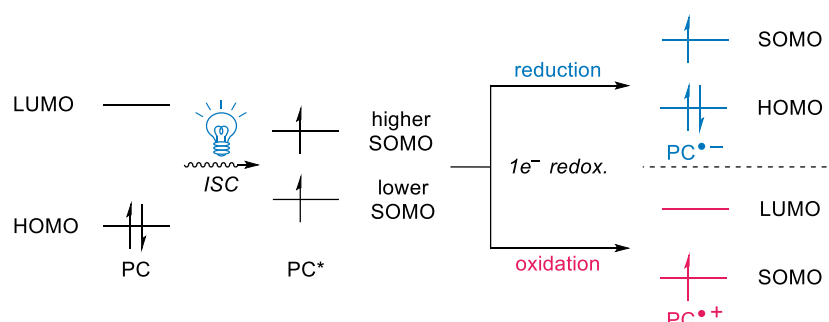
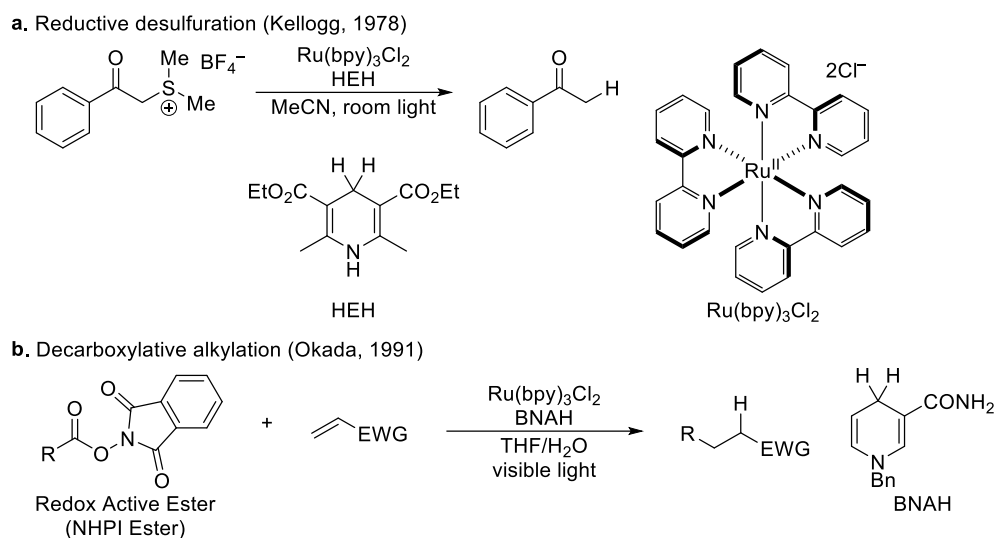


Figure 3. Simplified molecular orbital depiction of photoredox catalyst.

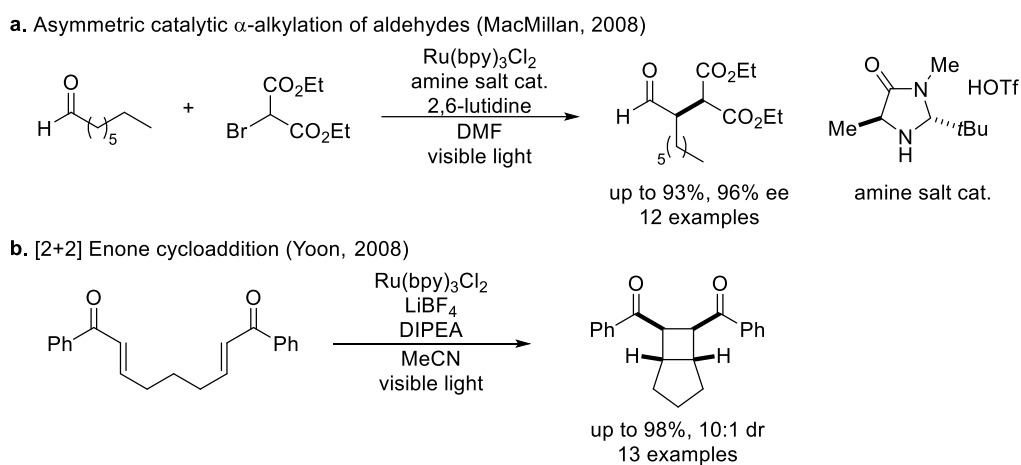
現在の可視光酸化還元触媒反応の源流となったのは、1978 年の Kellogg らによる脱スルフィド反応である (Scheme 1a)¹⁴。本反応は $Ru(bpy)_3$ 錯体が可視光照射下で PC としての役割を果たしており、Hantzsch エステル (Hantzsch Ester Hydride; HEH) を外部還元剤としてスルホニウム塩を還元する。また、1991 年に報告された *N*-ヒドロキシフタルイミド (NHPI) エステル (i.e. Redox-Active Ester; RAE) を用いた還元的・脱炭酸型アルキルラジカル生成を起点とする Giese 型アルキル化も、その利便性から現代の光酸化還元触媒反応に大きな影響を与えた反応である (Scheme 1b)^{15,16}。このように、80 年代初頭から 90 年代にかけて現在の可視光酸化還元触媒反応の先駆けとなる反応は数例報告されたものの、その後しばらくは顧みられることもなく、次に本反応系が脚光を浴びることになったのは 2000 年代後半のことであった。

Scheme 1. Early examples of photoredox reaction



2008 年、2つの研究グループによって、各々独立して光酸化還元触媒を利用した反応が報告された (Scheme 2)。MacMillan らはアルデヒド及び α -ブロモマロン酸ジエステルに対し、光触媒及び有機不斉触媒となるアミンの塩存在下で光照射を行うことにより、アルデヒド α 位のアルキル化がエナンチオ選択的に進行することを報告した (Scheme 2a)¹⁷。また、Yoon らは $\text{Ru}(\text{bpy})_3$ 光触媒及び還元剤 ($i\text{Pr}_2\text{NEt}$; DIPEA) 存在下でエノンの分子内 [2+2] 環化反応が進行することを見出した (Scheme 2b)¹⁸。そしてこの二つの報告を皮切りに、光酸化還元触媒を利用した新規ラジカル反応の開発がより多くの研究者によって行われていくこととなった。特に、このころには安価かつ照射スペクトルが狭いなどの手ごろさを備えた青色 LED 光源が普及していたのも、光酸化還元触媒を用いた反応が普及した一因といえる。

Scheme 2. Arise of modern photoredox catalysis

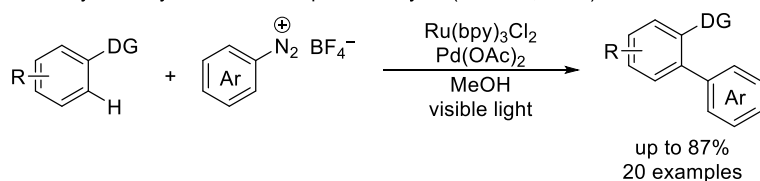


光酸化還元触媒反応の大きな強みとして、遷移金属触媒反応との協働系への適用が挙げられ

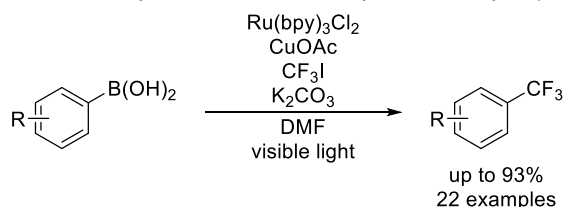
る¹⁹⁻²¹。初めて遷移金属触媒を用いた反応に光酸化還元触媒との協働系を適用したのは、2007年に大澤らが報告した銅触媒フリーの菌頭カップリングである²²。本系ではPd触媒を利用した菌頭カップリング反応に、Ru(bpy)₃触媒存在下で光照射を行うことで、反応性の乏しいArCl誘導体のカップリングが促進されることが報告されている一方で、その詳細なメカニズム解析はなされぬままであった。以降しばらく新しい遷移金属触媒と光酸化還元触媒との協働型反応、すなわちMetallaphotoredox反応は報告されてこなかったが、2011年のSanfordらの報告を皮切りに再び本系が注目されることとなる(Scheme 3a)²³。本系ではPd^{II}触媒を利用したC-H官能基化に、アリールジアゾニウム塩への光触媒によるレドックスによって生成したアリールラジカルをカップリング剤として用いることで、基質のオルト位選択的なアリール化を達成した。翌年には同グループによって一価の銅触媒/光触媒協働型のアリールボロン酸のトリフルオロメチル化反応も報告されている(Scheme 3b)²⁴。そして2014年、MacMillanらによってNi触媒/Ir光触媒協働系を利用した脂肪族カルボン酸とアリールハライドとの脱炭酸型カップリングが報告された(Scheme 3c)²⁵。本反応の報告以降、Niをはじめとする3d金属とPCとの協働系を利用した反応

Scheme 3. Early examples of metallaphotoredox catalysis using various transition metals

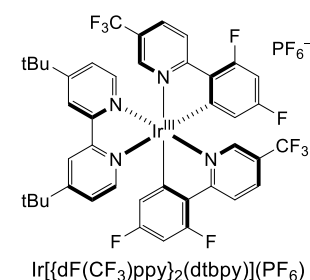
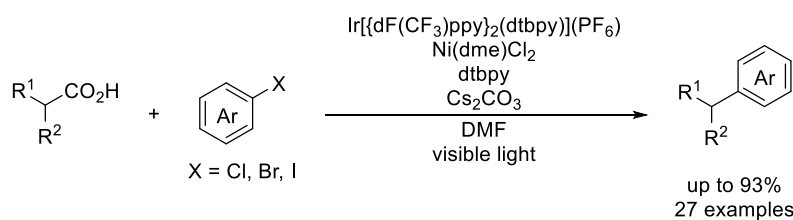
a. C-H arylation by Pd/PC metallaphotocatalysis (Sanford, 2011)



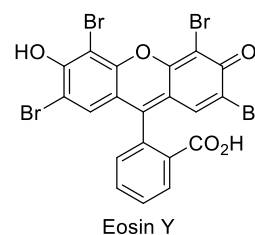
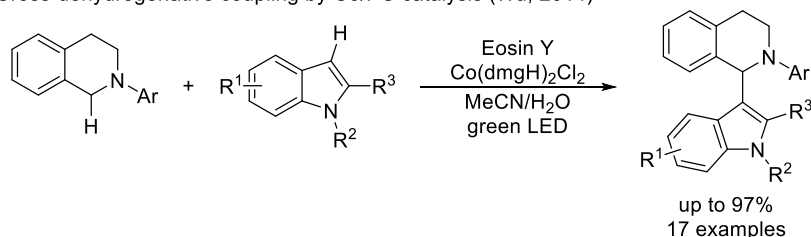
b. Trifluoromethylation of boronic acid by Cu/PC catalysis (Sanford, 2012)



c. Decarboxylative arylation by Ni/PC catalysis (MacMillan, 2014)



d. Cross-dehydrogenative coupling by Co/PC catalysis (Wu, 2014)



の開発が盛んに行われることとなる。これは、3d 金属が Pd などの 4d 金属と比較して配位子場分裂が小さくなり high-spin 錯体を形成しやすく、ラジカルとの結合形成に都合の良い不対電子を d 軌道に有しやすいのが主な要因である。また、Pd 触媒を用いた Csp^3 フラグメントのカップリングにおいては β -ヒドリド脱離の競合が問題になるのに対し、Ni は Pd より電気陰性度が小さいため β -ヒドリド脱離を起こしにくく、アルキルラジカルとの inner-sphere 型カップリングに利用しやすかったのも一因といえる。また、3d 金属触媒/光触媒協働系の反応は outer-sphere 型カップリングにも利用されており、2014 年に Wu らは初めて Co/PC 協働型反応を報告した (Scheme 3d)²⁶。本系では二価コバロキシム錯体 $Co(dmgH)_2$ が outer-sphere 型の水素原子引き抜き (HAA) を起こすことを利用し、テトラヒドロイソキノリン誘導体とインドール誘導体との脱水素型カップリングを達成している。

以上のように、光酸化還元触媒はそれ単体で利便性に優れたラジカル前駆体の活性化剤となるのみならず、遷移金属触媒との協働系を利用することでより多様なラジカル源・カップリング系へのアクセスを可能としてきた。

第3章: 金属ヒドリド水素原子移動 (Metal-hydride Hydrogen Atom Transfer; MHAT)

ラジカル反応におけるエポックメイキングな反応系として、光酸化還元触媒反応のほかに金属ヒドリド水素原子移動 (Metal-hydride Hydrogen Atom Transfer; MHAT) が挙げられる²⁷⁻³³。本反応は主に三価の 3d 金属ヒドリド $[M^{III}-H]$ ($M = Mn, Fe, Co$) を活性種とし、アルケンに対して水素原子移動 (Hydrogen Atom Transfer; HAT) を起こすことで二、三級アルキルラジカルを与える (Figure 4)。本反応における金属-水素結合は後周期の金属ヒドリドにおけるそれと異なり、比較的分解しておらず、かつ中間体としての単離が困難な程度に Bond-Dissociation Enthalpy (BDE) が弱い。これは、3d 金属では配位子場分裂が小さいため半占軌道を許容する high-spin 錯体となりやすいことが要因である。従って、アルケンには inner-sphere での挿入の代わりに、HAT によるラジカル生成を起こす。MHAT を経て生成したアルキルラジカルは、適切なカップリング剤の存在下で C-H, C-C, C-O, C-N ほかに多様な結合形成を可能としており、また逆反応を起こすことでアルケンの異性化反応などにも適用可能である。酸性条件下でのヒドロ官能基化と比較して高い官能基許容性を有しており、また不活性な多置換アルケンへの高い化学・位置 (Markovnikov) 選択性を有することから、天然物をはじめとする複雑な分子の合成に重宝される³⁴。

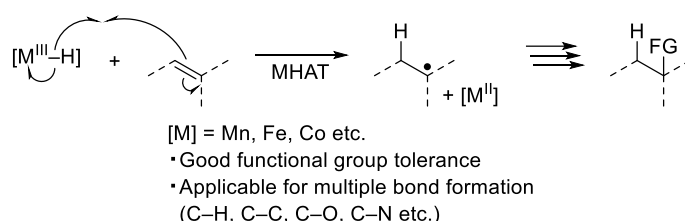
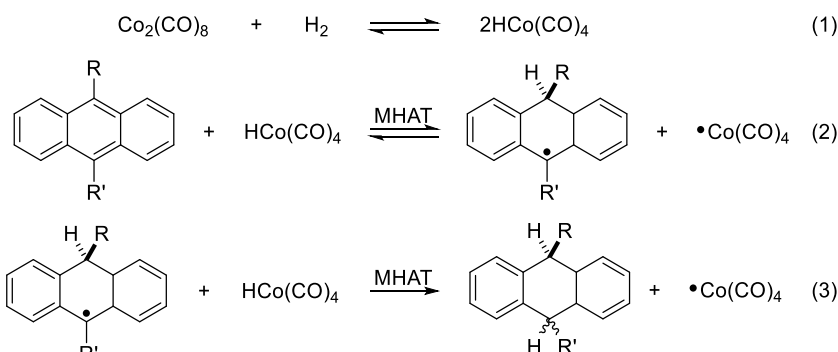


Figure 4. Mechanism of Metal-hydride Hydrogen Atom Transfer (MHAT).

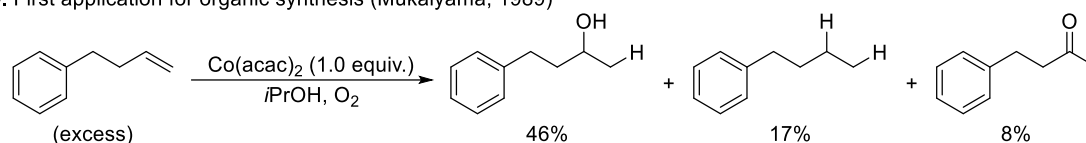
MHAT を実験的に観測し、その機構が初めて提唱されたのは 1975 年の Halpern らによる報告である (Scheme 4a)³⁵。Halpern らはコバルトオクタカルボニル錯体に水素ガスを作用させることでできるコバルトヒドリド錯体 (式 1) が、アントラセンに対してラジカル型の水素化反応を起こすことを報告した (式 2, 3)。そして MHAT を有機合成における反応として活用したのが向山らによるアルケンの水和反応である (Scheme 4b)³⁶。本系では酸素雰囲気下にて化学量論量の $Co(acac)_2$ 錯体を用いることで、アルケンの Markovnikov 選択的な水和が進行することを見出した。後に同グループは犠牲還元剤として過剰量の有機シランを添加することで、コバルト錯体を触媒量まで低減させることに成功した (Scheme 4c)³⁷。この向山水和反応の開発を皮切りに、触媒的 MHAT 反応は Carreira³⁸⁻⁵¹, Boger⁵²⁻⁵⁴, 重久⁵⁵⁻⁶⁸, Baran⁶⁹⁻⁷⁵, Shenvi⁷⁶⁻⁸⁵, Herzon⁸⁶⁻⁹¹ など多くの研究者によって精力的に開発が行われていった。

Scheme 4. Early examples of MHAT catalysis

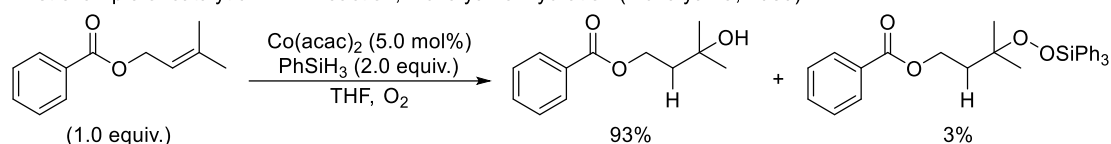
a. Discovery of MHAT (Halpern, 1975)



b. First application for organic synthesis (Mukaiyama, 1989)

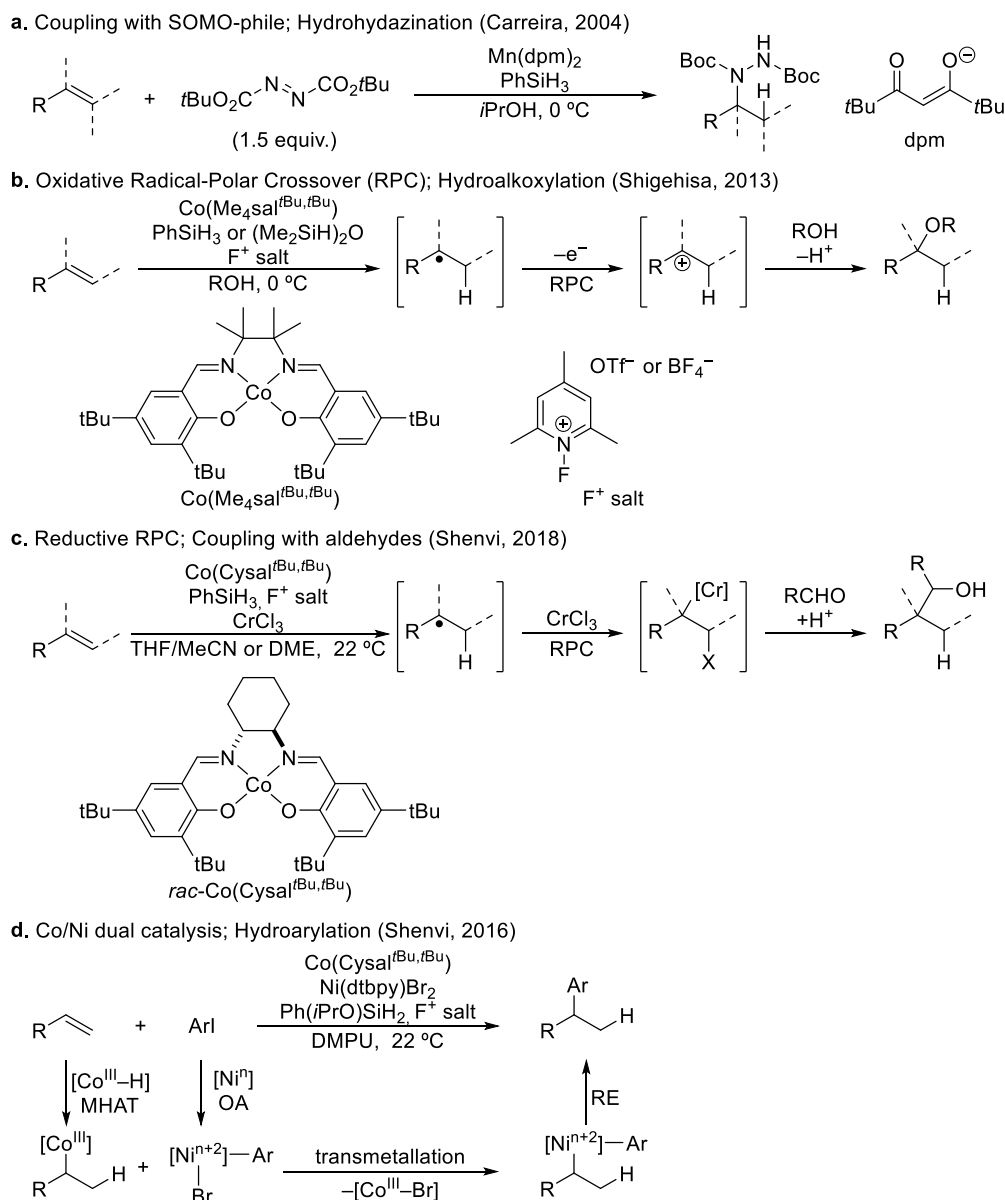


c. First example of catalytic MHAT reaction; Mukaiyama Hydration (Mukaiyama, 1989)



初期の MHAT ヒドロ官能基化においては、官能基の導入にカップリング剤として SOMO-ophile を用いる形式が一般的であった。たとえば向山水和反応は三重項酸素ビラジカルにアルキルラジカルをトラップさせる形で進行しており、また Carreira の開発したヒドロヒドラジン化反応もラジカル受容性の高いアゾジカルボン酸を用いて官能基化を行っている (Scheme 5a)³⁸。このような中で、重久らによって新しい機構である Radical-Polar Crossover (RPC) 機構を介したヒドロアルコキシ化が報告された (Scheme 5b)⁵⁵。本機構は MHAT により生成したアルキルラジカルが、系中に存在する酸化剤による一電子酸化を経てカルボカチオンを与えるというものであり、ここに求核剤が付加する。後に Shenvi らは不活性アルケンを基質として、MHAT 後に量論還元剤として CrCl_3 を利用することでカルボアニオン等価体とする還元的な RPC 機構を開発し、アルデヒドとのカップリングに適用した (Scheme 5c)⁹²。さらに、Shenvi らはコバルト触媒による MHAT により生じたアルキルラジカルを、ニッケル触媒との協働系を利用することで inner-sphere 型のカップリングに適用し、マルコフニコフ選択的な分子間ヒドロアリアル化に適用できることを見出した (Scheme 5d)⁷⁸。以上のように、MHAT の有する温和な反応性・アルケンに対する適用範囲の広さを活かし、生じたラジカルに対して様々な手法でカップリングさせることで多様なカップリング体を得られるような反応の開発が進められてきた。

Scheme 5. Coupling methods for MHAT



一方で、MHAT の過程そのものにアプローチしたのが当研究室を中心に開発された還元的 MHAT ヒドロ官能基化である (Figure 5)⁹³⁻⁹⁵。従来の系では Figure 5 の左側に示すように、 M^{II} 触媒の一電子酸化及び有機シランによるヒドリド交換を経る酸化的サイクルによって活性種の金属ヒドリドを得ている。しかしながら本系は高価なヒドロシランの使用や、還元的な素過程である MHAT に余剰の犠牲還元剤を要する点、そしてこれらに由来する廃棄物が生じるといった課題が存在した。本課題に対し、当研究室ではコバルト触媒及び光酸化還元触媒の協働系を利用した還元的 MHAT 系を開発し、これを用いた反応の開発を行っている^{93,96-99}。本系では光触媒ラジカルアニオンによる Co^{II} の一電子還元及び続くプロトン化を経ることで活性な $[Co^{III}-H]$ 種を得ている。本系の利用により、有機シランを用いず、かつ redox-neutral な MHAT ヒドロ官能基化が可能になった。また、励起光触媒の還元剤として適切な試薬もしくは中間体を用いるこ

とで、本過程をラジカル前駆体などの活性化に活かす余地がある。

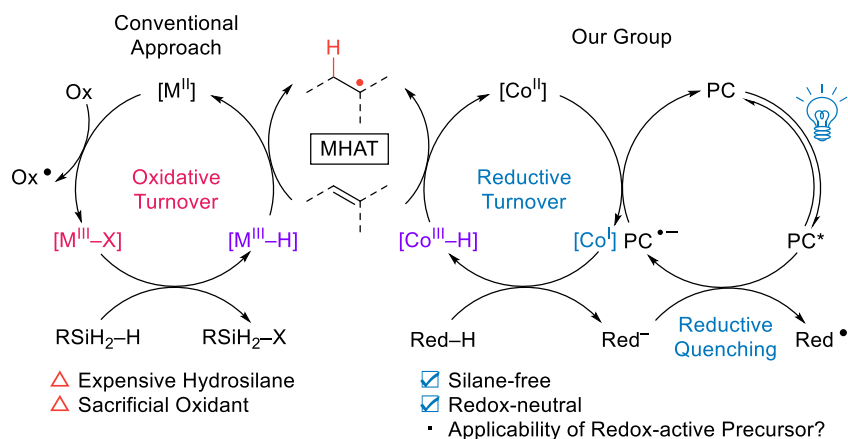
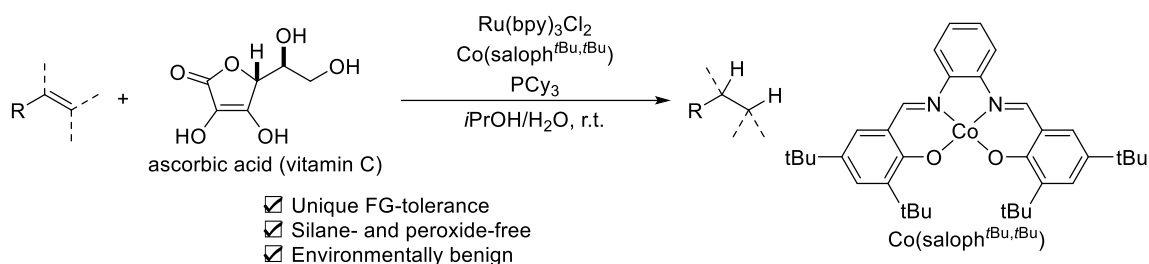


Figure 5. Mechanism of photocatalytic reductive MHAT.

本系を利用した最初の例として開発されたのが、亀井修士の報告した Co/PC 協働型 MHAT 水素化反応である (Scheme 6)⁹³。本反応は MHAT 水素化反応^{76,79,86,100-102} に対してコバルト触媒と光酸化還元触媒との協働系^{21,103,104}を適用し、還元剤としてバイオマスであるアスコルビン酸¹⁰⁵⁻¹⁰⁸を用いることで、MHAT 本来の高い化学選択性・官能基許容性を維持したまま環境負荷の小さい持続可能性に優れた反応へと発展させた。本反応の達成以来、還元的 MHAT 系を利用した新規ヒドロ官能基化の開発が当研究室をはじめ、大宮¹⁰⁹⁻¹¹², Teskey¹¹³⁻¹¹⁸らを中心に精力的に行われている。

Scheme 6. Reductive MHAT Hydrogenation by Co/PC dual Catalysis (Kamei, 2021)



第4章: 本研究

以上を踏まえ、筆者は本学博士課程において、ラジカル化学、ひいては有機合成化学の更なる発展とそれによる創薬化学への貢献を目指すべく、光酸化還元触媒によるラジカル中間体の生成を利用し、 Csp^3 中心の構築を指向した新規 C-C 結合形成反応の開発に取り組んだ。本博士論文本文論においてはその経緯・結果について、

第1章 コバルト触媒/光触媒の協働による MHAT 分子内ヒドロアリール化反応

第2章 コバルト触媒/光触媒の協働による MHAT クロス-ラジカルカップリング

第3章 光駆動ラジカルクロスカップリングによる脂肪族ハライドのカルバモイル化

という順序で以下に詳述する。

本論

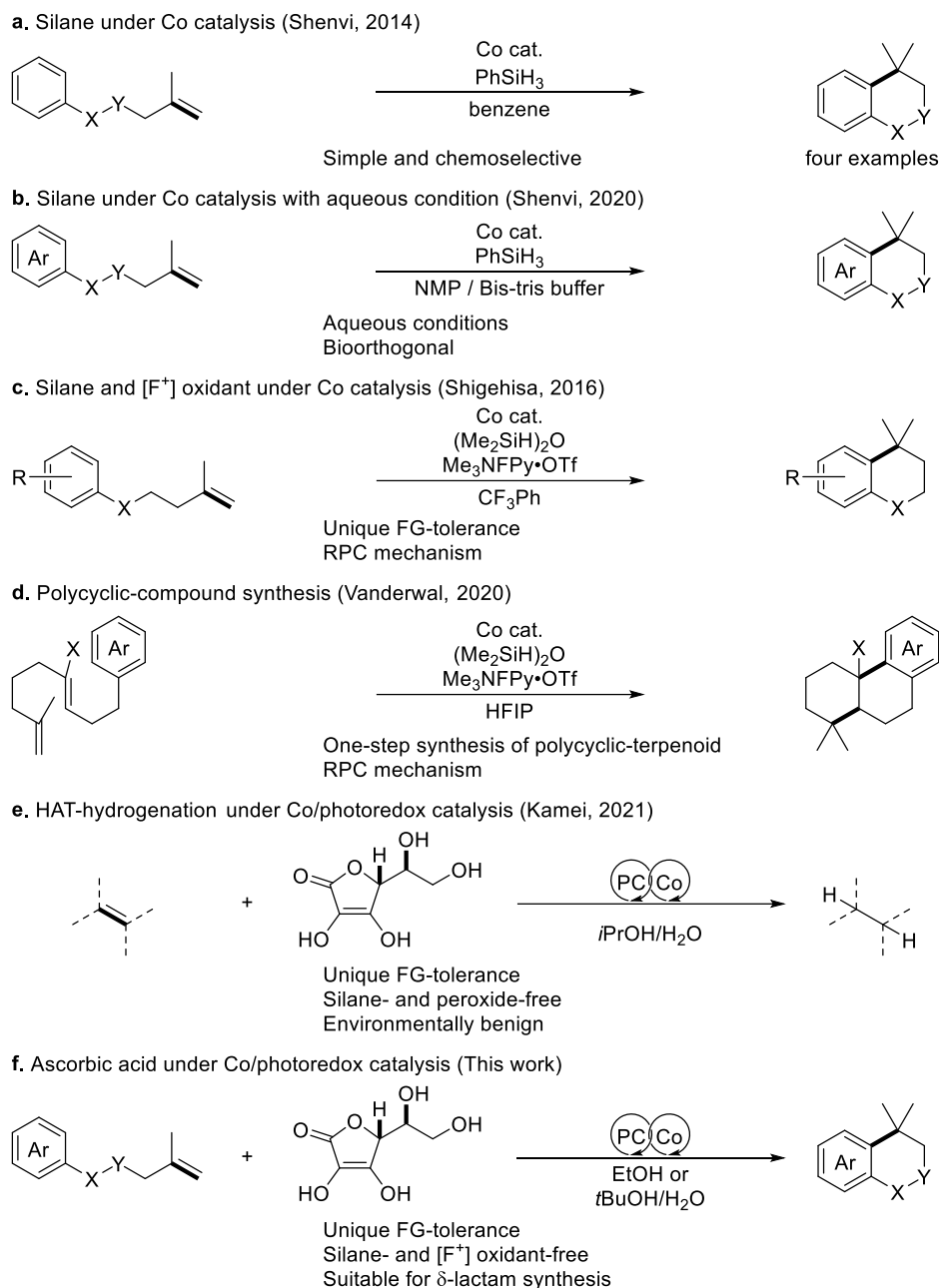
第1章: コバルト触媒/光触媒の協働による MHAT 分子内ヒドロアリール化反応

第1節: 背景

序論にて述べたように、MHAT ヒドロ官能基化は不活性なアルケンに対して温和かつ官能基許容性に優れた条件での Markovnikov 型ヒドロ官能基化を可能とする反応である。これらの反応の中でも、Shenvi, 重久らによって各々独自に報告されたアルケンの MHAT 分子内ヒドロアリール化反応は、種々の芳香環縮環型環状骨格の合成を可能とする汎用性に優れた反応である。Shenvi は 3 価コバルトサレン錯体を触媒として、触媒量のフェニルシランを用いるアルケンの異性化反応を開発したが、本論文では分子内環化異性化反応の例として 4 例のヒドロアリール化反応が報告されている (Scheme 7a)⁷⁷。Shenvi はのちに本反応の発展として、同じ触媒と量論量の有機シランを用いる反応が生体内を模した高希釈度の緩衝液内でも効率的に進行することを報告している (Scheme 7b)⁸³。同論文では DNA 分子との共存条件及び DNA とリンカーによって連結された基質に対しても反応が良好な収率で進行することを確認しており、本手法の優れた生体直交性を示している。重久は 2 価コバルトサレン錯体を触媒として、各々化学量論量の有機シラン ((Me₂SiH)₂O) 及び [F⁺] 等価体となる *N*-フルオロピリジニウム塩を用いることで、芳香族エーテル、アミン、スルフィドおよび炭化水素のヒドロアリール化反応が進行することを見出した (Scheme 7c)¹¹⁹。本反応は MHAT により生じたアルキルラジカルが化学量論量存在する酸化剤によって一電子酸化されて生成する、アルキルカチオン中間体を介して目的物を与える Radical-Polar Crossover (RPC) 機構によって進行することが特徴である¹²⁰。また Vanderwal は重久と同様の RPC 型ヒドロアリール化が多環式炭素骨格の一段階での構築に適用可能であることを報告している (Scheme 7d)^{121,122}。これらの手法は含ハロゲン化合物や多置換アルケンのヒドロアリール化に有効であり、この特徴を生かして天然物の合成にも多用される¹²²⁻¹²⁶。その一方で本反応は高価な有機シランを用い、かつシランや酸化剤に由来する環境負荷の大きい廃棄物を出す点が持続可能性の観点から課題であった。

先述のように、当研究室では亀井修士の開発した MHAT 水素化をはじめ、シランや犠牲酸化剤を必要としない還元的 MHAT 系の研究を行っている (Scheme 7e)。筆者はこれを踏まえ、先の MHAT 分子内ヒドロアリール化反応に対しても同様の光触媒/コバルト触媒の協働系を適用することで、より環境調和性に優れた反応とすることが可能と考えた (Scheme 7f)。

Scheme 7. Catalytic MHAT hydroarylation of alkenes



本反応の作業仮説を Figure 6a に示す。可視光によって励起された光触媒はアスコルビン酸アニオンによる還元的消光を受け、光触媒のラジカルアニオンとアスコルビン酸ラジカルを生じる。ラジカルアニオンは Co^{II} 触媒を一電子還元する。生じた Co^{I} 錯体はアスコルビン酸によるプロトン化を経て、本反応の活性中間体である Co^{III} ヒドリド種を与える。 Co^{III} ヒドリドからアルケンへの MHAT が進行して Co^{II} 錯体及びアルキルラジカル (**A**) を生成したのちに、アルキルラジカル (**A**) は分子内の芳香環への付加を起こしてシクロヘキサジエニルラジカル中間体 (**B**) を与える。最後に、 Co^{II} 錯体によるシクロヘキサジエニルラジカル中間体 (**B**) からの水素原子引き抜き (Hydrogen Atom Abstraction, HAA) が起き、目的物を与えると同時に Co^{III} ヒドリ

ドが再生する。なお、本反応における MHAT 後のラジカル中間体 **(A)** の環化段階の反応機構については、Figure 6a にて示したラジカル中間体の直接的な芳香環への付加による経路のほかに、Figure 6b に示す Radical-Polar Crossover (RPC) 型機構の寄与も想定される。すなわち、ラジカル中間体 **(A)** が励起光触媒 PC^* による一電子酸化を受け、カチオン性中間体 **(C)** を与えたのち、Friedel-Crafts 様の芳香族求電子置換反応を起こして中間体 **(D)** となり、脱プロトン化を経て目的物を与える機構である¹⁰⁹。一連の反応で副生成物として生じるアスコルビン酸ラジカルは不均化し、アスコルビン酸とデヒドロアスコルビン酸が生成する (Figure 6c)¹²⁷。

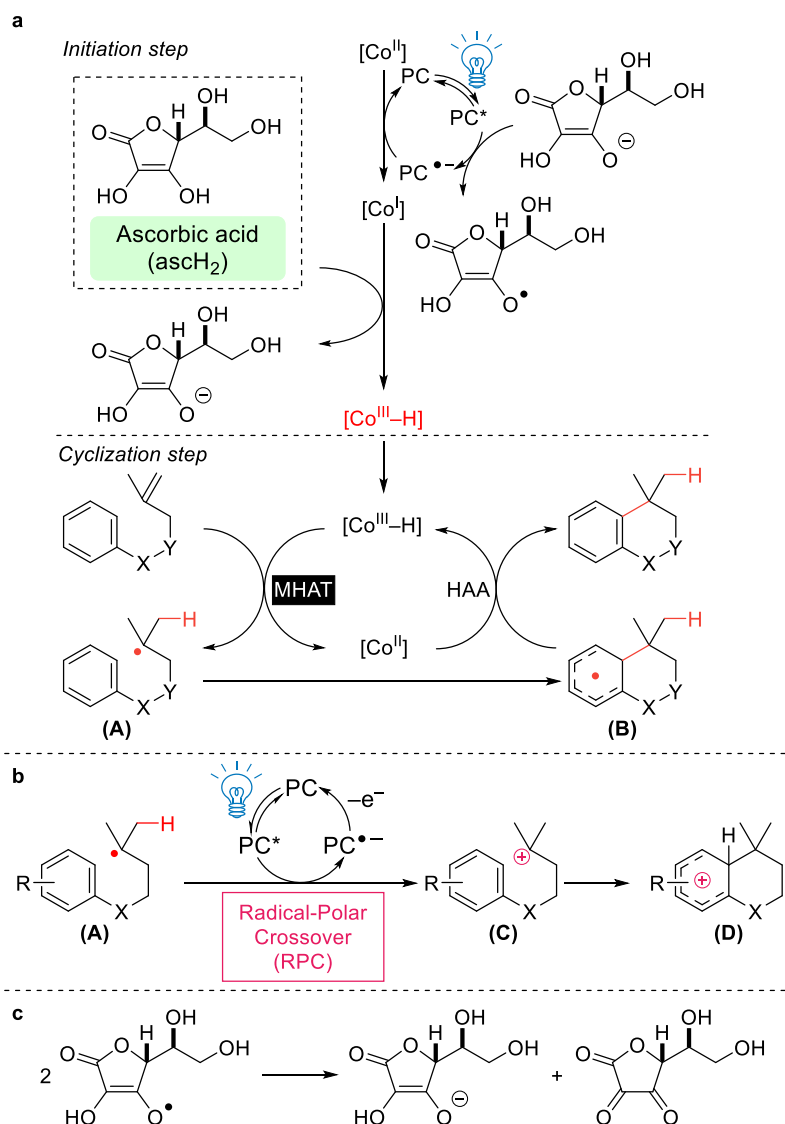


Figure 6. Reaction design of the MHAT hydroarylation using ascorbic acid under PC/Co catalysis.

a. Hypothetical catalytic cycle of MHAT hydroarylation. **b.** Another mechanism of the cyclization step. **c.** Disproportionation of ascorbic acid radicals.

第2節：反応条件最適化

芳香族エーテル **1a** に対して、先行研究を参考に反応条件の探索を行った (Table 1, Entry 1)。MHAT 水素化と同じ $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 及び Co^{II} 触媒 **4a** を用いる条件では、目的のヒドロアリール化体 **2a** が 46%収率で得られた (Entry 1)。なおこの際、副反応としてアルケンの水素化が 43% 進行した。続いて反応に用いるアスコルビン酸の溶解性が比較的高いと予想される極性溶媒 4 種を水との共溶媒とし、反応への影響を調べた (Entries 2–6)。アセトン、THF を用いた際は *i*PrOH とほぼ同様の反応性を示した一方で (Entries 2, 3)、*t*BuOH を用いた際は反応性が向上した (Entry 4)。なおこの際、水素化反応で加えられていた PCy_3 を添加しない条件で反応を試みたところ、目的物の収率に大きな影響を与えなかった (Entry 5)。また PCy_3 の有無により、Entry 4 と比較して水素化体 **3a** の収率は 42% から 30% に減少していた。これは、水素化反応においては添加した嵩高いホスフィンが Co 錯体のアキシアル位に可逆的に配位することで、比較的安定なアルキルコバルトの生成を防ぎ、反応速度を向上させているためだと考えられる^{86,128}。しかしながら本反応においては、フリーのアルキルラジカル経由の反応経路のほかに、先述の RPC 型の反応経路 (Figure 6b) も共存すると考えられ、アルキルコバルトの生成が反応性そのものの低下に繋がらなかったと予想される。以上より、以降の検討ではルイス塩基の添加を行わずに検討を行った。DMF との混合溶媒を用いた際も、*t*BuOH と同程度の反応性を示した (Entry 6)。ここで、本反応は MHAT 後に生成するアルキルラジカル分子内反応と解釈できるため、反応系の濃度を下げることにより望まない分子間反応を抑制できるのではないかと考え、濃度を 3 倍に希釈した条件で検討を行った (Entries 7–13)。*t*BuOH 及び DMF を用いる条件では、いずれも選択性が大きく向上した (Entries 7, 8)。DMA, EtOH を用いた際は DMF と同程度の選択性を示した一方 (Entries 9, 12)、DMSO では目的物がほとんど得られず (Entry 10)、*n*BuOH と水の混合溶媒及び EtOH のみを用いる条件では反応性が低下した (Entries 11, 13)。ここまでの検討で最も良好な反応性を示した *t*BuOH/ H_2O の混合溶媒の混合比のスクリーニングを行ったものの、*t*BuOH/ H_2O = 3/1 よりも高い反応性を示す条件は得られなかった (Entries 14–18)。

Table 1. Effects of solvents and concentration

$\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2.0 mol%)
 $\text{Co cat } \mathbf{4a}$ (10 mol%)
 PCy_3 (0 or 20 mol%)
 asCH_2 (3.0 equiv.)
 solvent (X M)
 Blue LED
 25 °C, 18 h

$\text{SM } \mathbf{1a} \rightarrow \text{TM } \mathbf{2a} + \text{SM} + 2\text{H } \mathbf{3a}$

$\text{Co}^{\text{II}} \text{ cat. } \mathbf{4a}$

$\text{Ru(bpy)}_3\text{Cl}_2$

Entry	Solvent	Concentration (M)	PCy ₃ (mol%)	Yield of 2a (%) ^a	Yield of 3a (%) ^a
1	<i>i</i> PrOH/H ₂ O = 3/1	0.2	20	46	43
2	acetone/H ₂ O = 3/1	0.2	20	42	42
3	THF/H ₂ O = 3/1	0.2	20	38	20
4	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 3/1	0.2	20	53	42
5	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 3/1	0.5	0	54	30
6	DMF/H ₂ O = 3/1	0.2	0	53	21
7	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 3/1	0.07	0	72	17
8	DMF/H ₂ O = 3/1	0.07	0	62	10
9	DMA/H ₂ O = 3/1	0.07	0	65	8
10	DMSO/H ₂ O = 3/1	0.07	0	0	0
11	<i>n</i> BuOH/H ₂ O = 3/1	0.07	0	51	9
12	EtOH/H ₂ O = 3/1	0.07	0	63	17
13	EtOH	0.07	0	38	7
14	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 9/1	0.07	0	15	3
15	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 6/1	0.07	0	47	10
16	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 4/1	0.07	0	67	11
17	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 2/1	0.07	0	72	10
18	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 1/1	0.07	0	72	8

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture (mesitylene as an internal standard).

次に、副反応の抑制を目的としてアスコルビン酸の当量の検討を行った (Table 2)。アスコルビン酸を 2.0 当量用いた際に最も高い収率で反応が進行した (Entry 2)。その一方で、化学量論量以下 (50 mol%) のアスコルビン酸を用いた際も反応は良好な収率で進行したものの、原料が一部程度残存した (Entry 4)。この条件での反応時間の延長を試みたが原料は残存し、目的物の収

率もほぼ変化しなかった (Entry 5)。最も収率の高かった Entry 2 の条件を元に昇温条件 (50 °C) での反応を試みたが、選択性は若干低下した (Entry 6)。

Table 2. Effects of amount of ascorbic acid and temperature

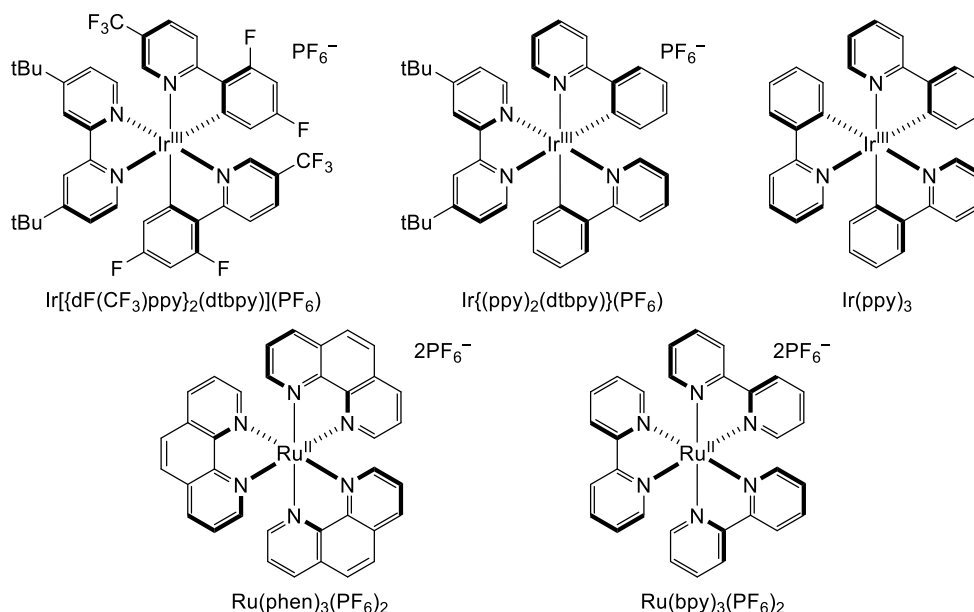
Entry	ascH ₂ (equiv.)	temperature (°C)	Yield of 2a (%) ^a	Yield of 3a (%) ^a
1	3.0	25	72	17
2	2.0	25	78	13
3	1.0	25	76	8
4	0.5	25	75	6
5 ^b	0.5	25	77	6
6	2.0	50	72	8

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture (mesitylene as an internal standard). ^b40 h.

反応に用いる光触媒の影響を調べた (Table 3)。Ir 光触媒を用いた際は Ir{(ppy)₂(dtbpy)}(PF₆) のみ Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O に近い収率で目的物が得られたものの、他の触媒についてはいずれも反応性が乏しかった (Entries 2–4)。Ru(phen)₃(PF₆)₂ を用いた際も目的物は低収率でしか得られなかった一方 (Entry 5)、Ru(bpy)₃(PF₆)₂ を用いた際は Entry 1 と同程度の反応性を示した (Entry 6)。以上を踏まえ、芳香族エーテルのような電子豊富なリンカーを有する基質に対する本反応の最適条件を Entry 6 の条件とし、基質適用範囲の探索に用いた。

Table 3. Effects of photocatalysts

Entry	PC	Yield of 2a (%) ^a	Yield of 3a (%) ^a
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ·6H ₂ O	78	13
2	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	16	2
3	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	70	12
4	Ir(ppy) ₃	8	1
5	Ru(phen) ₃ (PF ₆) ₂	17	2
6	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	78 (72) ^b	12



^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture (mesitylene as an internal standard).

^bIsolated yield.

電子不足なリンカーを有するベンズアミド型の基質 **5a** を *t*BuOH/H₂O = 3/1 の水系溶媒での反応に付したところ、7 割の収率でラクタム **6a** を得た (Table 4, Entry 1)。エーテル型基質 **1a** では反応性が乏しかったエタノールのみを溶媒とする条件に **5a** を付したところ、高い収率でラクタム **6a** が得られたため (Entry 2)、電子不足リンカーを有する基質に対しては Entry 2 の条件を最適条件として用いることとした。

Table 4. Conditions for electron-deficient substrates

$\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (2.0 mol%) Co cat 4a (10 mol%) asCH ₂ (3.0 equiv.) solvent (0.07 M) Blue LED 25 °C, 18 h				
 SM 5a	 TM 6a	 SM + 2H 7a	 Isomer 8a	
Entry	Solvent	Yield of 6a (%) ^a	Yield of 7a (%) ^a	Yield of 8a (%) ^a
1	<i>t</i> BuOH/H ₂ O = 3/1	72	17	0
2	EtOH	86 (89) ^b	5	6

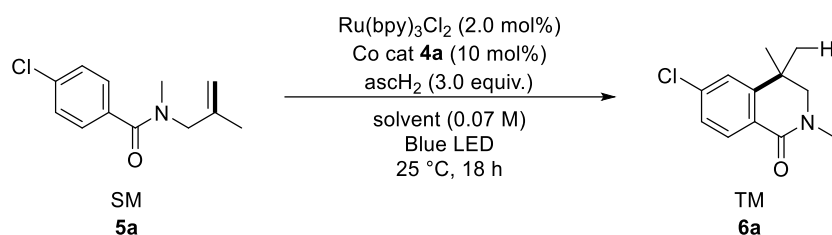
^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture (mesitylene as an internal standard).

^bIsolated yield.

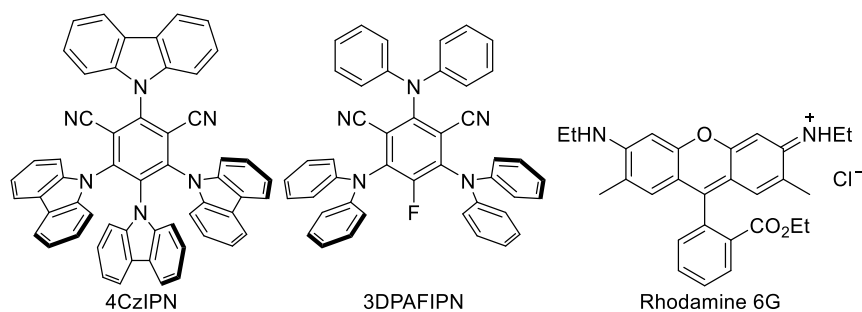
種々のコントロール実験を行った (Table 5)。遮光条件では反応に付す際の蛍光灯の影響か、痕跡量の目的物が生成していた (Entry 2)。光触媒、コバルト触媒及びアスコルビン酸の非存在下では反応は進行せず、原料を回収した (Entries 3–5)。コバルト触媒 **4a** の使用量を 3.0 mol% まで低減させた際も、良好な収率で目的物を得ることができた (Entry 6)。アスコルビン酸を化

学量論量以下 (50 mol%) としても 8 割程度の収率で目的物が生成したことは、本反応の想定反応機構を支持する結果といえる (Entry 7)。有機光触媒を用いた際も、4CzIPN 及び 3DPAFIPN では良好な収率で目的物が得られた (Entries 8, 9)。一方で Rhodamine 6G では痕跡量の目的物が得られるのみであった (Entry 9)。この差異は、コバルト触媒を還元する光触媒の電位差に起因していると考えられる。

Table 5. Control experiments



Entry	Deviation from above conditions	Yield of 6a (%) ^a
1	none	89 ^b
2	w/o LED irradiation	trace
3	w/o PC	0
4	w/o Co cat. 4a	0
5	w/o ascorbic acid	0
6	3.0 mol% Co cat. 4a	71
7	50 mol% ascorbic acid	83
8	4CzIPN as PC	82
9	3DPAFIPN as PC	84
10	Rhodamine 6G as PC	2



^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture (mesitylene as an internal standard).

^bIsolated yield.

第3節：基質適用範囲

Table 3, Entry 6 及び Table 4, Entry 2 の条件を各々電子豊富リンカーを有する基質 **1a–1f** 及び電子不足リンカーを有する基質 **5a–5q** の最適条件として、基質適用範囲の探索を行った (Table 6)。はじめに電子豊富なリンカーを有する基質について、反応に用いる基質のアルケンは末端・内部共に適用可能であり、いずれも良好な反応性を示した (**2a, 2a'**)。芳香環上の置換基は電子不足な Cl 基だけでなく、電子豊富な OMe 基を用いても高い収率で環化が進行した (**2b**)。基質の構造は芳香族エーテルに限られず、アニリン誘導体 **2c, 2d** 及び **2f** も適用可能であり、基質 **1c** からはほぼ定量的にテトラヒドロキノリン **2c** が得られている。環の大きさについても六員環だけでなく、五員環の構築にも用いることができる (**2f**)。また、反応性は低下するものの単純な一置換アルケンも基質として用いることが可能であった (**2d**)。配位性のある極性官能基を複数有する α -アミノ酸(チロシン)誘導体 **1e** を基質とした際も、良好な収率でヒドロアリール化体 **2e** が得られている。

次にベンズアミド誘導体を中心とする電子不足なリンカーを有する基質の適用範囲探索を行った。電子不足な置換基を有する基質 **5a, 5b, 5c** はいずれも耐え、医薬品であるプロベネシド由来の基質であるスルホンアミド **5d** も良好な反応性を示した。特筆すべきは、Figure 2a に示したように本反応系中では低原子価の Co^{I} が生じていると予想されるのに対して、電子不足な $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Cl}$ 結合が許容されている点である (**6a**)。これはコバルト触媒の *cis* 配位場がサレン配位子によって飽和しているためであると考えられる。ほかにも無置換のベンズアミド誘導体 **5e** や、電子供与性官能基が結合した基質についても 8 割程度の収率で環化体を得られていることから、本反応の官能基許容性が見て取れる (**6f, 6g, 6h**)。メタ位に置換基を有する基質 **5i** についても反応は 8 割程度進行するものの、位置異性体の混合物を与える (**6i**)。本反応の位置選択性については生成するテトラヒドロイソキノロン骨格の 5 位に Cl 基が入ったものが 7 位に対して優先的に得られる (*r.r.* = 3:2) が、これは MHAT により生成したアルキルラジカルが芳香環に付加する際に、Cl 基の電子求引性による安定化を受けるために発現しているものと予想される。アミド窒素上置換基についても種々置換基が適用可能であり、還元条件下で脱保護可能な OMe 基 (**6j**)・Bn 基 (**6k**)、酸化によって脱保護可能な PMB 基 (**6l**) 及び酸条件下で除去できる MOM 基 (**6m**) などが許容された。特に MOM 基については酸条件でのアルケンの活性化には耐えられないことが予想されるため、アスコルビン酸存在下でも良好な収率で進行する本反応の優位性を示すものとする。多置換の内部アルケン **5n** からラクトム **6n** が 73% の収率で得られた。本条件はラクトム合成以外にも適用可能であり、ケトエステル **5o**、スルホンアミド **5p** 及び複素環骨格を有する基質 **5q** からヒドロアリール化体が各々 69%, 53%, 74% の収率で得られている。

Table 6. Substrate scope

		Conditions for substrate 1	Conditions for substrate 5
1 or 5		2 or 6	
		Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (2.0 mol%) Co cat 4a (10 mol%) ascH₂ (2.0 equiv.) <i>t</i>BuOH/H₂O = 3/1 (0.07 M) Blue LED, 25 °C, 18 h	Ru(bpy)₃Cl₂ • 6H₂O (2.0 mol%) Co cat 4a (10 mol%) ascH₂ (3.0 equiv.) EtOH (0.07 M) Blue LED, 25 °C, 18 h
2a, 72%			
2a', 76%			
2b, 81%			
2c, 99%			
2d, 58%^a			
2e, 73%			
2f, 77%			
6a, 89%			
6b, 90% (99%)^b			
6c, 78%			
6d, 67%			
6e, 73%			
6f, 82%			
6g, 84%			
6h, 78%			
6i, 78% (r.r. = 3:2)			
6j, 85%			
6k, 90%			
6l, 73%			
6m, 87%			
6n, 73%^c			
6o, 69%			
6p, 53%^d			
6q, 74%			

Isolated yields (0.20 mmol scale) unless otherwise noted. ^a4CzIPN (2.0 mol%), *t*BuOH/H₂O (0.03 M) at 40 °C for 20 h under irradiation from blue LED. ^b1.0 mmol scale. ^cAt 50 °C for two cycles. ^d45 h.

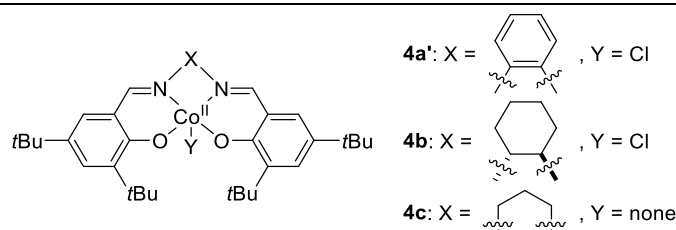
基質 **5a** をはじめとする基質から得られる **6a** のような 3,4-ジヒドロイソキノロン類は天然物・医薬品に含まれる重要な骨格であることから、その合成法の開発は意義があるといえる¹²⁹。鎖状の *N*-アリルベンズアミドを基質として、熱的に生成するラジカルの付加により本骨格を構築する反応は存在するものの^{130,131}、先行の MHAT ヒドロアリール化反応をその構築に適用した例は存在しなかった。そこで、本手法の芳香環縮環型 δ -ラクタム合成における有用性を評価するために、基質 **5a** に対する反応性について、既存法との比較実験を行った (Table 7)。なお、各々の検討に用いる Co 触媒の量は 3.0 mol% に統一した。Shenvi の異性化反応を用いた際は目的物が 18% しか得られず、原料の 69% を回収した (Entry 2)⁷⁷。用いるシランの量を Entry 1

に用いたアスコルビン酸と同じ 3.0 当量とした際も原料は消失したものの、ヒドロアリアル化体 **6a** は 34% しか得られなかった (Entry 3)。この要因を探るため Entry 2 の条件に光照射を行ったところ収率が 33% まで向上した (Entry 4)。また、用いる三価のコバルト触媒を **4a** と同じフェニレンジアミン骨格を有する Co^{III} サロフェン錯体 **4a'** に変更して光照射を行ったところ、44% 収率で目的物 **6a** が得られた。以上から、Shenvi の条件との比較においては触媒の構造及び光の照射が環化効率に影響を与えているものと考察している。重久のヒドロアリアル化反応に付した際は目的物を 11% 得るのみであり、複雑な混合物を与えた (Entry 4)¹¹⁹。この結果については、化学量論量存在する *N*-フルオロピリジニウム塩が反応に対して何らかの悪影響を及ぼしたものと予想している。

Table 7. Comparison of the reactivity of reported protocols for the lactam synthesis.

SM **5a** $\xrightarrow[18\text{ h}]{\text{conditions}}$ TM **6a**

Entry	conditions	Yield of 6a (%) ^a
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (2.0 mol%), Co cat. 4a (3.0 mol%), ascorbic acid (3.0 equiv.), EtOH, 25 °C, Blue LED	71
2 ^b	Co cat. 4b (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene, 22 °C	18
3	Co cat. 4b (3.0 mol%), PhSiH ₃ (3.0 equiv.), benzene, 22 °C	34
4	Co cat. 4b (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene, 25 °C Blue LED	33
5	Co cat. 4a' (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene, 25 °C Blue LED	44
6 ^{c,d}	Co cat. 4c (3.0 mol%), <i>N</i> -fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium triflate (2.0 equiv.), (Me ₂ SiH) ₂ O (2.0 equiv.), PhCF ₃ , r.t.	11



^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture (mesitylene as an internal standard).

^bReference 76. ^cReference 118. ^d20 h.

第4節：反応機構解析

MHAT によるアルキルラジカル中間体の生成を確かめるため、基質 **5a** をラジカル捕捉剤として 5.0 当量の TEMPO を加えた条件での反応に付した (Scheme 8, Figure 7)。この結果、ヒドロアリアル化体 **6a** の生成は NMR 上で確認できず、LRMS(ESI) での解析でアルキルラジカルが TEMPO に捕捉された化合物である **5a-TEMPO** の生成が確認できた。この実験事実は MHAT によるアルキルラジカルの生成が系中で進行していることを支持する。

Scheme 8. Detection of an alkyl radical intermediate by TEMPO-trapping

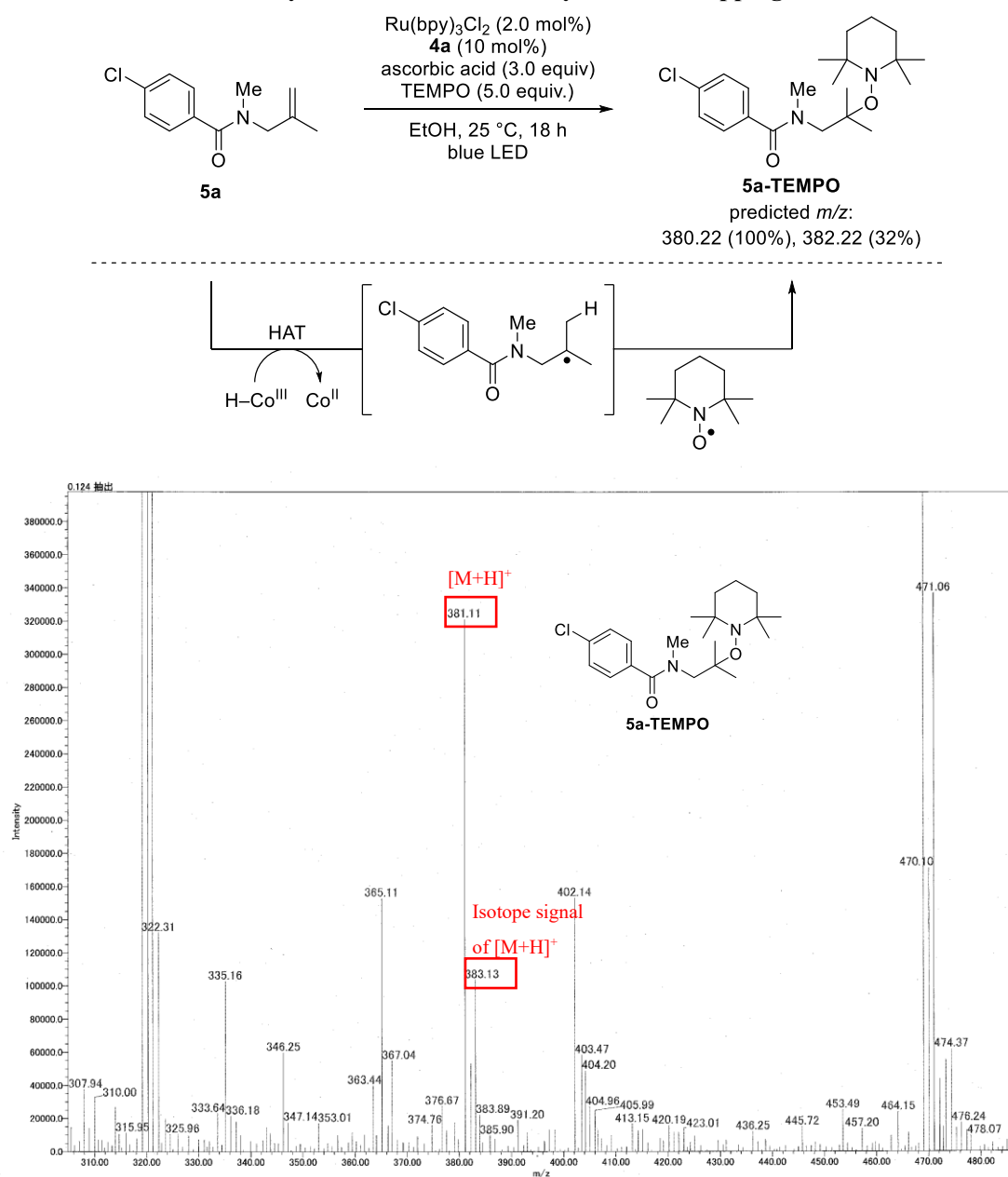
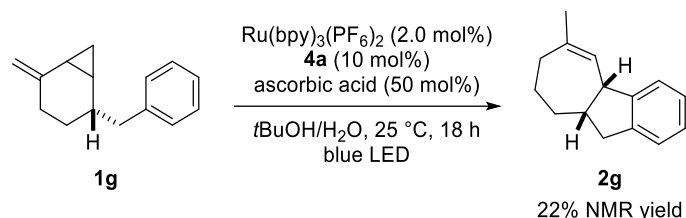


Figure 7. Detection of TEMPO-adduct on LRMS(ESI) analysis.

さらに、シクロプロパン骨格を有する基質 **1g** を本反応に付したところ、MHAT により生じたアルキルラジカルがシクロプロパンの開環を経て環化した化合物 **2g** が 22%の収率で得られた (Scheme 9)。この事実も本反応におけるラジカル中間体の存在を支持する結果といえる。

Scheme 9. Detection of an alkyl radical intermediate by cyclopropane-ring opening



本反応の触媒サイクルに関する知見を得るために、基質 **5a** を用いて light/dark 実験を行った (Table 8)。遮光条件で 18 時間の反応に付したところ、目的物はほとんど得られなかった (Entry 1)。青色 LED を 3 時間照射したのちに直ちに反応を止めた際は **6a** が 49% 収率で得られた (Entry 2)。また、3 時間の光照射ののちに反応容器を遮光し、引き続き 15 時間攪拌した際の **6a** の収率は 44% に留まった (Entry 3)。最後に、通常の実験と同様に 18 時間の光照射を行った際は 86%の収率で反応が進行した (Entry 4)。

Entry 2 と Entry 3 の結果がほぼ同じであったことから、MHAT ヒドロアリール化の進行には継続的な光照射が必要であるということがわかる。この結果は Figure 6a に示したような熱的触媒サイクルの存在そのものを否定するものではないが¹³²、光照射が本反応のいずれかの過程を促進している可能性を示唆している。例えば、MHAT により生成したアルキルラジカルと Co^{II} 触媒との結合により生成するアルキルコバルトの均等開裂や、失活後の Co^{II} 種からの Co^{III} ヒドリドの再生過程を光照射が促進するものと予想している。

Table 8. Light/dark experiments

Entry	Changes in light/dark conditions	Yield of 6a ^a
1	0 h ————— 18 h in dark work up	<5%
2	0 h — 3 h — 18 h light (bulb icon) in dark work up	49%
3	0 h — 3 h — 18 h light (bulb icon) in dark work up	44%
4	0 h ————— 18 h light (bulb icon) work up	86%

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture (mesitylene as an internal standard).

本反応の先行研究では、可視光による励起を受けた Ru(bpy)₃Cl₂ はアスコルビン酸と反応することが Stern-Volmer 消光実験によって確認されている一方で⁹³、今回用いた基質 **5a** が触媒の消光剤となるかについての知見はなかった。そこで本反応の光化学的過程に関しての知見を得るために Stern-Volmer 実験を **5a** に対して行った。Stern-Volmer の式は以下のように表される。

$$I_0/I = 1 + K_{SV}[Q]$$

このとき [Q] は消光剤 Q の濃度、I、I₀ は Q 存在下及び非存在下での励起された蛍光分子の蛍光強度であり、K_{SV} は Stern-Volmer 定数である。Stern-Volmer の式から、任意の添加剤の存在下で添加剤の濃度 [Q] に対する光触媒の蛍光強度の変化 (I₀/I) をプロットすることにより、その添加剤が励起状態の蛍光分子と相互作用するか否かの判断が可能となることわかる。

基質 **5a** の濃度に対する I₀/I の値をプロットしたものが Figure 8 である。**5a** を用いた際の傾きはほぼゼロであることから、基質 **5a** は励起状態の光触媒と反応しないことが分かった。

なお、同様の実験を Co 触媒 **4a** に対しても試みたものの、mM スケールの範囲では **4a** が反応溶媒のエタノールに溶解しなかったことや、光触媒と Co 触媒との吸光スペクトルに重複が生じうまく測定ができなかったことから測定を断念した。

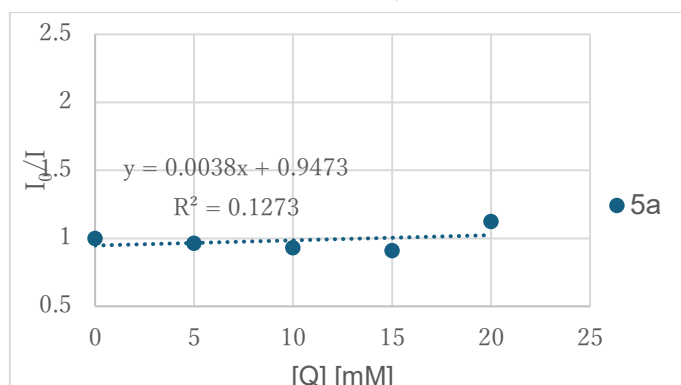


Figure 8. Stern-Volmer quenching experiments.

先行研究では Co 触媒 **4a** の電気化学的分析を行い、 $\text{Co}^{\text{II}}/\text{Co}^{\text{I}}$ の可逆的な酸化還元波が $E_{1/2} = -1.36\text{ V vs. SCE in DMF}$ に観測され、還元状態の光触媒 ($E_{1/2} [\text{Ru}^{\text{II}}/\text{Ru}^{\text{I}}] = -1.33\text{ V vs. SCE in MeCN}$)¹³³ から **4a** への電子移動が起こり得ることを確認している⁹³。これを踏まえて筆者はその前の過程、すなわちアスコルビン酸から光触媒への電子移動が起こりうるか、そして基質 **5a** が光触媒との酸化還元を経たバックグラウンド反応が進行しているか否かについて調べるために、サイクリックボルタンメトリー (Cyclic Voltammetry, CV) の測定を行った (Figure 9)。CV の測定に際し、溶媒に由来するバックグラウンドの電流変化を避けるため、測定に用いる溶媒として反応溶媒のエタノールの代わりに DMF を用いた。その結果、アスコルビン酸溶液のボルタモグラムでは不可逆的な酸化波が 0.71 V vs. SCE に観測された。可視光により励起された $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ の酸化電位が 0.77 V vs. SCE ¹³⁴ であることから、この結果はアスコルビン酸から光触媒への電子移動が起きうることを示唆している。一方で、基質 **5a** のボルタモグラムでは明瞭なピークが見られなかったことから、**5a** は光触媒との直接的な反応を起こさないことが分かった。

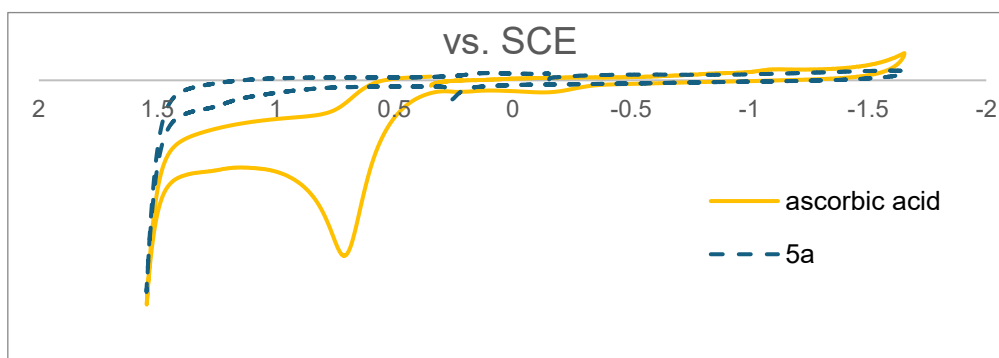


Figure 9. Cyclic voltammograms of ascorbic acid and **5a**. Each voltammogram was recorded at 100 mV/s in DMF solutions of substrate (1.0 mM) and Bu_4NClO_4 (0.1 M). The potential was corrected using Fc/Fc^+ as an internal standard; SCE = saturated calomel electrode; Fc = ferrocene.

続いて、本反応の反応機構に関する知見を得るために量子化学計算を利用した解析を行った。はじめに、基質 **5e** をモデル基質として、触媒 **4a** 由来の Co^{III} ヒドリド種との反応経路についての DFT 計算を行った (Figure 10)。 Co^{III} ヒドリドから **5e** への MHAT が起こる過程 (TS1) での活性化エネルギーは 9.8 kcal/mol であり、室温で容易に進行しうることが示唆された。この遷移状態を経て得られる中間体 **IM1** はアミド結合の回転による異性化を起こして *s-cis* 体の中間体 **IM2** を与えるが、この過程 (TS2) のエネルギー障壁は 14.7 kcal/mol であり、 Co^{II} による水素原子引き抜き (hydrogen atom abstraction, HAA) を経て原料に戻る経路と比較してもおよそ 5 kcal/mol 程有利であった。この異性化も室温下で容易に進行することが予想されるため、実際の反応系では *s-cis* 体と *s-trans* 体の原料及びラジカル中間体の混合物から、*s-trans* 体への素早い相互変換を経てこの先の環化反応が進行しているものと考えられる。**IM2** から分子内の芳香環へのラジカル付加を経てシクロヘキサジエニルラジカル中間体 **IM3** を与える遷移状態 TS3 でのエネルギー障壁は 9.5 kcal/mol 程度であり、速度論的に有利な過程である。最後に **IM3** は触媒 **4a** による HAA を経て生成物 (**PD**) を与える。この過程も発エルゴニックに進行し、その活性化エネルギーは 11.2 kcal/mol と室温で進行する事実と矛盾しない。以上の計算結果から、Figure 6a に示した本反応の想定反応機構は合理的であるといえる。

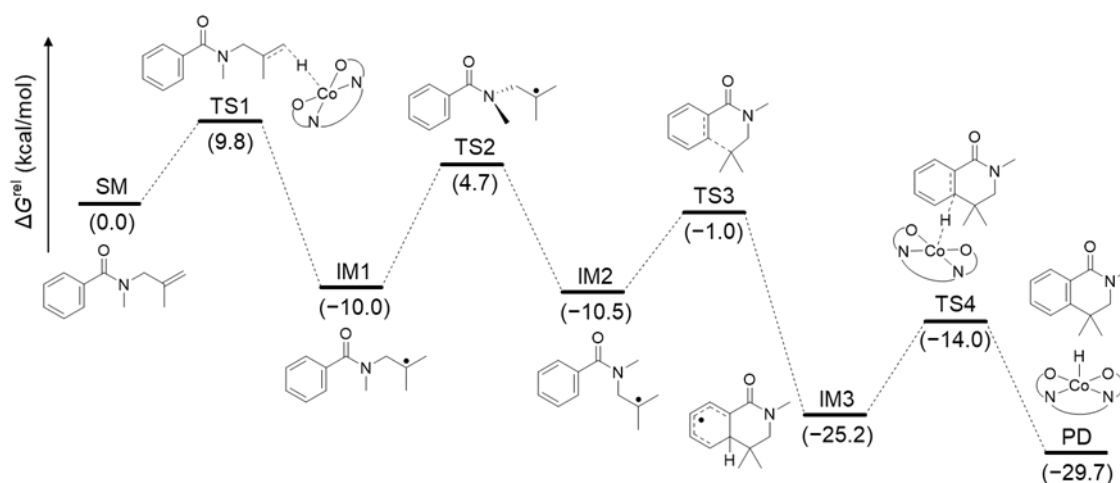


Figure 10. Calculated energy diagram for the intramolecular MHAT hydroarylation; all calculations were performed at the UωB97X-D(PCM-EtOH)/6-311G(d,p)/SDD//UωB97X-D(PCM-EtOH)/6-311G(d,p)/LANL2DZ(f) level of theory.

Figure 10 と同じ計算条件で、アルキルラジカル中間体 **IM1** が **4a** と結合したアルキルコバルト **IM1'** の生成が反応を阻害しうることについて検証した (Figure 11)。この結果、**IM1** と **IM1'** との間の自由エネルギー差は 2.7 kcal/mol であり、DFT のエネルギー誤差 (通常は 2~3 kcal/mol) を踏まえると有意差が得られたとは言えない結果となった。Table 8 において光照射が収率の向上に寄与したことから、筆者は一部の基質に対しては **IM1'** 様のアルキルコバルトが休眠状態として存在し、光照射がその解離を促進しているものと考察している。

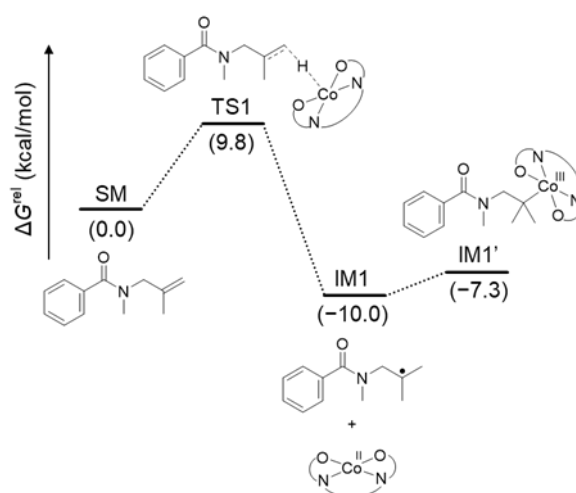
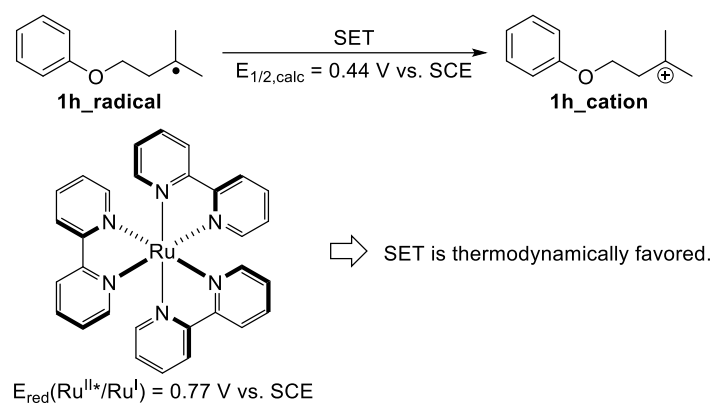


Figure 11. Calculated relative free energy of an alkylcobalt(III) intermediate IM1'; all calculations were performed at the U ω B97X-D(PCM-EtOH)/6-311G(d,p)/SDD//U ω B97X-D(PCM-EtOH)/6-311G(d,p)/LANL2DZ(f) level of theory.

基質のリンカー構造の電子密度が最適反応条件の差を生んだことについて、筆者は支配的な反応経路の差異が要因だと推察している。カルボニル基のような電子求引性のリンカーを有する基質 **5** に対しては、芳香環オルト位の LUMO がアルキルラジカルの SOMO に対する反応点となり、Figure 6a および Figure 10 のような経路で反応が進行したものと考える。一方で、エーテルのような電子豊富なリンカーを有する基質 **1** については芳香環オルト位に存在する HOMO 準位が **5** と比較して高いことが予想される。したがってこの際の環化は MHAT により生成したアルキルラジカルが光触媒による一電子酸化を経て安定な 三級アルキルカチオンとなり、ここを反応点とした分子内芳香族求電子置換反応が進行する Radical-Polar Crossover (RPC) 型機構の寄与が大きくなると考えた。この仮説の妥当性を示すため、Scheme 10 に示したようなモデル基質 **1h** に由来するアルキルラジカルが一電子酸化を経てカチオンを与える際の、酸化還元電位を DFT 計算によって算出した。結果として、この反応の酸化電位は 0.44 V vs. SCE であり、Ru(bpy)₃²⁺ による一電子酸化は熱力学的には進行しうることが分かった。本過程の速度論的な評価はできていないものの、序論でも述べたように、光触媒/コバルト触媒の協働系を利用した MHAT-RPC 型反応の例は存在することから^{94,95,109}、本反応における RPC 機構の存在は考慮に値するものと考えられる。

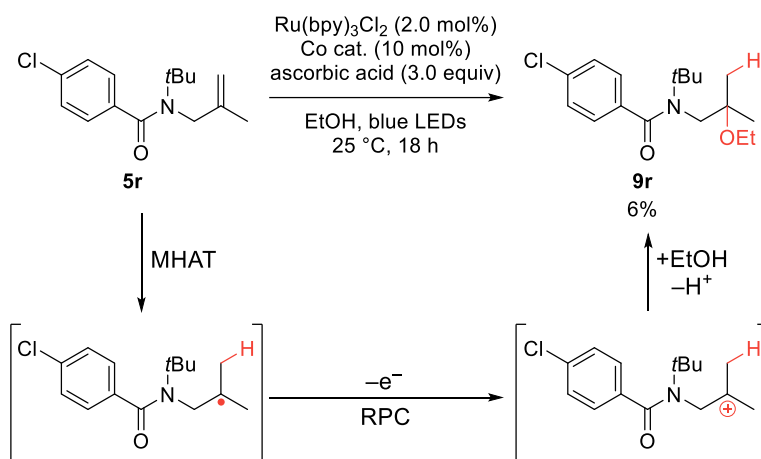
またさらに、窒素原子上に嵩高い *t*Bu 基を有するアミド型基質 **5r** を本反応に付した際、目的のヒドロアリール化体は得られなかったものの、副生成物としてヒドロオキシ化体 **9r** が得られた (Scheme 11)。本化合物は基質への MHAT により生じた三級ラジカルが、励起光触媒 PC* からの一電子酸化を受けて三級カチオンとなったのち、ここに溶媒である EtOH が付加することで生成したものと予想される。以上の結果から、本反応における RPC 型機構の寄与が実験的にも認められたと考えられる。

Scheme 10. Feasibility of oxidative RPC for ether-linked substrate^a



^aAll calculations were performed at the UωB97X-D(PCM-MeCN)/6-311G(d,p)//UωB97X-D(PCM-MeCN)/6-31G(d,p) level of theory.

Scheme 11. Generation of hydrooxygenated product



第5節：小括

以上のように筆者は分子内 MHAT ヒドロアリール化反応に対して光触媒/コバルト触媒の協働系を適用することで、有機シラン・酸化剤を用いずバイオマスであるアスコルビン酸を活用した環境調和型の反応へと発展させた。水系条件・非水系条件の切り替えを利用することで種々の基質構造に適用した反応系を実現し、特に後者の条件は先行例では反応性の乏しかった δ -ラクタム構造の構築が可能となった。反応機構の解析では、種々の実験的検証及び量子化学計算によって、本反応の設計の妥当性を示すとともに、二通りの反応経路の存在を示唆した。本論文にて報告した結果は、今後の本触媒系を利用したアルケンのヒドロ官能基化反応開発に寄与しうるものと期待している。

公表論文

Yamaguchi, Y.; Seino, Y.; Suzuki, A.; Kamei, Y.; Yoshino, T.; Kojima, M.; Matsunaga, S.

Intramolecular Hydrogen Atom Transfer Hydroarylation of Alkenes toward δ -Lactams Using Cobalt-Photoredox Dual Catalysis.

Org. Lett. **2022**, 24, 2441–2445. DOI: 10.1021/acs.orglett.2c00700

第2章: コバルト触媒/光酸化還元触媒の協働によるアルケンのクロス-ラジカルカップリング

第1節: 背景

先述の通り、MHAT 型ヒドロ官能基化反応はマルコフニコフ選択的な C-H, C-C, C-O, C-N 結合をはじめとする多種多様な分子内/分子間結合形成を可能とする。中でも、MHAT 型の C-C 結合形成反応の開発は、立体的に嵩高い第四級炭素中心を構築できる利便性から、その黎明期から精力的に研究が行われてきた。初期の報告例としては、トシルシアニドを用いたシアノ化⁴⁴や、スルホン基を脱離基としたヒドロオキシム化⁴⁶、Michael アクセプターへの Giese 型ラジカル付加^{69,70,73}などの、序論の Scheme 5a で述べたような SOMO-phile へのラジカル置換・付加反応が主に開発された (Figure 12)。本手法は非常に簡便ではあるものの、得られる化合物の構造が用いる SOMO-phile により制限されるため、生成物の多様性の観点から課題が存在した。

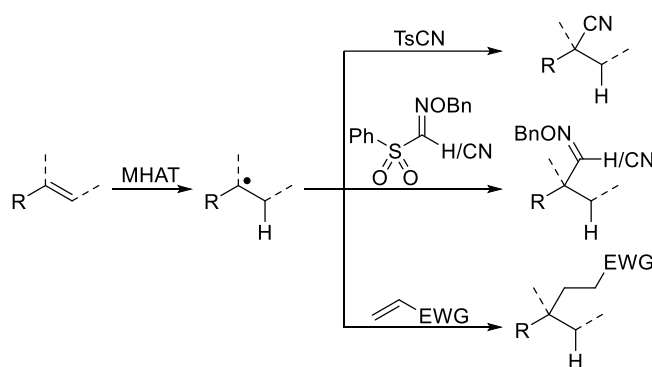


Figure 12. Early examples of C–C bond forming reactions via MHAT.

これに対し、Shenvi らは Mn 触媒での MHAT 系に Ni 触媒でのカップリングを導入することで、アルケンと一級アルキルブロミドとの Cross-electrophile 型の MHAT ヒドロアルキル化反応を開発した (Scheme 12, Figure 13)⁸²。本反応では Mn ヒドリドからの MHAT により生じた二/三級ラジカルが、Ni 触媒上での inner-sphere 型のカップリングを経ることで目的のヒドロアルキル化体を与える。本反応の達成により、より多様なヒドロアルキル化体を得られるようになったものの、本反応はアルキルブロミド上置換基の立体障害に敏感であるといった欠点が存在した。

Scheme 12. Mn/Ni dual-catalyzed MHAT hydroalkylation (Shenvi, 2019)

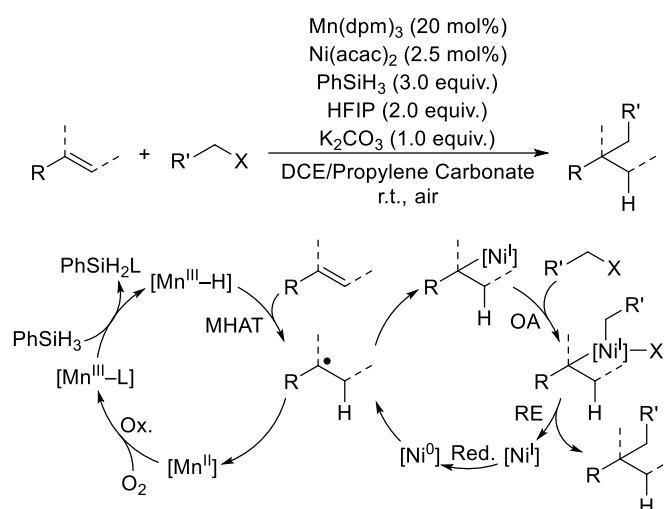


Figure 13. Reaction mechanism of MHAT hydroalkylation by Mn/Ni catalysis.

ここで、ラジカル中間体を介した C–C 結合形成反応の開発において、近年注目を集めているのが遷移金属触媒を利用した Homolytic Substitution (S_H2) 型機構による反応である^{135,136}。本機構は Figure 14a に示すように、フリーラジカルがアルキル金属種に対して outer-sphere 型の置換反応を起こす機構を指す。Figure 14b のようにメチルラジカルや一級ラジカルのような嵩の小さいラジカルと、二級/三級ラジカルのような嵩高いラジカル、そして金属触媒が共存するとき、嵩の小さいラジカルは嵩高いラジカルに優先してアルキル金属種を形成する。従って、このような系では嵩高いラジカルから嵩の小さいアルキル金属種への S_H2 型結合形成が進行しやすくなるため、選択的なクロス-ラジカルカップリングを実現できる。

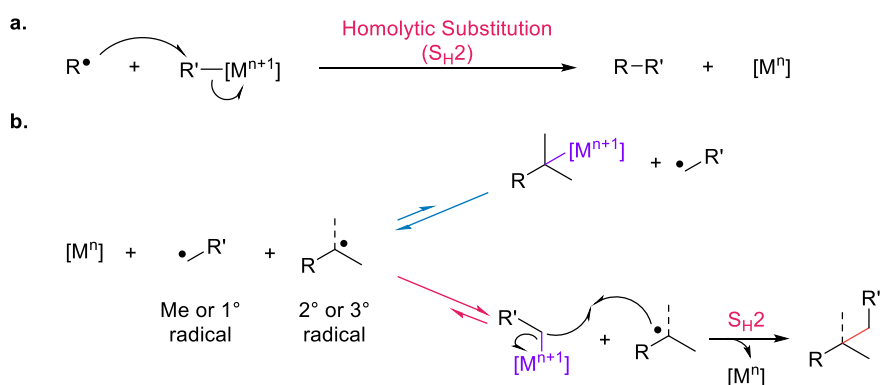
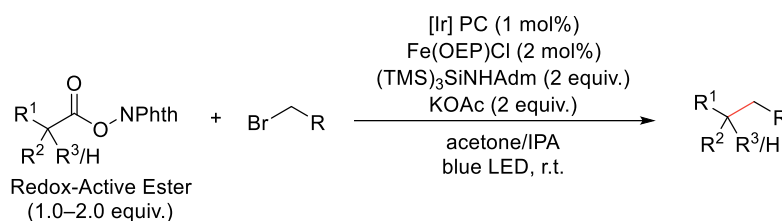


Figure 14. S_H2 reaction.

a. S_H2 mechanism. b. Chemoselective cross-radical coupling via S_H2 reaction.

たとえば MacMillan らは本機構を利用し、Redox-Active Ester 由来の二、三級ラジカルと、アルキルブロミド由来の一級ラジカルとを化学選択的にカップリングさせる反応を開発した¹³⁷。

Scheme 13. Csp³–Csp³ coupling via S_H2 (MacMillan, 2021)



そして 2023 年に Shenvi らは本機構を MHAT 系に適用し、二種類の鉄触媒を利用することで初めての MHAT/S_H2 型のヒドロベンジル化反応を開発した (Scheme 14, Figure 15)⁸⁴。本系は Figure 15 に示すように、Fe(acac) 錯体を介した MHAT-cycle と、Fe(TPP) 錯体を介した S_H2-cycle との協働系を利用することで、アルケンとベンジルブロミド誘導体とのカップリングを行っている。本反応は従来の inner-sphere 型カップリングよりも、生成物のジアステレオ選択性やベンジルブロミド誘導体の適用範囲などの点においてより優れた成績を収めている。一方で本系は犠牲還元剤として高価な PhSiH₂(O*i*Pr) を過剰量用いているという欠点が存在した。そのため、本系に還元的 MHAT 系を導入することで、より redox-neutral な反応に発展させることができれば、本課題を解決することができる考えた。

Scheme 14. Fe/Fe dual-catalyzed MHAT/S_H2 hydroalkylation (Shenvi, 2023)

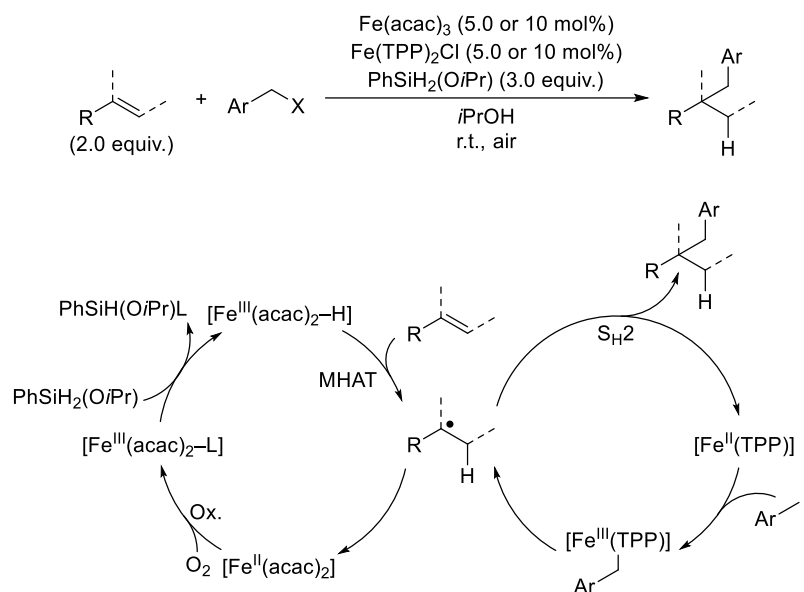


Figure 15. Reaction mechanism of MHAT/S_H2 hydroalkylation by Fe/Fe catalysis.

Redox-neutral な MHAT/S_H2 分子間ヒドロアルキル化を設計するにあたり、序論第三章 Figure 5 にて議論した、還元的 MHAT 系における還元的消光過程の利用に着目した。光触媒による一電子酸化還元で活性化可能な試薬として、Figure 16a に記した Redox Active Ester (i.e. NHPI Ester, RAE)^{138–141} や Hantzsch ester^{142,143}、Katritzky 塩^{144,145}などが知られている。中でも今回筆者が注目したのは、ジヒドロピリジン骨格上 4 位にアルキル基を有する Hantzsch ester 誘導体 (以下 DHP と記載) である。本化合物は Figure 16b に示すように、励起した光触媒の一電

子還元剤及びプロトン源、アルキルラジカル源の三つの役割を有する。これを利用し、コバルトヒドリドとアルケンとの MHAT により生じた三級ラジカルと、DHP 由来の一級ラジカルとを反応させることができると考えた。

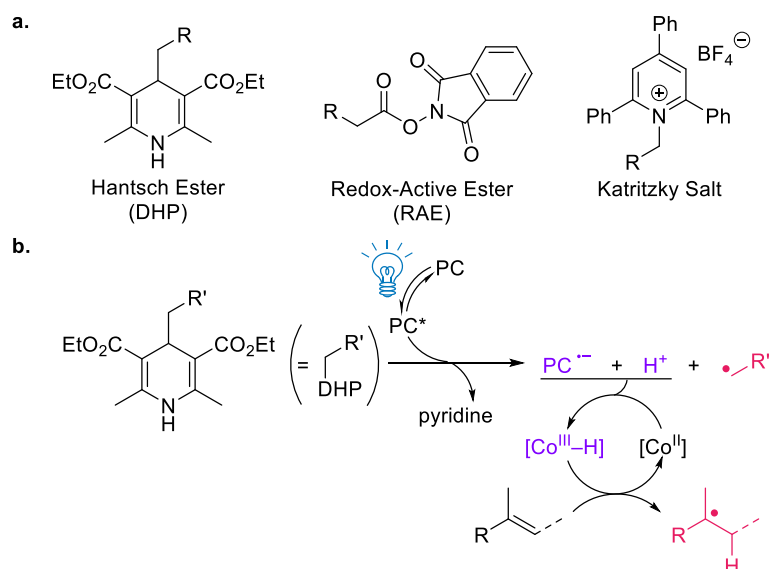


Figure 16. Radical precursors via one-electron redox.

a. Radical precursors. b. Merger of DHP and reductive MHAT catalysis.

以上を踏まえ、筆者は不活性なアルケンに対して、アルキル置換基を有する DHP をカップリング剤とし、コバルト触媒/光酸化還元触媒との協働系での MHAT/S_H2 機構を利用することで、位置・化学選択的かつ redox-neutral なクロス-ラジカルカップリングが達成できると考え、研究に着手した (Scheme 15)。Figure 17 に本反応の作業仮説を記す。本反応では、まず可視光により励起された光触媒が DHP 11 による還元的消光を受け、ラジカルアニオン PC^{•-} を与える。この際同時に、DHP 由来のアルキルラジカルが生成し、これが系中の二価コバルト触媒 (A) に可逆的に捕捉されてベンジルコバルト (B) を与える。もう一分子の二価コバルト触媒 (A') が PC^{•-} による一電子還元を受け一価コバルト (C) となったのちに、プロトン化を受けて三価コバルトヒドリド (D) を生じ、これが系中のアルケンに対して MHAT を起こすことで三級ラジカル (E) を与える。これが先に生じたアルキルコバルト (B) との S_H2 反応を経ることで、目的のヒドロアルキル化体を与える想定である。

Scheme 15. Co/PC dual-catalyzed MHAT/S_H2 cross-radical coupling

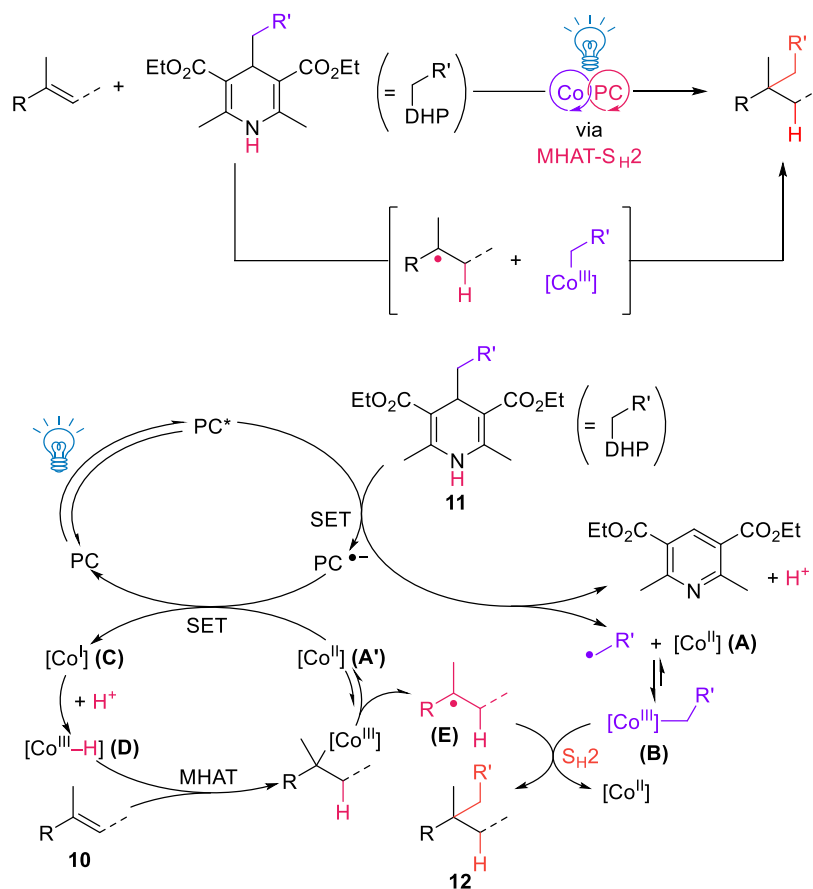
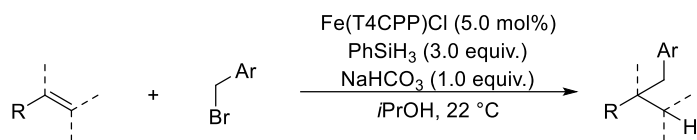


Figure 17. Reaction design.

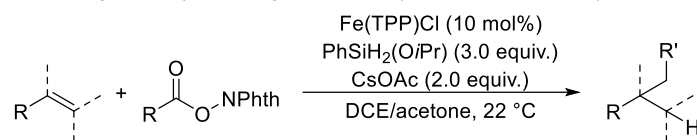
なお本研究遂行の最中、Shenvi, Baran, MacMillan らによって各々鉄単体触媒、鉄単体触媒、マンガン・ニッケル・光触媒三触媒協働系を利用した MHAT/S_H2 型ヒドロベンジル化・アルキル化が報告されている (Scheme 16)^{75,85,146}。各々のグループではベンジルブロミドや NHPI ester、量論量の NHC を用いて活性化したアルコールをカップリング剤として利用しているが、類似のヒドロアルキル化で redox-neutral な触媒系を利用した反応の報告例は存在していない。

Scheme 16. Other examples of MHAT/S_H2 hydroalkylation

a. Fe Single-Catalysis, using BnBr (Shenvi, 2024)

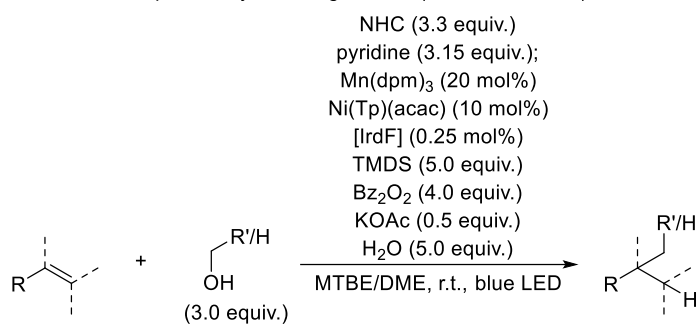


b. Fe Single-Catalysis, using NHPI ester (Baran, Shenvi, 2024)



(2–4 equiv.)

c. Mn/Ni/PC Triple-Catalysis, using alcohol (MacMillan, 2024)



第2節：反応条件最適化

イソプレニル基を有するシリルエーテル **10a** に対して、ベンジル置換 DHP **11a** をカップリング剤とし、反応条件の探索を行った (Table 9, Figure 18)。コバルト触媒としてコバルトサロフェン錯体 **4a**, **4d**, **4e** 及びテトラフェニルポルフィリン (TPP) 錯体を用い、種々光触媒存在下で光照射を行った。いずれのコバルト触媒においても、Ru(bpy)₃ 及び酸化型の反応に汎用される福住触媒 (MesAcr⁺) 以外の光触媒を用いた際に目的のカップリング体 **12aa** が得られた。特に、水素化・分子内ヒドロアリール化における最適触媒であったコバルト触媒 **4a** と、二種類の Ir 光触媒 Ir{(ppy)₂(dtbpy)}(PF₆) 及び Ir(dFppy)₃、そして有機光触媒 3DPAFIPN を用いた際に3割近い収率でヒドロベンジル化が進行した (Entries 3,5,7)。後の再現実験で収率の再現性に問題があった Ir{(ppy)₂(dtbpy)}(PF₆) 触媒を除き (Entry 29)、3DPAFIPN 及び Ir(dFppy)₃ の二種類の光触媒を中心に以降の検討を行うこととした。

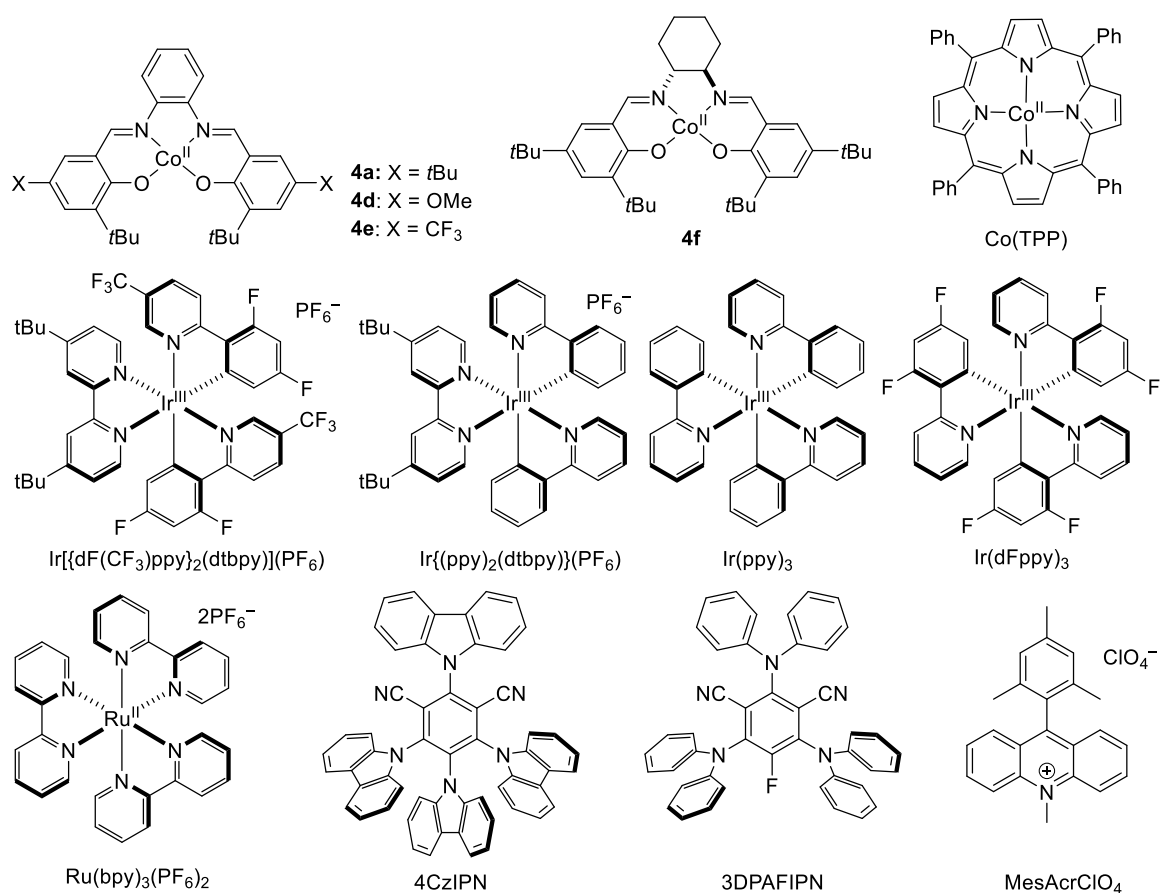


Figure 18. Catalysts for initial screening.

Table 9. Initial screening

CC(C)=CCOSi(C)(C)C(C)(C)C (SM **10a**) + CC1=CC=CC=C1CO (DHP **11a**, 2.0 equiv.) $\xrightarrow[\text{blue LED, 25 } ^\circ\text{C, 18 h}]{\text{PC (1.0 mol\%), Co cat. (1.0 mol\%), DME (0.2 M)}}$ CC(C)(C1=CC=CC=C1)CCOSi(C)(C)C(C)(C)C (TM **12aa**) + CC(C)=CCOSi(C)(C)C(C)(C)C (isomer **13a**)

Entry	Co cat.	PC	Yield of 10a (%) ^a	Yield of 12aa (%) ^a	Yield of 13a (%) ^a
1	4a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	N.Detm. ^b	N.D. ^c	N.D. ^c
2	4a	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	32	15	N.D. ^c
3	4a	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	24	28	N.D. ^c
4	4a	Ir(ppy) ₃	32	20	37
5	4a	Ir(dFppy) ₃	26	26	38
6	4a	4CzIPN	78	9	71
7	4a	3DPAFIPN	20	28	46
8	4a	MesAcrClO ₄	87	N.D.	N.D. ^c
9	4d	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	N.Detm. ^b	N.D. ^c	N.D. ^c
10	4d	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	36	15	27
11	4d	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	40	15	24
12	4d	Ir(ppy) ₃	43	15	25
13	4d	Ir(dFppy) ₃	36	19	25
14	4d	4CzIPN	87	11	52
15	4d	3DPAFIPN	33	18	35
16	4e	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	N.Detm. ^b	N.D. ^c	N.D. ^c
17	4e	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	30	17	31
18	4e	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	66	5	18
19	4e	Ir(ppy) ₃	63	10	17
20	4e	4CzIPN	66	7	18
21	4e	3DPAFIPN	40	13	22
22	4e	MesAcrClO ₄	78	N.D. ^c	N.D. ^c
23	Co(TPP)	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	74	N.D. ^c	N.D. ^c
24	Co(TPP)	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	22	19	48
25	Co(TPP)	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	23	11	49
26	Co(TPP)	Ir(ppy) ₃	26	12	44
27	Co(TPP)	Ir(dFppy) ₃	32	14	33
28	Co(TPP)	4CzIPN	37	18	49
29	4a	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	40	17	31

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bYield was Not Determined due to broad ¹H NMR spectra. ^cProduct was not detected.

続いて溶媒の検討を行った (Table 10)。ほとんどの溶媒である程度目的物が得られたが、特にトルエン及びベンゼンを用いた際に反応が良好に進行した (Entries 15, 16)。トルエンを用いると付加するラジカルシャッフリングが問題になると判断し、また収率の観点からもベンゼンを用いる方が適当であると考えた。なお、DME を用いた際の収率が再現していないが (Entries 0, 1)、本検討はすべての Entry を一度に仕込んでいるため収率の大小関係は再現するものと判断し、再実験は行わなかった。

Table 10. Screening of solvents

Reaction scheme: SM **10a** + DHP **11a** (2.0 equiv.) $\xrightarrow[\text{blue LED, 25 } ^\circ\text{C, 18 h}]{\text{3DPAFIPN (1.0 mol\%), Co cat. **4a** (1.0 mol\%)}}$ TM **12aa** + isomer **13a** + SM + H₂ **14a**

Entry	Solvent	Yield of 10a (%) ^a	Yield of 12aa (%) ^a	Yield of 13a (%) ^a	Yield of 14a (%) ^a
0	DME	20	28	46	N.Detm. ^b
1	DME	30	20	35	N.Detm. ^b
2	ether	30	13	27	3
3	THF	29	10	25	11
4	1,4-dioxane	9	20	22	15
5	EtOH	73	8	38	N.D. ^c
6	<i>i</i> PrOH	62	13	48	N.D. ^c
7	Acetone	28	24	60	13
8	MeCN	43	8	27	N.D. ^c
9	EtOAc	32	23	59	4
10	DMF	43	4	11	4
11	DMA	39	1	11	1
12	DMSO	56	6	1	N.D. ^c
13	CHCl ₃	41	N.D. ^c	4	N.D. ^c
14	DCE	19	22	14	16
15	toluene	4	41	17	15
16	benzene	5	46	19	12

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bYield was Not Determined. ^cProduct was not detected.

反応系の濃度及び触媒量の検討を行った (Table 11)。濃度を 0.2 M から 0.1 M に低下させた際に若干の向上が見られた (Entry 3)。触媒量については 2.5 mol% に増加した際は収率が向上したものの (Entry 5)、5.0 mol% まで増加させるとむしろ低下してしまった (Entry 6)。濃度上昇により吸光が競合したか、そもそも溶解しきれていないためであると考えられる。

Table 11. Concentration and catalyst amount

Entry	Co cat. 4a X (mol%)	Concentration Y (M)	Yield of 10a (%) ^a	Yield of 12aa (%) ^a	Yield of 13a (%) ^a	Yield of 14a (%) ^a
0	1.0	0.2	5	46	19	12
1	1.0	1.0	6	41	28	6
2	1.0	0.5	5	38	19	6
3	1.0	0.1	51	11	13	N.D. ^c
4	1.0	0.05	6	43	12	15
5	2.5	0.2	5	59	16	5
6	5.0	0.2	27	27	N.Detm. ^b	1

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bYield was Not Determined. ^cProduct was not detected.

触媒量、濃度を変更したうえで再度触媒の検討を行った (Table 12)。Entry 間であまり大きな差が見られたわけではないが、若干の収率の向上が見られた Entry 4 の条件を軸に今後の最適化を継続することとした。

Table 12. Re-screening of catalysts

Entry	Co cat.	PC	Yield of 10a (%) ^a	Yield of 12aa (%) ^a	Yield of 13a (%) ^a	Yield of 14a (%) ^a
1	4a	3DPAFIPN	3	57	12	5
2	4e	3DPAFIPN	4	50	19	3
3	Co(TPP)	3DPAFIPN	8	58	24	2
4	4a	Ir(dFppy) ₃	4	61	10	6
5	4e	Ir(dFppy) ₃	4	57	12	7
6	Co(TPP)	Ir(dFppy) ₃	6	39	21	7

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

DHP **11a** の消費速度が Co^{II} の還元・ヒドリド形成よりも過度に早く進行して収率の低下に繋がった可能性を鑑み、光触媒の減量と反応時間の延長を試みた (Table 13)。結果、0.5 mol%

の Ir(dFppy)₃ を用いた際に収率 70%で目的物 **12aa** が得られた (Entry 3)。この条件からさらに光触媒の減量と反応時間の検討を行ったところ、0.25 mol% まで低減させることができた (Table 14, Entry 4)。

Table 13. Reducing amount of photocatalyst/ screening of photocatalyst

SM **10a** + DHP **11a** (2.0 equiv.) $\xrightarrow[\text{benzene (0.1 M), blue LED, 25 °C, 18 h}]{\text{PC (0.5 mol\%), Co cat. **4a** (2.5 mol\%)}}$ TM **12aa** + isomer **13a** + SM + H₂ **14a**

Entry	PC	Yield of 10a (%) ^a	Yield of 12aa (%) ^a	Yield of 13a (%) ^a	Yield of 14a (%) ^a
0	Ir(dFppy) ₃ (1.0 mol%, 18 h)	4	61	10	6
1	3DPAFIPN	1	63	6	2
2	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	6	56	28	8
3	Ir(dFppy) ₃	4	70	9	6

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

Table 14. Amount of photocatalyst and reaction time

SM **10a** + DHP **11a** (2.0 equiv.) $\xrightarrow[\text{benzene (0.1 M), blue LED, 25 °C, time}]{\text{Ir(dFppy)_3 (@ mol\%), Co cat. **4a** (2.5 mol\%)}}$ TM **12aa** + isomer **13a** + SM + H₂ **14a**

Entry	PC (mol%)	Time (h)	Yield of 10a (%) ^a	Yield of 12aa (%) ^a	Yield of 13a (%) ^a	Yield of 14a (%) ^a
0	0.5	40	4	70	9	6
1	0.5	20	5	57	17	8
2	0.5	40	5	60	12	9
3	0.25	20	7	59	25	5
4	0.25	40	3	70	9	8
5	0.125	20	11	47	37	3
6	0.125	40	4	52	17	4

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

これまでの検討を踏まえ、対照実験を行った (Table 15)。しかしながら、電子不足なコバルト触媒 **4e** を用いた際に Entry 0 を上回る収率で目的物が得られた (Entry 6)。このため、最適条件を Entry 6 の条件に変更して再度最適化テーブルを作成することとした。

Table 15. Control experiments (prototype)

Entry	Deviation from above conditions	Yield of 10a (%) ^a	Yield of 12aa (%) ^a	Yield of 13a (%) ^a	Yield of 14a (%) ^a
0	none	3	70	9	8
1	w/o PC	127	N.D. ^b	N.D. ^b	N.D. ^b
2	w/o Co cat.	73	N.D. ^b	N.D. ^b	N.D. ^b
3	w/o blue LED irradiation	68	N.D. ^b	N.D. ^b	N.D. ^b
4	Co cat. 4f instead of 4a	9	45	25	3
5	Co cat. 4d instead of 4a	4	61	15	8
6	Co cat. 4e instead of 4a	3	78	10	2
7	Co(TPP) instead of 4a	13	37	37	1
8	Fe(TPP)Cl instead of 4a	54	13	4	N.D. ^b

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bProduct was not detected.

以上の結果を踏まえ、コバルト触媒 **4e** を用いて、反応条件における必要な要素の再検証を行った (Table 16)。**4e** を用いる条件で目的物 **12aa** は単離収率 85% で得られた (Entry 0)。光触媒・コバルト触媒及び光照射なしでは目的物は得られず (Entries 1–3)、他のコバルト触媒では収率の低下を認めた (Entries 4–7)。興味深いことに、鉄触媒でも収率は低いながら目的物の生成が確認できた (Entry 8)。光酸化還元触媒と MHAT の協働系は、未だにコバルト触媒と光触媒の組み合わせでしか報告されていない。Entries 10–15 は光触媒の対照実験、Entries 16–22 は溶媒の対照実験であり、Entry 9 は最適条件での反応に Entries 10–22 と同一バッチで付したものである。Ir(ppy)₃ (Entry 10) やトルエン (Entry 16) への変更時は最適条件と遜色ない反応性を呈したが、他の条件では反応性が低下した。特に溶媒については、高極性溶媒を用いると目的物の収率は著しく低下した。

Table 16. Re-optimization using Co cat. 4e

Entry	Deviation from above conditions	Yield of 10a (%) ^a	Yield of 12aa (%) ^a	Yield of 13a (%) ^a	Yield of 14a (%) ^a
0	none	2	85 ^d	8	3
1	w/o PC	66	N.D. ^b	N.D. ^b	N.D. ^b
2	w/o Co cat.	73	N.D. ^b	N.D. ^b	N.D. ^b
3	w/o blue LED irradiation	59	N.D. ^b	N.D. ^b	N.D. ^b
4	Co cat. 4f instead of 4e	9	45	25	3
5	Co cat. 4a instead of 4e	4	61	15	8
6	Co cat. 4d instead of 4e	3	70	9	8
7	Co(TPP) instead of 4e	13	37	37	1
8	Fe(TPP)Cl instead of 4e	54	13	4	N.D. ^b
9	none (same batch as Entries 10–22)	N.Detm. ^b	92	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
10	Ir(ppy) ₃ as PC	N.Detm. ^b	91	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
11	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆) as PC	N.Detm. ^b	45	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
12	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆) as PC	N.Detm. ^b	69	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
13	4CzIPN as PC	N.Detm. ^b	80	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
14	3DPAFIPN as PC	N.Detm. ^b	79	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
15	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ as PC	N.Detm. ^b	N.D. ^b	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
16	toluene	N.Detm. ^b	85	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
17	DCE	N.Detm. ^b	32	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
18	DME	N.Detm. ^b	36	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
19	MeCN	N.Detm. ^b	4	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
20	DMF	N.Detm. ^b	N.D. ^b	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
21	acetone	N.Detm. ^b	15	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b
22	<i>i</i> PrOH	N.Detm. ^b	5	N.Detm. ^b	N.Detm. ^b

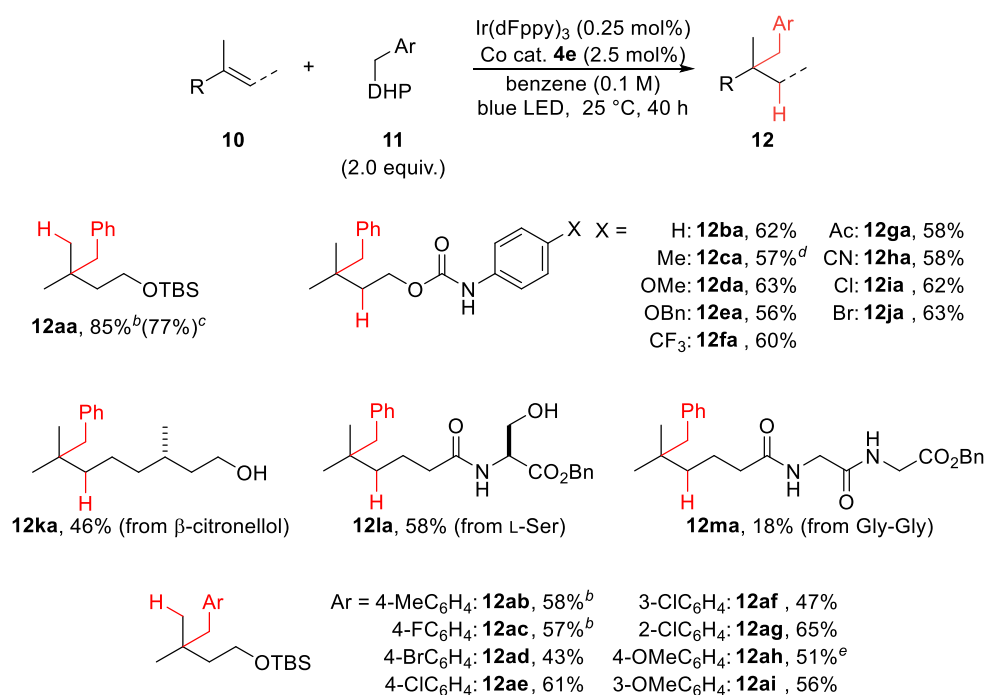
^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bYield was Not Determined. ^cProduct was not detected. ^disolated yield

第3節：基質適用範囲

Table 16, Entry 0 の条件を最適反応条件とし、基質適用範囲の探索を行った (Table 17)。ただし、反応性の低い基質に対しては光触媒を 1.0 mol% に増やして反応に付した。標準基質として用いたアルケン **10a** は 1.0 mmol スケールでの反応にも適用可能であり、77%の収率で目的物 **12aa** を与えた。2,2-二置換アルケン **10a** 以外にも、本手法は内部三置換アルケンからの第四級炭素中心の構築にも適用可能であり、電子供与基 (**12ca–12ea**)、電子求引基 (**12fa–12ha**) 及びアリールハライド (**12ia, 12ja**) を有したカーバメート類から目的のヒドロベンジル化体が得られている。天然から得られるテルペン化合物である β -citronellol も中程度の収率でヒドロベンジル化体 **12ka** を与えており、これを含む無保護ヒドロキシ基 (**12ka, 12la**) やシアノ基 (**12ha**) などの配位性官能基は本反応に許容された。アミノ酸誘導体についても中程度の反応性を示した一方で (**12la**)、Gly-Gly 誘導体はその溶解性からか反応性が低下した (**12ma**)。ベンジル DHP 上の置換基についても種々置換基が許容され (**12ab–12ai**)、3 位 (**12af, 12ai**) 及び 2 位 (**12ag**) 置換の位置異性体も適用可能であった。

Table 17. Substrate scope

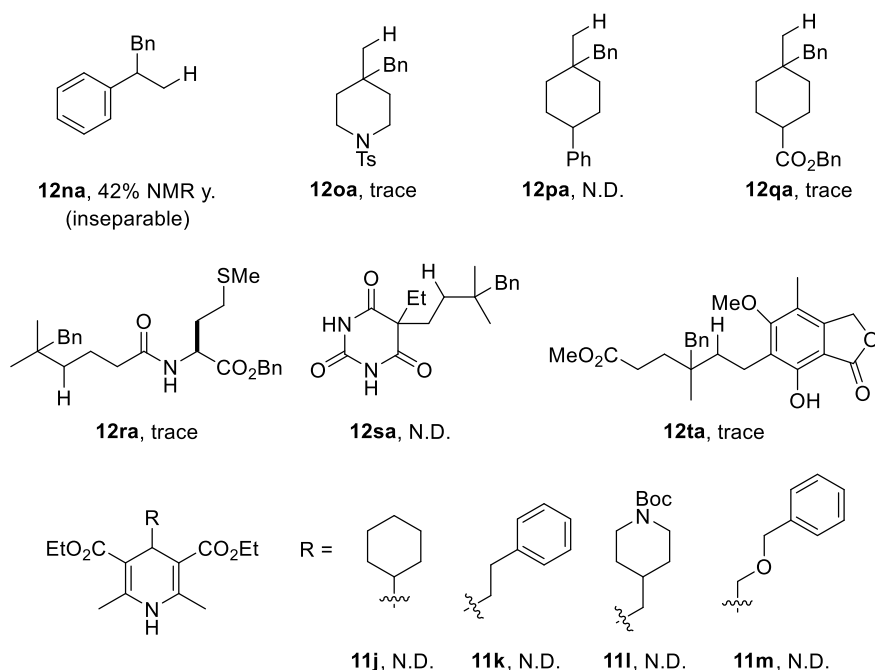


^aReaction conditions (unless otherwise noted): **10** (0.20 mmol), **11** (0.40 mmol), Ir(dFppy)₃ (2.0 μmol) and **4e** (5.0 μmol) in benzene (2.0 mL) at 25 °C under irradiation with blue LEDs. Isolated yields are shown.

^bIr(dFppy)₃ (0.50 μmol) was used. ^c1.0 mmol scale at 45 °C. ^dIsolated yield was determined after epoxidation of remaining starting alkene in the crude mixture [mCPBA (0.20 mmol), DCM (0.20 M)] and purification by silica gel column chromatography. ^e20 hours.

本反応の Limitation について記す (Table 18)。スチレン (**10n**) を基質として用いた際、中程度の収率で目的物 **12na** が得られたものの、副生成物との分離が困難であった。環上のエキソメチレン基を有した基質 **10o–10q** については、MHAT 後の逆反応による内部アルケンへの異性化が優先し、目的物は得られていない。メチオニン誘導体である **10r** もスルフィド基の配位性からか目的物はほとんど得られず、その他の基質 (**10s**, **10t**) もベンゼンへの溶解性の低さからか反応性が乏しかった。DHP 上のアルキル基については、その立体障害からか Cy 基 (**11j**) ではヒドロアルキル化体は得られなかった。 S_H2 型反応はその選択性を発現させるため、二級/三級アルキルラジカルをメチル/一級ラジカル由来のメチル/一級アルキル金属に攻撃させる反応が一般的であり、特に求ラジカル剤となるアルキル金属を形成するラジカルについては、二級/三級ラジカルの適用例は存在していない。一方で、本反応ではこれに加えて non-benzylic な一級ラジカル源 (**11k–11m**) も反応が全く進行せず適用不可能であった。**11k**, **11l** については一級ラジカルの生成そのものが不安定であるため、DHP との C–C 結合の切断が困難であったためであると考えられる。一方で、ラジカル安定化基である OBn 基がついた **11m** では Bn ラジカル程度の安定性は無いにせよ C–C 結合の切断そのものは可能であるのにも関わらず、目的物が得られなかったことから、ラジカル生成過程でなくその後の結合形成に問題があることが示唆された。

Table 18. Limitations



第4節：反応機構解析

Scheme 17 に示すように、*N*-hydroxyphthalimide ester (NHPI ester, Redox-Active Ester, RAE) は一電子還元によって脱炭酸型のラジカル源となる試薬である^{138–141}。これを踏まえ、本反応の C–C 結合形成段階におけるコバルト触媒の寄与を確かめるため、標準基質として用いたアルケン **10a** 由来のラジカルと同じラジカルを与える等価体として NHPI ester **13a** を用い、これに対して DHP **11a** を還元剤兼ベンジルラジカル源とし、コバルト触媒存在下/非存在下でのカップリング体 **12aa** の生成量を調べた (Table 19)。結果、コバルト触媒非存在下でも目的物の生成は確認できたものの (Entries 1, 4)、コバルト触媒の添加により光触媒の量に依存せず 10%程度の収率の向上が見られた (Entries 2–3, 5–6)。

Scheme 17. *N*-hydroxyphthalimide ester as radical precursor

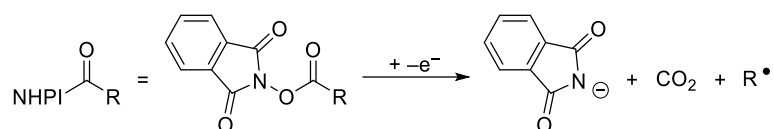


Table 19. Effect of Co catalyst on C–C bond forming step

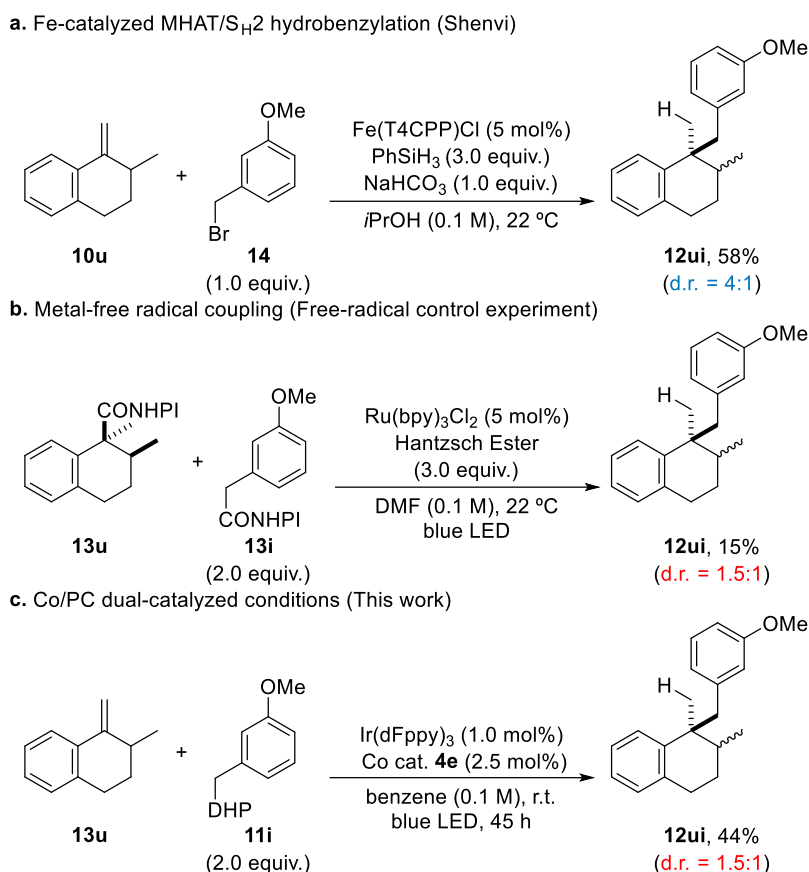
Entry	Ir(dFppy) ₃ X (mol%)	Co cat. 4e Y (mol%)	Yield of 12aa (%) ^a
1	0.25	0	19
2	0.25	2.5	28
3	0.25	5.0	32
4	1.0	0	19
5	1.0	2.5	32
6	1.0	5.0	36

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

Shenviらは鉄触媒を用いた MHAT/S_H2 型のヒドロベンジル化反応⁸⁵において、アルケン **10u** 及び 3-methoxybenzyl bromide (**14**) をカップリング剤として用いた際に、生成物 **12ui** のジアステレオ選択性が 4:1 になることを報告している (Scheme 18a)。一方で、同じラジカルを生じる NHPI ester **13u** 及び **13i** を前駆体とし、これを鉄触媒非存在下でのフリーラジカル型のコントロール実験に付した際、得られる **12ui** のジアステレオ選択性が 1.5:1 まで低下することを報告している (Scheme 18b)。これは、S_H2 型機構を経る鉄触媒存在下での条件では、C–C 結合形成過程における立体環境が鉄触媒非存在下のものと比較して変化していることを示唆する。これ

を踏まえ、同じラジカルを与えるアルケン **13u** 及び DHP **11i** をコバルト触媒/光触媒協働系での反応に付した結果、得られた **12ui** のジアステレオ選択性は 1.5:1 であり、Scheme 18b のフリーラジカル条件のものと一致した (Scheme 18c)。以上の結果から、本反応にはベンジルコバルト種への S_H2 機構の寄与は存在しないか、あるいはきわめて小さいことが示唆された。

Scheme 18. Diastereoselectivity of MHAT hydrobenzylation



以上の結果を踏まえた C–C 結合形成過程の想定反応機構を Figure 19 に示す。 S_H2 機構の寄与が見られなかった一方で、Co 触媒による C–C 結合形成への寄与が認められたことや、本反応に適用可能な触媒がいずれも平面四座配位子を有することから、系中で可逆的なベンジルコバルト種生成が起こっていることが想定される。C–C 結合形成は中段のフリーラジカル同士の persistent radical effect¹⁴⁷ により進行するが、ベンジルコバルト種の可逆的生成によりベンジラジカル同士の二量化を回避しながら系中のベンジラジカル等価体としての濃度が上昇し、反応の促進が見られたと考えられる。また、系中の二価コバルト種の濃度を抑えることにより、MHAT により生じた二級/三級ラジカルからの水素原子引き抜きの進行を抑え、アルケンの異性化反応を抑制している可能性も想定される。

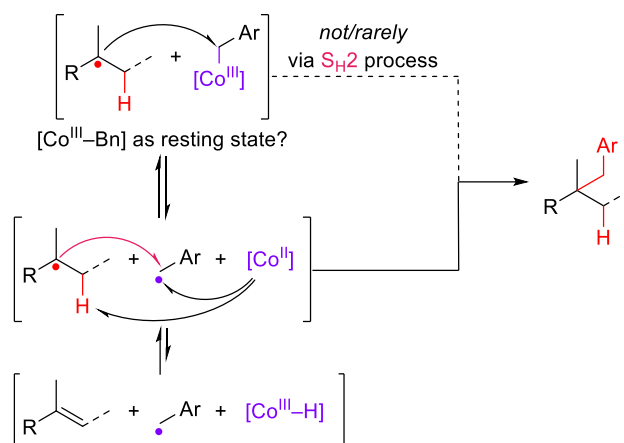


Figure 19. Plausible reaction mechanism of C-C bond forming step.

無論、Scheme 18 の結果はコバルト触媒系における $\text{S}_{\text{H}2}$ 機構の寄与を完全に排除し得るものではなく、コバルト触媒上での $\text{S}_{\text{H}2}$ 機構における立体選択性が鉄触媒系と比較して何らかの要因 (e.g. BDE) により著しく低くなる、という可能性も存在するということには留意したい。こちらについては、計算化学などの手法によるより詳細な機構の解析が期待される。

第5節：小括

以上のように筆者はコバルト触媒/光触媒の協働系に対して、カップリング剤としてベンジル置換 DHP を利用することで、不活性な多置換アルケンの Redox-neutral なヒドロベンジル化反応を開発した。本反応は還元的 MHAT サイクルの利用によって、既存系や競合論文では必須だった犠牲試薬の使用を回避し、創薬化学においても重要かつ得るのが困難な構造である第四級炭素中心を構築できる。反応機構の実験的な解析により、本反応の C–C 結合形成過程は当初の作業仮説である S_H2 型の機構とは異なる、ベンジルコバルト種の可逆的生成と、フリーラジカル同士の結合形成によって進行していることが示唆された。本研究成果は、今後の還元的 MHAT 系を利用したアルケンのヒドロ官能基化反応開発、そしてコバルト触媒を利用したラジカル型の C–C 結合形成反応の開発に寄与しうるものと期待している。

公表論文

Yamaguchi, Y.; Hirata, Y.; Higashida, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.

Cobalt/Photoredox Dual-Catalyzed Cross-Radical Coupling of Alkenes via Hydrogen Atom Transfer and Homolytic Substitution.

Org. Lett. **2024**, 26, 4893–4897. DOI: 10.1021/acs.orglett.4c01370

第3章: 光駆動ラジカルクロスカップリングによる脂肪族ハライドのカルバモイル化

第1節: 背景

医薬品分子においてアミド結合はその極性や、水素結合のアクセプター及びドナーとなる性質からファーマコフォアとして標的分子との相互作用を担ったり、ADMET に大きな影響を与える官能基として重要な役割を果たす (Figure 20)¹⁴⁸⁻¹⁵⁰。従って、アミド構造は有機合成化学においても非常に重要な標的として、その構造を得るための反応の開発が盛んに行われてきた¹⁵¹⁻¹⁵³。特に、カルボン酸に対して塩化チオニルや塩化オキサリル、あるいは種々の縮合剤などの脱水型の活性化剤を用いる反応は汎用性や簡便さなどの観点から最も広く用いられている (Scheme 19)。一方で、これらの試薬にかかるコストや化学量論量生じる廃棄物などの観点から、特に触媒的なアミド合成手法の開発が進められてきた^{154,155}。

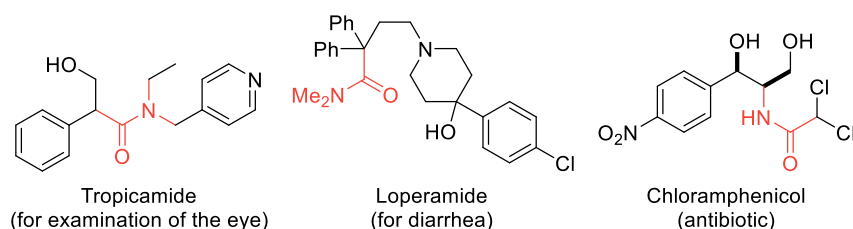
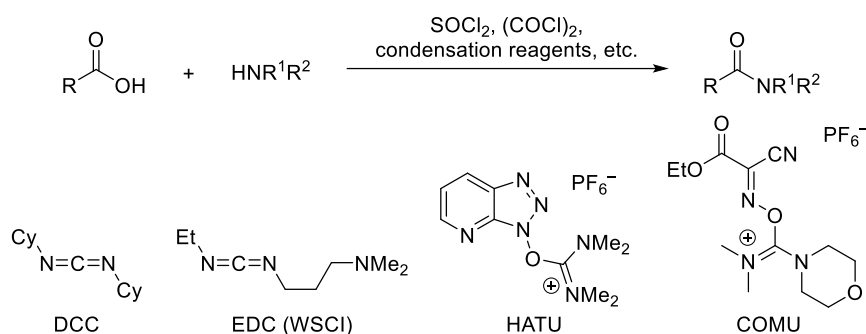


Figure 20. Amide groups in medicinal chemistry.

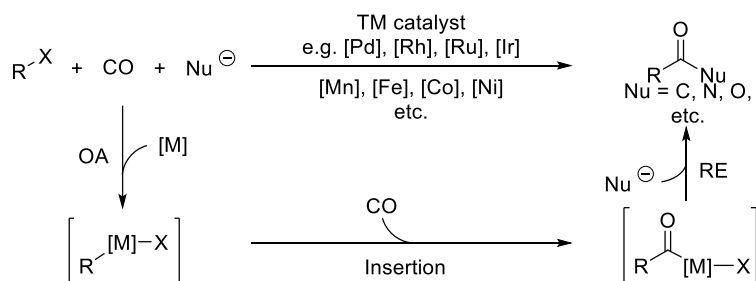
Scheme 19. Amide synthesis by condensation of carboxylic acid.



中でも、Pd をはじめとする遷移金属触媒を用いた一酸化炭素挿入を経るカルボニル型カップリングは、その汎用性から精力的に研究が行われてきた (Scheme 20)¹⁵⁶⁻¹⁶²。本反応は一般的にアリール、ビニル及びアルキルハライドの触媒への酸化的付加と続く一酸化炭素分子の挿入、そして還元的脱離を経ることで進行する。本反応は求核剤としてアルキル金属・ボロン酸誘導体などの炭素求核剤やアミン、アルコールなど幅広い試薬を適用可能であり、また一炭素ユニットの導入に安価な CO ガスを利用できるという強力なメリットが存在する。しかしながら、一酸化炭素ガスは非常に毒性が高く、かつ本反応には一般的に高温や高圧などの過酷な条件が必要とさ

れるため、温和な条件で進行する反応¹⁶³ や一酸化炭素を用いない手法¹⁶⁴ の開発が急務とされてきた。

Scheme 20. Carbonylative coupling by transition metal catalysis.



そのような中で近年注目されているのが、カルバモイルラジカルを利用したアミド合成反応の開発である¹⁶⁵。カルバモイルラジカルはギ酸アミドやカルバミン酸ハライドやオキサミン酸誘導体、そして後述するアミド DHP に酸化剤・還元剤や光触媒などによる一電子酸化還元を介することで得られるラジカルであり、カルボニル酸素原子上ローンペアからの供与によって求核的な長寿命ラジカルとしてふるまう。この特性を利用し、本化学種を用いた Giese 型アルキル化¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ や超原子価ヨウ素試薬を利用したアルキニル化^{169,170}、Minisci 型反応^{171,172}、C-H カルバモイル化¹⁷³ などの適用例が知られている (Figure 21)。これらの反応は、特に可視光酸化還元触媒を用いるものについては室温・可視光照射下の温和な条件で進行するため、CO を利用したカルバモイル化よりも官能基許容性に優れている。

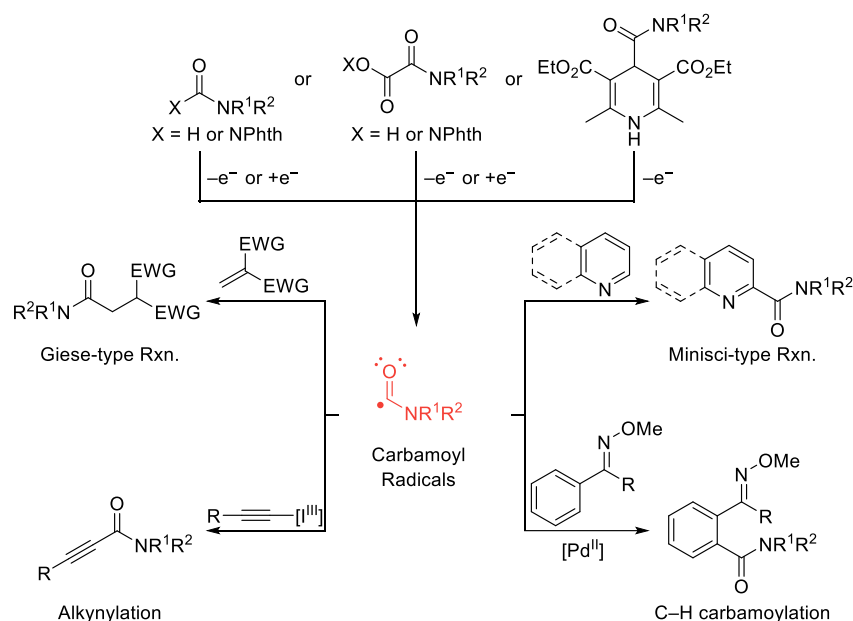
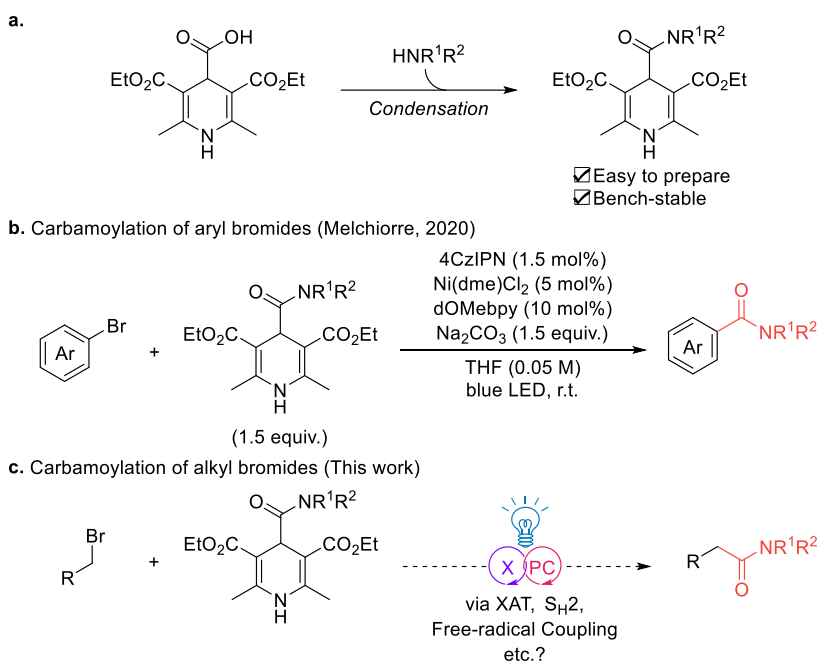


Figure 21. Generation and application of carbamoyl radical.

このような中で今回筆者が着目したのは、ジヒドロピリジン骨格上にカルバモイル基を有したアミド DHP 誘導体である (Scheme 21a)¹⁷⁴⁻¹⁷⁷。本試薬はカルボン酸 DHP から縮合することで容易に合成可能であり、室温・空気下で安定な結晶性固体として得られる。また、本試薬はギ酸アミドやオキサミン酸誘導体のような強い酸化条件や塩基を必要とせず、また DHP 骨格を元にしたカルバモイルラジカル源であるため、反応系における還元剤としての役割も兼ねる。従って、温和なカルバモイルラジカル源として本試薬を利用した反応の開発が注目を集めている。本試薬は 2020 年に Melchiorre らにより開発され、本試薬を利用した最初の反応例としてニッケル触媒/光触媒協働系を利用したアリールハライドのカルバモイル化が達成されている (Scheme 21b)。そこで筆者は本試薬と遷移金属触媒、光触媒の協働系を用いることで、アルキルハライドのカルバモイル化が達成できるのではないかと考え、研究に着手した。なお、ニッケル/光触媒の協働系を利用した類似のコンセプトの反応として、1-ブロモ糖由来のグリコシルラジカル中間体を利用した糖アミド合成反応¹⁷⁸ 及び、アジリジンを基質とした開環型の不斉カルバモイル化反応¹⁷⁹ が最近報告された。

Scheme 21. Amide DHP and its applications



初期の検討には知見の多いコバルト触媒/光触媒の協働系を利用したため、この系での作業仮説を Figure 22 に記す。はじめに可視光により励起された光触媒 PC* がアミド DHP **15** による還元的消光を受け、光触媒ラジカルアニオン PC^{•-} 及びカルバモイルラジカルを与える。PC^{•-} は系中の Co^{II} 触媒を還元して Co^I を与え、これがアルキルハライドへのハロゲン原子移動 (Halogen Atom Transfer; XAT)¹⁸⁰ を起こすことで三価アルキルコバルトを与える。本化学種は置換基の種類にもよるが、今回の検討で用いた Bn 基の場合は Bn ラジカルを可逆的に与える。これにより生じたラジカルとカルバモイルラジカルが反応し、目的のカルバモイル化体が得られる想定であった。なお、本反応の設計当初、求核的なカルバモイルラジカルがアルキルコバル

ト中間体に S_H2 型の機構で置換して C–C 結合形成を起こすことを想定していたが、後に行った検討 (c.f. Scheme 18, Figure 19) にてベンジルコバルトへの S_H2 反応が進行する可能性が小さいと想定されたため、Figure 22 ではアルキル金属の M–C 結合の可逆的な均等開裂を想定している。

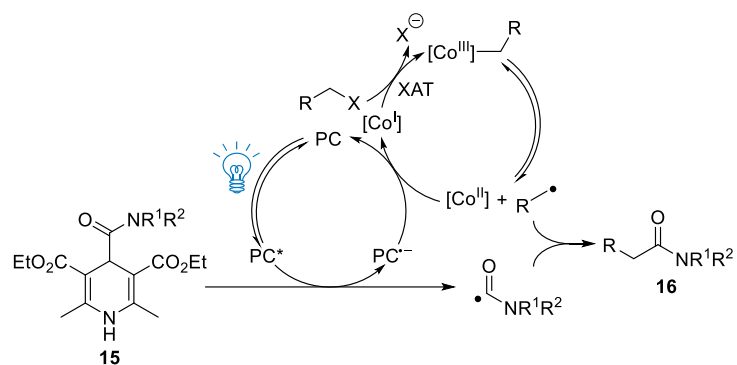


Figure 22. Reaction design.

第2節：反応条件探索 (Co/PC 協働系)

コバルト触媒・鉄触媒の存在下で、アミド DHP **15a** と BnBr とのカップリングが進行するか検討した (Table 20)。光触媒として 4CzIPN を用い、溶媒は benzene と THF の二種類を試用した。結果、ベンゼン溶媒中でコバルト触媒を用いた際に、触媒量を超える 5%の収率で目的物 **16a** が得られた (Entries 1,2)。鉄触媒については TPP を用いた際に痕跡量の目的物が得られ (Entry 3)、THF を用いた際は目的物の生成は確認できていない (Entries 5–8)。Entry 5 についてはコバルト触媒残渣により NMR が broad し、解析が不十分となった。

Table 20. Initial screening

Entry	[M] cat.	Solvent	Yield of 16a (%) ^a
1	Co cat. 4e	benzene	5
2	Co cat. 4a	benzene	5
3	Fe(TPP)Cl	benzene	1
4	Fe(oep)Cl	benzene	N.D. ^c
5	Co cat. 4e	THF	N.Detm. ^b
6	Co cat. 4a	THF	N.D. ^c
7	Fe(TPP)Cl	THF	N.D. ^c
8	Fe(oep)Cl	THF	N.D. ^c

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bYield was Not Determined due to broad ¹H NMR spectra. ^cProduct was not detected.

続いて本反応の対照実験を行った (Table 21, Entry 1)。結果、コバルト触媒非存在下では目的物は生成しなかった。しかしながら、本結果はコバルト触媒が当初想定していた機構である S_H2 型カップリングを促進しているという仮説のほかに、BnBr からの XAT を促進しているだけという仮説を棄却しうるものでない。従って、光触媒のみで活性化可能な還元的 Bn ラジカル源として、NHPI ester を用いて検討を行った (Entries 2,3)。その結果、コバルト触媒の存在下で収率の向上が認められた。

Table 21. Other radical precursors

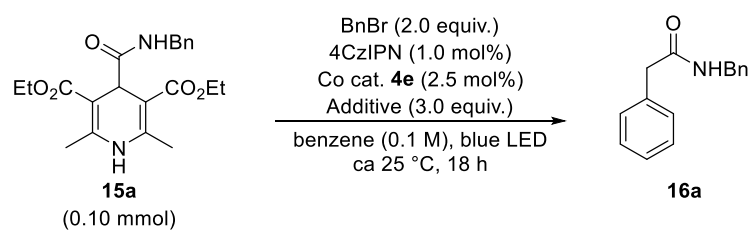
Entry	X =	[Co] (mol%)	Yield of 16a (%) ^a
0	Br	2.5	5
1	Br	0	N.D. ^b
2	CONHPI	2.5	15
3	CONHPI	0	6

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bProduct was not detected.

次に、反応後に生成する HBr が反応を阻害している可能性を鑑み、塩基の検討を行った (Table 22)。しかしながら、いずれの塩基を用いた際も収率は変化しないか低下するのみであった。溶媒・触媒との相性などの影響も考えられたため、コバルト触媒・光触媒の並行スクリーニングも行った (Table 23)。結果、反応性はコバルト触媒の置換基にほとんど依存せず、光触媒として Ir[{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)](PF₆)及び 4CzIPN を用いた際にのみ目的物が得られた。またそれ以外の条件では原料も残存した。コバルト触媒の配位子上の置換基の影響が大きいことから、先に溶媒の最適化を試みてから再度触媒及び添加剤の検討を行う方が妥当であると考えた。以降の検討では成績がやや高かった Ir[{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)](PF₆) を光触媒として用いた。

Table 22. Screening of additive



Entry	Additive	Yield of 16a (%) ^a
0	none	5
1	NEt ₃	4
2	DIPEA	N.D. ^b
3	2,6-lutidine	5
4	2,4,6-lutidine	3
5	Li ₂ CO ₃	4
6	K ₂ CO ₃	5
7	Cs ₂ CO ₃	N.D. ^b

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bProduct was not detected.

Table 23. Screening of cobalt catalyst and photocatalyst

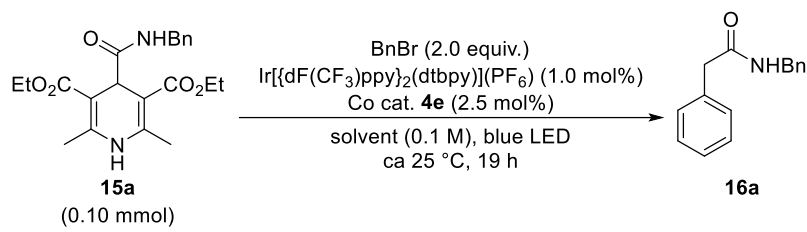
15a (0.10 mmol) 16a			
Entry	Co cat.	PC	Yield of 16a (%) ^a
1	Co cat. 4e	Ir(ppy) ₃	N.D. ^b
2	Co cat. 4e	Ir(dFppy) ₃	N.D. ^b
3	Co cat. 4e	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	7
4	Co cat. 4e	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	N.D. ^b
5	Co cat. 4e	4CzIPN	4
6	Co cat. 4e	2CzTPN	N.D. ^b
7	Co cat. 4e	3DPAFIPN	N.D. ^b
8	Co cat. 4e	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	N.D. ^b
9	Co cat. 4a	Ir(ppy) ₃	N.D. ^b
10	Co cat. 4a	Ir(dFppy) ₃	N.D. ^b
11	Co cat. 4a	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	6
12	Co cat. 4a	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	N.D. ^b
13	Co cat. 4a	4CzIPN	4
14	Co cat. 4a	2CzTPN	N.D. ^b
15	Co cat. 4a	3DPAFIPN	N.D. ^b
16	Co cat. 4a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	N.D. ^b
17	Co cat. 4d	Ir(ppy) ₃	N.D. ^b
18	Co cat. 4d	Ir(dFppy) ₃	N.D. ^b
19	Co cat. 4d	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	8
20	Co cat. 4d	Ir{(ppy) ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	N.D. ^b
21	Co cat. 4d	4CzIPN	4
22	Co cat. 4d	2CzTPN	N.D. ^b
23	Co cat. 4d	3DPAFIPN	N.D. ^b
24	Co cat. 4d	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	N.D. ^b

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).^bProduct was not detected.

溶媒の検討を行った (Table 24)。各溶媒の極性と収率との間に明確な相関は見られなかったものの、エーテル系溶媒を用いた際に比較的良好な収率を示した (Entries 6–8)。その他溶媒については低極性溶媒 (Entries 1,3,4) や非プロトン性高極性溶媒 (Entries 9–11, 13)、プロトン性極性溶

媒 (Entries 15, 16) でほぼ差異なく目的物が得られている。以降の検討では特に成績が良好だった THF を用いた。

Table 24. Screening of solvent

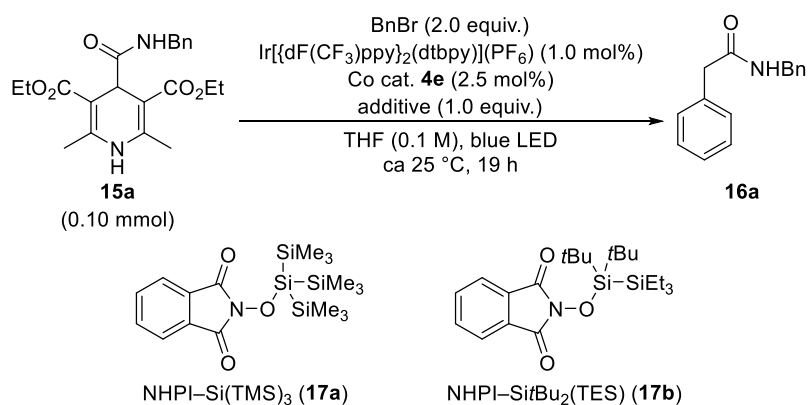
 15a (0.10 mmol) BnBr (2.0 equiv.) Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbbpy)(PF₆) (1.0 mol%) Co cat. 4e (2.5 mol%) solvent (0.1 M), blue LED ca 25 °C, 19 h 16a		
Entry	Solvent	Yield of 16a (%) ^a
1	benzene	3
2	toluene	N.D. ^b
3	DCE	4
4	DCM	4
5	ether	N.D. ^b
6	DME	11
7	THF	14
8	1,4-dioxane	8
9	EtOAc	2
10	MeCN	1
11	acetone	6
12	DMA	N.D. ^b
13	DMF	2
14	DMSO	N.D. ^b
15	<i>i</i> PrOH	3
16	EtOH	5

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bProduct was not detected.

再び塩基を中心とした添加剤の検討を試みた (Table 25)。しかしながら、いずれの塩基を用いた際も Table 21 と同様に収率は変化しないか低下するのみであった。なお、Entries 11,12 で用いたジシラン誘導体 **17a,17b** は、光触媒による一電子還元を受けて生じるシリルラジカルが Halogen Atom Transfer (XAT) を起こす還元的 XAT mediator である (Scheme 22)¹⁸¹。こちらも収率向上には寄与しなかった。

Table 25. Re-screening of additive

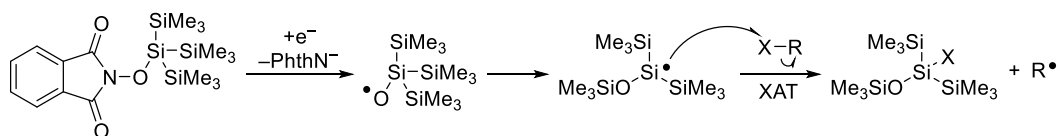


Entry	Additive	Yield of 16a (%) ^a
0	none	14
1	NEt ₃	10
2	DIPEA	3
3	2,6-collidine	N.D. ^b
4	2,4,6-lutidine	N.D. ^b
5	Li ₂ CO ₃	1
6	K ₂ CO ₃	5
7	Cs ₂ CO ₃	trace
8	MgO	15
9	CaO	9
10	SrO	12
11	17a	N.D. ^b
12	17b	7

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bProduct was not detected.

Scheme 22. Reductive XAT mediator

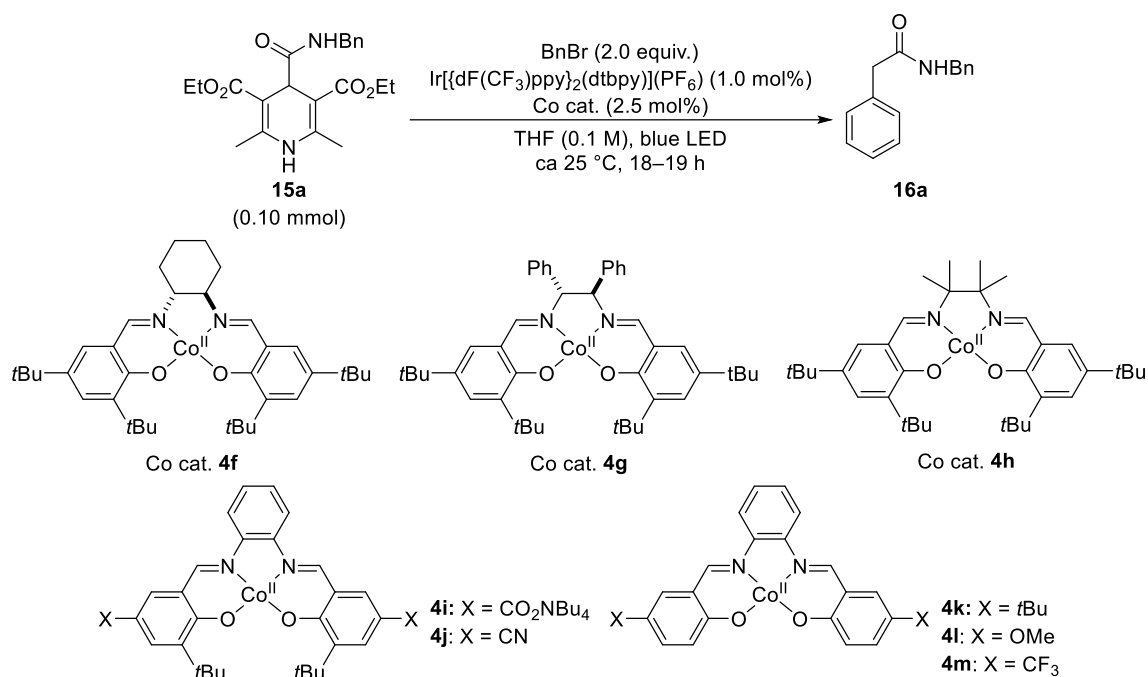


コバルト触媒の検討を行った (Table 26)。サレン上ジアミン部位の骨格をフェニレンジアミン以外のものに置き換えた際は、同じサリチルアルデヒド部位を有する配位子間で収率に大きな変化は見られなかった (Entries 1–3)。サロフェン配位子誘導体については、カルボキシレート部位を有するもの (Entry 4) 以外は同様の反応性を呈した (Entries 5–8)。コバルト中心の立体障害となり得る 3 位置換基を排除した 5 位置換サロフェン誘導体では、その収率は置換基の電子状態に依存しなかった (Entries 6–8)。なお、いずれの検討においても光照射前の反応液がコバルトサレン錯体の赤～茶色を呈しているのに対して、反応後の溶液は黄緑色 (Ir 光触媒の黄色とコバルト塩の青色に由来すると思われる) を呈していた。

ここまでの結果から、本反応が触媒構造や添加剤の影響をほとんど受けず、かつ反応後に触媒の分解が認められたことを鑑み、分解後のフリーのコバルトイオンが触媒となり得る可能性が考えられたため、対照実験を行った (Table 26, Entries 9,10)。その結果、 CoBr_2 及び $\text{Co}(\text{OAc})_2$ の双方で目的物が 2 割程度生成したのを確認した。本結果から、必ずしも本反応に $\text{S}_{\text{H}2}$ 型の結合形成は寄与しておらず、コバルト触媒は主に XAT 過程に働いている可能性が示唆された。Table 21 においては NHPI ester を用いた際にコバルト触媒の添加効果が認められていたのに対して、本反応で C–C 結合形成の促進効果が認められていないのは、Bn ラジカル生成速度が前者では十分早いのに対して、本系では XAT による Bn ラジカル生成が遅く、律速段階となってしまう可能性が考えられる。さらにこのうち、第 2 章のテーマにおいてベンジルコバルト種からの $\text{S}_{\text{H}2}$ 反応はほとんど進行していないという仮説が得られた。

これらの結果と残り時間から、本反応は Co 触媒系での探索は断念し、新たな触媒系の探索を目指すこととした。

Table 26. Re-screening of cobalt catalyst



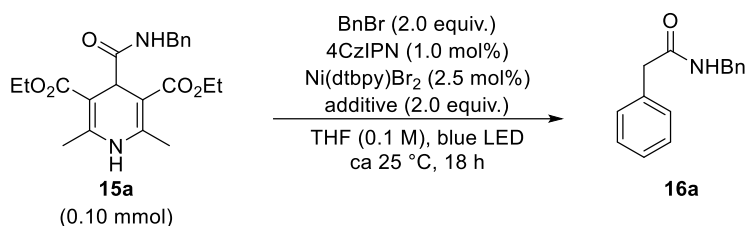
Entry	Co cat.	Yield of 16a (%) ^a
0	Co cat. 4e	14
1	Co cat. 4f	21
2	Co cat. 4g	19
3	Co cat. 4h	18
4	Co cat. 4i	trace
5	Co cat. 4j	11
6	Co cat. 4k	15
7	Co cat. 4l	14
8	Co cat. 4m	16
9	CoBr ₂	21
10	Co(OAc) ₂	16

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

第3節：反応条件探索 (Ni/PC 協働系)

ニッケル触媒・光触媒の存在下で、アミド DHP **15a** と BnBr とのカップリングが進行するかの検討を行った (Table 27)。その結果、Ni(dtbpy)Br₂ 及び塩基として 2,6-lutidine を用いた際に中程度の収率で目的物が得られた。

Table 27. Initial Screening of Ni/PC catalysis

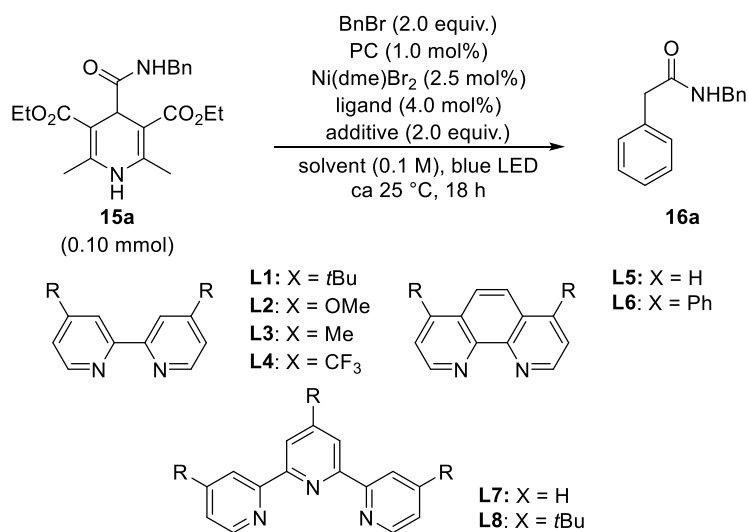
 15a (0.10 mmol) 16a		
Entry	additive	Yield of 16a (%) ^a
1	none	N.D. ^c
2	Na ₂ CO ₃	N.Detm. ^b
3	NaOAc	19
4	2,6-lutidine	46

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bYield was Not Determined due to broad ¹H NMR spectra. ^cProduct was not detected.

以上の結果を踏まえ、ニッケル触媒/光触媒協働系でのカルバモイル化の条件最適化を試みた (Table 28)。はじめにニッケル源として Ni(dme)Br₂ を用い、窒素配位子を中心に検討したところ (Entries 1–8)、電子不足なビピリジン配位子 **L4** を用いた際に 5 割程度の収率で目的物が得られた (Entry 4)。光触媒については現状 4CzIPN が最適であったが、コバルト触媒系と異なり種々の Ir 光触媒や有機光触媒も適用可能であった (Entries 9–15)。塩基については 2,6-lutidine が特異的に良好な成績を示し、その他の塩基では反応性が低下した (Entries 16–21)。溶媒については特に benzene を中心とした低極性溶媒で良好な反応性を示したのに対し (Entries 22–29)、高極性溶媒では反応性に乏しかった (Entries 30–36)。本反応は光触媒やニッケル塩、塩基の非存在下並びに可視光非照射下ではほとんど進行せず (Entries 37,38,40,41)、ニッケル配位子の非存在下では反応性が低下することが分かった (Entry 39)。

Table 28. Optimization table



Entry	ligand	PC	Additive	Solvent	Yield of 16a (%) ^a
1	L1	4CzIPN	2,6-lutidine	THF	43
2	L2	4CzIPN	2,6-lutidine	THF	27
3	L3	4CzIPN	2,6-lutidine	THF	28
4	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	THF	52
5	L5	4CzIPN	2,6-lutidine	THF	16
6	L6	4CzIPN	2,6-lutidine	THF	47
7	L7	4CzIPN	2,6-lutidine	THF	10
8	L8	4CzIPN	2,6-lutidine	THF	28
9	L4	Ir(ppy) ₃	2,6-lutidine	THF	2
10	L4	Ir{ppy ₂ (dtbpy)}(PF ₆)	2,6-lutidine	THF	22
11	L4	Ir[{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	2,6-lutidine	THF	43
12	L4	Ir(dFppy) ₃	2,6-lutidine	THF	38
13	L4	4CzPN	2,6-lutidine	THF	43
14	L4	3DPAFIPN	2,6-lutidine	THF	5
15	L4	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	2,6-lutidine	THF	N.D. ^b
16	L4	4CzIPN	NEt ₃	THF	9
17	L4	4CzIPN	DIPEA	THF	2
18	L4	4CzIPN	2,6- <i>t</i> Buipyridine	THF	6
19	L4	4CzIPN	BTMG	THF	8
20	L4	4CzIPN	KOAc	THF	10
21	L4	4CzIPN	CsOAc	THF	7

22	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	benzene	54
23	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	toluene	50
24	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	DCE	44
25	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	DCM	45
26	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	ether	N.D. ^b
27	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	DME	44
28	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	1,4-dioxane	51
29	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	EtOAc	50
30	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	MeCN	17
31	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	acetone	27
32	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	DMA	5
33	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	DMF	4
34	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	DMSO	N.D. ^b
35	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	<i>i</i> PrOH	13
36	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	EtOH	25
37	L4	none	2,6-lutidine	benzene	N.D. ^b
38 ^c	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	benzene	4
39	none	4CzIPN	2,6-lutidine	benzene	40
40	L4	4CzIPN	none	benzene	6
41 ^d	L4	4CzIPN	2,6-lutidine	benzene	N.D. ^b

^aDetermined by ¹H NMR analysis of the crude mixture (1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard).

^bProduct was not detected. ^cw/o Ni(dme)Br₂. ^dw/o blue LED irradiation.

最後に、先行研究^{177,179}に基づく本反応の想定反応機構を Figure 23 に記す。DHP **15** による還元的消光を受けて生じた光触媒のラジカルアニオン PC^{•-} は、系中の一価ニッケル触媒を還元して 0 価ニッケル種を与える。これがアルキルハライドに酸化的付加を起こしたのちに、ここに DHP 由来のカルバモイルラジカルが付加し、還元的脱離を経ることで目的物 **16** を与える想定である。

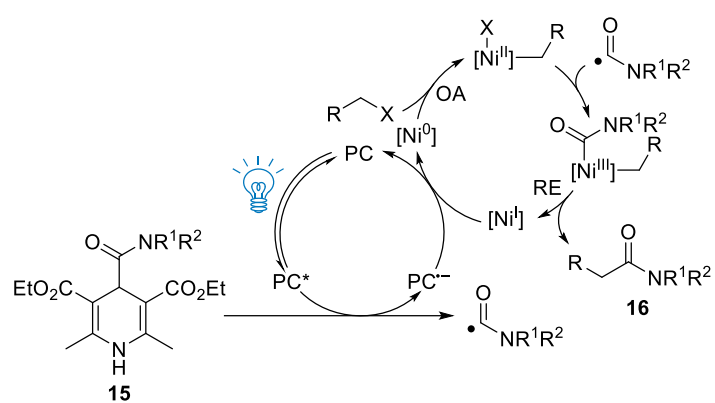


Figure 23. Plausible mechanism.

第4節：小括

以上のように筆者はコバルト触媒/光触媒協働系及びニッケル触媒/光触媒協働系を利用することで、アミド DHP をカルバモイルラジカル源としたベンジルブロミドのカルバモイル化が進行することを見出した。ニッケル触媒系での inner-sphere 型カップリングを利用したカルバモイル化は研究も盛んに行われているため、今後の検討によってより有用な化合物が得られる一級や二級、三級アルキルハライドとのカップリング条件が見つかることを期待している。また、コバルト触媒を利用した条件でも本反応が進行するという知見は、カルバモイル化のカップリングパートナーをアルキルハライド以外にも拡張していくうえで有用な知見であると考えられる。

結語

以上筆者は、三つの研究を通じて新規ラジカル反応の開発と、それによる有機合成化学の発展・新規ケミカルスペースへのアクセスの実現を目指した。今回筆者が開発した MHAT ヒドロアリアル化及び MHAT ヒドロベンジル化が、天然物などの複雑化合物の合成や、医薬品製造などの発展に寄与できれば幸いである。特にヒドロベンジル化についてはその反応機構が当初の設計と外れてしまったのは残念に思うが、それでも S_H2 反応を利用しないフリーラジカルのみでのカップリングでそれに引けを取らない反応性を示す反応を、自らの色とも言えるコバルト触媒/光触媒協働系を利用して達成できたことは成果として胸を張りたい。

本博士論文の執筆時点で反応開発としては探索途上にあるカルバモイル化反応についても、これまで扱ってきた Csp^3 ラジカル以外のラジカル種についての知見を深めるのに役立った。本テーマについては見切り発車で取り組んだ節があるのは否めないものの、今まで扱ってきたコバルト触媒/光触媒系の新しい可能性を見るとともに、足を一步伸ばして取り組んだニッケル触媒/光触媒系についての性質や、その汎用性・利便性の高さについて学ぶことができたのは、今後メディシナルケミストとして社会で活躍するうえで有意義な経験であったと感じる。

本研究の過程で得た反応機構などに関する知見が、今後のラジカルケミストリー、有機合成化学、ひいては化学という素晴らしき学問の更なる発展の一助となることを切に願う。

参考文献

- (1) Woodward, R. B. The Total Synthesis of Vitamin B12. *Pure Appl. Chem.* **1973**, *33*, 145–178.
- (2) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
- (3) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. Escape from Flatland: Increasing Saturation as an Approach to Improving Clinical Success. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756.
- (4) Lovering, F. Escape from Flatland 2: Complexity and Promiscuity. *MedChemComm* **2013**, *4*, 515–519.
- (5) Capaldo, L.; Ravelli, D. Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, 2056–2071.
- (6) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. Recent Advances in Radical C-H Activation/Radical Cross-Coupling. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9016–9085.
- (7) Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C-H Bonds Elaboration. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875–1924.
- (8) Zhang, J.; Rueping, M. Metallaphotoredox Catalysis for Sp³ C-H Functionalizations through Hydrogen Atom Transfer (HAT). *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 4099–4120.
- (9) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *14*, 6898–6926.
- (10) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- (11) McAtee, R. C.; McClain, E. J.; Stephenson, C. R. J. Illuminating Photoredox Catalysis. *Trends Chem.* **2019**, *1*, 111–125.
- (12) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072.
- (13) Schultz, D. M.; Yoon, T. P. Solar Synthesis: Prospects in Visible Light Photocatalysis. *Science. American Association for the Advancement of Science* **2014**.
- (14) Hedstrand+, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *LIGHT INDUCED AND DYE ACCELERATED REDUCTIONS OF PHENACYL ONIUM SALTS BY 1,4-DIHYDROPYRIDINES*; Pergamon Press, **1978**.
- (15) Okada, K.; Okamoto, K.; Morita, N.; Okubo, K.; Oda, M. Photosensitized Decarboxylative Michael Addition through N-(Acyloxy)Phthalimides via an Electron-Transfer Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401–9402.
- (16) Okada, K.; Okamoto, K.; Oda, M. A New and Practical Method of Decarboxylation: Photosensitized Decarboxylation of N-Acyloxyphthalimides via Electron-Transfer Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8736–8738.
- (17) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The

- Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science*, **2008**, 322, 77–80.
- (18) Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. Efficient Visible Light Photocatalysis of [2+2] Enone Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12886–12887.
- (19) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.*, **2013**, 113, 5322–5363.
- (20) Twilton, J.; Le, C. C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. The Merger of Transition Metal and Photocatalysis. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, 1, 0052.
- (21) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox: The Merger of Photoredox and Transition Metal Catalysis. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 1485–1542.
- (22) Osawa, M.; Nagai, H.; Akita, M. Photo-Activation of Pd-Catalyzed Sonogashira Coupling Using a Ru/Bipyridine Complex as Energy Transfer Agent. *Dalton Trans.* **2006**, 827–829.
- (23) Kalyani, D.; McMurtrey, K. B.; Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. Room-Temperature C-H Arylation: Merger of Pd-Catalyzed C-H Functionalization and Visible-Light Photocatalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 18566–18569.
- (24) Ye, Y.; Sanford, M. S. Merging Visible-Light Photocatalysis and Transition-Metal Catalysis in the Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Boronic Acids with CF₃I. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9034–9037.
- (25) Zuo, Z.; Ahneman, D. T.; Chu, L.; Terrett, J. A.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox with Nickel Catalysis: Coupling of α -Carboxyl Sp³-Carbons with Aryl Halides. *Science* **2014**, 345, 437–440.
- (26) Zhong, J. J.; Meng, Q. Y.; Liu, B.; Li, X. B.; Gao, X. W.; Lei, T.; Wu, C. J.; Li, Z. J.; Tung, C. H.; Wu, L. Z. Cross-Coupling Hydrogen Evolution Reaction in Homogeneous Solution without Noble Metals. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1988–1991.
- (27) Eisenberg, D. C.; Norton, J. R. Hydrogen-Atom Transfer Reactions of Transition-Metal Hydrides. *Isr. J. Chem.* **1991**, 31, 55–66.
- (28) Hoffmann, R. W. Markovnikov Free Radical Addition Reactions, a Sleeping Beauty Kissed to Life. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 577–583.
- (29) Crossley, S. W. M.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. Mn-, Fe-, and Co-Catalyzed Radical Hydrofunctionalizations of Olefins. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 8912–9000.
- (30) Green, S. A.; Crossley, S. W. M.; Matos, J. L. M.; Vásquez-Céspedes, S.; Shevick, S. L.; Shenvi, R. A. The High Chemofidelity of Metal-Catalyzed Hydrogen Atom Transfer. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 2628–2640.
- (31) Shenvi, R. A.; Matos, J. L. M.; Green, S. A. Hydrofunctionalization of Alkenes by Hydrogen-Atom Transfer. *Org. React.* **2019**, 100, 383–470.
- (32) Shevick, S. L.; Wilson, C. V.; Kotesova, S.; Kim, D.; Holland, P. L.; Shenvi, R. A. Catalytic Hydrogen Atom Transfer to Alkenes: A Roadmap for Metal Hydrides and Radicals. *Chem. Sci.* **2020**,

参考文献

- 21, 12401–12422.
- (33) Kotesova, S.; Shenvi, R. A. Inner- and Outer-Sphere Cross-Coupling of High Fsp³ Fragments. *Acc. Chem. Res.* **2023**, *56*, 3089–3098.
- (34) Wu, J.; Ma, Z. Metal-Hydride Hydrogen Atom Transfer (MHAT) Reactions in Natural Product Synthesis. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 7050–7076.
- (35) Feder, H. M.; Halpern, J. Mechanism of the Cobalt Carbonyl-Catalyzed Homogeneous Hydrogenation of Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7186–7188.
- (36) Mukaiyama, T.; Isayama, S.; Inoki, S.; Kato, K.; Yamada, T.; Takai, T. Oxidation-Reduction Hydration of Olefins with Molecular Oxygen and 2-Propanol Catalyzed by Bis(Acetylacetonato)Cobalt(II). *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 449–452.
- (37) Isayama, S.; Mukaiyama, T. A New Method for Preparation of Alcohols from Olefins with Molecular Oxygen and Phenylsilane by the Use of Bis(Acetylacetonato)Cobalt(II). *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1071–1074.
- (38) Waser, J.; Carreira, E. M. Catalytic Hydrohydrazination of a Wide Range of Alkenes with a Simple Mn Complex. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4099–4102.
- (39) Waser, J.; Carreira, E. M. Convenient Synthesis of Alkylhydrazides by the Cobalt-Catalyzed Hydrohydrazination Reaction of Olefins and Azodicarboxylates. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5676–5677.
- (40) Waser, J.; González-Gómez, J. C.; Nambu, H.; Huber, P.; Carreira, E. M. Cobalt-Catalyzed Hydrohydrazination of Dienes and Enynes: Access to Allylic and Propargylic Hydrazides. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4249–4252.
- (41) Waser, J.; Nambu, H.; Carreira, E. M. Cobalt-Catalyzed Hydroazidation of Olefins: Convenient Access to Alkyl Azides. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8294–8295.
- (42) Rô Me Waser, J.; Gaspar, B.; Nambu, H.; Carreira, E. M. Hydrazines and Azides via the Metal-Catalyzed Hydrohydrazination and Hydroazidation of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693–11712.
- (43) Gaspar, B.; Waser, J.; Carreira, E. M. Cobalt-Catalyzed Synthesis of Tertiary Azides from α,α -Disubstituted Olefins under Mild Conditions Using Commercially Available Reagents. *Synthesis* **2007**, *24*, 3839–3845.
- (44) Gaspar, B.; Carreira, E. M. Mild Cobalt-Catalyzed Hydrocyanation of Olefins with Tosyl Cyanide. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4519–4522.
- (45) Gaspar, B.; Carreira, E. M. Catalytic Hydrochlorination of Unactivated Olefins with Para-Toluenesulfonyl Chloride. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5758–5760.
- (46) Gaspar, B.; Carreira, E. M. Cobalt Catalyzed Functionalization of Unactivated Alkenes: Regioselective Reductive C-C Bond Forming Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13214–13215.
- (47) Fischer, D. M.; Balkenhohl, M.; Carreira, E. M. Cobalt-Catalyzed Cyclization of Unsaturated N-Acyl Sulfonamides: A Diverted Mukaiyama Hydration Reaction. *JACS Au.* **2022**, *2*, 1071–1077.

- (48) Lindner, H.; Amberg, W. M.; Martini, T.; Fischer, D. M.; Moore, E.; Carreira, E. M. Photo- and Cobalt-Catalyzed Synthesis of Heterocycles via Cycloisomerization of Unactivated Olefins. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202319515.
- (49) Lindner, H.; Carreira, E. M. Cobalt-Catalyzed Photo-Semipinacol Rearrangement of Unactivated Allylic Alcohols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202407827.
- (50) Lindner, H.; Schneider, M.; Mader, P.; Su, F.; Carreira, E. M. Synthesis of Primary Amines via Hydrogen Atom Transfer-Initiated Cyclization/Reduction Cascade of Unsaturated Nitriles. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 5467–5471.
- (51) Lindner, H.; Carreira, E. M. Photo- and Cobalt-Catalyzed Cycloisomerization of Unsaturated Guanidines, (Iso-)Ureas, and Carbonates. *Org. Lett.* **2025**, *27*, 704–708.
- (52) Ishikawa, H.; Colby, D. A.; Seto, S.; Va, P.; Tam, A.; Kakei, H.; Rayl, T. J.; Hwang, I.; Boger, D. L. Total Synthesis of Vinblastine, Vincristine, Related Natural Products, and Key Structural Analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4904–4916.
- (53) Barker, T. J.; Boger, D. L. Fe(III)/NaBH₄-Mediated Free Radical Hydrofluorination of Unactivated Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13588–13591.
- (54) Leggans, E. K.; Barker, T. J.; Duncan, K. K.; Boger, D. L. Iron(III)/NaBH₄-Mediated Additions to Unactivated Alkenes: Synthesis of Novel 20'-Vinblastine Analogues. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1428–1431.
- (55) Shigehisa, H.; Aoki, T.; Yamaguchi, S.; Shimizu, N.; Hiroya, K. Hydroalkoxylation of Unactivated Olefins with Carbon Radicals and Carbocation Species as Key Intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10306–10309.
- (56) Shigehisa, H.; Nishi, E.; Fujisawa, M.; Hiroya, K. Cobalt-Catalyzed Hydrofluorination of Unactivated Olefins: A Radical Approach of Fluorine Transfer. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5158–5161.
- (57) Shigehisa, H.; Koseki, N.; Shimizu, N.; Fujisawa, M.; Niitsu, M.; Hiroya, K. Catalytic Hydroamination of Unactivated Olefins Using a Co Catalyst for Complex Molecule Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13534–13537.
- (58) Shigehisa, H.; Hayashi, M.; Ohkawa, H.; Suzuki, T.; Okayasu, H.; Mukai, M.; Yamazaki, A.; Kawai, R.; Kikuchi, H.; Satoh, Y.; Fukuyama, A.; Hiroya, K. Catalytic Synthesis of Saturated Oxygen Heterocycles by Hydrofunctionalization of Unactivated Olefins: Unprotected and Protected Strategies. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10597–10604.
- (59) Date, S.; Hamasaki, K.; Sunagawa, K.; Koyama, H.; Sebe, C.; Hiroya, K.; Shigehisa, H. Catalytic Direct Cyclization of Alkenyl Thioester. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2039–2045.
- (60) Nagai, T.; Mimata, N.; Terada, Y.; Sebe, C.; Shigehisa, H. Catalytic Dealkylative Synthesis of Cyclic Carbamates and Ureas via Hydrogen Atom Transfer and Radical-Polar Crossover. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5522–5527.
- (61) Ebisawa, K.; Izumi, K.; Ooka, Y.; Kato, H.; Kanazawa, S.; Komatsu, S.; Nishi, E.; Shigehisa, H. Catalyst- And Silane-Controlled Enantioselective Hydrofunctionalization of Alkenes by Cobalt-Catalyzed Hydrogen Atom Transfer and Radical-Polar Crossover. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*,

- 13481–13490.
- (62) Ohuchi, S.; Koyama, H.; Shigehisa, H. Catalytic Synthesis of Cyclic Guanidines via Hydrogen Atom Transfer and Radical-Polar Crossover. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 900–906.
- (63) Ohuchi, S.; Koyama, H.; Shigehisa, H. Catalytic Synthesis of Cyclic Guanidines via Hydrogen Atom Transfer and Radical-Polar Crossover. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 900–906.
- (64) Osato, A.; Fujihara, T.; Shigehisa, H. Constructing Four-Membered Heterocycles by Cycloisomerization. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 4101–4110.
- (65) Sugimura, T.; Shigehisa, H. Investigating Cyclization Selectivity by Ligand Tuning Based on MHAT/RPC Mechanism. *Tetrahedron Lett.* **2024**, *135*, 154902.
- (66) Mimata, N.; Shigehisa, H. Synthesis of Five-, Six-, and Seven-Membered Cyclic Isooureas via MHAT/RPC Promoted Cycloisomerization. *Tetrahedron Lett.* **2024**, *135*, 154890.
- (67) Sugimura, T.; Yamada, R.; Kanna, W.; Mita, T.; Maeda, S.; Szarlan, B.; Shigehisa, H. Annulation Producing Diverse Heterocycles Promoted by Cobalt Hydride. *ACS Catal.* **2024**, *14*, 15514–15520.
- (68) Sugimura, T.; Shigehisa, H. Synthesis of Silacycles via Metal Hydrogen Atom Transfer and Radical-Polar Crossover Mechanism. *Tetrahedron Lett.* **2024**, *151*, 155313.
- (69) Lo, J. C.; Yabe, Y.; Baran, P. S. A Practical and Catalytic Reductive Olefin Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304–1307.
- (70) Lo, J. C.; Gui, J.; Yabe, Y.; Pan, C. M.; Baran, P. S. Functionalized Olefin Cross-Coupling to Construct Carbon-Carbon Bonds. *Nature* **2014**, *516*, 343–348.
- (71) Dao, H. T.; Li, C.; Michaudel, Q.; Maxwell, B. D.; Baran, P. S. Hydromethylation of Unactivated Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8046–8049.
- (72) Gui, J.; Pan, C.-M.; Jin, Y.; Qin, T.; Lo, J. C.; Lee, B. J.; Spergel, S. H.; Mertzman, M. E.; Pitts, W. J.; La Cruz, T. E.; Schmidt, M. A.; Darvatkar, N.; Natarajan, S. R.; Baran, P. S. Practical Olefin Hydroamination with Nitroarenes. *Science* **2015**, *348*, 886–891.
- (73) Lo, J. C.; Kim, D.; Pan, C. M.; Edwards, J. T.; Yabe, Y.; Gui, J.; Qin, T.; Gutiérrez, S.; Giacoboni, J.; Smith, M. W.; Holland, P. L.; Baran, P. S. Fe-Catalyzed C-C Bond Construction from Olefins via Radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2484–2503.
- (74) Gnaim, S.; Bauer, A.; Zhang, H. J.; Chen, L.; Gannett, C.; Malapit, C. A.; Hill, D. E.; Vogt, D.; Tang, T.; Daley, R. A.; Hao, W.; Zeng, R.; Quertenmont, M.; Beck, W. D.; Kandahari, E.; Vantourout, J. C.; Echeverria, P. G.; Abruna, H. D.; Blackmond, D. G.; Minter, S. D.; Reisman, S. E.; Sigman, M. S.; Baran, P. S. Cobalt-Electrocatalytic HAT for Functionalization of Unsaturated C–C Bonds. *Nature* **2022**, *605*, 687–695.
- (75) Gan, X.; Zhang, B.; Dao, N.; Bi, C.; Pokle, M.; Kan, L.; Collins, M. R.; Tyrol, C. C.; Bolduc, P. N.; Nicastri, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S.; Shenvi, R. Carbon Quaternization of Redox Active Esters and Olefins by Decarboxylative Coupling. *Science* **2024**, *384*, 113–118.
- (76) Iwasaki, K.; Wan, K. K.; Oppedisano, A.; Crossley, S. W. M.; Shenvi, R. A. Simple, Chemoselective Hydrogenation with Thermodynamic Stereocontrol. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1300–1303.
- (77) Crossley, S. W. M.; Barabé, F.; Shenvi, R. A. Simple, Chemoselective, Catalytic Olefin

- Isomerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16788–16791.
- (78) Green, S. A.; Matos, J. L. M.; Yagi, A.; Shenvi, R. A. Branch-Selective Hydroarylation: Iodoarene-Olefin Cross-Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12779–12782.
- (79) Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. Ph(i-PrO)SiH₂: An Exceptional Reductant for Metal-Catalyzed Hydrogen Atom Transfers. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4962–4971.
- (80) Green, S. A.; Vásquez-Céspedes, S.; Shenvi, R. A. Iron-Nickel Dual-Catalysis: A New Engine for Olefin Functionalization and the Formation of Quaternary Centers. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11317–11324.
- (81) Shevick, S. L.; Obradors, C.; Shenvi, R. A. Mechanistic Interrogation of Co/Ni-Dual Catalyzed Hydroarylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12056–12068.
- (82) Green, S. A.; Huffman, T. R.; McCourt, R. O.; Van Der Puyl, V.; Shenvi, R. A. Hydroalkylation of Olefins to Form Quaternary Carbons. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7709–7714.
- (83) Matos, J. L. M.; Green, S. A.; Chun, Y.; Dang, V. Q.; Dushin, R. G.; Richardson, P.; Chen, J. S.; Piotrowski, D. W.; Paegel, B. M.; Shenvi, R. A. Cycloisomerization of Olefins in Water. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12998–13003.
- (84) Gan, X.; Kotesova, S.; Castanedo, A.; Green, S. A.; Möller, S. L. B.; Shenvi, R. A. Iron-Catalyzed Hydrobenzylation: Stereoselective Synthesis of (–)-Eugenial C. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 15714–15720.
- (85) Kong, L.; Gan, X.; van der Puyl Lovett, V. A.; Shenvi, R. A. Alkene Hydrobenzylation by a Single Catalyst That Mediates Iterative Outer-Sphere Steps. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 2351–2357.
- (86) King, S. M.; Ma, X.; Herzon, S. B. A Method for the Selective Hydrogenation of Alkenyl Halides to Alkyl Halides. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6884–6887.
- (87) Ma, X.; Herzon, S. B. Non-Classical Selectivities in the Reduction of Alkenes by Cobalt-Mediated Hydrogen Atom Transfer. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6250–6255.
- (88) Ma, X.; Herzon, S. B. Intermolecular Hydropyridylation of Unactivated Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8718–8721.
- (89) Ma, X.; Herzon, S. B. Synthesis of Ketones and Esters from Heteroatom-Functionalized Alkenes by Cobalt-Mediated Hydrogen Atom Transfer. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8673–8695.
- (90) Ma, X.; Dang, H.; Rose, J. A.; Rablen, P.; Herzon, S. B. Hydroheteroarylation of Unactivated Alkenes Using N-Methoxyheteroarenium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5998–6007.
- (91) Ma, X.; Herzon, S. B. Cobalt Bis(Acetylacetonate)–Tert-Butyl Hydroperoxide–Triethyl-Silane: A General Reagent Combination for the Markovnikov-Selective Hydrofunctionalization of Alkenes by Hydrogen Atom Transfer. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2259–2265.
- (92) Matos, J. L. M.; Vásquez-Céspedes, S.; Gu, J.; Oguma, T.; Shenvi, R. A. Branch-Selective Addition of Unactivated Olefins into Imines and Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16976–16981.
- (93) Kamei, Y.; Seino, Y.; Yamaguchi, Y.; Yoshino, T.; Maeda, S.; Kojima, M.; Matsunaga, S. Silane- and Peroxide-Free Hydrogen Atom Transfer Hydrogenation Using Ascorbic Acid and Cobalt-Photoredox Dual Catalysis. *Nat Commun.* **2021**, *12*, 966.

参考文献

- (94) Jana, S.; Mayerhofer, V. J.; Teskey, C. J. Photo- and Electrochemical Cobalt Catalysed Hydrogen Atom Transfer for the Hydrofunctionalisation of Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202304882.
- (95) Shen, H.; Zeng, X.; Wang, Z. Recent Advances in Radical Hydrofunctionalization of Alkenes and Dienes via Reductive Metal-Hydride Hydrogen Atom Transfer (MHAT). *Eur. J. Org. Chem.* **2025**, *28*, e202401103.
- (96) Suzuki, A.; Kamei, Y.; Yamashita, M.; Seino, Y.; Yamaguchi, Y.; Yoshino, T.; Kojima, M.; Matsunaga, S. Photocatalytic Deuterium Atom Transfer Deuteration of Electron-Deficient Alkenes with High Functional Group Tolerance. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202214433.
- (97) Seino, Y.; Yamaguchi, Y.; Suzuki, A.; Yamashita, M.; Kamei, Y.; Kamiyama, F.; Yoshino, T.; Kojima, M.; Matsunaga, S. Synthesis of Polysubstituted Enamides by Hydrogen Atom Transfer Alkene Isomerization Using Dual Cobalt/Photoredox Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202300804.
- (98) Suzuki, A.; Higashida, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. Multiple Deuterium Atom Transfer Perdeuteration of Unactivated Alkenes under Base-Assisted Cobalt/Photoredox Dual Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2025**, *64*, e202500233.
- (99) Yamashita, M.; Suzuki, A.; Yoshino, T.; Higashida, K.; Kojima, M.; Matsunaga, S. Distal Heteroaryl *Ipsso*-Migration of Unactivated Alkenes via Cobalt/Photoredox-Catalyzed Hydrogen/Deuterium Atom Transfer. *Chem. Asian. J.* **2025**, *20*, e00448.
- (100) Lorenc, C.; Vibbert, H. B.; Yao, C.; Norton, J. R.; Rauch, M. H $\cdot$ Transfer-Initiated Synthesis of γ -Lactams: Interpretation of Cycloisomerization and Hydrogenation Ratios. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 10294–10298.
- (101) Kattamuri, P. V.; West, J. G. Hydrogenation of Alkenes via Cooperative Hydrogen Atom Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19316–19326.
- (102) Buzsaki, S. R.; Mason, S. M.; Kattamuri, P. V.; Serviano, J. M. I.; Rodriguez, D. N.; Wilson, C. V.; Hood, D. M.; Ellefsen, J. D.; Lu, Y.-C.; Kan, J.; West, J. G.; Miller, S. J.; Holland, P. L. Fe/Thiol Cooperative Hydrogen Atom Transfer Olefin Hydrogenation: Mechanistic Insights That Inform Enantioselective Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 17296–17310.
- (103) Kojima, M.; Matsunaga, S. The Merger of Photoredox and Cobalt Catalysis. *Trends Chem.* **2020**, *2*, 410–426.
- (104) Ram Bajya, K.; Selvakumar, S. Dual Photoredox and Cobalt Catalysis Enabled Transformations. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, *20*, e202200229.
- (105) Maji, T.; Karmakar, A.; Reiser, O. Visible-Light Photoredox Catalysis: Dehalogenation of Vicinal Dibromo-, α -Halo-, and α,α -Dibromocarbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 736–739.
- (106) Guo, X.; Wenger, O. S. Reduktive Aminierung Durch Photoredoxkatalyse Über Polaritätsangepassten Wasserstoffatomtransfer. *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 2494–2498.
- (107) Giedyk, M.; Narobe, R.; Weiß, S.; Touraud, D.; Kunz, W.; König, B. Photocatalytic Activation of Alkyl Chlorides by Assembly-Promoted Single Electron Transfer in Microheterogeneous Solutions. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 40–47.

- (108) Arcudi, F.; Dorđević, L.; Schweitzer, N.; Stupp, S. I.; Weiss, E. A. Selective Visible-Light Photocatalysis of Acetylene to Ethylene Using a Cobalt Molecular Catalyst and Water as a Proton Source. *Nat. Chem.* **2022**, *14*, 1007–1012.
- (109) Nakagawa, M.; Matsuki, Y.; Nagao, K.; Ohmiya, H. A Triple Photoredox/Cobalt/Brønsted Acid Catalysis Enabling Markovnikov Hydroalkoxylation of Unactivated Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7953–7959.
- (110) Takekawa, Y.; Nakagawa, M.; Nagao, K.; Ohmiya, H. A Quadruple Catalysis Enabling Intermolecular Branch-Selective Hydroacylation of Styrenes. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301484.
- (111) Shibutani, S.; Nagao, K.; Ohmiya, H. A Dual Cobalt and Photoredox Catalysis for Hydrohalogenation of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 4375–4379.
- (112) Nakagawa, M.; Nagao, K.; Ohmiya, H. γ -Amino C(Sp³)–H Functionalization of Aliphatic Amines through a Light-Driven Triple Catalysis. *ACS Catal.* **2024**, *14*, 8005–8012.
- (113) Bergamaschi, E.; Mayerhofer, V. J.; Teskey, C. J. Light-Driven Cobalt Hydride Catalyzed Hydroarylation of Styrenes. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 14806–14811.
- (114) Qin, J.; Barday, M.; Jana, S.; Sanosa, N.; Funes-Ardoiz, I.; Teskey, C. J. Photoinduced Cobalt Catalysis for the Reductive Coupling of Pyridines and Dienes Enabled by Paired Single-Electron Transfer**. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*.
- (115) Mayerhofer, V. J.; Lippolis, M.; Teskey, C. J. Dual-Catalysed Intermolecular Reductive Coupling of Dienes and Ketones**. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*.
- (116) Lunic, D.; Vystavkin, N.; Qin, J.; Teskey, C. J. Dual-Catalytic Structural Isomerisation as a Route to α -Arylated Ketones. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*.
- (117) Zhou, H.; Lunic, D.; Sanosa, N.; Sampedro, D.; Funes-Ardoiz, I.; Teskey, C. J. Merging Hydrogen-Atom-Transfer and the Truce-Smiles Rearrangement for Synthesis of β -Arylethylamines from Unactivated Allylsulfonamides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2025**, *64*.
- (118) Jana, S.; Kusza, D. A.; Vystavkin, N.; Lunic, D.; Teskey, C. J. Inverting Polarity in a Cobalt MHAT Reaction *via* Reductive Catalytic Turnover. *Chem. Sci.* **2025**, doi: 10.1039/D5SC06119A.
- (119) Shigehisa, H.; Ano, T.; Honma, H.; Ebisawa, K.; Hiroya, K. Co-Catalyzed Hydroarylation of Unactivated Olefins. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3622–3625.
- (120) Shigehisa, H. Studies on Catalytic Activation of Olefins Using Cobalt Complex. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 339–346.
- (121) Vrubliauskas, D.; Vanderwal, C. D. Cobalt-Catalyzed Hydrogen-Atom Transfer Induces Bicyclizations That Tolerate Electron-Rich and Electron-Deficient Intermediate Alkenes. *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 6171–6177.
- (122) Vrubliauskas, D.; Gross, B. M.; Vanderwal, C. D. Stereocontrolled Radical Bicyclizations of Oxygenated Precursors Enable Short Syntheses of Oxidized Abietane Diterpenoids. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2944–2952.
- (123) Zhang, B.; Zheng, W.; Wang, X.; Sun, D.; Li, C. Total Synthesis of Notoamides F, I, and R and Sclerotiamide. *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 10591–10594.

参考文献

- (124) Lu, Z.; Zhang, X.; Guo, Z.; Chen, Y.; Mu, T.; Li, A. Total Synthesis of Aplysiasecosterol A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9211–9218.
- (125) Ji, Y.; Xin, Z.; He, H.; Gao, S. Total Synthesis of Viridin and Viridiol. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 16208–16212.
- (126) Johnson, L. K.; Niman, S. W.; Vrubliauskas, D.; Vanderwal, C. D. Stereocontrolled Synthesis and Structural Revision of Plebeianol A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9569–9573.
- (127) Tu, Y. J.; Njus, D.; Schlegel, H. B. A Theoretical Study of Ascorbic Acid Oxidation and HOO / O₂-Radical Scavenging. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4417–4431.
- (128) Ng, F. T. T.; Rempel, G. L.; Halpern, J. *Steric Influences on Cobalt-Alkyl Bond Dissociation Energies*; **1983**; Vol. 77.
- (129) Kulkarni, M. R.; Gaikwad, N. D. Recent Advances in Synthesis of 3,4-Dihydroisoquinolin-1(2H)-One. *ChemistrySelect.* **2020**, *5*, 8157–8184.
- (130) Zhou, W.; Ni, S.; Mei, H.; Han, J.; Pan, Y. Hydroxyalkylation-Initiated Radical Cyclization of *n*-Allylbenzamide for Direct Construction of Isoquinolinone. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2724–2727.
- (131) Xu, Z. Q.; Wang, C.; Li, L.; Duan, L.; Li, Y. M. Construction of 3,4-Dihydroisoquinolinones and Indanones via DTBP-Promoted Oxidative Coupling of *N*-Allylbenzamides with Aromatic Aldehydes. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9718–9728.
- (132) Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. Characterizing Chain Processes in Visible Light Photoredox Catalysis. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426–5434.
- (133) Kalyanasundaram, K. *PHOTOPHYSICS, PHOTOCHEMISTRY AND SOLAR ENERGY CONVERSION WITH TRIS(BIPYRIDYL)RUTHENIUM(II) AND ITS ANALOGUES*; **1982**; Vol. 46.
- (134) Haga, M.-A.; Dodsworth, E. S.; Eryavec, G.; Seymour, P.; Lever, A. B. P. Contribution from the Luminescence Quenching of the Tris(2,2'-Bipyrazine)Ruthenium(II) Cation and Its Monoprotonated Complex. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1901–1906.
- (135) Zhang, Y.; Li, K.; Huang, H. Bimolecular Homolytic Substitution (S_H2) at a Transition Metal. *ChemCatChem* **2024**, *16*, e202400955.
- (136) McWhinnie, I. M.; Martin, R. T.; Xie, J.; Chen, R.; Prieto Kullmer, C. N.; MacMillan, D. W. C. Radical Sorting Catalysis via Bimolecular Homolytic Substitution (S_H2): Opportunities for C(Sp³)–C(Sp³) Cross-Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 23351–23366.
- (137) Liu, W.; Lavagnino, M. N.; Gould, C. A.; Alcázar, J.; MacMillan, D. W. C. A Biomimetic S_H2 Cross-Coupling Mechanism for Quaternary sp³-Carbon Formation. *Science* **2021**, *374*, 1258–1263.
- (138) Xuan, J.; Zhang, Z.; Xiao, W. Visible-Light-Induced Decarboxylative Functionalization of Carboxylic Acids and Their Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632–15641.
- (139) Niu, P.; Li, J.; Zhang, Y.; Huo, C. One-Electron Reduction of Redox-Active Esters to Generate Carbon-Centered Radicals. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5801–5814.
- (140) Karmakar, S.; Silamkoti, A.; Meanwell, N. A.; Mathur, A.; Gupta, A. K. Utilization of C(Sp³)-Carboxylic Acids and Their Redox-Active Esters in Decarboxylative Carbon–Carbon Bond Formation. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3693–3736.

- (141) Ji, C.; Lu, Y.; Xia, S.; Zhu, C.; Zhu, C.; Li, W.; Xie, J. Photoinduced Late-Stage Radical Decarboxylative and Deoxygenative Coupling of Complex Carboxylic Acids and Their Derivatives. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2025**, *64*, e202423113.
- (142) Li, G.; Chen, R.; Wu, L.; Fu, Q.; Zhang, X.; Tang, Z. Alkyl Transfer from C–C Cleavage. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8432–8436.
- (143) Wang, P.-Z.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Hantzsch Esters: An Emerging Versatile Class of Reagents in Photoredox Catalyzed Organic Synthesis. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6936–6951.
- (144) M. Correia, J. T.; A. Fernandes, V.; Matsuo, B. T.; C. Delgado, J. A.; de Souza, W. C.; Paixão, M. W. Photoinduced Deaminative Strategies: Katritzky Salts as Alkyl Radical Precursors. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 503–514.
- (145) Gao, Y.; Jiang, S.; Mao, N.-D.; Xiang, H.; Duan, J.-L.; Ye, X.-Y.; Wang, L.-W.; Ye, Y.; Xie, T. Recent Progress in Fragmentation of Katritzky Salts Enabling Formation of C–C, C–B, and C–S Bonds. *Top. Curr. Chem.* **2022**, *380*, 25.
- (146) Cai, Q.; McWhinnie, I. M.; Dow, N. W.; Chan, A. Y.; MacMillan, D. W. C. Engaging Alkenes in Metallaphotoredox: A Triple Catalytic, Radical Sorting Approach to Olefin-Alcohol Cross-Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 12300–12309.
- (147) Leifert, D.; Studer, A. The Persistent Radical Effect in Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 74–108.
- (148) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451–3479.
- (149) Brown, D. G.; Boström, J. Analysis of Past and Present Synthetic Methodologies on Medicinal Chemistry: Where Have All the New Reactions Gone? *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443–4458.
- (150) Kumari, S.; Carmona, A. V.; Tiwari, A. K.; Trippier, P. C. Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 12290–12358.
- (151) Shen, B.; Makley, D. M.; Johnston, J. N. Umpolung Reactivity in Amide and Peptide Synthesis. *Nature* **2010**, *465*, 1027–1032.
- (152) Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. Rethinking Amide Bond Synthesis. *Nature* **2011**, *480*, 471–479.
- (153) de Figueiredo, R. M.; Suppo, J.-S.; Campagne, J.-M. Nonclassical Routes for Amide Bond Formation. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12029–12122.
- (154) Valeur, E.; Bradley, M. Amide Bond Formation: Beyond the Myth of Coupling Reagents. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606–631.
- (155) Sabatini, M. T.; Boulton, Lee. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. A Green Chemistry Perspective on Catalytic Amide Bond Formation. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 10–17.
- (156) Kollár, L. *Modern Carbonylation Methods*; Kollár, L., Ed.; Wiley, **2008**.
- (157) Beller, M.; Wu, X.-F. *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2013**.
- (158) Gabriele, B. *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*; Gabriele, B., Ed.; Wiley, **2021**.
- (159) Wu, X.-F.; Han, B.; Ding, K.; Liu, Z. *The Chemical Transformations of C1 Compounds*; Wu, X.,

- Han, B.; Ding, K.; Liu, Z., Eds.; Wiley, **2022**.
- (160) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. Synthesis of Heterocycles via Palladium-Catalyzed Carbonylations. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1–35.
- (161) Wu, X.-F.; Fang, X.; Wu, L.; Jackstell, R.; Neumann, H.; Beller, M. Transition-Metal-Catalyzed Carbonylation Reactions of Olefins and Alkynes: A Personal Account. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1041–1053.
- (162) Friis, S. D.; Lindhardt, A. T.; Skrydstrup, T. The Development and Application of Two-Chamber Reactors and Carbon Monoxide Precursors for Safe Carbonylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 594–605.
- (163) Friis, S. D.; Skrydstrup, T.; Buchwald, S. L. Mild Pd-Catalyzed Aminocarbonylation of (Hetero)Aryl Bromides with a Palladacycle Precatalyst. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4296–4299.
- (164) Serrano, E.; Martin, R. Forging Amides Through Metal-Catalyzed C–C Coupling with Isocyanates. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 3051–3064.
- (165) Ogbu, I. M.; Kurtay, G.; Robert, F.; Landais, Y. Oxamic Acids: Useful Precursors of Carbamoyl Radicals. *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 7593–7607.
- (166) Bai, Q.-F.; Jin, C.; He, J.-Y.; Feng, G. Carbamoyl Radicals via Photoredox Decarboxylation of Oxamic Acids in Aqueous Media: Access to 3,4-Dihydroquinolin-2(1*H*)-Ones. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2172–2175.
- (167) de Pedro Beato, E.; Mazzarella, D.; Balletti, M.; Melchiorre, P. Photochemical Generation of Acyl and Carbamoyl Radicals Using a Nucleophilic Organic Catalyst: Applications and Mechanism Thereof. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6312–6324.
- (168) Cardinale, L.; Konev, M. O.; Jacobi von Wangelin, A. Photoredox-Catalyzed Addition of Carbamoyl Radicals to Olefins: A 1,4-Dihydropyridine Approach. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8239–8243.
- (169) Wang, H.; Guo, L.; Wang, S.; Duan, X.-H. Decarboxylative Alkynylation of α -Keto Acids and Oxamic Acids in Aqueous Media. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3054–3057.
- (170) Huang, H.; Zhang, G.; Chen, Y. Dual Hypervalent Iodine(III) Reagents and Photoredox Catalysis Enable Decarboxylative Ynonylation under Mild Conditions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7872–7876.
- (171) Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E.; Giordano, C. Polar Effects in Free-Radical Reactions. New Synthetic Developments in the Functionalization of Heteroaromatic Bases by Nucleophilic Radicals. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4157–4170.
- (172) Westwood, M. T.; Lamb, C. J. C.; Sutherland, D. R.; Lee, A.-L. Metal-, Photocatalyst-, and Light-Free Direct C–H Acylation and Carbamoylation of Heterocycles. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7119–7123.
- (173) Jing, K.; Cui, P.-C.; Wang, G.-W. Palladium-Catalyzed Decarboxylative *Ortho*-Amidation of *O*-Methyl Ketoximes with Oxamic Acids. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 12551–12554.
- (174) Matsuo, B. T.; Oliveira, P. H. R.; Pissinatti, E. F.; Vega, K. B.; de Jesus, I. S.; Correia, J. T. M.; Paixao, M. Photoinduced Carbamoylation Reactions: Unlocking New Reactivities towards Amide

- Synthesis. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 8322–8339.
- (175) Liu, L.; Zheng, G.; Fan, G.; Du, H.; Tan, J. Research Progress in Organic Reactions Involving 4-Acyl/Carbamoyl/Alkoxy carbonyl Substituted Hantzsch Esters. *Acta. Chim. Sin.* **2023**, 81, 657.
- (176) Manoharan, K.; Bieszczad, B. Acyl-1,4-Dihydropyridines: Universal Acylation Reagents for Organic Synthesis. *Molecules* **2024**, 29, 3844.
- (177) Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. Amide Synthesis by Nickel/Photoredox-Catalyzed Direct Carbamoylation of (Hetero)Aryl Bromides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 5248–5253.
- (178) Ye, X.-Y.; Wang, G.; Jin, Z.; Yu, B.; Zhang, J.; Ren, S.; Chi, Y. R. Direct Formation of Amide-Linked C-Glycosyl Amino Acids and Peptides via Photoredox/Nickel Dual Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 5502–5510.
- (179) Zhang, L.; Liu, H.; Santiago, T. G.; Martin, R. Dual Catalytic Enantioconvergent Carbamoylation of Aziridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2025**, 147, 44048–44054.
- (180) Juliá, F.; Constantin, T.; Leonori, D. Applications of Halogen-Atom Transfer (XAT) for the Generation of Carbon Radicals in Synthetic Photochemistry and Photocatalysis. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 2292–2352.
- (181) Gould, C. A.; Pace, A. L.; MacMillan, David. W. C. Rapid and Modular Access to Quaternary Carbons from Tertiary Alcohols via Bimolecular Homolytic Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 16330–16336.

実験の部

Experimental Section

Table of contents

第 1 章: コバルト触媒/光触媒の協働による MHAT 分子内ヒドロアリール化反応	87
1. General	87
2. Experimental procedures	88
2-1. Synthesis of substrates	88
2-2. Synthesis of the cobalt complexes.....	94
2-3. Intramolecular hydroarylation of alkenes by cobalt-photoredox dual catalysis.....	95
2-4. Procedure of 1.0 mmol-scale reaction.....	104
3. Comparison of the hydroarylation performance for the preparation of δ -lactam 6a	106
4. Mechanistic investigations	110
4-1. Computational methods.....	110
4-2. Detection of a radical intermediate by TEMPO-trapping.....	130
4-3. Detection of a radical intermediate by cyclopropane opening	130
4-4. Stern-Volmer quenching experiments	130
5. References	131
第 2 章: コバルト触媒/光触媒の協働による MHAT クロス-ラジカルカップリング	133
1. General Remarks	133
2. Experimental Procedures.....	134
2-1. Standard LED setup for the reaction	134
2-2. Screening of Photocatalysts.....	135
2-3. Intermolecular Hydrobenzylation of Alkenes by Cobalt-photoredox Dual Catalysis	136
2-4. Intermolecular Hydrobenzylation at the 1.0 mmol Scale	143
2-5. Limitations of Hydrobenzylation	144
3. References	145
第 3 章: 光駆動ラジカルクロスカップリングによる脂肪族ハライドのカルバモイル化.....	146
1. General Remarks	146
2. Experimental Procedure	147
3. References	148

第1章: コバルト触媒/光触媒の協働による MHAT 分子内ヒドロアリール化反応

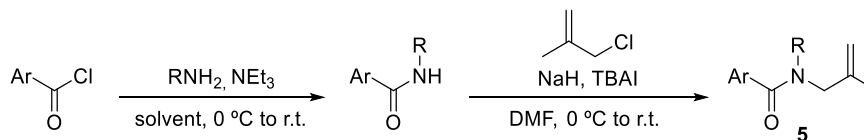
1. General

Reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise noted. NMR spectra were recorded on JEOL JNM-ECS400 spectrometers operating at 391.78 MHz for ^1H NMR and 98.52 MHz for ^{13}C NMR, JEOL JNM-ECX400 spectrometers operating at 396 MHz for ^1H NMR and 99.55 MHz for ^{13}C NMR, and JNM-ECA500 spectrometers operating at 500.16 MHz for ^1H NMR and 125.77 MHz for ^{13}C NMR. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ^1H NMR in CDCl_3), CHCl_3 (7.26 ppm for ^1H NMR in CDCl_3), DMSO (2.50 ppm for ^1H NMR in $\text{DMSO-}d_6$), CDCl_3 (77.0 ppm for ^{13}C NMR in CDCl_3), DMSO- d_6 (39.5 ppm for ^{13}C NMR in $\text{DMSO-}d_6$), PhCF_3 (−63.7 ppm for ^{19}F NMR in CDCl_3), $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}$ (−113.2 ppm for ^{19}F NMR in CDCl_3) as an internal reference, respectively. ESI mass spectra were measured on Thermo Scientific Exactive (HRMS, orbitrap) or Waters ACQUITY QDa (LRMS). Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer, and absorbance bands are reported in wavenumbers (inverse centimeters). Column chromatography was performed with silica gel Kanto Silica gel 60 N (40-50 mesh) or Yamazen YFLC AI-580 using Universal column SiOH . Reverse phase column chromatography was performed with Yamazen YFLC AI-580 using Universal column ODS. All non-aqueous reactions were carried out in a flame-dried glassware under argon atmosphere unless otherwise noted or in an argon-filled glove box. Dichloromethane (DCM), tetrahydrofuran (THF), diethyl ether (Et_2O), and toluene were purified by Glass Contour solvent purification system before use. All other reagents were commercially available and used as received unless otherwise noted. Irradiation was performed with ISLM-150X150-BB447 (purchased from CCS Inc.; Wavelength of peak intensity = 447 nm; intensity (PPFD) = ca. $900\text{ }\mu\text{mol m}^{-2}\text{s}^{-1}$ at 10 cm distance from the LED panel) or A160WE TUNA Blue (purchased from Kessil; Wavelength of peak intensity = 456 nm) as photon source. Cyclic voltammetry was performed with BAS ALS/DY2325 potentiostat and BAS model2325 software and the measurements were conducted in DMF (0.1 M tetrabutylammonium perchlorate) under argon atmosphere with a standard three electrode setup (working: glassy carbon, reference: Ag/AgNO_3 , counter: platinum). UV-Vis spectra were measured with SHIMADZU UV-1850. Measurement of luminescence quenching was performed with JASCO FP-8600.

2. Experimental procedures

2-1. Synthesis of substrates

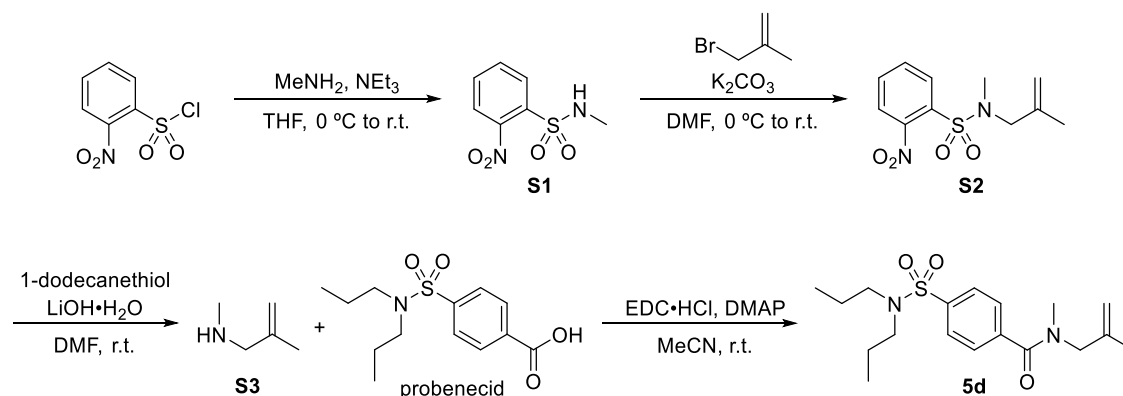
General Procedure A



To a solution of the corresponding acyl chloride or sulfonyl chloride (1.0 equiv.) in solvent (DCM or Et₂O, 0.5 M), primary amine (3.0 equiv.) and triethylamine (5.0 equiv.) were sequentially added at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight and quenched with 1 M aq. HCl. Organic material was extracted with AcOEt (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure, and the obtained crude was filtered through a short pad of silica gel using AcOEt. The obtained crude amide was used for the next step without further purification.

The crude amide was dissolved in DMF (0.5 M), and NaH (60% mineral oil dispersion, 1.5 equiv.) was added at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes, then 3-chloro-2-methyl-1-propene (2.0 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (10 mol%) were added dropwise. Reaction mixture was stirred overnight and quenched with H₂O. Organic material was extracted with AcOEt (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure, and the obtained crude was purified by silica gel flash column chromatography to afford the amide product **5**.

4-(*N,N*-dipropylsulfonyl)-*N*-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzamide (**5d**)



To a solution of 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (6.7 g, 30 mmol) in THF (30 mL), 2 M methylamine solution in THF (45 mL, 90 mmol) and triethylamine (21 mL, 150 mmol) were sequentially added at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and was stirred overnight. The reaction mixture was quenched with aq. 1 M HCl and organic material was extracted with AcOEt (x 3). The combined organic

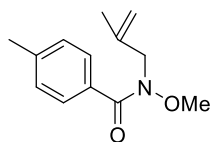
layer was washed with brine (x 1), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained crude was roughly purified by recrystallization from hexane and AcOEt, to afford crude *N*-methyl-2-nitrobenzenesulfonamide (**S1**) (5.8 g) as a pale yellow solid.

To a solution of crude **S1** (5.8 g) in DMF (26.7 mL), 3-bromo-2-methylpropene (3.0 mL, 29.4 mmol) and K₂CO₃ (11 g, 80 mmol) were sequentially added at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was quenched with saturated aq. NH₄Cl at 0 °C and organic material was extracted with Et₂O (x 3). The combined organic layer was washed with brine (x 1), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained crude was roughly purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1), to afford crude *N*-methyl-*N*-(2-methylallyl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**S2**) (6.8 g) as a pale yellow oil.

To a solution of crude **S2** (2.7 g) in DMF (25 mL), LiOH•H₂O (839 mg, 20 mmol) and 1-dodecanethiol (4.8 mL, 20 mmol) were added at room temperature. The mixture was stirred for 2.5 hours and diluted with hexane-AcOEt (100 mL, 1/1). The crude amine was extracted with aq. 1 M HCl (x 2) and the combined aqueous layer was washed with hexane-AcOEt (1/1). The aqueous layer was basified with aq. 1 M NaOH until pH = 13. From the aqueous layer, organic material was extracted with Et₂O (x 2). The combined organic layer was washed with brine (x 1) and dried over Na₂SO₄. Solvent was roughly removed under reduced pressure, to afford crude solution of 1.6 M *N*,2-dimethylprop-2-en-1-amine (**S3**) in AcOEt (1.6 g, ca. 2.85 mmol, ca. 24% for 3 steps) as a yellow liquid, which was used for the next step without further purification.

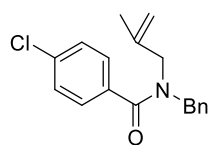
To a solution of probenecid (285 mg, 1.0 mmol) in acetonitrile (13 mL), the solution of **S3** (750 mL, ca. 1.2 mmol), EDC•HCl (230 mg, 1.2 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (12 mg, 0.1 mmol) were sequentially added and stirred at room temperature for 3 hours. Volatiles were removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in AcOEt. The solution was washed with H₂O (x 1) and with brine (x 1) and dried over Na₂SO₄. After concentrated under reduced pressure, the obtained crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1) to provide **5d** as a colorless viscous oil (287 mg, 0.814 mmol, 81%). **IR** (neat) 2969, 2933, 2874, 1732, 1714, 1633, 1341, 1149, 1087, 1065, 989, 769, 717 cm⁻¹. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 100 °C, 400 MHz) δ 7.84 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.59 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 4.94 (1H, s), 4.87 (1H, s), 3.91 (2H, s), 3.10 (4H, t, *J* = 7.4 Hz), 2.89 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.56–1.47 (4H, m), 0.83 (6H, t, *J* = 7.4 Hz). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100 °C, 100 MHz) δ 168.8, 140.2, 140.00, 139.96, 126.9, 126.4, 111.5, 53.9, 49.2, 34.2, 21.0, 19.0, 10.3. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₈H₂₈O₃N₂SN⁺ [M+Na]⁺: 375.1713, found: 375.1722. **Rf** 0.36 (hexane/AcOEt = 1/1).

***N*-methoxy-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzamide (5j)**



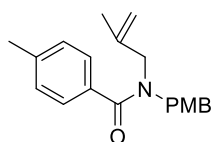
According to the general procedure A, **5j** was prepared from 4-methylbenzoyl chloride (396 mL, 3.0 mmol) and *O*-methylhydroxylamine hydrochloride (752 mg, 9.0 mmol). DCM was used as the solvent for the first step. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 5/1) to provide **1j** as a colorless oil (330 mg, 50% for 2 steps). **IR** (neat) 1741, 1553, 1540, 1501, 1362, 1212, 1121, 769, 717, 672, 592 cm^{-1} . **¹H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 5.01 (1H, s), 4.97 (1H, s), 4.31 (2H, s), 3.54 (3H, s), 2.39 (3H, s), 1.81 (3H, s). **¹³C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz) δ 169.4, 140.6, 139.9, 131.0, 128.4, 128.0, 113.2, 61.2, 52.0, 21.2, 19.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NNa}^+$ $[M+\text{Na}]^+$: 242.1152, found: 242.1158. **Rf** 0.65 (hexane/AcOEt = 1/1).

N-benzyl-4-chloro-*N*-(2-methylallyl)benzamide (**5k**)



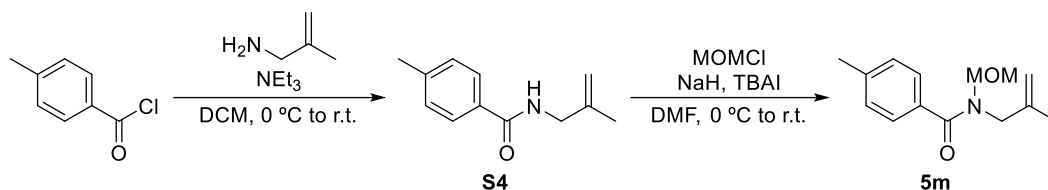
According to the general procedure A, **5k** was prepared from 4-chlorobenzoyl chloride (383 mL, 3.0 mmol) and benzyl amine (983 mL, 9.0 mmol). Et_2O was used as the solvent for the first step. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 4/1) to provide **5k** as a white solid (868 mg, 96% for 2 steps). **MP** 67.6–68.8 °C. **IR** (KBr) 3056, 3028, 2969, 2930, 1641, 1588, 1449, 1415, 1268, 1080, 847 cm^{-1} . **¹H NMR** ($\text{DMSO}-d_6$, 100 °C, 400 MHz) δ 7.46–7.43 (4H, brn), 7.35–7.27 (5H, brn), 4.94 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.55 (2H, s), 3.83 (2H, s), 1.61 (3H, s). **¹³C NMR** ($\text{DMSO}-d_6$, 100 °C, 100 MHz) δ 169.6, 139.9, 136.6, 134.8, 133.7, 128.00, 127.95, 127.8, 126.9, 126.7, 111.7, 51.6, 48.4, 19.2. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ONClNa}^+$ $[M+\text{Na}]^+$: 322.0969, found: 322.0976. **Rf** 0.85 (hexane/AcOEt = 1/1).

N-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzamide (**5l**)



According to the general procedure A, **2l** was prepared from 4-methylbenzoyl chloride (396 mL, 3.0 mmol) and 4-methoxybenzyl amine (1.2 mL, 9.0 mmol). DCM was used as the solvent for the first step. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/1) to provide **5l** as a colorless viscous oil (790 mg, 86% for 2 steps). **IR** (neat) 1631, 1508, 1452, 1411, 1244, 1173, 1031, 892, 819, 769, 721 cm^{-1} . **¹H NMR** ($\text{DMSO}-d_6$, 100 °C, 400 MHz) δ 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.94 (1H, s), 4.82 (1H, s), 4.49 (2H, s), 3.82 (2H, s), 3.76 (3H, s), 2.34 (3H, s), 1.62 (3H, s). **¹³C NMR** ($\text{DMSO}-d_6$, 100 °C, 100 MHz) δ 170.6, 158.3, 140.1, 138.4, 133.3, 128.8, 128.29, 128.27, 125.9, 113.7, 111.5, 54.7, 51.1, 48.0, 20.2, 19.2. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNa}^+$ $[M+\text{Na}]^+$: 332.1621, found: 332.1630. **Rf** 0.22 (hexane/AcOEt = 3/1).

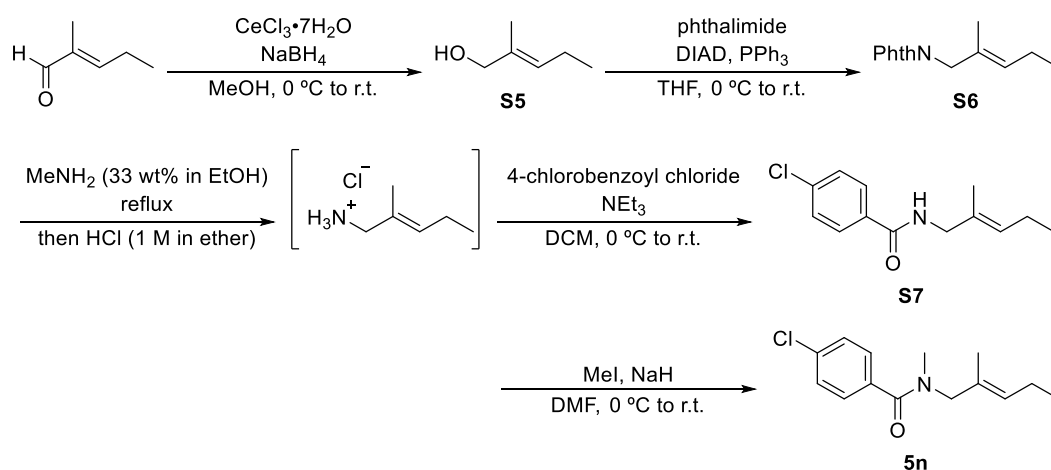
N-(methoxymethyl)-4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzamide (**5m**)



To a solution of 4-methylbenzoyl chloride (661 mL, 5.0 mmol) in DCM (10 mL), 2-methylallyl amine (900 mL, 10 mmol) and triethylamine (3.5 mL, 25 mmol) were sequentially added at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight and quenched with 1 M aq. HCl. Organic material was extracted with DCM (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained crude was roughly purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1) to afford crude 4-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzamide (**S4**) (919 mg) as a white solid.

S4 (919 mg) was dissolved in DMF (9.8 mL) and NaH (60% mineral oil dispersion, 296 mg, 7.4 mmol) was added at 0 °C. After the mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes, chloromethyl methyl ether (744 mL, 9.8 mmol) and tetrabutylammonium iodide (185 mg, 0.50 mmol) were added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight and quenched with H₂O. Organic material was extracted with AcOEt (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 7/2) to provide **5m** as a colorless oil (307 mg, 25% for 2 steps). **IR** (neat) 2976, 2937, 2902, 1739, 1648, 1087, 905, 829, 763, 717 cm⁻¹. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 100 °C, 400 MHz) δ 7.37 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, *J* = 7.6 Hz), 4.91 (1H, s), 4.87 (1H, s), 4.60 (2H, s), 4.03 (2H, s), 3.18 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.70 (3H, s). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100 °C, 100 MHz) δ 171.0, 140.4, 139.0, 132.7, 128.2, 126.4, 111.1, 78.4, 54.6, 49.8, 20.3, 19.3. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₄H₁₉O₂NNa⁺ [*M*+Na]⁺: 256.1308, found: 256.1314. **Rf** 0.61 (hexane/AcOEt = 1/1).

(*E*)-4-chloro-*N*-methyl-*N*-(2-methylpent-2-en-1-yl)benzamide (5n**)**



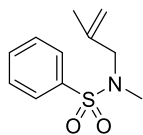
実験の部

According to the reported procedure,^[S1] (*E*)-2,3-dimethyl-4-phenylbut-3-en-2-ol (**S5**) was prepared from 2-methyl-2-pentanal (1.14 mL, 10 mmol). The crude allylic alcohol was roughly purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/1) and the obtained crude **S5** (a colorless oil, 899 mg) was used for the next step without further purification.

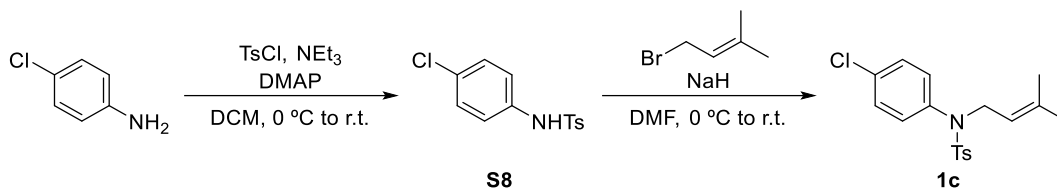
The crude **S5** (899 mg), phthalimide (2.0 g, 13.6 mmol) and PPh₃ (3.5 g, 13.3 mmol) was dissolved in THF (18 mL). The solution was cooled to 0 °C and diisopropyl azodicarboxylate (DIAD, 2.9 mL, 14.7 mmol) was added dropwise. The mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred overnight. Volatiles were removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in DCM. The solution was washed with 1 M aq. NaOH (x 2), brine (x 1). The solution was dried over Na₂SO₄, concentrated under reduced pressure and roughly purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 2/1) to afford crude (*E*)-2-(2-methylpent-2-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione (**S6**) (1.1 g) as an off-white solid.

The crude **S6** (1.1 g) was dissolved in 33 wt% MeNH₂ solution in ethanol (12 mL), warmed to reflux and stirred for 1 hour. After cooled to room temperature, the mixture was filtered using Et₂O. The filtrate was concentrated under reduced pressure to half of its volume. Then, HCl (1 M in Et₂O, 7.8 mL) was added to the filtrate and the mixture was stirred for 5 minutes. Volatiles were removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in DCM (24 mL). To the solution, triethylamine (2.8 mL, 24 mmol) and 4-chlorobenzoyl chloride (1.2 mL, 9.4 mmol) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. Then, the reaction was quenched with saturated aq. NaHCO₃ and organic material was extracted with DCM (x 3). The combined organic layer was washed with 1 M aq. HCl (x 1), brine (x 1) and dried over Na₂SO₄. The solution was concentrated under reduced pressure, and was roughly purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 4/1) to afford crude (*E*)-4-chloro-*N*-(2-methylpent-2-en-1-yl)benzamide (**S7**) (822 mg) as a white solid.

The crude **S7** (822 mg) was dissolved in DMF (7.0 mL), and NaH (60% mineral oil dispersion, 210 mg, 5.3 mmol) was added at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes, then iodomethane (436 mL, 7.0 mmol) was added dropwise. Reaction mixture was stirred for 3.5 hours and quenched with H₂O. Organic material was extracted with AcOEt (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/1) to provide **5n** as a colorless oil (628 mg, 2.49 mmol, 25% for 5 steps). **IR** (neat) 2965, 2864, 1749, 1633, 1400, 1264, 1216, 1091, 766, 717 cm⁻¹. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 100 °C, 400 MHz) δ 7.45 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 5.29 (1H, t, *J* = 7.0 Hz), 3.86 (2H, s), 2.82 (3H, s), 2.08–1.99 (2H, m), 1.52 (3H, s), 0.95 (3H, t, *J* = 7.4 Hz). **¹³C NMR** (DMSO-*d*₆, 100 °C, 100 MHz) δ 169.1. 135.1. 133.5. 129.1. 128.5. 128.0. 127.8. 55.3. 33.5. 19.9. 13.2. 13.0. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₄H₁₈ONCINa⁺ [M+Na]⁺: 274.0969, found: 274.0975. **Rf** 0.24 (hexane/AcOEt = 3/1).

***N*-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzenesulfonamide (**5p**)**

According to the general procedure A, **5p** was prepared from benzenesulfonyl chloride (384 mL, 3.0 mmol) and 33 wt% MeNH₂ solution in ethanol (1.1 mL, 9.0 mmol). Et₂O was used as the solvent for the first step. The crude product was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 5/1) to provide **5p** as a pale-yellow oil (442 mg, 98% for 2 steps). **IR** (neat) 2965, 1749, 1714, 1341, 1216, 1160, 923, 776, 752, 717 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.81–7.79 (2H, m), 7.62–7.59 (1H, m), 7.55–7.52 (2H, m), 4.93 (1H, s), 4.86 (1H, s), 3.52 (2H, s), 2.62 (3H, s), 1.77 (3H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 139.8, 137.2, 132.5, 129.0, 127.2, 114.6, 56.5, 33.8, 19.5. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₁H₁₅O₂NSNa⁺ [M+Na]⁺: 248.0716, found: 248.0722. **Rf** 0.81 (hexane/AcOEt = 1/1).

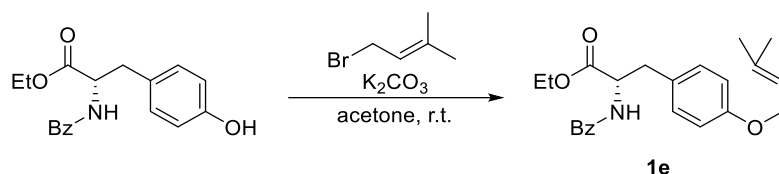
***N*-(4-chlorophenyl)-4-methyl-*N*-(3-methylbut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide (**1c**)**

According to the reported procedure,^[S2] crude *N*-(4-chlorophenyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**S8**) was prepared from 4-chloroaniline (638 mg, 5.0 mmol). The crude **S8** (2.2 g) was used for the next step without further purification.

The crude **S8** (2.2 g) was dissolved in DMF (10 mL) and NaH (60% mineral oil dispersion, 300 mg, 7.5 mmol) was added at 0 °C. After the mixture was warmed to room temperature and stirred for 15 minutes, 1-bromo-3-methyl-2-butene (1.2 mL, 10 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred overnight and quenched with H₂O (5.0 mL), MeOH (5.0 mL) and K₂CO₃ (1.0 g). Organic material was extracted with AcOEt (x 3) and the combined organic layer was washed with H₂O (x 2), brine (x 1). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 10/1) to provide **1c** as a white solid (144 mg, 8% for 2 steps). **MP** 86.9–88.0 °C. **IR** (KBr) 2976, 2916, 2861, 1488, 1337, 1153, 1083, 745, 661, 581 cm⁻¹. **¹H NMR** (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.47 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.40–7.36 (4H, m), 7.08–7.04 (2H, m), 4.99 (1H, tt, *J* = 7.0, 1.3 Hz), 4.14 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.39 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.46 (3H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 143.5, 137.9, 137.4, 135.2, 133.4, 130.0, 129.4, 128.9, 127.6, 118.3, 48.4, 25.6, 21.5, 17.8. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₈H₂₀O₂NCISNa⁺ [M+Na]⁺: 372.0796, found: 372.0806. **Rf** 0.23 (hexane/AcOEt = 10/1).

ethyl (*S*)-2-benzamido-3-(4-((3-methylbut-3-en-1-yl)oxy)phenyl)propanoate (1e**)**

実験の部



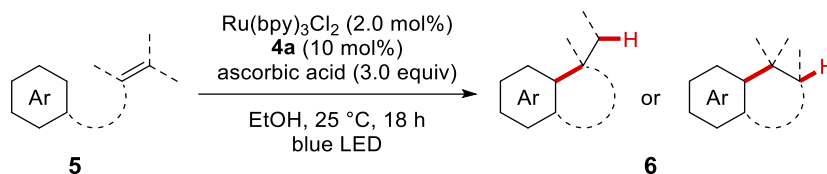
To a solution of *N*-benzoyl-L-tyrosine ethyl ester (1.6 g, 5.0 mmol) in acetone (10 mL), K_2CO_3 (4.6 g, 34 mmol) and 1-bromo-3-methyl-2-butene (866 mL, 7.5 mmol) were sequentially added and the mixture stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture, ethanol (10 mL) was added and stirred for 1 hour and H_2O (10 mL) was added. Organic material was extracted with AcOEt (x 3) and combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Obtained crude mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/1) to provide **1e** as a white solid (1.6 g, 83%). **MP** 83.1–85.4 °C. **IR** (KBr) 3341, 3066, 2969, 2924, 2864, 1752, 1641, 1523, 1244, 1212, 1173 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.74 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.54–7.49 (1H, m), 7.45–7.41 (2H, m), 7.04 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.83 (2H, dt, $J = 9.1, 2.5$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.48 (1H, tt, $J = 7.0, 1.5$ Hz), 5.03 (1H, td, $J = 6.5, 4.8$ Hz), 4.47 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.22 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.26–3.15 (2H, m), 1.79 (3H, s), 1.73 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz) δ 171.4, 166.5, 157.6, 137.5, 133.6, 131.2, 130.0, 128.1, 127.6, 126.7, 119.4, 114.3, 64.3, 61.1, 53.5, 36.5, 25.4, 17.8, 13.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{NNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 404.1832, found: 404.1845. **Rf** 0.71 (hexane/AcOEt = 1/1).

2-2. Synthesis of the cobalt complexes

4a,^[S3] **4b**^[S4] and **4c**^[S5] were prepared according to the reported procedure.

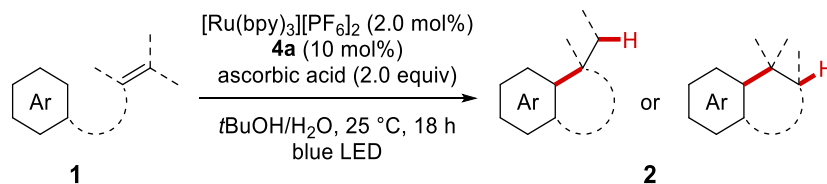
2-3. Intramolecular hydroarylation of alkenes by cobalt-photoredox dual catalysis

General procedure B



In an argon filled glove box, a flame dried reaction vial was charged with $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.0 mg, 4.0 μmol), **4a** (12.0 mg, 20 μmol), ascorbic acid (106 mg, 0.60 μmol), alkene **5** (0.20 mmol) and ethanol (3.0 mL). The vial was capped and removed from the glove box. The reaction vial was placed in front of the light source (ca. 3 cm from two blue LED panels) in a cold room (4 °C) so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 °C (see Figures S1 and S2). After stirring for indicated time, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO_3 was added. Organic material was extracted with EtOAc (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 2). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Obtained crude mixture was purified by column chromatography (silica gel) to afford the hydroarylated product **6**.

General procedure C



In an argon filled glove box, a flame dried reaction vial was charged with an $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ (3.4 mg, 4.0 μmol), **4a** (12.0 mg, 20 μmol), ascorbic acid (70.4 mg, 0.40 mmol) and alkene **1** (0.20 mmol). The vial was capped and removed from the glove box. A mixed solvent (*tert*-butyl alcohol/H₂O = 3/1, 3.0 mL) was added to the vial via syringe, and the syringe hole was carefully sealed with a vinyl tape. The reaction vial was placed in front of the light source (ca. 3 cm from two blue LED panels) in a cold room (4 °C) so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 °C (see Figures S1 and S2). After stirring for indicated time, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO_3 was added. Organic material was extracted with Et₂O (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Obtained crude mixture was purified by column chromatography (silica gel) to afford the hydroarylated product **2**.

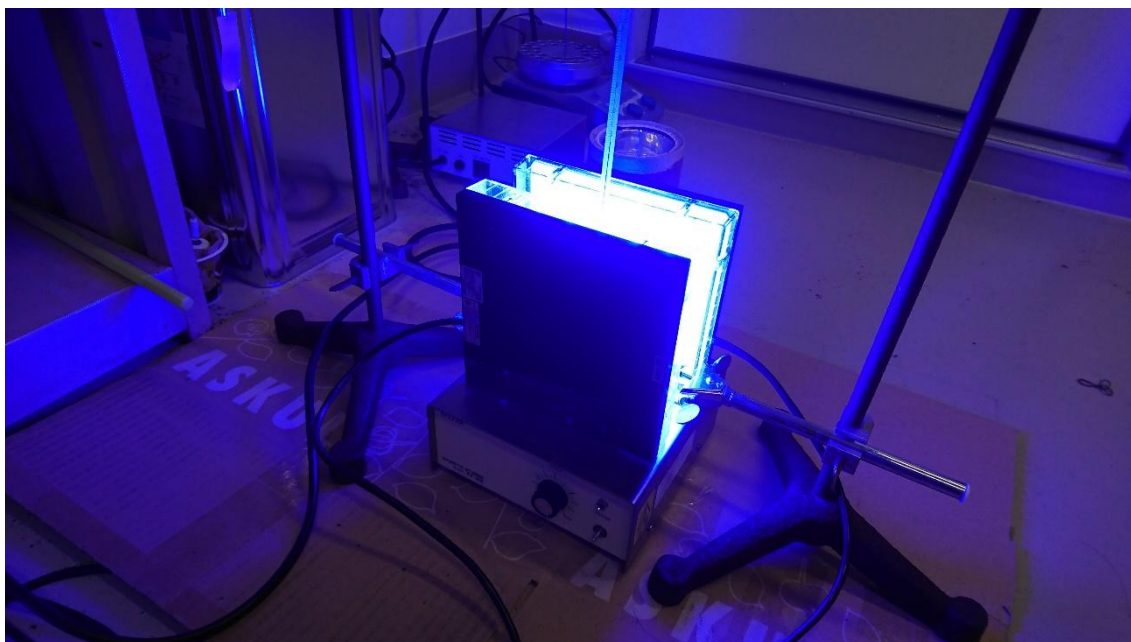


Figure S1. Standard LED setup for the HAT hydroarylation

The reaction vials are placed between the two blue LED panels (ISLM-150X150-BB447, CCS) in the cold room (4 °C) and the reaction temperature is monitored using a thermometer placed by the reaction vessels.

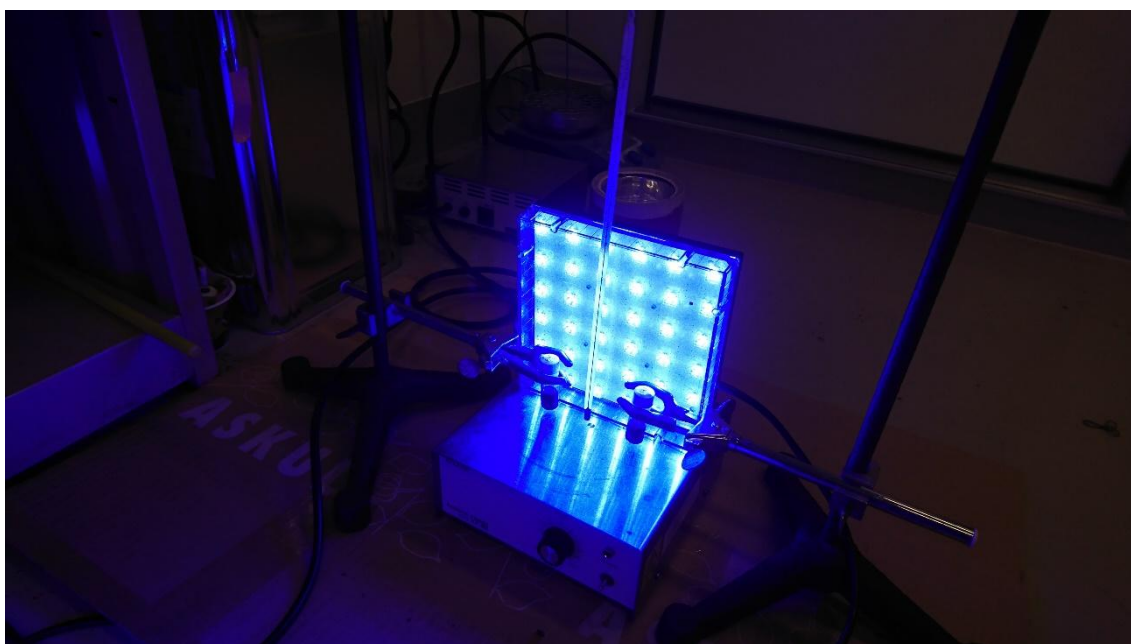
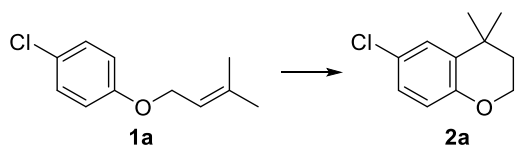


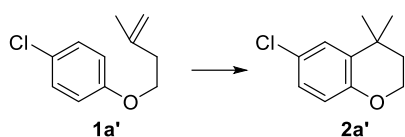
Figure S2. Additional description of the LED setup

For a clear description, the setup is as shown in Figure S2 when one LED panel is removed.

6-chloro-4,4-dimethylchromane (2a)

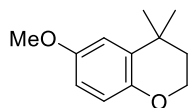
Prepared according to the general procedure C (18 h), using **1a** (39.3 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOH = 370/1), and **2a** was isolated as a colorless oil (28.3 mg,

72%). NMR spectra of the obtained product were consistent with the reported one.^[S9] **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.20 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.18–4.15 (2H, m), 1.82–1.79 (2H, m), 1.31 (6H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 152.2, 133.2, 127.0, 126.7, 125.0, 118.3, 63.1, 37.2, 30.9, 30.8. **Rf** 0.27 (hexane/AcOH = 370/1).

6-chloro-4,4-dimethylchromane (2a')

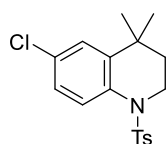
Prepared according to the general procedure C (18 h), using **1a'** (39.3 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOH = 370/1), and **2a'** was isolated as a colorless oil (29.7 mg, 76%). NMR spectra of the

obtained product were consistent with the reported one.^[S9] **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.20 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.00 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.18–4.16 (2H, m), 1.82–1.80 (2H, m), 1.32 (6H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 152.2, 133.2, 127.0, 126.7, 125.0, 118.3, 63.1, 37.2, 30.9, 30.8. **Rf** 0.27 (hexane/AcOH = 370/1).

6-methoxy-4,4-dimethylchromane (2b)

Prepared according to the general procedure C (18 h), using **1b** (38.5 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/Et₂O = 18/1), and **2b** was isolated as a pale yellow oil (31.0 mg, 81%). NMR spectra of the

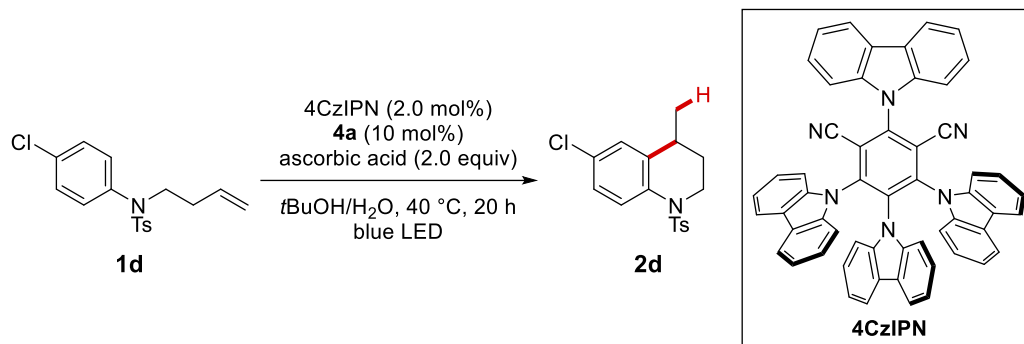
obtained product were consistent with the reported one.^[S9] **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) δ 6.80 (1H, d, *J* = 2.9 Hz), 6.72 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.65 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz), 4.14 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 3.76 (3H, s), 1.81 (2H, t, *J* = 5.2 Hz), 1.32 (6H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) δ 153.4, 147.7, 132.4, 117.3, 112.6, 112.3, 62.9, 55.7, 37.8, 31.1, 30.9. **Rf** 0.23 (hexane/Et₂O = 18/1).

6-chloro-4,4-dimethyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (2c)

Prepared according to the general procedure C (18 h), using **1c** (70.0 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM/AcOH = 3/1/0.1), and **2c** was isolated as a pale yellow solid (69.1 mg, 99%). NMR spectra of the obtained product were consistent with the reported one.^[S8] **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz)

δ 7.78 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.45 (2H, d, *J* = 8.1 Hz), 7.22–7.20 (2H, m), 7.14 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 3.81–3.78 (2H, m), 2.38 (3H, s), 1.34–1.31 (2H, m), 1.00 (6H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 143.8, 140.4, 136.6, 134.0, 130.6, 129.6, 127.1, 127.0, 126.4, 126.3, 43.5, 35.2, 32.6, 31.0, 21.5. **Rf** 0.20 (hexane/AcOEt = 10/1).

6-chloro-4-methyl-1-tosyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (2d)



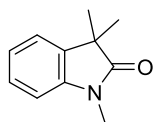
In an argon filled glove box, a flame dried flask was charged with 4CzIPN (3.2 mg, 4.0 μ mol), **4a** (12.0 mg, 20 μ mol), ascorbic acid (70.4 mg, 0.40 mmol) and alkene **1d** (67.2 mg, 0.20 mmol). The flask was attached with three-way stopcock and removed from the glove box. The stopcock was equipped with a balloon filled with argon and a septum. A mixed solvent (*tert*-butyl alcohol/H₂O = 3/1, 6.0 mL) was added to the vial via syringe. The flask was placed in front of the light source (ca. 2 cm from A160WE Tuna Blue, Kessil inc.) at room temperature without external cooling so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 40–45 °C. After stirring for 20 hours, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO₃ was added. Organic material was extracted with Et₂O (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The obtained crude mixture was purified by open column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 15/1) to afford the hydroarylated product **2d** as a white solid (38.8 mg, 58%). **MP** 111.0–114.6 °C. **IR** (KBr) 3118, 3062, 2982, 2961, 2924, 2871, 1592, 1480, 1397, 1355, 1341, 1163, 1059, 769, 665 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.76 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.46 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.21 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.15 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz), 7.09 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 3.82 (1H, ddd, *J* = 13.5, 6.6, 4.5 Hz), 3.76–3.69 (1H, m), 2.52 (1H, td, *J* = 13.8, 7.1 Hz), 2.38 (3H, s), 1.73–1.66 (1H, m), 1.30–1.21 (1H, m), 1.00 (3H, d, *J* = 7.2 Hz). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 143.7, 137.2, 136.3, 134.8, 130.4, 129.6, 127.6, 127.1, 126.5, 126.2, 44.6, 30.3, 29.0, 21.5, 21.4. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₇H₁₈O₂NCISNa⁺ [*M*+Na]⁺: 358.0639, found: 358.0633. **Rf** 0.35 (hexane/AcOEt = 5/1).

ethyl (*S*)-2-benzamido-3-(4,4-dimethylchroman-6-yl)propanoate (2e)

Prepared according to the general procedure C (18 h), using **1e** (76.3 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by open column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 4/1), and **2e** was isolated as an off-white solid (56.0 mg, 73%). **MP** 74.9–78.5 °C. **IR** (KBr) 3313, 2954, 2920, 1735, 1637, 1529, 1491, 1289, 1227, 1059, 1035 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.74 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.51–7.47 (1H, m), 7.43–7.39 (2H, m), 6.99 (1H, d, *J* = 2.2 Hz), 6.82 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz), 6.70 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 6.61 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.04–5.00 (1H, m), 4.26–4.18 (2H, m), 4.15 (2H, t, *J* = 5.6 Hz), 3.24–3.14 (2H, m), 1.79 (2H, t, *J* = 5.4 Hz), 1.31 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.26 (3H, s), 1.22 (3H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) δ 171.6, 166.6, 152.7, 133.9, 131.7,

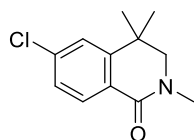
131.5, 128.5, 128.0, 127.8, 127.3, 126.9, 117.0, 62.9, 61.5, 53.5, 37.4, 37.1, 30.93, 30.90, 30.4, 14.2. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{23}H_{27}O_4NNa^+$ $[M+Na]^+$: 404.1832, found: 404.1844. **Rf** 0.47 (hexane/AcOEt = 2/1).

1,3,3-trimethylindolin-2-one (2f)



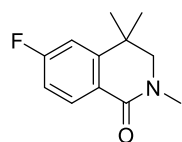
Prepared according to the general procedure C (18 h), using **1f** (37.9 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 7/1), and **2f** was isolated as a pale orange oil (29.0 mg, 77%). NMR spectra of the obtained product were consistent with the reported one.^[S6] **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 7.26 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.06 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.22 (3H, s), 1.37 (6H, s). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 181.3, 142.6, 135.8, 127.6, 122.4, 122.2, 108.0, 44.1, 26.1, 24.3. **Rf** 0.22 (hexane/AcOEt = 5/1).

6-chloro-2,4,4-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (6a)



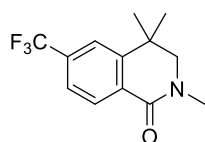
Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5a** (44.7 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/2), and **6a** was isolated as a brown solid (39.8 mg, 89%). **MP** 66.7–68.0 °C. **IR** (KBr) 2961, 1651, 1592, 1495, 1439, 1400, 1335, 1257, 1163, 1125 cm^{-1} . **¹H NMR** ($CDCl_3$, 500 MHz) δ 8.03 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.26 (1H, d, J = 1.7 Hz), 3.31 (2H, s), 3.16 (3H, s), 1.33 (6H, s). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 125 MHz) δ 163.6, 148.3, 138.1, 130.1, 127.0, 126.4, 123.7, 60.3, 35.3, 34.3, 26.4. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{12}H_{14}ONClNa^+$ $[M+Na]^+$: 246.0656, found: 246.0659. **Rf** 0.30 (hexane/AcOEt = 3/2).

6-fluoro-2,4,4-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (6b)



Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5b** (41.5 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 1/1), and **6b** was isolated as a colorless oil (37.3mg, 90%). **IR** (neat) 2972, 1717, 1655, 1439, 1261, 1149, 1080, 822, 769, 703 cm^{-1} . **¹H NMR** ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.10 (1H, dd, J = 8.6, 6.3 Hz), 7.00–6.94 (2H, m), 3.32 (2H, s), 3.16 (3H, s), 1.33 (6H, s). **¹³C NMR** ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 166.3, 163.7 (d, J = 18.1 Hz), 149.6 (d, J = 7.6 Hz), 131.2 (d, J = 9.5 Hz), 124.3 (d, J = 2.9 Hz), 113.7 (d, J = 21.9 Hz), 110.4 (d, J = 22.9 Hz), 60.3, 35.2, 34.3 (d, J = 1.9 Hz), 26.4. **¹⁹F NMR** ($CDCl_3$, 369 MHz) [C_6H_5F (−113.2) as an internal standard] δ −107.35–−107.42 (1F, m). **HRMS** (ESI): m/z calculated for $C_{12}H_{14}ONFNa^+$ $[M+Na]^+$: 230.0952, found: 230.0955. **Rf** 0.20 (hexane/AcOEt = 1/1).

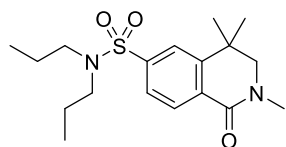
2,4,4-trimethyl-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (6c)



Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5c** (51.5 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1), and **6c** was isolated as a white solid (40.2 mg, 78%). **MP** 82.5–83.4 °C. **IR** (KBr)

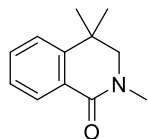
2958, 2871, 1654, 1578, 1505, 1417, 1337, 1299, 1257, 1160, 1104 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.21 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.53 (1H, s), 3.36 (2H, s), 3.19 (3H, s), 1.38 (6H, s). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz) δ 163.2, 147.3, 133.5 (q, $J = 32.4$ Hz), 131.0, 129.1, 123.8 (q, $J = 272.3$ Hz), 123.6 (dd, $J = 4.0$ Hz), 120.5 (q, $J = 3.6$ Hz), 60.2, 35.4, 34.4, 26.4. **^{19}F NMR** (CDCl_3 , 471 MHz) [$\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ (-63.7) as an internal standard] δ -63.9 . **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ONF}_3\text{Na}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 280.0920, found: 280.0921. **Rf** 0.31 (hexane/AcOEt = 3/2).

2,4,4-trimethyl-1-oxo-*N,N*-dipropyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline-6-sulfonamide (**6d**)



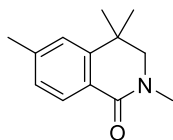
Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5d** (70.5 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/2) and an inseparable mixture of **6d** and an unidentified byproduct was obtained. In order to facilitate the removal of the byproduct, the mixture was subjected to Mukaiyama hydration because the byproduct was assumed to possess an alkene judging from the ^1H NMR analysis of the mixture. Thus, the mixture of **6d** and the byproduct and $\text{Co}(\text{acac})_2$ (1.8 mg, 7.0 μmol) was dissolved in THF (700 mL) in a test tube, and phenylsilane (34 mL, 0.28 mmol) was added via syringe. The mixture was stirred under O_2 atmosphere (1 atm) at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through a short pad of alumina using AcOEt and purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/2) followed by reverse phase column chromatography (ODS, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 95:5$ to 0:100). Thus, **6d** was isolated as a white solid (46.9 mg, 67%). **MP** 93.4–95.0 $^\circ\text{C}$. **IR** (KBr) 2965, 2874, 1655, 1495, 1470, 1337, 1299, 1153, 996, 603 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.21 (1H, dd, $J = 6.3, 2.3$ Hz), 7.73–7.71 (2H, m), 3.36 (2H, s), 3.19 (3H, s), 3.12–3.09 (4H, m), 1.58–1.52 (4H, m), 1.37 (6H, s), 0.87 (6H, t, $J = 7.4$ Hz). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz) δ 162.9, 147.5, 143.2, 131.1, 129.3, 124.9, 122.2, 60.0, 49.6, 35.4, 34.4, 26.4, 21.7, 11.1. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{N}_2\text{SNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 375.1713, found: 375.1721. **Rf** 0.17 (hexane/AcOEt = 3/2).

2,4,4-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one (**6e**)



Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5e** (37.9 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/1 to 3/2), and **6e** was isolated as an off-white solid (27.5 mg, 73%). **MP** 35.5–40.2 $^\circ\text{C}$. **IR** (KBr) 3373, 2965, 1648, 1497, 1425, 1393, 1335, 1299, 1254, 1233, 1260, 1091 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.11–8.09 (1H, m), 7.46 (1H, dt, $J = 7.6, 1.3$ Hz), 7.33–7.28 (2H, m), 3.31 (2H, s), 3.17 (3H, s), 1.34 (6H, s). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz) δ 164.5, 146.5, 131.9, 128.4, 127.9, 126.6, 123.2, 60.4, 35.4, 34.1, 26.6. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ONNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 212.1046, found: 212.1050. **Rf** 0.33 (hexane/AcOEt = 3/2).

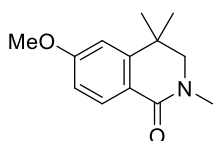
2,4,4,6-tetramethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-one (**6f**)



Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5f** (40.7 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 53/47 to 32/68), and **6f** was isolated as a white solid (33.3 mg, 82%). **MP** 61.1–64.0 °C.

IR (KBr) 2954, 2926, 1739, 1648, 1605, 1495, 1456, 1335, 1254, 1163, 1059 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.98 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08 (1H, s), 3.28 (2H, s), 3.15 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.32 (6H, s). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz) δ 164.6, 146.5, 142.2, 128.5, 127.4, 125.3, 123.8, 60.6, 35.3, 34.1, 26.6, 21.7. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ONNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 226.1202, found: 226.1205. **Rf** 0.31 (hexane/AcOEt = 1/1).

6-methoxy-2,4,4-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (**6g**)

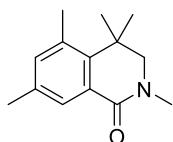


Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5g** (43.9 mg, 0.20 mmol).

The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/2), and **6g** was isolated as an off-white solid (36.8 mg, 84%). **MP** 62.6–65.0 °C. **IR** (KBr) 2961, 1641, 1603, 1484, 1445, 1397, 1320, 1261, 1233, 1031, 871, 832, 776, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.82 (1H, dd, J = 8.6, 2.9 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.9 Hz), 3.85 (3H, s), 3.28 (2H, s), 3.14 (3H, s), 1.31 (6H, s). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz) δ 164.5, 162.5, 148.7, 130.6, 120.9, 111.1, 109.2, 60.5, 55.3, 35.2, 34.3, 26.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 242.1152, found: 242.1155. **Rf** 0.14 (hexane/AcOEt = 3/2).

2,4,4,5,7-pentamethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (**6h**)



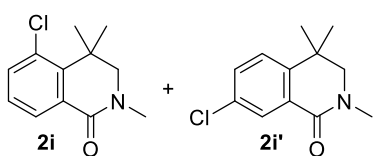
Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5h** (43.5 mg, 0.20 mmol).

The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/1), and **6h** was isolated as an off-white solid (33.7 mg, 78%). **MP** 69.1–75.0 °C. **IR** (KBr) 2958, 2916, 2857, 1644, 1603, 1495, 1449, 1387, 1331, 1289, 1223, 1104, 687, 784 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.84 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.7 Hz), 3.21 (2H, s), 3.15 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.39 (6H, s). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz) δ 165.1, 141.2, 136.8, 135.9, 134.5, 128.9, 127.4, 62.0, 35.5, 35.2, 25.8, 22.7, 20.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ONNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 240.1359, found: 240.1360. **Rf** 0.16 (hexane/AcOEt = 2/1).

5-chloro-2,4,4-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (major isomer) (**6i**)

7-chloro-2,4,4-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (minor isomer) (**6i'**)



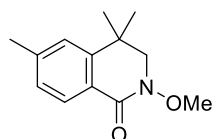
Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5i** (44.7 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1), and a mixture of **6i** and **6i'** were isolated as a colorless oil (34.7 mg, 78%). These products

were isolated as a mixture of regioisomers (r.r. = 3:2). **IR** (neat) 2958, 2871, 1658, 1495, 1331, 1264, 1244, 1069, 759, 721 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ (major isomer) 8.09 (1H, dd, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.24 (1H, t, J = 6.9 Hz), 3.27 (2H, s), 3.16 (3H, s), 1.52 (6H, s). δ (minor isomer)

実験の部

8.07 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.3, 2.6$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.30 (2H, s), 3.16 (3H, s), 1.32 (6H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) d (major isomer) 163.8, 142.9, 134.8, 131.8, 128.3, 127.8, 127.6, 61.5, 36.0, 35.3, 25.0. □ (minor isomer) 163.3, 144.9, 132.8, 131.8, 131.0, 129.5, 125.0, 60.3, 35.4, 34.0, 26.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ONClNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 246.0656, found: 246.0658. **Rf** 0.17 (hexane/AcOEt = 2/1).

2-methoxy-4,4,6-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (6j)

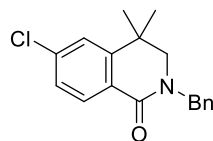


Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5j** (43.9 mg, 0.20 mmol).

The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 4/1 to 3/1), and **6j** was isolated as an off-white solid (37.1 mg, 85%). **MP** 72.5–73.4 °C.

IR (KBr) 2961, 2926, 2857, 1669, 1609, 1480, 1417, 1380, 1303, 1244, 1013, 703 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) d 8.03 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.09 (1H, s), 3.88 (3H, s), 3.57 (2H, s), 2.39 (3H, s), 1.40 (6H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) d 163.1, 146.0, 143.1, 128.6, 127.8, 124.6, 124.4, 61.3, 59.8, 35.9, 27.0, 21.7. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{NNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 242.1152, found: 242.1157. **Rf** 0.06 (hexane/AcOEt = 5/1).

2-benzyl-6-chloro-4,4-dimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (6k)

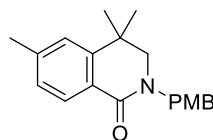


Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5k** (60.0 mg, 0.20 mmol).

The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 7/1), and **6k** was isolated as a pale-brown oil (54.0 mg, 90%). **IR** (neat) 2961, 1721,

1648, 1592, 1473, 1435, 1251, 1153, 717, 700 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) d 8.10 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.34–7.26 (6H, m), 7.24 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 4.77 (2H, s), 3.21 (2H, s), 1.19 (6H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz) d 163.4, 148.4, 138.3, 136.7, 130.5, 128.57, 128.56, 127.6, 127.0, 126.5, 123.7, 57.2, 50.6, 34.1, 26.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ONClNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 322.0969, found: 322.0972. **Rf** 0.28 (hexane/AcOEt = 4/1).

2-(4-methoxybenzyl)-4,4,6-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (6l)

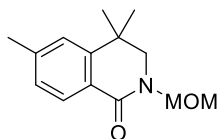


Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5l** (61.9 mg, 0.20 mmol).

The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 4/1), and **6l** was isolated as a white solid (48.3 mg, 73%). **MP** 72.3–74.8 °C. **IR** (KBr)

2961, 2924, 1644, 1605, 1512, 1309, 1281, 1240, 1149, 1028, 776 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) d 8.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29–7.26 (2H, m), 7.15–7.13 (1H, m), 7.06 (1H, s), 6.87–6.84 (2H, m), 4.71 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.17 (2H, s), 2.38 (3H, s), 1.18 (6H, s). $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) d 164.3, 158.9, 146.6, 142.4, 129.8, 129.1, 128.8, 127.4, 125.4, 123.9, 113.8, 57.3, 55.2, 49.8, 33.8, 26.6, 21.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NNa}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.1621, found: 332.1629. **Rf** 0.20 (hexane/AcOEt = 3/1).

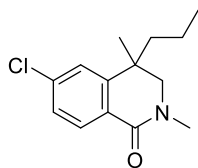
2-(methoxymethyl)-4,4,6-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (6m)



Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5m** (49.9 mg, 0.20 mmol).

The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 7/2), and **6m** was isolated as a white solid (43.6 mg, 87%). **MP** 59.0–60.1 °C. **IR** (KBr) 3010, 2954, 2825, 1651, 1605, 1477, 1435, 1317, 1244, 1149, 1100, 1076, 1041, 912 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8.01 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.12 (1H, s), 4.99 (2H, s), 3.38 (3H, s), 3.37 (2H, s), 2.40 (3H, s), 1.34 (6H, s). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 125 MHz) δ 165.2, 147.0, 143.0, 129.0, 127.5, 124.9, 124.0, 77.4, 56.7, 56.2, 33.9, 26.6, 21.8. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{NNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 256.1308, found: 256.1313. **Rf** 0.19 (hexane/AcOEt = 7/2).

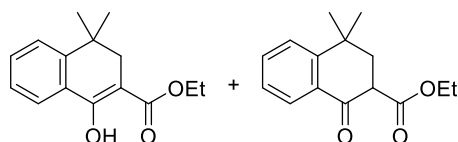
6-chloro-2,4-dimethyl-4-propyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one (**6n**)



In an argon filled glove box, a flame dried reaction vial was charged with an $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.0 mg, 4.0 μmol), **4a** (12.0 mg, 20 μmol), ascorbic acid (106 mg, 0.60 mmol), **5n** (50.4 mg, 0.20 mmol) and ethanol (3.0 mL). The vial was capped and removed from the glove box. The reaction vial was placed in front of the light source (ca. 3 cm from two blue LED panels) at room temperature without cooling so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 50 °C. After stirring for 18 hours, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO_3 was added. Organic material was extracted with EtOAc (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 2). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Obtained crude mixture of **6n** was used for the second cycle without further purification.

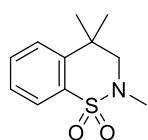
In an argon filled glove box, a flame dried reaction vial was charged with an $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (3.0 mg, 4.0 μmol), **4a** (12.0 mg, 20 μmol) and ascorbic acid (106 mg, 0.60 mmol). Crude **6n** was dissolved in ethanol (1.0 mL) and transferred into the reaction vial, followed by addition of ethanol (2.0 mL). The vial was capped and removed from the glove box. The reaction vial was placed in front of the light source (ca. 3 cm from two blue LED panels) at room temperature without cooling so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 50 °C. After stirring for 18 hours, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO_3 was added. Organic material was extracted with EtOAc (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 2). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The obtained crude mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/1), and **6n** was isolated as a pale yellow oil (36.7 mg, 73% for 2 cycles). **IR** (neat) 2961, 2941, 2871, 1655, 1592, 1337, 1163, 1100, 776, 717 cm^{-1} . **^1H NMR** (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 3.44 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.23 (1H, d, J = 12.6 Hz), 3.15 (3H, s), 1.66–1.50 (2H, m), 1.34–1.06 (2H, m), 1.30 (3H, s), 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz). **^{13}C NMR** (CDCl_3 , 100 MHz) δ 163.7, 147.6, 137.8, 130.1, 126.9, 126.7, 124.5, 58.4, 41.7, 37.3, 35.2, 23.0, 17.5, 14.5. **HRMS** (ESI): m/z calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ONClNa}^+$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 274.0969, found: 274.0971. **Rf** 0.37 (hexane/AcOEt = 1/1).

ethyl 4,4-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate (**6o**)



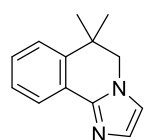
Prepared according to the general procedure B (18 h), using **1o** (49.3 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/Et₂O = 25/1), and **6o** was isolated as a yellow oil (33.9 mg, 69%). This product was isolated as a mixture of enol and keto tautomers. NMR spectra of the obtained product were consistent with the reported one.^[S7] **¹H NMR** (CDCl₃, 500 MHz) d (enol and keto form) 12.42 (0.87H, s), 8.02–7.83 (1.08H, m), 7.60–7.26 (3.36H, m), 4.32–4.24 (2.19H, m), 3.81 (0.10H, dd, *J* = 13.8, 4.6 Hz), 2.48 (2.00H, s), 2.11–2.08 (0.11H, m), 1.47 (0.36H, s), 1.43–1.32 (4.16H, m), 1.29 (6.25H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) d (enol and keto form) 193.4, 173.0, 170.5, 164.3, 151.5, 147.8, 134.3, 131.1, 128.6, 127.8, 126.6, 126.2, 125.9, 124.7, 123.9, 95.5, 61.2, 60.5, 51.5, 40.0, 35.5, 33.6, 30.3, 29.7, 28.5, 14.3, 14.2. **Rf** 0.44 (hexane/Et₂O = 20/1).

2,4,4-trimethyl-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**6p**)



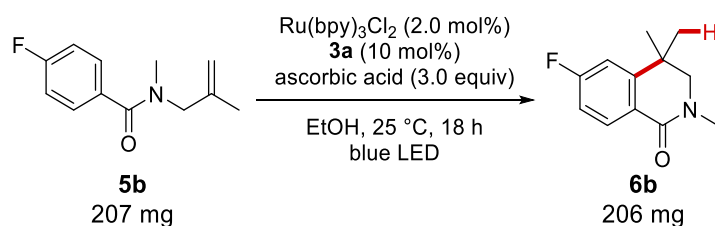
Prepared according to the general procedure B (45 h), using **5p** (45.1 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 6/1), and **6p** was isolated as a white solid (23.9 mg, 53%). **MP** 96.5–98.0 °C. **IR** (KBr) 2972, 2920, 2868, 1739, 1477, 1292, 1188, 1160, 1097, 759 cm⁻¹. **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) d 7.86 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz), 7.53–7.49 (1H, m), 7.39–7.35 (2H, m), 3.40 (2H, s), 2.97 (3H, s), 1.39 (6H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 100 MHz) d 143.7, 135.3, 132.4, 127.1, 127.0, 123.8, 61.4, 35.5, 34.6, 28.8. **HRMS** (ESI): *m/z* calculated for C₁₁H₁₅O₂NSNa⁺ [*M*+Na]⁺: 248.0716, found: 248.0721. **Rf** 0.17 (hexane/AcOEt = 5/1).

6,6-dimethyl-5,6-dihydroimidazo[2,1-*a*]isoquinoline (**6q**)



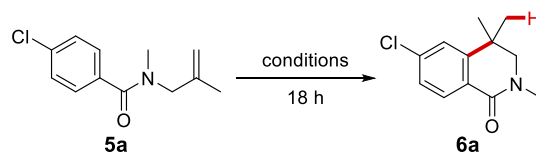
Prepared according to the general procedure B (18 h), using **5q** (39.7 mg, 0.20 mmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 2/1), and **6q** was isolated as a pale-orange oil (29.4 mg, 74%). NMR spectra of the obtained product were consistent with the reported one.^[S10] **¹H NMR** (CDCl₃, 400 MHz) d 8.08–8.04 (1H, m), 7.35 (3H, dt, *J* = 12.6, 4.7 Hz), 7.17 (1H, s), 6.92 (1H, s), 3.87 (2H, s), 1.33 (6H, s). **¹³C NMR** (CDCl₃, 125 MHz) d 143.7, 141.3, 128.8, 128.8, 127.2, 125.5, 123.9, 123.9, 55.2, 35.3, 26.7. **Rf** 0.17 (hexane/AcOEt = 1/1).

2-4. Procedure of 1.0 mmol-scale reaction

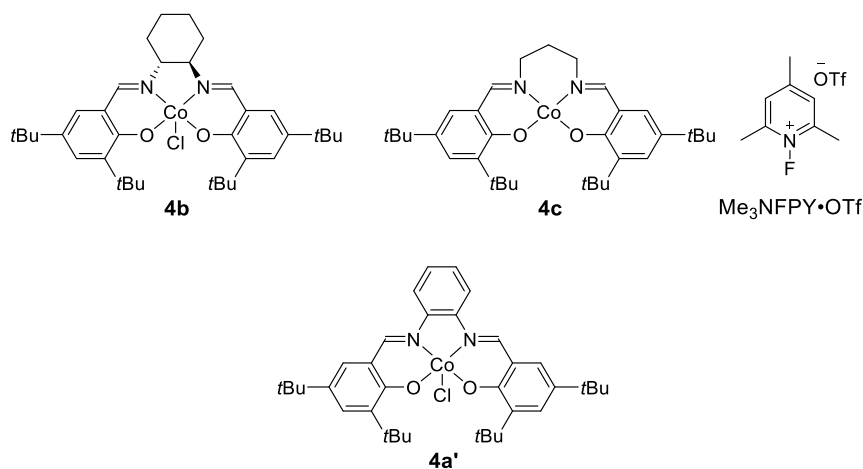


In an argon filled glove box, a flame dried sealed tube was charged with an Ru(bpy)₃Cl₂•6H₂O (15 mg, 20

μmol), **4a** (59.8 mg, 0.10 μmol), ascorbic acid (528 mg, 3.0 mmol), 4-fluoro-*N*-methyl-*N*-(2-methylallyl)benzamide **5b** (207 mg, 1.0 mmol) and ethanol (15 mL). The tube was capped and removed from the glove box. The tube was placed in front of the light source (ca. 1 cm from two blue LED panels) in a cold room (4 °C) so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 °C. After stirring for indicated time, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO_3 was added. Organic material was extracted with EtOAc (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 2). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The obtained crude mixture was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/AcOEt = 3/2) to afford **6b** as a colorless oil (206.1 mg, 99%).

3. Comparison of the hydroarylation performance for the preparation of δ -lactam **6a****Table S1. Detailed comparison of the reactivity of various protocols for the intramolecular hydroarylation of **1a****

entry	conditions	yield (%) ^a
1	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (2.0 mol%), 4a (3.0 mol%), ascorbic acid (3.0 equiv), EtOH (0.067 M), 25 °C, blue LEDs	71
2 ^b	4b (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene (0.1 M), 22 °C	18
3	4b (3.0 mol%), PhSiH ₃ (1.0 equiv), benzene (0.1 M), 22 °C	43
4	4b (3.0 mol%), PhSiH ₃ (3.0 equiv), benzene (0.1 M), 22 °C	34
5 ^{c,d}	4c (3.0 mol%), Me ₃ NFPY ⁺ OTf ⁻ (2.0 equiv), (Me ₂ SiH) ₂ O (2.0 equiv), PhCF ₃ (0.1 M), rt	11
6 ^e	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (2.0 mol%), 4a (3.0 mol%), ascorbic acid (3.0 equiv), <i>i</i> PrOH/H ₂ O (0.2 M), 25 °C, blue LEDs	62
7	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (2.0 mol%), 4a (3.0 mol%), ascorbic acid (3.0 equiv), <i>i</i> PrOH/H ₂ O (0.067 M), 25 °C, blue LEDs	67
8	Ru(bpy) ₃ Cl ₂ (2.0 mol%), 4a (3.0 mol%), ascorbic acid (3.0 equiv), EtOH (0.2 M), 25 °C, blue LEDs	58
9	4b (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene (0.1 M), 25 °C, blue LED	33
10	4b (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene (0.1 M), 40 °C	22
11	4a' (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene (0.1 M), 22 °C	16
12	4a' (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene (0.1 M), 25 °C, blue LEDs	44
13	4a' (3.0 mol%), PhSiH ₃ (6.0 mol%), benzene (0.1 M), 40 °C	47

^aDetermined by ¹H NMR analysis. ^bRef. S10. ^cRef. S9. ^d20 h. ^eRef. S3.

[Comparison experiments described in Table 2]

For a fair comparison, loading of the cobalt catalyst was fixed to 3.0 mol% for each protocol. As observed in entries 3 and 4 in Table S1, yield of **6a** can be improved when stoichiometric amount of phenylsilane was used in the representative conditions reported by Shenvi.^[S10] Nevertheless, the dual cobalt-photoredox catalysis showed higher performance for the transformation of **5a** into **6a** (entry 1). In the reaction in entry 5, the reaction afforded a more complex mixture compared to the reactions in entries 1-4, and only 11% of **5a** was recovered after the reaction according to the ¹H NMR analysis of the crude reaction mixture. We tentatively assume that the chemical oxidant used in entry 5 might be responsible for the unproductive decomposition of **5a**.

[Comparison with the conditions for Co/photoredox-catalyzed HAT hydrogenation]

When the HAT hydroarylation was attempted using the conditions for the Co/photoredox-catalyzed HAT hydrogenation^[S3], **6a** was obtained in slightly lower yield (entry 6) compared to entry 1. However, yield of **6a** was improved when the reaction was conducted in lower concentration (entry 7). In addition, the HAT hydroarylation in ethanol became less efficient when it was run in higher concentration (entry 8). From the comparison of entries 1, 6, 7 and 8, we hypothesize that the properly diluted conditions are beneficial for the HAT hydroarylation in order to minimize undesired intermolecular reactions (e.g. hydrogenation of an alkene).

[Evaluation of the effect of photoirradiation]

To elucidate whether photoirradiation is beneficial for the HAT hydroarylation in other aspects than the initial generation of cobalt hydride, we irradiated blue LED to HAT hydroarylation conditions reported by Shenvi. Interestingly, the yield improved when the silane-mediated reaction was performed under blue LED irradiation (entry 9, 33% yield of **6a**). The improvement in the reaction efficiency was more significant than thermal effect (entry 10, 22% yield of **6a**). The comparison of entries 2, 9 and 10 imply that blue LEDs promote a certain step in the catalytic cycle, for example, collapse of the alkylcobalt(III) intermediate.

[Evaluation of the effect of catalyst structure]

In order to evaluate the effect of the structure of the cobalt complex to the reaction efficiency, HAT hydroarylation was performed using the cobalt salophen complex **4a'** and phenylsilane (entry 11). In this case **6a** was obtained in only 16% yield. However, when blue LEDs were irradiated, yield of **6a** was improved to 44% (entry 12). Equally beneficial effect was observed under mild heating (entry 13). These results suggest that, while the reactivity of **4a'** and **4b** is similar at ambient temperature (entry 1 vs entry 11), **4a'** shows higher efficiency under more forcing conditions compared to **4b** (entries 12,13 vs entries 9,10).

[Evaluation of the difference between silane and ascorbic acid]

Comparison of effect of difference between phenylsilane and ascorbic acid was challenging because these

実験の部

two reactions require very different solvent system. Shenvi's conditions require nonpolar solvents^[S10] while the ascorbic acid-mediated reactions require protic solvents. Therefore, we were not able to perform a fair comparison.

Representative experimental procedures

[Shenvi's conditions (Table S1, entries 2–4)]^[S10]

A flame dried test tube was charged with **5a** (44.7 mg, 0.20 mmol) and (*R,R*)-(-)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsalicylidene)-1,2-cyclohexanediaminocobalt(III) chloride **4b** (3.8 mg, 6.0 μ mol). After being attached with a three-way stopcock, the test tube was dried *in vacuo* for 10 minutes and filled with argon. After benzene (1.0 mL) and phenylsilane (12 mM in benzene, 1.0 mL, 12 μ mol) was added via syringe, the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was filtered through a short pad of alumina using AcOEt. The filtrate was concentrated under reduced pressure and analyzed by ¹H NMR in CDCl₃ using 1,3,5-trimethylbenzene as internal standard. Thus, yield of **6a** was determined to be 18%.

[Shigehisa's conditions (Table S1, entry 5)]^[S9]

In an argon filled glove box, a flame dried reaction vial was charged with *N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butyl salicylidene)-1,3-propanediaminocobalt(II) **4c** (4.2 mg, 7.5 μ mol), *N*-fluoro-2,4,6-trimethylpyridinium trifluoromethanesulfonate (145 mg, 0.50 mmol) and **5a** (55.9 mg, 0.25 mmol). The vial was capped and removed from the glove box. After being dried *in vacuo* for 30 minutes via syringe needle, trifluorotoluene (2.5 mL) was added via syringe. The solution was bubbled with argon for 10 min, after which 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (88.4 mL, 0.50 mmol) was added via syringe under argon atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 20 hours. After the reaction mixture was diluted with AcOEt, the organic portion was washed with H₂O (x 1) and brine (x 1). After being dried over Na₂SO₄, the organic layer was concentrated under reduced pressure and analyzed by ¹H NMR in CDCl₃ using 1,3,5-trimethylbenzene as internal standard. Thus, yield of **6a** was determined to be 11 %.

[Co/photoredox/ascorbic acid-mediated HAT hydrogenation conditions (Table S1, entry 6)]^[S3]

In an argon filled glove box, a flame dried reaction vial was charged with an Ru(bpy)₃Cl₂•6H₂O (1.5 mg, 2.0 μ mol), **4a** (6.0 mg, 10 μ mol), ascorbic acid (52.8 mg, 0.30 mmol) and alkene **5a** (0.10 mmol). The vial was capped and removed from the glove box. A mixed solvent (isopropyl alcohol/H₂O = 3/1, 500 mL) was added to the vial via syringe, and the syringe hole was carefully sealed with a vinyl tape. (Tricyclohexylphosphine was not added since its effect on the reaction outcome is often very small ($\pm$ 5%).) The reaction vial was placed in front of the light source (ca. 3 cm from two blue LED panels) in a cold room (4 °C) so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 °C. After stirring for 18 hours, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO₃ was added. Organic material was extracted with Et₂O (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer

was dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Obtained crude mixture was analyzed by ^1H NMR in CDCl_3 using 1,3,5-trimethylbenzene as internal standard and the yield of **6a** was determined to be 62%.

4. Mechanistic investigations

4-1. Computational methods

4-1-1. General

All the equilibrium and transition structures were optimized using GRRM17^{[S11],[S12]} with Gaussian 16 Rev.C.01^[S13] employing U ω B97X-D density functional with inclusion of the solvent effects of ethanol by the PCM method, and basis functions LANL2DZ(f) (LANL2DZ with added f polarization function $\alpha = 2.780$) for Co and 6-31G(d,p) for the others. Vibrational calculations were performed to confirm that no imaginary frequencies (equilibrium structures) or one imaginary frequency (transition structure) exist. IRC calculations were also performed to confirm the desired connection from the transition state. For more accurate electronic energies, single point calculations were performed using Gaussian 16 Rev.C.01 program employing U ω B97X-D density functional with inclusion of the solvent effects of ethanol by the PCM method, and basis functions SDD for Co and 6-311G(d,p) for the others. Gibbs free energies were calculated as the sum of the electronic energies (U ω B97X-D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)) and the thermal correction terms from the vibrational calculation (U ω B97X-D/LANL2DZ(f) for Co, 6-31G(d,p)+PCM(ethanol), 298.15 K). Cobalt-mediated hydrogen atom transfer steps were calculated employing DFT with broken-symmetry formalism in singlet state in reference to previous studies.^{[S3],[S14],[S15]} All the unrestricted DFT calculations were performed using stable=opt option in order to guarantee stability of wavefunctions throughout the calculation.

4-1-2. Optimized structures and energies

SM

Free energy correction (U ω B97X-D/6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.207013306997 au

E (U ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -596.2404577 au

G (U ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -596.0334444 au

H	-0.051159010007	-1.270728336111	-4.232955791799
C	1.329673330924	-1.635471834510	-2.673577311297
C	2.116506523277	-2.658757082388	-1.886276048429
H	1.822577583445	-2.642145350409	-0.834195712932
H	1.931180032233	-3.665970961742	-2.279384803778
C	1.504701906032	-0.207696703358	-2.235333121634
H	2.549575878802	0.104947140087	-2.344176007131
H	0.879687722605	0.473294739615	-2.816857283294
H	1.256031736875	-0.095771234842	-1.174167799985
H	0.441364498057	-3.037576063652	-3.980821124071
C	4.191621778952	-2.104477134198	-0.744298588353
N	3.547135955701	-2.382196594499	-1.920722965941
O	3.638789023476	-2.205752802058	0.344697264617
C	4.182024387185	-2.534123193646	-3.217534523011
H	3.825468428254	-3.459530800267	-3.682525886455
H	3.934613390527	-1.704953593936	-3.890677340327
H	5.263461167281	-2.596882668165	-3.113671689012

C	5.618165044223	-1.631844505887	-0.808689830824
C	6.526773296076	-2.166546476229	0.105673049707
C	6.026800947041	-0.604954084095	-1.661913292155
C	7.838762095102	-1.709824758076	0.137621268037
C	7.334750525280	-0.133327099510	-1.615115414673
H	5.317872312518	-0.162785772808	-2.355727867297
C	8.244755169895	-0.692255182112	-0.722690382816
H	7.642114931661	0.671669282114	-2.274742256409
H	9.267414381476	-0.330129034008	-0.692103348755
H	8.544053649145	-2.140873321333	0.840806027838
H	6.188737352371	-2.935874671699	0.791616384872
C	0.537027908591	-1.997712522277	-3.680718334691

Co(III)–H complex

Free energy correction (U ω B97X-D/LANL2DZ(f) for Co, 6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.695572895201

au

E (U ω B97X-D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -1805.923235 au

G (U ω B97X-D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -1805.227662 au

C	-2.590634800504	-1.920200254298	0.972360413575
H	-3.446926161252	-2.591636181401	0.903679230436
N	-1.764916655855	-1.867534409143	-0.036550811192
C	-1.955755224747	-2.638200270213	-1.206850479879
C	-1.018755475326	-2.383130300439	-2.222074594155
C	-2.959390799309	-3.587196581451	-1.412784035186
H	-3.681337740447	-3.814781916324	-0.637076711240
C	-1.120846816230	-3.055126649276	-3.442276923110
C	-3.041395842671	-4.261000473942	-2.623144024438
H	-0.426978433207	-2.853405786189	-4.250104518815
H	-3.823874244568	-4.996579646803	-2.774889220597
C	-2.126472476021	-3.990980692017	-3.638819692016
H	-2.196737211837	-4.510201202115	-4.588499300282
C	-2.488388358253	-1.189466128254	2.181840917939
C	-3.508968011739	-1.383051356277	3.145122049147
C	-1.383134961308	-0.326556336944	2.453693196345
H	-4.331675225349	-2.045929516304	2.884159145497
C	-3.477292137573	-0.765506109815	4.369323963455
C	-1.321524447428	0.294503866047	3.749454708414
C	-2.355923409835	0.059972458347	4.632187374511
H	-2.306180629337	0.540985855718	5.599606638448
C	0.956470725049	-1.132760498644	-2.673432363186
H	1.047178393123	-1.687816042616	-3.607618119262
N	-0.041249911664	-1.421107506393	-1.880924079746
C	1.954602893335	-0.155779473842	-2.449999198806
C	1.988524718410	0.633265179591	-1.261072860102
C	2.934169966824	0.015962429806	-3.466383145845
H	2.865376483511	-0.622080338568	-4.342641444469
C	3.009850651435	1.647507200982	-1.155378994421
C	3.927423299374	0.948848263579	-3.354637448912
C	3.920281560333	1.751603196485	-2.180594223921
H	4.693161991373	2.507191537817	-2.096857281518
O	-0.445785884440	-0.110598621416	1.590897018484
O	1.159852781172	0.461509369594	-0.288180947323
C	-0.121360791733	1.174649668300	4.126565740753
C	-4.605087210051	-0.984800267312	5.387959254472
C	3.037351438421	2.589692695268	0.055943724167

実験の部

C	5.011920988969	1.174971836556	-4.411449942481
C	-4.699495188596	-2.482579272345	5.735815877453
H	-3.758659145675	-2.841451339866	6.164692154386
H	-5.498231184844	-2.657152923363	6.465191861735
H	-4.918024129216	-3.089654199303	4.852086096714
C	-5.940993429913	-0.516047296442	4.780584486956
H	-6.187607886346	-1.071929471372	3.870945082914
H	-6.759487122044	-0.663586843420	5.493880318459
H	-5.898155940433	0.546676261977	4.522355560575
C	-4.374383977867	-0.206089130113	6.691139035533
H	-4.324308343428	0.873672283543	6.516658961335
H	-5.204917583532	-0.390980885552	7.379562667876
H	-3.453377495230	-0.517849577965	7.194537054589
C	1.162206679376	0.320377888777	4.093615280988
H	2.034241835756	0.942759092771	4.323716115566
H	1.107311322501	-0.479435198128	4.840274434182
H	1.310721623569	-0.128293053477	3.110986441661
C	0.000127249419	2.354411831013	3.142908678097
H	0.141119729136	1.999525323682	2.123219849944
H	-0.899802812242	2.978197568055	3.179237526984
H	0.858127124596	2.980111541968	3.414452587688
C	-0.252796919576	1.759954361167	5.540890182741
H	0.627981545322	2.373194276211	5.755508604084
H	-1.133678443386	2.403787871086	5.638982880073
H	-0.304119431977	0.980327367745	6.308703543803
C	3.199756495467	1.784095156222	1.359670529474
H	3.228806431601	2.465885436248	2.217376925620
H	2.371570962882	1.091057070383	1.498180509708
H	4.137265224306	1.217230584827	1.345643264120
C	4.199664201340	3.591428110716	-0.017919997650
H	4.166762087523	4.240858346042	0.862389522056
H	5.173920889879	3.090335742867	-0.020976836688
H	4.135832831124	4.234807858738	-0.902209711694
C	1.724638586823	3.398696136299	0.087533267223
H	0.856449404138	2.739549728141	0.122450033967
H	1.702310795957	4.045709792032	0.971530701456
H	1.647557294333	4.033379623537	-0.802051977586
C	6.398377704243	0.941168826364	-3.781199649704
H	6.585831770033	1.623106050558	-2.946272662114
H	6.484467021367	-0.082643599337	-3.403881108853
H	7.187297670471	1.101097515584	-4.524329349983
C	4.858844828391	0.220296789238	-5.602837813819
H	4.934926274900	-0.827270264227	-5.293208981455
H	3.900787711605	0.362152335432	-6.113823167336
H	5.653075834920	0.408535201439	-6.331864889777
C	4.925124822656	2.620539709290	-4.937861223995
H	3.947173724536	2.809097402705	-5.391721945993
H	5.071439392396	3.354271634548	-4.139430619314
H	5.695791814997	2.797309344418	-5.696156678711
Co	-0.324447679059	-0.651608844660	-0.178966023100
H	-1.195211211843	0.304029772840	-0.714407202971

TS1

Free energy correction ($U_{\omega B97X-D/LANL2DZ(f)}$ for Co, 6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.925070920115

au

E ($U\omega B97X$ -D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2402.170629 au

G ($U\omega B97X$ -D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2401.245558 au

C	-3.38883310232	-2.062863822151	0.646938120613
H	-3.815028762066	-3.066343796452	0.693585447345
N	-2.141076350032	-1.901715318822	0.986381964572
C	-1.329280269892	-2.981923032953	1.405435761402
C	0.014820925956	-2.637786069099	1.635091034261
C	-1.743974301427	-4.303574849804	1.584653348181
H	-2.780045588617	-4.587912753320	1.439889920658
C	0.938050667397	-3.630324809262	1.975844988623
C	-0.825885399450	-5.276990576534	1.954847544600
H	1.990785400759	-3.395704190137	2.076954199979
H	-1.156629392864	-6.301329188151	2.090295006704
C	0.514417906501	-4.942369014708	2.137352976920
H	1.236178458952	-5.707977839328	2.401585071023
C	-4.284247425728	-1.045774824651	0.221501053729
C	-5.602795745994	-1.443374307594	-0.108459550119
C	-3.905292591635	0.332720730688	0.171013854677
H	-5.835541712739	-2.505870617417	-0.062869322095
C	-6.568380514989	-0.538903698190	-0.472166830872
C	-4.927203480798	1.292687353467	-0.160363391517
C	-6.187173430311	0.825826861222	-0.472740575333
H	-6.941372597525	1.556028834377	-0.733912733079
C	1.508076387658	-0.791150245036	1.609179003243
H	2.287612260386	-1.456653889566	1.969749285738
N	0.306618083099	-1.269366607212	1.437224415949
C	1.932211709920	0.527956477353	1.302802895204
C	1.030495471840	1.543079906835	0.861746907854
C	3.329620358866	0.771255719226	1.375152142236
H	3.963941095696	-0.059933833669	1.666417344259
C	1.586128436812	2.835998680309	0.538481503117
C	3.864614270352	1.984606155143	1.032799255341
C	2.949612462577	2.996030577338	0.634467755784
H	3.366199204382	3.962938501890	0.374778631592
O	-2.706368574352	0.732467512700	0.422161096239
O	-0.236932437711	1.345234585331	0.739566949496
C	-4.602311426976	2.793487601316	-0.144253124266
C	-7.984050419281	-1.007886932655	-0.837750117479
C	0.673321481061	3.961620421863	0.029475183955
C	5.365420150722	2.287541728371	1.045017923984
C	-8.611358035312	-1.738812378907	0.364565898578
H	-8.670838549698	-1.075430027778	1.233105061116
H	-9.624308233713	-2.079455101412	0.122034493061
H	-8.025156666154	-2.616470219005	0.653377822684
C	-7.911167510389	-1.970590613041	-2.038306321531
H	-7.304472788353	-2.852458938904	-1.811266063516
H	-8.913261200653	-2.317082243243	-2.315222023726
H	-7.467375603042	-1.473802114951	-2.906791026043
C	-8.905753307957	0.159471962498	-1.219410961723
H	-8.526875022814	0.709410049805	-2.087120186593
H	-9.896922176748	-0.225883919891	-1.478941733417
H	-9.032504564732	0.865474131556	-0.392155576773
C	-4.163503452936	3.204933838462	1.275988334672
H	-3.900714712759	4.268844630475	1.294457457747
H	-4.978411912361	3.042475541097	1.990127603914
H	-3.294350276603	2.630027437431	1.597235604947
C	-3.474747429414	3.101931798252	-1.147217356589

実験の部

H	-2.571800200122	2.551378421050	-0.888463029921
H	-3.778590891956	2.831152825503	-2.164654299625
H	-3.244711525115	4.173830071545	-1.134763140022
C	-5.815913393188	3.654858766518	-0.524528176489
H	-5.529243748718	4.710702154454	-0.488833681892
H	-6.167748290061	3.443832751314	-1.540363942209
H	-6.653109220632	3.518074430233	0.168653816474
C	-0.472427750727	4.231384840227	1.025036199185
H	-1.098497054777	5.052279135939	0.656381734112
H	-1.096792900017	3.348361273955	1.152275681174
H	-0.070009231082	4.524472233662	2.001080159530
C	1.435385555516	5.281412623027	-0.165361398258
H	0.736547424379	6.050757124147	-0.508783010723
H	1.885100511461	5.634002453236	0.769264351831
H	2.224318429200	5.198408696666	-0.920678709126
C	0.094251802593	3.549031606633	-1.338210532184
H	-0.422087207371	2.589983385644	-1.265139461807
H	-0.622783668762	4.298045064042	-1.692094146485
H	0.895251313836	3.469506053101	-2.082186498990
C	5.654118358516	3.426528431486	2.041078393259
H	5.115324316991	4.342329199706	1.778546969679
H	5.353595787984	3.139192545490	3.053610268099
H	6.724359251115	3.661504523093	2.054103203847
C	6.192655224050	1.062178484996	1.455876254574
H	5.947840622631	0.734545802443	2.471663262204
H	6.036741430860	0.220400304838	0.775115776937
H	7.258419270805	1.311284053749	1.434956263358
C	5.809958872579	2.718239914246	-0.365990609606
H	5.594024990645	1.928624584571	-1.091527722244
H	5.300289639879	3.629353556993	-0.694214847604
H	6.888065001706	2.913666727451	-0.384967040843
H	-0.776341741999	0.018694376733	-2.414200071337
C	1.078536277734	-0.942863949756	-2.002387231543
C	1.743050364629	-2.249870492823	-1.620544865206
H	1.602916565409	-2.425139754370	-0.550238710488
H	1.266980390932	-3.088276582313	-2.144078280768
C	1.929168453166	0.284098912370	-2.135894438847
H	2.512875191655	0.258748678829	-3.065424170558
H	1.311327161300	1.182448405714	-2.153459553180
H	2.642780307246	0.377391096143	-1.310339390078
H	-0.869560416994	-1.799694140202	-2.114590400460
C	4.026587145919	-2.221002090233	-0.801521875474
N	3.174064499977	-2.268426551500	-1.870654716804
O	3.647021140967	-2.411267287433	0.351880406487
C	3.588295316345	-2.487277855410	-3.246027114838
H	3.051172187059	-3.353058212540	-3.648495426001
H	3.366414977573	-1.623729051060	-3.883090428392
H	4.655866677249	-2.693728513696	-3.296928769180
C	5.459119795676	-1.850470447571	-1.045320407341
C	6.442424167461	-2.457939595250	-0.262291671380
C	5.809734760204	-0.808807055912	-1.907341150690
C	7.767483304529	-2.052716275790	-0.367033100885
C	7.134087368249	-0.391911864918	-1.997874316888
H	5.041293476540	-0.302310134845	-2.483641471640
C	8.114523721914	-1.018106070035	-1.233837287576
H	7.396506940567	0.430722439035	-2.654983636380
H	9.147588916347	-0.693397084330	-1.305614990782
H	8.529454519555	-2.534583542207	0.236874401867

H	6.151034844852	-3.236027617595	0.435044659896
C	-0.285128873726	-0.883169230638	-2.058751518151
Co	-1.177325129068	-0.272044261059	0.817735980152
H	-0.757679520466	-0.611682439822	-0.592904099858

IM1

Free energy correction (U ω B97X-D/6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.213041090488 au

E (U ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -596.8124669 au

G (U ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -596.5986429 au

H	-2.456129746045	0.773385727964	-3.182802835517
C	-2.685734146584	-0.466604350314	-1.434792487468
C	-2.327565970833	-0.267442781395	-2.869910529269
C	-2.790322528782	-1.855503481666	-0.894789911639
H	-1.276808707157	-0.538158890033	-3.071652029904
H	-2.937131261093	-0.899318002904	-3.526893390134
H	-3.351020376453	-2.509751271674	-1.572109413922
H	-1.797065699973	-2.318270862545	-0.766741845418
H	-3.276333435860	-1.868333477251	0.085807026628
C	0.293261288244	-1.177149583252	2.380395902343
C	-0.539398003804	-0.098685336507	2.684712739518
C	-0.385159870180	0.565488057056	3.902196107725
C	0.616864694969	0.183331284815	4.785997456758
C	1.452409344924	-0.886577432772	4.473630048077
C	1.282719043440	-1.572895778362	3.274757691804
C	-1.688850979031	0.301105651777	1.799682263250
N	-1.445206490118	0.477719697233	0.465550851280
O	-2.805140191761	0.438829888418	2.288338560445
C	-0.133924061610	0.532778300311	-0.152120043508
C	-2.582328159320	0.653708782035	-0.444836057671
H	0.157223086986	-1.718342369662	1.448683923076
H	-1.062627956817	1.376566116969	4.147074733259
H	0.741202744819	0.714101662758	5.724405748371
H	2.229915802145	-1.189953202146	5.167457236576
H	1.919775964903	-2.418245755111	3.035543173981
H	-0.108503928758	1.370814958250	-0.856922968925
H	0.641033197661	0.690808850856	0.596007791840
H	0.096565357731	-0.383790142066	-0.709606425419
H	-3.467789753208	0.700284959230	0.195714320269
H	-2.479335640689	1.619639469564	-0.955423712

Co(II) complex

Free energy correction (U ω B97X-D/LANL2DZ(f) for Co, 6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.686130430791 au

E (U ω B97X-D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -1805.364524 au

G (U ω B97X-D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -1804.678393 au

C	-2.607044990696	-1.901178479793	0.970065642256
H	-3.478107018927	-2.553315428589	0.894157386724
N	-1.781721035905	-1.850918523005	-0.039573187194
C	-1.966779014818	-2.623375268317	-1.212045459052
C	-1.029708340361	-2.369042910325	-2.230521564495
C	-2.965145778190	-3.578241832513	-1.414124378713
H	-3.682803492588	-3.807710059850	-0.634894187056

実験の部

C	-1.131101583311	-3.048321169108	-3.446345710942
C	-3.048336861204	-4.255788446277	-2.622891094740
H	-0.435084137371	-2.851690427447	-4.253673906469
H	-3.828672761983	-4.994468748225	-2.770644678026
C	-2.135463746749	-3.986923374373	-3.639918582619
H	-2.203954505852	-4.510417713337	-4.587405702456
C	-2.491399041270	-1.187630826835	2.191375340372
C	-3.510371343020	-1.391295193349	3.154913880492
C	-1.387331794102	-0.322612989659	2.472713160597
H	-4.330886473458	-2.055310600836	2.889485346285
C	-3.481769977877	-0.784378063836	4.384553387679
C	-1.334704740884	0.295222913007	3.771009920425
C	-2.367395620424	0.048936147649	4.652315032903
H	-2.322383239852	0.526302856725	5.621848165107
C	0.943661204285	-1.109926259820	-2.694250902264
H	1.017716067269	-1.640257442332	-3.644553524431
N	-0.047354397774	-1.406308501390	-1.896249398806
C	1.956067935675	-0.146085941493	-2.460956787167
C	1.981648830772	0.665884819745	-1.285364159401
C	2.943446598715	0.010693212348	-3.472382153318
H	2.878547467069	-0.637903148807	-4.341231210111
C	3.012433156888	1.670592840007	-1.182395246743
C	3.940328883820	0.940783318073	-3.366511266312
C	3.931399478505	1.756625416803	-2.201863759364
H	4.711704122722	2.504762149922	-2.119390982361
O	-0.451896222737	-0.087636752349	1.614670585934
O	1.125628548510	0.536703696241	-0.329918858080
C	-0.143455134192	1.188410945912	4.148968504163
C	-4.606614271276	-1.021503352067	5.402615023338
C	3.049131610770	2.612761156587	0.029668436493
C	5.032158011314	1.148725756324	-4.419691053431
C	-4.685915222041	-2.522465875462	5.740462416127
H	-3.741124931667	-2.874675967902	6.166182983913
H	-5.482378546318	-2.710379252277	6.469091984788
H	-4.898543681958	-3.125449647457	4.852477436851
C	-5.948150834212	-0.561942555158	4.800707103009
H	-6.190786586011	-1.113833308063	3.887561634056
H	-6.764146766583	-0.722617569831	5.514089869166
H	-5.916218682352	0.502933623786	4.549853441066
C	-4.382031061858	-0.249649569884	6.710950177122
H	-4.342930117243	0.831743671400	6.543876374223
H	-5.209657984788	-0.447644042292	7.399294373611
H	-3.457113576346	-0.555577999507	7.210750234506
C	1.150784845292	0.350403836117	4.115720602673
H	2.014477154804	0.983127140036	4.349465400333
H	1.104954461478	-0.452554917930	4.859605059342
H	1.306342873906	-0.092491097848	3.131634401383
C	-0.031974978841	2.372244586957	3.167766194526
H	0.120332028367	2.022073432416	2.147782204892
H	-0.940094152080	2.984342810977	3.200580457527
H	0.816079272408	3.008574301550	3.446114409219
C	-0.282746589757	1.770538074902	5.563959662675
H	0.590741759496	2.393432997251	5.780700878957
H	-1.171135397422	2.404011476531	5.662011420893
H	-0.326205735965	0.989195257636	6.330517008382
C	3.194661323537	1.801761066082	1.332623769215
H	3.230086771271	2.481233437467	2.191978828178
H	2.355304621776	1.120917528302	1.466679101111

H	4.123764086967	1.221231146836	1.321229348371
C	4.228120625406	3.595212825562	-0.039736003188
H	4.204882375313	4.243241965072	0.841936760312
H	5.193840282029	3.077907960235	-0.042587336488
H	4.176397085671	4.241336401374	-0.922870509547
C	1.750679170508	3.444140486496	0.065538577767
H	0.872713939081	2.799196547174	0.112234728313
H	1.746524144496	4.096177295244	0.946207498623
H	1.676695205937	4.075421225556	-0.826759758569
C	6.413936237498	0.912783594905	-3.780050548212
H	6.601393891252	1.602208448915	-2.951297606470
H	6.491422558031	-0.107517016841	-3.391569959287
H	7.207776248013	1.059904946439	-4.520624617737
C	4.879428292769	0.182938795368	-5.602137598829
H	4.948619619885	-0.861853474943	-5.281743941791
H	3.924351660627	0.324618817049	-6.118721048229
H	5.677872793123	0.359711404529	-6.329468403408
C	4.957528027430	2.589240501345	-4.961577181953
H	3.983429913187	2.778990708749	-5.423173806491
H	5.103325983771	3.330113164281	-4.169673999769
H	5.733782065943	2.753728028259	-5.716971588407
Co	-0.277661376034	-0.685716264407	-0.147460194082

IMI'

Free energy correction ($U\omega B97X-D/LANL2DZ(f)$ for Co, 6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.934548740003

au

E ($U\omega B97X-D/SDD$ for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2402.207321 au

G ($U\omega B97X-D/SDD$ for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): --2401.272772 au

C	-3.017255123113	-2.084205180206	0.756837783708
H	-3.500927634536	-2.922259459003	1.263313169156
N	-1.722398498423	-2.118931206409	0.634771623207
C	-0.973256825786	-3.222608669662	1.092364803136
C	0.374832046987	-2.925797150615	1.333727515966
C	-1.447979239277	-4.522902050845	1.255111601616
H	-2.477429093950	-4.769362491679	1.017452505836
C	1.247641235349	-3.934723363679	1.739230564931
C	-0.579590409841	-5.517846658857	1.689203081636
H	2.306477936953	-3.734198378666	1.842373134274
H	-0.944391583154	-6.532200215713	1.811194103475
C	0.761031905861	-5.223078294708	1.928868444597
H	1.442485211097	-6.010005828322	2.234138701683
C	-3.881508410496	-1.056165668271	0.300530249322
C	-5.265410014525	-1.241094432177	0.532362233399
C	-3.390768925947	0.112193360510	-0.365716408414
H	-5.572741583586	-2.144728684999	1.055527303382
C	-6.199919484840	-0.326153496748	0.120327576837
C	-4.374229688938	1.052083464130	-0.846454778430
C	-5.704912071176	0.802742983783	-0.574627674027
H	-6.428433697177	1.525907651507	-0.924794972355
C	1.833933661260	-1.074928512937	1.497093403682
H	2.474120743490	-1.703219895083	2.113324970783
N	0.717316800979	-1.582032425735	1.062706249118
C	2.304103182384	0.242763190852	1.262100454822
C	1.522792761332	1.215236554871	0.571659545008
C	3.576394519287	0.562454682723	1.795992345783

実験の部

H	4.123723493787	-0.236206394233	2.286710701849
C	2.066163922660	2.548259113223	0.479208162330
C	4.109274307614	1.820392741064	1.690802235591
C	3.308507506650	2.785103950249	1.032196084641
H	3.699723752902	3.793044274347	0.972621330034
O	-2.129056146243	0.335937757862	-0.529099136455
O	0.352697122713	0.952169143519	0.083546398174
C	-3.959358398355	2.269416580653	-1.687588449370
C	-7.693609088745	-0.547944605406	0.395613482872
C	1.238813421217	3.689400464409	-0.130202116482
C	5.440090813686	2.218961246852	2.338946215030
C	-7.925001390281	-0.649224376539	1.915276844604
H	-7.605697334149	0.268971686071	2.418152367280
H	-8.987128880488	-0.808539075090	2.132424779505
H	-7.366970820141	-1.482216285168	2.353491395639
C	-8.151295877830	-1.855234974841	-0.278735291153
H	-7.601110422776	-2.720262650337	0.103886811620
H	-9.217195827312	-2.030038983296	-0.094498541272
H	-7.992868438056	-1.809430097119	-1.360760662529
C	-8.562617679769	0.597290965584	-0.143835559752
H	-8.474255713159	0.698428961188	-1.230534875964
H	-9.614401437219	0.397643958971	0.084067778093
H	-8.301151341002	1.556710535934	0.314495869725
C	-2.873771543813	3.095264567760	-0.975224934190
H	-2.614938517499	3.972893014941	-1.579079105511
H	-3.233828230582	3.449385141620	-0.002801410526
H	-1.975846506652	2.504685465511	-0.810669587265
C	-3.435321507352	1.759573195554	-3.044294922771
H	-2.634024974809	1.033388315279	-2.908891968674
H	-4.240169575430	1.275831673762	-3.608067626957
H	-3.048244075500	2.591473251855	-3.643583776738
C	-5.138160611254	3.214277217408	-1.972915366349
H	-4.776653103411	4.065504080812	-2.558365646830
H	-5.929853873228	2.732993994439	-2.556800626185
H	-5.576794695125	3.608959035304	-1.050032884354
C	-0.003698278086	3.912740431594	0.755383425279
H	-0.648219994567	4.684791533614	0.320033101722
H	-0.585457679960	2.995249807559	0.851719168460
H	0.299304700117	4.243018658060	1.754951308438
C	2.020012038970	5.011936844653	-0.181600171729
H	1.387409497057	5.781414796674	-0.635031805651
H	2.300876702386	5.368517197997	0.814939726345
H	2.927617175101	4.928359172318	-0.789886950545
C	0.813247129472	3.354515557029	-1.571819566547
H	0.172169503547	2.476546574247	-1.597197676918
H	0.264917866907	4.198299219895	-2.005574517836
H	1.693255786248	3.166043487111	-2.198586707025
C	5.132378647270	2.925926010088	3.673679187984
H	4.524443909141	3.822250622988	3.511583381592
H	4.578203752319	2.261974234165	4.344648957195
H	6.058606695119	3.229189071312	4.175268293472
C	6.319340048393	0.989158189847	2.613093138568
H	5.874888763071	0.326245731289	3.362100037176
H	6.488558416314	0.413581259028	1.697058056288
H	7.291368269048	1.307606351468	3.003407088765
C	6.244129661232	3.179518606190	1.444635946927
H	6.467297378519	2.718632104584	0.479747338084
H	5.718865715335	4.121607821973	1.263048590146

H	7.193037203761	3.429768368765	1.930841486019
H	-2.296758863876	-1.609023132153	-2.103430435087
C	-0.156394102338	-1.341585724860	-1.745778668334
C	1.081990039503	-2.263156574709	-1.846670131541
H	1.155430362591	-2.942979590712	-0.998791442468
H	0.925667918368	-2.898072443883	-2.732713429535
C	0.008173942261	-0.076565018274	-2.574870565647
H	0.073368770331	-0.334750093386	-3.642336738253
H	-0.843203703074	0.585672872722	-2.436028241937
H	0.902561240709	0.475608842524	-2.290344617133
H	-1.241937817257	-2.346925053362	-3.313564250314
C	3.370237892269	-1.841839009479	-1.090668347234
N	2.380824447586	-1.612124689677	-2.012242347234
O	3.272660307226	-2.662706174679	-0.183123308985
C	2.741486945542	-1.184241312438	-3.366283020892
H	2.160034221529	-1.771994327054	-4.082129998907
H	2.535496464434	-0.128070024462	-3.553332963983
H	3.798927609013	-1.368001228887	-3.557871176437
C	4.604346348872	-0.996138867996	-1.202939605546
C	5.841842307940	-1.577845904073	-0.926088104627
C	4.528814846101	0.368681493341	-1.486739896697
C	7.001485679984	-0.812341488479	-0.983543813504
C	5.686414589019	1.134706189198	-1.534040811129
H	3.560341685899	0.837595049970	-1.632985997963
C	6.925069235407	0.543842775864	-1.294982759599
H	5.618103451954	2.197233693301	-1.744530064183
H	7.829333949090	1.143408426497	-1.335590979440
H	7.964395284527	-1.271086378264	-0.782750543930
H	5.880118662763	-2.630907686737	-0.667430887468
C	-1.358478271065	-2.149128414340	-2.238016456188
Co	-0.621506925595	-0.661524989361	0.087474609104
H	-1.436102344646	-3.117846248084	-1.735232413628

TS2

Free energy correction ($U\omega B97X-D/6-31G(d,p)+PCM(ethanol)$): 0.215243373400 au

E ($U\omega B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)$): -596.7904695 au

G ($U\omega B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)$): -596.5752261 au

H	-0.524406113098	-1.521708613750	-1.686954813957
C	-2.322783608216	-0.998386796593	-0.622368533129
C	-1.235868411959	-1.958337847821	-0.979845176439
C	-3.458078369949	-1.491125246150	0.214415321320
H	-0.663314947096	-2.264615360227	-0.090253269527
H	-1.643241419076	-2.877800000192	-1.419257401321
H	-3.892470997224	-2.408204217075	-0.203646423874
H	-3.125306469262	-1.744610053680	1.234547222263
H	-4.248999181103	-0.742798084472	0.311843231407
C	0.594100126177	-0.561091116959	1.822427470262
C	-0.602474304131	-0.038204022915	2.318570484877
C	-0.992891776398	-0.315862129384	3.632983723881
C	-0.194741105356	-1.112841717773	4.441004146879
C	0.999693375622	-1.632907751948	3.942394081612
C	1.394103663471	-1.356262739452	2.636211178338
C	-1.487458093081	0.808155723672	1.472744375322
N	-1.056607584320	0.990672499654	0.106347240402
O	-2.510164170468	1.302208062590	1.899397055388

実験の部

C	-0.766791293363	2.400900452757	-0.148305325300
C	-2.090564172050	0.466783502693	-0.815974578329
H	0.871442083565	-0.335916491275	0.799043390596
H	-1.925736719240	0.101526412721	3.996591229465
H	-0.499262173228	-1.331571586499	5.459328664347
H	1.623294444294	-2.256537472242	4.575404745755
H	2.324032673533	-1.761927061341	2.251282613444
H	-1.652668734293	3.045106891977	-0.043134551947
H	0.001975283311	2.748101324197	0.548079197621
H	-0.373662801829	2.501157557495	-1.163676998982
H	-3.031681186966	1.027342470816	-0.700608850033
H	-1.708254756288	0.656583633731	-1.828018253425

IM2

Free energy correction (U ω B97X-D/6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.214006420381 au

E (U ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -596.8134333 au

G (U ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -596.5994269 au

C	0.796078897060	-0.338113707636	1.628824060959
C	-0.459545201442	0.113610317254	2.036681548203
C	-1.123011302026	-0.543611993245	3.073230047938
C	-0.562041688466	-1.673269112120	3.657976082208
C	0.683864653164	-2.132096228059	3.235441633044
C	1.367486261616	-1.455020921367	2.229523963086
C	-1.083827966032	1.355612263363	1.462097255936
N	-1.184722931486	1.433880815331	0.099335042435
O	-1.457030383412	2.253280347121	2.207402071046
C	-1.702971195191	2.663139869503	-0.474761424573
C	-1.112276619917	0.256591637566	-0.786143182170
C	-1.923642019830	-0.915315597132	-0.329203678165
C	-1.329505637606	-2.277137136874	-0.202834586604
C	-3.333250997700	-0.703833149076	0.115489800177
H	1.332907722461	0.192995093423	0.848698801211
H	-2.079170967812	-0.159214696131	3.413045506097
H	-1.091533993954	-2.190661851702	4.451581844268
H	1.124936039581	-3.010036019515	3.696350398855
H	2.347284037662	-1.796958809169	1.911947434651
H	-2.754967449248	2.556547800533	-0.768083324201
H	-1.629783053779	3.453201636974	0.270166565618
H	-1.119877804827	2.935106828326	-1.359731580293
H	-1.482896208254	0.613896218864	-1.758005843881
H	-0.071535964788	-0.042131770729	-0.950803800002
H	-1.272814775323	-2.586382635082	0.852713915557
H	-1.938936360965	-3.031533543066	-0.718721945060
H	-0.315325688648	-2.324208891425	-0.608548404463
H	-3.427057643332	-0.806896094866	1.207787414148
H	-3.706901922099	0.289693673087	-0.148993306498
H	-4.006193448484	-1.451571390769	-0.323728943392

TS3

Free energy correction (U ω B97X-D/6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.217838650358 au

E (U ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -596.7990193 au

G (U ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -596.5811806 au

C	0.208793567800	-0.691876967382	1.318782557898
---	----------------	-----------------	----------------

C	-0.522104794860	0.246885282571	2.092220503494
C	-0.904947046015	-0.064569508564	3.389049984137
C	-0.566745156052	-1.294040668052	3.953672183247
C	0.184490089217	-2.213351963217	3.212472730915
C	0.608048534371	-1.904103975761	1.931306114708
C	-1.042051648528	1.508253079332	1.493457813918
N	-1.364442817232	1.480334893593	0.157481308357
O	-1.218493429938	2.509798589762	2.180518439322
C	-1.810539596351	2.714374458062	-0.461909342090
C	-1.315805980773	0.333763015619	-0.751239832139
C	-1.376008978404	-1.036516103320	-0.128842684520
C	-0.830705567214	-2.143497662546	-0.984314357303
C	-2.605502193798	-1.381051244048	0.661191536430
H	0.777760852989	-0.344695515071	0.460028498798
H	-1.483313606252	0.667127151127	3.943210608202
H	-0.877613051012	-1.532742500831	4.965092369101
H	0.466631220492	-3.162417235440	3.658422323009
H	1.237643472130	-2.595713374771	1.380831508577
H	-2.859973398765	2.637303527164	-0.770736822881
H	-1.709300124513	3.520132485759	0.262312377307
H	-1.203793748546	2.933493893790	-1.348340911034
H	-2.176671369517	0.443276351888	-1.430986176580
H	-0.419987473832	0.410435597692	-1.386071783367
H	-0.754549156755	-3.071408617653	-0.409097041624
H	-1.490343258375	-2.343510521101	-1.841598264691
H	0.161165758636	-1.904344393255	-1.382850461103
H	-2.388507521520	-2.180193929735	1.378200875775
H	-2.995206882547	-0.524214116206	1.214990723876
H	-3.401139094829	-1.740172769413	-0.006997359727

IM3

Free energy correction ($U\omega B97X-D/LANL2DZ(f)$ for Co, 6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.934455793824 au

E ($U\omega B97X-D/SDD$ for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2402.235653 au

G ($U\omega B97X-D/SDD$ for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2401.301197 au

C	2.031026414810	1.707258598876	2.157849087066
C	-1.716696706218	2.708489583174	2.180544542341
C	0.369661168595	3.977982498815	1.932454466253
C	1.765779525640	4.100158449211	1.874694495529
H	-0.268153917199	4.852824899643	1.864144034063
N	-2.252830694161	1.542909615014	2.645114231757
O	-2.411643639769	3.683926098350	1.883197310454
H	2.221923024011	5.075152599437	1.746264310654
H	2.670174925780	0.833278864118	2.235628913554
C	2.579787197775	2.943420440621	2.013077115692
H	3.660874190800	3.053012364745	2.009746440701
C	-1.497246804375	0.310772212472	2.838592393411
H	-1.584033383011	-0.301491461757	1.932040435072
H	-1.976859043002	-0.246605694617	3.652488825502
C	-0.014858704028	0.502302219275	3.175894568881
C	0.658494841817	-0.869800216311	3.057162687387
H	1.692082917051	-0.842410363331	3.413478998043
H	0.123999693497	-1.610940863111	3.661224249769
H	0.659759162720	-1.220072016068	2.019096194415
C	-2.574567295308	2.152531160309	-0.843101006971

実験の部

H	-3.017798903426	3.143559230319	-0.921539490096
N	-1.284957281483	2.037329300212	-0.973684101131
C	-0.449457835043	3.157821445385	-1.200280167916
C	0.909213381012	2.843591232131	-1.363523291471
C	-0.859306761142	4.490804313353	-1.229282249297
H	-1.888406675708	4.760155224954	-1.026360310154
C	1.827926838534	3.855621300939	-1.642614664333
C	0.068331471600	5.494529216791	-1.472710039802
H	2.871659550386	3.622838434810	-1.820996108670
H	-0.256633867765	6.529279842612	-1.491893972275
C	1.406527146900	5.177100647859	-1.696713065996
H	2.125444474702	5.961328678408	-1.908671921249
C	-3.491266976914	1.095366454032	-0.587793353478
C	-4.851667909101	1.459186421861	-0.470108094595
C	-3.080057483788	-0.260446572368	-0.400717861826
H	-5.103140145315	2.510364108406	-0.592855357672
C	-5.830643857856	0.541091903164	-0.179233243020
C	-4.098981532455	-1.232891036461	-0.114890243845
C	-5.408543771534	-0.798139426353	-0.017701453058
H	-6.166240976310	-1.537625102163	0.203020091641
C	2.440402807000	1.069095538235	-0.979992504988
H	3.236955113696	1.813847598736	-0.977733973414
N	1.219255367235	1.475023144445	-1.186355320439
C	2.852683862467	-0.266116990919	-0.724301280899
C	1.934348985439	-1.358620818974	-0.691993178487
C	4.239083416555	-0.476997074824	-0.500416809398
H	4.887331688150	0.394431877572	-0.515901616195
C	2.473090260725	-2.683849711438	-0.511117644607
C	4.749939202245	-1.725972061453	-0.271203545409
C	3.827696330690	-2.805865132943	-0.300634041197
H	4.228642052500	-3.800864369548	-0.143776292260
O	-1.840378375734	-0.629389623602	-0.462057740994
O	0.657429706804	-1.202355027586	-0.807929664162
C	-3.728791011547	-2.708219678949	0.111231200585
C	-7.289146626652	0.983177385301	-0.002003284726
C	1.543771565419	-3.905813497029	-0.554299245931
C	6.230379611505	-2.007856373116	-0.001368803868
C	-7.775142190386	1.701702070915	-1.274474891948
H	-7.717983271960	1.036275257635	-2.141553886683
H	-8.815360840199	2.025183558526	-1.157757504039
H	-7.175043288616	2.589896143332	-1.493337662871
C	-7.376557302174	1.947732838076	1.196747429545
H	-6.758311548618	2.837391596221	1.042172437430
H	-8.409494391899	2.279067512993	1.351755243284
H	-7.032698873308	1.457203970567	2.113310661747
C	-8.229246683755	-0.200924798519	0.265149520105
H	-7.970680665727	-0.726257915654	1.190359897600
H	-9.256188613078	0.162787709440	0.370180956581
H	-8.215810987250	-0.923535891150	-0.557498028056
C	-2.937440504482	-3.263534162630	-1.090503672446
H	-2.690301658920	-4.317062233554	-0.916078410497
H	-3.538813383673	-3.204461660757	-2.004415729308
H	-2.010675957630	-2.711515776045	-1.242954365464
C	-2.885987818621	-2.829867531522	1.395378750893
H	-1.956328640591	-2.268837391203	1.306654831931
H	-3.443960531289	-2.452188520140	2.259719186934
H	-2.631361720914	-3.878819444338	1.584140431277
C	-4.972711453311	-3.593174885866	0.290947270513

H	-4.655076020021	-4.632634167372	0.418739704463
H	-5.553154036341	-3.319322799003	1.178578597663
H	-5.632788422793	-3.553902557666	-0.582259453232
C	0.845952057440	-3.972579074353	-1.928085373526
H	0.169071875253	-4.833715433918	-1.961714166235
H	0.263138517308	-3.070107209990	-2.115610340305
H	1.584699565234	-4.088725243148	-2.728592746575
C	2.311404123725	-5.221319171456	-0.356273687310
H	1.606982253542	-6.057224319827	-0.409537056240
H	3.067693814116	-5.378441880533	-1.133032909898
H	2.801963757881	-5.267766652900	0.622163724872
C	0.485465052320	-3.805805951529	0.560031847258
H	-0.126655066203	-2.915004606256	0.426426579431
H	-0.171181299730	-4.683068767011	0.534990275378
H	0.962112188121	-3.766299604291	1.546000660306
C	6.783958580555	-2.950009935914	-1.087522266243
H	6.253884655803	-3.907066478347	-1.104698054830
H	6.688564025999	-2.495932969447	-2.078787166902
H	7.843678691854	-3.160828444915	-0.906459699694
C	7.068559972658	-0.722670254124	-0.007818741063
H	7.027326727148	-0.217868851605	-0.978652097396
H	6.735229623641	-0.019543987851	0.762747837081
H	8.116666926372	-0.963484368172	0.195131786286
C	6.380329083659	-2.673737224731	1.380056469151
H	5.997298383072	-2.018656321198	2.168975117191
H	5.834458492478	-3.620353210126	1.436183616985
H	7.434531586705	-2.884775917458	1.590642154159
C	-3.692114620266	1.412885624408	2.768528307102
H	-3.970026094957	1.274427542651	3.820374202286
H	-4.159543105234	2.317321439369	2.384133508786
H	-4.045976493281	0.550001382941	2.193865921675
C	0.162343564146	1.073000409552	4.586447373999
H	-0.200209807793	0.360549115698	5.334653438825
H	1.218795116353	1.274359253770	4.789773634985
H	-0.388893555047	2.009527652158	4.710944691794
C	-0.235591590254	2.754935749469	2.082126032509
C	0.554000597577	1.482288940688	2.114076627169
Co	-0.322031998826	0.397012689889	-0.870049316510
H	0.363234363321	0.950169104683	1.150614792676

TS4

Free energy correction (U ω B97X-D/LANL2DZ(f) for Co, 6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.931439128699 au

E (U ω B97X-D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2402.214815 au

G (U ω B97X-D/SDD for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2401.283376 au

C	1.844250619463	1.494303914493	2.148144557338
C	-1.757014788831	2.787949485137	2.281375644949
C	0.410796506143	3.866865082654	1.804029810360
C	1.795646683013	3.853986531337	1.641644228681
H	-0.162621292812	4.778354338979	1.679700714265
N	-2.382953794759	1.666483885443	2.730859218748
O	-2.359461687453	3.829598478357	2.019694955057
H	2.318956245817	4.768077902316	1.383190749579
H	2.405403008111	0.576603018094	2.286422334583
C	2.505456131912	2.660597813720	1.823057020032

実験の部

H	3.587110942659	2.652977326051	1.724192056643
C	-1.746291952286	0.356550052682	2.814058795028
H	-1.911414003438	-0.180249266939	1.877302294442
H	-2.251405735789	-0.205656750672	3.608411840992
C	-0.249074776811	0.387532870383	3.117875624557
C	0.310793860773	-1.014289030493	2.860760966111
H	1.334610706133	-1.114290039735	3.232935591312
H	-0.296987711790	-1.762351084319	3.380621476613
H	0.303678290723	-1.248889965873	1.793501503037
C	-2.543228005856	2.168955109928	-0.809615183558
H	-2.995534861474	3.145564760991	-0.978022946185
N	-1.250503474216	2.060529756938	-0.895599416764
C	-0.427388161981	3.163663384684	-1.220770305041
C	0.924338610150	2.837740994142	-1.416773249287
C	-0.840260307299	4.492828247218	-1.315849587678
H	-1.860606266692	4.774151918320	-1.084557860890
C	1.826553539003	3.828719064893	-1.805506855751
C	0.073518485963	5.478679760662	-1.663652517588
H	2.862677398703	3.585274510739	-2.012177643206
H	-0.252968850490	6.510740790883	-1.733534312956
C	1.400517060609	5.144483817569	-1.927753612576
H	2.107716225576	5.912125233383	-2.223589687610
C	-3.457877150745	1.116378678820	-0.525371805777
C	-4.824055175534	1.469303768976	-0.453312917212
C	-3.041027280544	-0.234911932417	-0.319412843883
H	-5.081185624231	2.516803298693	-0.595713199883
C	-5.803613652151	0.545184594719	-0.181938363222
C	-4.061869208414	-1.215965693680	-0.069826225450
C	-5.376500223553	-0.791114302216	-0.006664867134
H	-6.134624494616	-1.536217289095	0.193230612237
C	2.473034064714	1.084886700824	-1.008389263923
H	3.274620575300	1.816101121236	-1.123110959636
N	1.243133862909	1.488824405152	-1.148249204780
C	2.892831869299	-0.237024575863	-0.702364958617
C	1.972340071373	-1.324286102734	-0.604097615746
C	4.287160317200	-0.449834598780	-0.539385593691
H	4.937522482971	0.418252469054	-0.599937601666
C	2.517068653589	-2.653585660859	-0.470387419444
C	4.802551768089	-1.697549188040	-0.313095022936
C	3.878330678678	-2.776790922865	-0.309855599968
H	4.285517402943	-3.772868658700	-0.178206748691
O	-1.797597890190	-0.591570857977	-0.333237364032
O	0.693481517495	-1.158708210102	-0.642205038201
C	-3.686157983578	-2.691673041504	0.143593153288
C	-7.269875970236	0.976917858378	-0.047661818149
C	1.594512411213	-3.880244536605	-0.543031739723
C	6.291244759921	-1.981761383694	-0.096354960856
C	-7.727805121247	1.678850979961	-1.339707225289
H	-7.641041529197	1.005652462600	-2.198277224055
H	-8.773707665590	1.993794602887	-1.254416598820
H	-7.129973350044	2.570414342620	-1.551006817156
C	-7.397843242314	1.952555996966	1.138431172877
H	-6.780484620948	2.844390527336	0.993111795754
H	-8.436732975642	2.279120485826	1.260132352706
H	-7.078359545310	1.473155795858	2.069658769965
C	-8.207173357675	-0.212219889133	0.206589864418
H	-7.966018086980	-0.728563843514	1.141523775211
H	-9.239024816157	0.144351587059	0.284763728948

H	-8.169122664557	-0.940928639186	-0.609854469230
C	-2.873245082541	-3.218396318719	-1.056692991614
H	-2.609716853647	-4.269876847592	-0.894054423865
H	-3.465440291682	-3.156141732357	-1.976363013506
H	-1.954374508432	-2.648062570746	-1.190157417421
C	-2.859051200406	-2.832523196166	1.435978686357
H	-1.930829128794	-2.266655815167	1.367561423011
H	-3.429173771979	-2.472045865088	2.299788281538
H	-2.603629912279	-3.884019448773	1.609086914403
C	-4.926730271896	-3.586948316395	0.289732367237
H	-4.604511258017	-4.626215975635	0.407606849784
H	-5.523347153954	-3.329201378208	1.171539349710
H	-5.572750047658	-3.539149603972	-0.593494527652
C	0.885971383757	-3.892953930942	-1.913249011637
H	0.207243692157	-4.751068041511	-1.975828471213
H	0.301846321817	-2.983039085975	-2.058853480055
H	1.617668143183	-3.976719703808	-2.724146423347
C	2.376258011443	-5.195603077406	-0.407249279133
H	1.679347225702	-6.035345250244	-0.490219168931
H	3.127473165236	-5.312992530939	-1.195726581566
H	2.875292690342	-5.277925744867	0.564608065925
C	0.538823397346	-3.843508204945	0.576849317404
H	-0.118630389038	-2.984991272995	0.454156071835
H	-0.071972595860	-4.753135266778	0.544237165430
H	1.014852339855	-3.788987175955	1.562211224063
C	6.804881432899	-2.927198381654	-1.199262566406
H	6.273957313958	-3.883908790864	-1.195062099554
H	6.674317812967	-2.475503583674	-2.187602116935
H	7.870282299093	-3.138411912294	-1.055733160316
C	7.131136478934	-0.698252367595	-0.135271338726
H	7.060057418398	-0.197742307397	-1.106605456048
H	6.823402709674	0.008913917358	0.642210989828
H	8.184809961987	-0.940086303479	0.035166736058
C	6.488890814394	-2.645165225810	1.280226271177
H	6.137136675109	-1.987061806678	2.081106706735
H	5.941804554431	-3.589554041663	1.358080873846
H	7.549284113002	-2.859659828803	1.453002550607
C	-3.829145333929	1.651915197422	2.846486778838
H	-4.121919844673	1.476022786350	3.888146621316
H	-4.218089230916	2.612860302162	2.514956371379
H	-4.249132938416	0.856192931767	2.221716092859
C	-0.017295240881	0.788409340807	4.586174894402
H	-0.440818409614	0.028852116313	5.251892091180
H	1.052022471657	0.874508948324	4.800437415255
H	-0.489181617480	1.748476951226	4.814689829929
C	-0.271589959613	2.708588851579	2.132766983685
C	0.417424421214	1.453730009010	2.233756466309
Co	-0.267225168112	0.451369729720	-0.650565944884
H	0.072179883970	0.880949140453	0.880501939106

PD

Free energy correction ($U\omega B97X-D/LANL2DZ(f)$ for Co, 6-31G(d,p)+PCM(ethanol)): 0.934634777560 au

E ($U\omega B97X-D/SDD$ for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2402.243074 au

G ($U\omega B97X-D/SDD$ for Co, 6-311G(d,p)+PCM(ethanol)): -2401.308439 au

実験の部

C	2.002638397156	1.642756784760	2.427540926965
C	-1.682115586598	2.580664208381	2.328201051193
C	0.381064748614	3.757540517283	1.653157695252
C	1.756257346472	3.853977696508	1.489948515032
H	-0.281786486471	4.561026925061	1.352581262913
N	-2.216011007856	1.425796364443	2.812295541757
O	-2.363117236043	3.561038378747	2.031025531443
H	2.189954326893	4.747162980180	1.052660271066
H	2.649935764301	0.820390938119	2.713079902147
C	2.565866204941	2.788269670229	1.873838254598
H	3.643112381235	2.846543710504	1.745182732960
C	-1.458951758221	0.182268895161	2.794634317580
H	-1.475690417711	-0.237883139168	1.781697025030
H	-1.976241901438	-0.529555834892	3.446904347032
C	-0.010487602956	0.323373727430	3.272594992544
C	0.705990191443	-0.984233561617	2.906510466752
H	1.708394894568	-1.038098912972	3.339925511497
H	0.139139700752	-1.838918194520	3.291861116252
H	0.788998846850	-1.095550147621	1.821596874334
C	-2.551957810484	2.200277239030	-0.856117431951
H	-2.978792438646	3.201720138274	-0.871389534838
N	-1.285963515011	2.060265871896	-1.122522607483
C	-0.466215430165	3.160948941062	-1.463918737454
C	0.894073414639	2.843183544686	-1.592004133732
C	-0.890887549789	4.473244464824	-1.672376771913
H	-1.934910665848	4.745094907203	-1.571801431500
C	1.808050909171	3.824076172678	-1.975324625755
C	0.031084416108	5.453051651858	-2.017531554026
H	2.852854613073	3.576762762925	-2.127287321410
H	-0.306423353464	6.470989972010	-2.180025228553
C	1.376603121644	5.127981383964	-2.179194999633
H	2.089421632180	5.889505376678	-2.476934064941
C	-3.460016340651	1.154433420691	-0.540280627007
C	-4.801668970960	1.533175039333	-0.308760085356
C	-3.062073873329	-0.215704558836	-0.468277698629
H	-5.038410673071	2.593924407014	-0.349028794627
C	-5.778779153771	0.612530063590	-0.020962175152
C	-4.077777667954	-1.187726990738	-0.167464385436
C	-5.371106031910	-0.740073261513	0.032999567809
H	-6.126228430601	-1.480552000958	0.258671431002
C	2.419372791381	1.125078280607	-1.007236462592
H	3.205689670566	1.880859926050	-1.009807088156
N	1.204845293605	1.500338803545	-1.294614958437
C	2.825988457188	-0.192345570837	-0.677829107138
C	1.919552956686	-1.292219704098	-0.722251336813
C	4.190086212932	-0.385101979752	-0.338149936501
H	4.826376001224	0.494295769216	-0.297921504028
C	2.457521553333	-2.613097482379	-0.516328926365
C	4.692084362223	-1.629249288143	-0.066383297004
C	3.790208711392	-2.719714102566	-0.187932590148
H	4.188294548781	-3.711494582182	-0.005675888056
O	-1.838209866305	-0.596751855320	-0.654295136180
O	0.653232165059	-1.141670518374	-0.939458433961
C	-3.718514364535	-2.674047172108	-0.007760063903
C	-7.217173919706	1.062082908362	0.267264463951
C	1.553020328254	-3.846162571539	-0.649352829974
C	6.143591086226	-1.894929545229	0.340942032330
C	-7.759654351489	1.869289895994	-0.926896934324

H	-7.760064026197	1.262134581632	-1.837525682495
H	-8.786765138217	2.196964585632	-0.732108105498
H	-7.158380853441	2.762702341802	-1.119629602009
C	-7.222328966311	1.947192017684	1.528728333665
H	-6.593505006628	2.833555389703	1.400213365085
H	-8.238764173747	2.286115305599	1.758252214233
H	-6.843890835918	1.391231722585	2.392859619056
C	-8.161752252145	-0.123924458961	0.509074164317
H	-7.864092779882	-0.710726177183	1.384255348266
H	-9.175417636481	0.246192358035	0.691749431053
H	-8.203620941846	-0.792604382261	-0.357038919767
C	-2.963294703132	-3.204915109764	-1.243207328055
H	-2.740164269421	-4.269562822808	-1.108988498171
H	-3.581355786118	-3.100575095659	-2.141897452325
H	-2.027141426124	-2.670462028245	-1.398123439547
C	-2.848852707795	-2.832442922568	1.254355745296
H	-1.934012147110	-2.245726852276	1.174518098656
H	-3.400296286844	-2.502012152730	2.141990318251
H	-2.567987235962	-3.882011822894	1.395966585178
C	-4.965968889967	-3.553440358624	0.176809381423
H	-4.655256134070	-4.599773612648	0.256086429917
H	-5.517020623804	-3.309552885368	1.091331735924
H	-5.651278168192	-3.474403854595	-0.674035447414
C	0.945142176841	-3.891720903494	-2.066086961386
H	0.293842171167	-4.767543989452	-2.163590402511
H	0.352818411881	-2.998470065774	-2.267438252971
H	1.735014633257	-3.969484693454	-2.821169774228
C	2.324827024964	-5.155648306533	-0.430249125218
H	1.638415387379	-5.999092191088	-0.553620522644
H	3.136410590601	-5.281998610890	-1.155175879498
H	2.745508081622	-5.221613395227	0.579053960935
C	0.425192707741	-3.779648038074	0.395527885266
H	-0.172773892310	-2.881110550444	0.252075361195
H	-0.231323149814	-4.651945296688	0.298135745636
H	0.836098187940	-3.773891800041	1.411268284956
C	6.809240158049	-2.827142734734	-0.689335332593
H	6.294672438392	-3.790224903519	-0.758910317454
H	6.803609084838	-2.371111402643	-1.684261377109
H	7.849226141727	-3.026144685672	-0.408303765762
C	6.962953743604	-0.599923914334	0.417417855003
H	7.008483421271	-0.092307429169	-0.551753830030
H	6.549198996791	0.096582154995	1.154326796709
H	7.989719340916	-0.829032270240	0.718936712693
C	6.168041171672	-2.563415255770	1.729088017251
H	5.703440576391	-1.915028921152	2.478837556153
H	5.629818151619	-3.516061850532	1.730434996506
H	7.199475937492	-2.763232588781	2.039560282398
C	-3.655708521894	1.290303022173	2.925548077949
H	-3.921847852429	0.986162931627	3.944073732328
H	-4.116102170540	2.249336307900	2.694858317168
H	-4.028205191768	0.536497204757	2.223080007029
C	0.021288807921	0.542646530057	4.796002274388
H	-0.391808952757	-0.329259923121	5.315221492354
H	1.047861847849	0.694338394178	5.142649468605
H	-0.566875103149	1.421988325193	5.074685108148
C	-0.187652429669	2.608439400673	2.200110780403
C	0.622425869766	1.535100097950	2.601549897295
Co	-0.319444917965	0.442889578301	-0.947743906216

実験の部

H	-0.123199489133	0.706853033444	0.397515578512
---	-----------------	----------------	----------------

1g_radical

Free energy correction ($U\omega$ B97X-D/6-31G(d,p)+PCM(MeCN)): 0.193836535 au

E ($U\omega$ B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(MeCN)): -503.339013635 au

G ($U\omega$ B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(MeCN)): -503.1451771 au

C	-0.012215074423	-0.053733917276	-3.257208219879
C	-1.197877206160	-0.526563866857	-2.690709352690
C	1.030477877264	0.408078891891	-2.459442798665
H	-1.990747716539	-0.879460735282	-3.339223908147
H	1.946500497365	0.775375772051	-2.910118515620
C	-1.339863627839	-0.534859857610	-1.300368851115
C	0.880465799476	0.394122599035	-1.070447250130
H	1.682449558200	0.751748499805	-0.431866468900
C	-0.294255427208	-0.071355163047	-0.492721805082
H	-0.423781977883	-0.081531200121	0.584799719832
H	0.087333892265	-0.050011478894	-4.338424365944
O	-2.435821606510	-0.992038176117	-0.635544384017
C	-3.651799497146	-1.224133091535	-1.344402675929
H	-4.285420158578	-1.740556260827	-0.620260054244
C	-4.335196267629	0.073111222542	-1.809187264067
H	-3.747413086168	0.533851731715	-2.610395974352
C	-4.561383311007	1.058068122521	-0.702865291094
C	-5.542909849078	0.715702700178	0.372169967534
H	-6.383451943104	0.129286176948	-0.015198528425
H	-5.074031537463	0.116916445753	1.172276334779
H	-5.941870915841	1.616617546605	0.852628759567
C	-3.522590673052	2.092189531486	-0.409925653168
H	-3.961486769199	2.981219296475	0.058995479797
H	-2.760969774228	1.707193652369	0.289735283228
H	-2.991302031484	2.403295554299	-1.315634050482
H	-5.293250001517	-0.236047263516	-2.250699472089
H	-3.483424236521	-1.906035982593	-2.186637316695

1g_cation

Free energy correction (ω B97X-D/6-31G(d,p)+PCM(MeCN)): 0.194335073 au

E (ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(MeCN)): -503.1711232 au

G (ω B97X-D/6-311G(d,p)+PCM(MeCN)): -502.9767881 au

C	-0.252039147777	-0.507445163653	-3.501805852438
C	-1.168967539745	-0.865519970950	-2.510650349137
C	0.768601246093	0.400245374613	-3.238380793594
H	-1.945910830842	-1.583040808834	-2.747630670060
H	1.474795812269	0.671968266871	-4.015638604317
C	-1.054670917184	-0.299463756759	-1.240441555033
C	0.873046576381	0.958002432975	-1.961983518953
H	1.663421891755	1.668145295339	-1.740277303997
C	-0.033336936062	0.614536302792	-0.966380090870
H	0.035148541331	1.042481015445	0.028383637628
H	-0.346225541653	-0.951099679740	-4.487914598796
O	-1.880077361244	-0.587467431787	-0.184368416694
C	-3.100091728443	-1.271342154414	-0.413941406841
H	-3.452707077245	-1.566677320103	0.575504951180
C	-4.127692536458	-0.390934229945	-1.118175483456

H	-3.819352151287	-0.112349346605	-2.136405209107
C	-4.571470775534	0.837457175204	-0.445041574599
C	-5.384900239923	1.784984739745	-1.197445792125
H	-4.671721938442	2.586142414585	-1.466207301898
H	-5.804545573323	1.378629057700	-2.116706786235
H	-6.134501280602	2.266820794828	-0.564751913732
C	-4.222798578360	1.122262094274	0.941646313756
H	-4.756848217308	0.366901982017	1.544543786623
H	-3.159473199186	0.928610236688	1.117597706465
H	-4.524928768195	2.115007130764	1.268773126659
H	-5.058899825408	-0.958721476613	-1.292461595783
H	-2.947688967622	-2.187682224443	-0.990517360656

4-2. Detection of a radical intermediate by TEMPO-trapping

[Experimental procedures]

In an argon filled glove box, a flame dried reaction vial was charged with Ru(bpy)₃Cl₂•6H₂O (1.5 mg, 2.0 μmol), **4a** (6.0 mg, 10 μmol), ascorbic acid (52.8 mg, 0.30 mmol), TEMPO (78.1 mg, 0.50 mmol), alkene **5a** (0.10 mmol) and ethanol (1.5 mL). The vial was capped and removed from the glove box. The reaction vial was placed in front of the light source (ca. 3 cm from two blue LED panels) in a cold room (4 °C) so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 °C. After stirring for 18 hours, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO₃ was added. Organic material was extracted with EtOAc (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 2). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. By ESI-MS analysis, **5a-TEMPO** and its diagnostic isotopic signal were detected from the crude mixture.

4-3. Detection of a radical intermediate by cyclopropane opening

[Experimental procedure]

In an argon filled glove box, a flame dried reaction vial was charged with an Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (3.4 mg, 4.0 μmol), **4a** (12.0 mg, 20 μmol), ascorbic acid (17.6 mg, 0.10 mmol) and 2-benzyl-5-methylenebicyclo[4.1.0]heptane (**1g**) (39.7 mg, 0.20 mmol). The vial was capped and removed from the glove box. A mixed solvent (*tert*-butyl alcohol/H₂O = 3/1, 3.0 mL) was added to the vial via syringe, and the syringe hole was carefully sealed with a vinyl tape. The reaction vial was placed in front of the light source (ca. 3 cm from two blue LED panels) in a cold room (4 °C) so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 °C. After stirring for indicated time, the mixture was cooled in an ice bath and sat. aq. NaHCO₃ was added. Organic material was extracted with Et₂O (x 3) and the combined organic layer was washed with brine (x 1). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was analyzed by ¹H NMR in CDCl₃ using 1,3,5-trimethylbenzene as internal standard. Thus, yield of **2g**^[S10] was determined to be 22%.

4-4. Stern-Volmer quenching experiments

[Experimental procedure of Stern-Volmer analysis using **5a**]

In an argon filled glovebox, **5a** was added to a solution of Ru(bpy)₃Cl₂ (50 mM) in ethanol (degassed by argon bubbling for 1.5 hours) so that the concentration of **5a** was 0, 5.0, 10, 15 or 20 mM. The 5 samples thus prepared were transferred to a quartz cuvette, capped and removed from the glove box. The luminescence of each sample was measured at 607 nm using excitation light at 451 nm.

5. References

- [S1] Ji, E.; Meng, H.; Zheng, Y.; Ramadoss, V.; Wang, Y. Copper-Catalyzed Stereospecific Hydroboration of Internal Allylic Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7367-7371.
- [S2] Chan, Y.-C.; Yeung, Y.-Y. Halogen Bond Catalyzed Bromocarbocyclization. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 3483-3487.
- [S3] Kamei, Y.; Seino, Y.; Yamaguchi, Y.; Yoshino, T.; Maeda, S.; Kojima, M.; Matsunaga, S. Silane- and peroxide-free hydrogen atom transfer hydrogenation using ascorbic acid and cobalt-photoredox dual catalysis. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 966.
- [S4] Ford, D. D.; Nielsen, L. P. C.; Zuend, S. J.; Jacobsen, E. N. Mechanistic Basis for High Stereoselectivity and Broad Substrate Scope in the (salen)Co(III)-Catalyzed Hydrolytic Kinetic Resolution. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15595-15608.
- [S5] Gaspar, B.; Carreira, E. M. Mild Cobalt-Catalyzed Hydrocyanation of Olefins with Tosyl Cyanide. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 4519-4522.
- [S6] Kilaru, P.; Acharya, S. P.; Zhao, P. A tethering directing group strategy for ruthenium-catalyzed intramolecular alkene hydroarylation. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 924-927.
- [S7] Jiang, S.; Yan, T.-S.; Han, Y.-C.; Cui, L.-Q.; Xue, X.-S.; Zhang, C. Hypervalent-Iodine-Mediated Formation of Epoxides from Carbon(sp²)-Carbon(sp³) Single Bonds. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11691-11702.
- [S8] Nammalwar, B.; Bunce, R. A. Friedel-Crafts cyclization of tertiary alcohols using bismuth(III) triflate. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4330-4332.
- [S9] Shigehisa, H.; Ano, T.; Honma, H.; Ebisawa, K.; Hiroya, K. Co-Catalyzed Hydroarylation of Unactivated Olefins. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3622-3625.
- [S10] Crossley, S. W. M.; Barabé, F.; Shenvi, R. A. Simple, Chemoselective, Catalytic Olefin Isomerization. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16788-16791.
- [S11] Maeda, S.; Ohno, K.; Morokuma, K. Systematic exploration of the mechanism of chemical reactions: the global reaction route mapping (GRRM) strategy using the ADDF and AFIR methods. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 3683-3701.
- [S12] Maeda, S.; Harabuchi, Y.; Sumiya, Y.; Takagi, M.; Suzuki, K.; Hatanaka, M.; Osada, Y.; Taketsugu, T.; Morokuma, K.; Ohno, K. GRRM-Global reaction route mapping: GRRM17. Available at: http://iqce.jp/GRRM/index_e.shtml. (Accessed: January 11th, 2022)
- [S13] Frisch M. J.; Trucks G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A. Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell,

実験の部

A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian 16, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2019.

[S14] de Bruin, B.; Dzik, W. I.; Li, S.; Wayland, B. B. Hydrogen-Atom Transfer in Reactions of Organic Radicals with [CoII(por)][•] (por=Porphyrinato) and in Subsequent Addition of [Co(H)(por)] to Olefins. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4312-4320.

[S15] Rahaman, S. M. W.; Matyjaszewski, K.; Poli, R. Cobalt(III) and copper(II) hydrides at the crossroad of catalysed chain transfer and catalysed radical termination: a DFT study. *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 1079-1087.

第2章: コバルト触媒/光触媒の協働による MHAT クロス-ラジカルカップリング

1. General Remarks

Reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise noted. NMR spectra were recorded on JEOL ECA-600 spectrometers operating at 600.17 MHz for ^1H NMR spectra, 150.92 MHz for $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra and 564.66 MHz for ^{19}F NMR spectra. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ^1H NMR in CDCl_3), CHCl_3 (7.26 ppm for ^1H NMR in CDCl_3), CDCl_3 (77.0 ppm for $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR in CDCl_3), and PhCF_3 (-63.7 ppm for ^{19}F NMR in CDCl_3) as an internal reference, respectively. High resolution mass spectra (HRMS) were obtained on a Bruker micrOTOF II-KR spectrometer in Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI) method or Electrospray Ionization (ESI) method using “LC/MS tuning mix, for APCI, low concentration” or “LC/MS tuning mix, for ESI, low concentration” (Agilent Technologies, Inc.) as the internal standard. Infrared (IR) spectra were recorded on an Agilent Technologies Cary 630 FTIR spectrophotometer and a JASCO FT/IR-5300 spectrophotometer, and absorbance bands are reported in wavenumbers (inverse centimeters). Column chromatography was performed with silica gel 60 N (40-50 mesh) obtained from Kanto Chemical Co. or Universal column SiOH using Yamazen YFLC AI-580. Reverse phase column chromatography was performed with Universal column ODS using Yamazen YFLC AI-580. All non-aqueous reactions were carried out in a flame-dried glassware under argon atmosphere unless otherwise noted or in an argon-filled glove box. Benzene (Super Dehydrated: 021-16941) was purchased from Fujifilm Wako Pure Chemical Co.. Substrates (**10a**,^{S16} **10b-j**,^{S3} **10l-m**,^{S3} and **11a-g**^{S17}) were prepared according to the reported procedure. Cobalt complexes (**4e**,^{S18} **4a**,^{S3} **4c**,^{S3} **4d**^{S19} and **4f**^{S3}) were prepared according to the reported procedure. All other reagents were commercially available and used as received unless otherwise noted. The $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ was purchased from Sigma-Aldrich (900540-100MG), and the photocatalysts obtained from other suppliers were less effective. Photo-irradiation was performed with a blue LED light (ISLM-150X150-BB447, 447 nm) obtained from CCS Inc.. The borosilicate glass vessel for photochemical reactions was obtained from GL-Sciences (1030-61060).

2. Experimental Procedures

2-1. Standard LED setup for the reaction



Figure S3. Standard LED setup for photochemical reactions (front view).

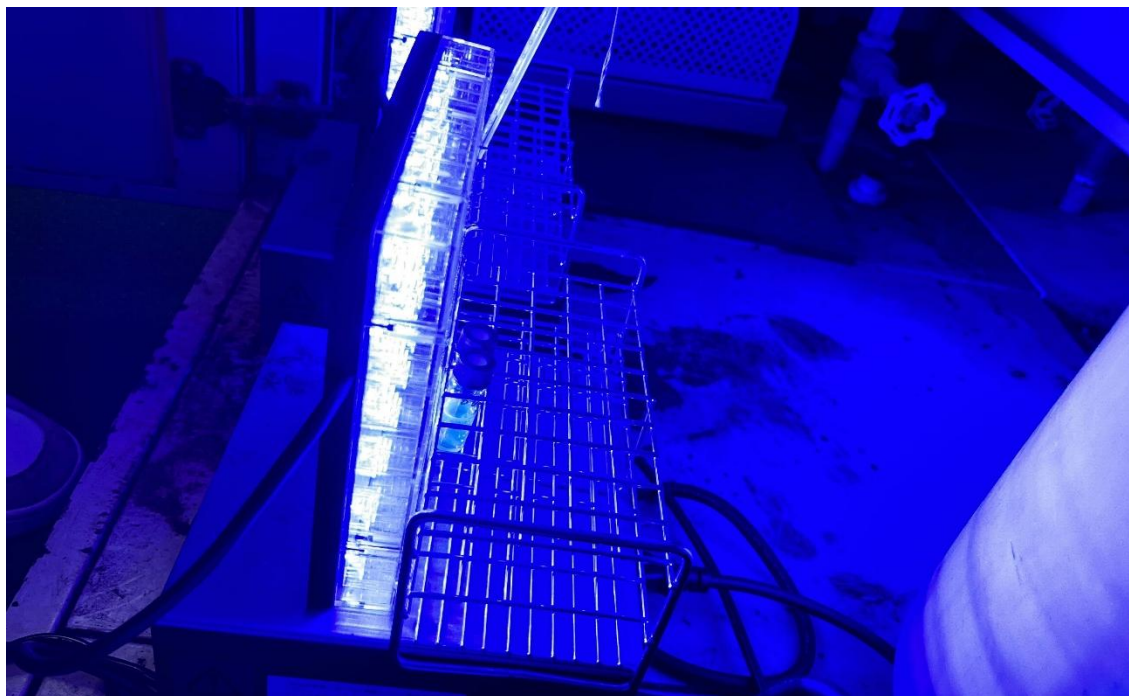


Figure S4. Standard LED setup for photochemical reactions (side view).

The reaction vessels were placed in front of the blue LED panel (ISLM-150X150-BB447, 470 nm, CCS) at the room temperature. The distance from the LED panel to the vessel is approximately 2 cm.

2-2. Screening of Photocatalysts

Table S2. Screening of Photocatalysts

Entry	Photocatalyst	% yield ^a	$E_{\text{red}}(\text{PC}/\text{PC}^{\bullet-})$ [V vs. SCE]
1	Ir(dFppy) ₃	74	−1.24
2	[Ir{dF(CF ₃)ppy} ₂ (dtbpy)](PF ₆)	46	−1.37
3	[Ir(ppy) ₂ (dtbpy)](PF ₆)	37	−1.51
4	Ru(bpy) ₃	N.D.	−1.33
5	4CzIPN	60	−1.21

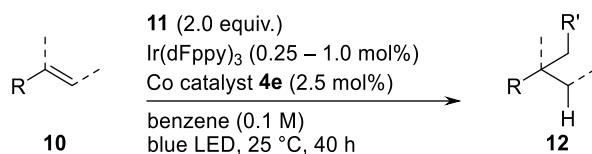
^a Determined by ¹H NMR analysis using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

We attempted the hydrobenzylation of alkene **10a** using five kinds of photocatalysts which were utilized in the photocatalyst screening of our MHAT hydrogenation,^{S3} as shown in Table S2.

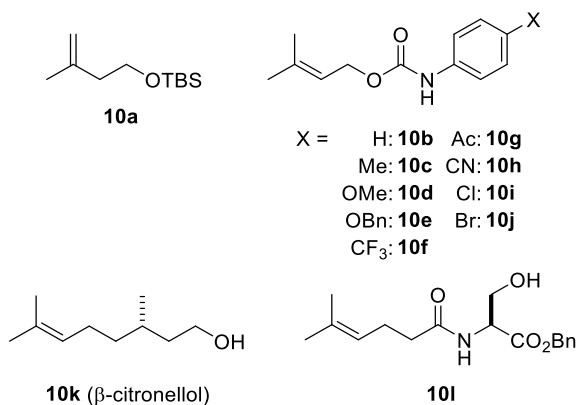
[Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbpy)](PF₆), [Ir(ppy)₂(dtbpy)](PF₆), and Ru(bpy)₃ resulted in much lower yields than that with Ir(dFppy)₃ (entry 1 vs entries 2-4), whereas 4CzIPN, the redox potential of which is almost same as that of Ir(dFppy)₃, gave **12aa** with moderate yield (60%) (entry 5). These results indicated that the reaction efficacy might rely on factors other than the electronic properties of the photocatalysts, such as effects for the reaction rate of the SET process and of *in situ* generated benzyl radical quenching process.

2-3. Intermolecular Hydrobenzylation of Alkenes by Cobalt-photoredox Dual Catalysis

General Procedure



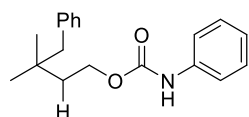
In an argon filled glove box, an oven dried 1 dram vial was charged with **4e** (3.1 mg, 5.0 μmol), Ir(dFppy)₃ (0.38 mg, 0.50 μmol or 1.5 mg, 2.0 μmol), DHP (**11**) (0.40 mmol), alkene (**10**) (0.20 mmol), and dry benzene (2.0 mL). When using 0.50 mmol of Ir(dFppy)₃, the photocatalyst was suspended in benzene (2.0 mL each) and the suspension was poured into a reaction vessel charged with **4e**, **11**, and **10**. The vial was sealed with a screw-cap and removed from the glove box. The reaction vessel was placed in front of the light source (ca. 1 cm from a blue LED panel) at ambient temperature so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 $^\circ\text{C}$. After stirring for 40 hours, the mixture was passed through an alumina plug using EtOAc as an eluent, and the resulting solution was concentrated under reduced pressure. Unless otherwise noted, the crude mixture was purified by silica gel column chromatography (reversed phase column chromatography, if necessary) to afford the corresponding hydrobenzylated product **12**. Some products were contaminated with grease and could not be separated.

Figure S5. Chemical structures of alkenes **1**.*tert*-Butyl(3,3-dimethyl-4-phenylbutoxy)dimethylsilane (**12aa**)

Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and Ir(dFppy)₃ (0.38 mg, 0.50 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/toluene = 30/1–10/1–5/1), and **12aa** was isolated as pale-yellow oil (49.6 mg, 85%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 2954, 2927, 2886, 2855, 1471, 1386, 1362, 1253, 1090, 1043, 996, 938, 898, 833, 773, 701, 661. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.29 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.78 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 1.55 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.92 (s, 6H), 0.10 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 139.1, 130.7,

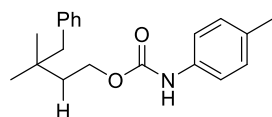
127.6, 125.8, 60.1, 49.0, 44.4, 33.5, 27.0, 26.0, 18.3, -5.3. **HRMS** (APCI) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{18}H_{33}OSi^+$ 293.2295; Found 293.2285.

3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl phenylcarbamate (**12ba**)



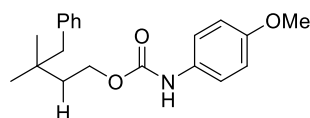
Prepared according to the **general procedure**, using **10b** (41.1 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $Ir(dFppy)_3$ (1.5 mg, 2.0 μ mol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 2/1–3/2–1/1) and reversed phase column chromatography (ODS, $H_2O/MeCN$ = 50%–100%), then **12ba** was isolated as colorless oil (36.7 mg, 62%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3314, 3027, 2959, 2927, 2868, 1701, 1598, 1526, 1500, 1443, 1313, 1217, 1085, 1068, 1029, 908, 752. **1H NMR** ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 7.39 (brs, 2H), 7.33–7.25 (m, 4H), 7.25–7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.93 (s, 6H) **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** ($CDCl_3$, 150 MHz) δ 153.6, 138.6, 137.9, 130.6, 129.0, 127.7, 126.0, 123.3, 118.5, 62.6, 48.9, 40.0, 33.5, 26.8. **HRMS** (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{19}H_{24}NO_2^+$ 298.1802; Found 298.1807.

3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl *p*-tolylcarbamate (**12ca**)



Prepared according to the **general procedure**, using **10c** (43.1 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $Ir(dFppy)_3$ (1.5 mg, 2.0 μ mol). The crude was purified roughly by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 12%–100%). In a 1 dram vial, the crude mixture was dissolved in DCM (1.0 mL), and *m*CPBA (49.3 mg, 0.20 mmol) was added to the mixture at 0 °C. Then, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 minutes. The reaction was quenched with sat. $Na_2S_2O_3$ aq. (1.0 mL) and extracted with EtOAc three times. The organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 , and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/toluene/EtOAc = 15/1/1) to give **12ca** as a colorless oil (35.8 mg, 57%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3315, 3027, 2958, 2920, 2867, 1700, 1598, 1524, 1408, 1315, 1222, 1208, 1070, 1049, 815, 767, 702. **1H NMR** ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 7.31–7.24 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 4.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.93 (s, 6H). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** ($CDCl_3$, 150 MHz) δ 153.7, 138.6, 135.3, 132.9, 130.6, 129.5, 127.7, 125.9, 118.6, 62.5, 48.9, 40.0, 33.4, 26.8, 20.7. **HRMS** (ESI) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{20}H_{26}NO_2^+$ 312.1958; Found 312.1971.

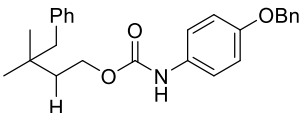
3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl (4-methoxyphenyl)carbamate (**12da**)



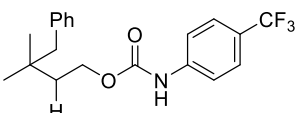
Prepared according to the **general procedure**, using **10d** (47.1 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $Ir(dFppy)_3$ (1.5 mg, 2.0 μ mol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, 1st: hexane/EtOAc = 4%–34%, 2nd: hexane/EtOAc/ NEt_3 = 20/1/0.1) and reversed phase column chromatography (ODS, $H_2O/MeCN$ = 50%–100%), then **12da** was isolated as a colorless solid (41.2 mg,

63%). **MP** 59.0–60.5 °C. **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3320, 2923, 2833, 1695, 1599, 1541, 1509, 1465, 1415, 1309, 1222, 1176, 1065, 1031, 828. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.34–7.25 (m, 4H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.26 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.93 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 155.8, 153.9, 138.6, 130.9, 130.6, 127.7, 125.9, 120.5, 114.1, 62.5, 55.4, 48.8, 40.0, 33.4, 26.8. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$ 328.1907; Found 328.1907.

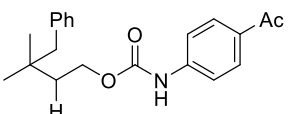
3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl (4-(benzyloxy)phenyl)carbamate (**12ea**)

 Prepared according to the **general procedure**, using **10e** (62.3 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 2/1–3/2–1/1) and reversed phase column chromatography (ODS, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50\%–100\%$), then **12ea** was isolated as a colorless solid (45.4 mg, 56%). **MP** 70.1–70.9 °C. **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3378, 3319, 3027, 2964, 2934, 2870, 1701, 1597, 1527, 1509, 1311, 1219, 1176, 1032, 830, 706, 693. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.34–7.24 (m, 5H), 7.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.25 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.54 (s, 2H), 1.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.92 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 155.0, 153.9, 138.6, 136.9, 131.2, 130.6, 128.5, 127.9, 127.7, 127.4, 125.9, 120.4, 115.2, 70.2, 62.5, 48.8, 40.0, 33.4, 26.8. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_3^+$ 404.2220; Found 404.2224.

3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl (4-(trifluoromethyl)phenyl)carbamate (**12fa**)

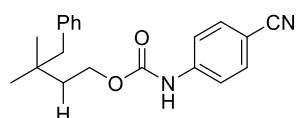
 Prepared according to the **general procedure**, using **10f** (54.7 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 20%–70%) and reversed phase column chromatography (ODS, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50\%–100\%$), then **12fa** was isolated as pale-yellow oil (43.9 mg, 60%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3316, 2965, 2932, 1698, 1599, 1529, 1509, 1416, 1311, 1220, 1176, 1067, 1032, 830. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.94 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 153.3, 141.0, 138.5, 130.6, 127.8, 126.3 (q, $J = 3.7$ Hz), 126.0, 125.1 (q, $J = 32.8$ Hz), 124.1 (q, $J = 271.4$ Hz), 117.9, 63.0, 48.9, 39.9, 33.5, 26.8. **^{19}F NMR** (CDCl_3 , 565 MHz) δ –63.0. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{NO}_2^+$ 366.1675; Found 366.1670.

3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl (4-acetylphenyl)carbamate (**12ga**)

 Prepared according to the **general procedure**, using **10g** (49.5 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 5/1/0.1$) and reversed phase column chromatography (ODS, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50\%–100\%$), then **12ga** was

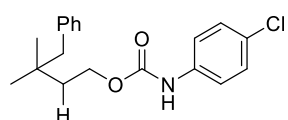
isolated as a colorless solid (39.2 mg, 58%). **MP** 110.4–112.0 °C. **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3317, 1719, 1696, 1660, 1598, 1534, 1509, 1416, 1311, 1220, 1176, 1066, 1031, 828. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.16–7.07 (m, 3H), 4.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.94 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 197.0, 153.2, 142.5, 138.4, 131.9, 130.5, 129.8, 127.7, 126.0, 117.5, 63.0, 48.9, 39.9, 33.4, 26.8, 26.4. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_3^+$ 340.1907; Found 340.1897.

3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl (4-cyanophenyl)carbamate (**12ha**)



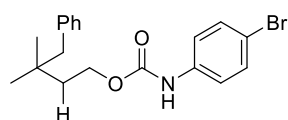
Prepared according to the **general procedure**, using **10h** (46.1 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc/ $\text{NEt}_3 = 5/1/0.1$) and reversed phase column chromatography (ODS, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50\%–100\%$), then **12ha** was isolated as an off-white solid (37.7 mg, 58%). **MP** 81.8–84.2 °C. **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3366, 2966, 2929, 2221, 1732, 1589, 1522, 1414, 1320, 1210, 1176, 1079, 1038, 834. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.94 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 153.0, 142.2, 138.4, 133.3, 130.5, 127.7, 126.0, 118.9, 118.2, 105.9, 63.2, 48.9, 39.8, 33.4, 26.8. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2^+$ 340.2020; Found 340.2020.

3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl (4-chlorophenyl)carbamate (**12ia**)



Prepared according to the **general procedure**, using **10i** (47.9 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 2%–23%) and reversed phase column chromatography (ODS, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50\%–100\%$), then **12ia** was isolated as a colorless solid (40.9 mg, 62%). **MP** 66.5–67.3 °C. **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3277, 2964, 2921, 2852, 1731, 1716, 1694, 1601, 1521, 1492, 1404, 1311, 1200, 1174, 1091, 833, 781. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.45–7.30 (m, 2H), 7.30–7.23 (m, 4H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.27 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.93 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 153.5, 138.5, 136.5, 130.6, 129.0, 128.2, 127.7, 126.0, 119.7, 62.8, 48.9, 39.9, 33.4, 26.8. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2^+$ 332.1412; Found 332.1406.

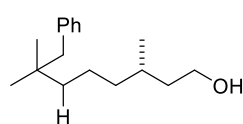
3,3-Dimethyl-4-phenylbutyl (4-bromophenyl)carbamate (**12ja**)



Prepared according to the **general procedure**, using **10j** (56.8 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 2/1–3/2–1/1) and reversed phase column chromatography (ODS, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN} = 50\%–100\%$), then **12ja** was isolated as a pale-yellow solid (47.5 mg, 63%). **MP** 57.8–59.9 °C. **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3278, 2962, 2921, 2852, 1693,

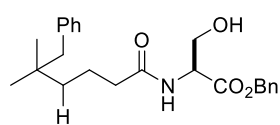
1598, 1527, 1491, 1310, 1234, 1073, 835, 768, 699. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32–7.25 (m, 4H), 7.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 4.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (s, 2H), 1.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 0.93 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 153.4, 138.5, 137.0, 131.9, 130.6, 127.7, 126.0, 120.0, 115.8, 62.8, 48.9, 39.9, 33.4, 26.8. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrNO}_2^+$ 376.0907; Found 376.0906.

(S)-3,7,7-Trimethyl-8-phenyloctan-1-ol (12ka)



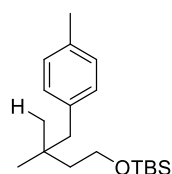
Prepared according to the **general procedure**, using **10k** (31.3 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 12%–33%) and reversed phase column chromatography (ODS, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$ = 50%–100%), then **12ka** was isolated as colorless oil (23.0 mg, 46%). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3324, 2954, 2929, 2867, 1601, 1494, 1452, 1384, 1364, 1220, 1054, 1031, 908, 720, 700. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.74–3.63 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.66–1.52 (m, 2H), 1.44–1.22 (m, 4H), 1.22–1.05 (m, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.84 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 139.5, 130.5, 127.6, 125.6, 61.2, 48.4, 42.3, 39.9, 38.0, 34.2, 29.5, 26.79, 26.76, 21.4, 19.6. HRMS (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}^+$ 249.2213; Found 249.2212.

Benzyl (5,5-dimethyl-6-phenylhexanoyl)-L-serinate (12la)



Prepared according to the **general procedure**, using **10l** (61.1 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, toluene/EtOAc = 3/1–2/1–1/1), then **12la** was isolated as brown oil (46.0 mg, 58%). IR (ATR, v/cm^{-1}) 3371, 2955, 1740, 1638, 1523, 1454, 1189, 1149, 1076, 909, 729, 699. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.43–7.30 (m, 5H), 7.25 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.78–4.66 (m, 1H), 4.06–3.94 (m, 1H), 3.94–3.84 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.22 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.75–1.60 (m, 2H), 1.25–1.12 (m, 2H), 0.84 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 173.6, 170.4, 139.1, 135.0, 130.5, 128.6, 128.5, 128.1, 127.6, 125.7, 67.5, 63.4, 54.7, 48.2, 41.5, 37.0, 34.1, 26.6, 20.3. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_4^+$ 398.2326; Found 398.2326.

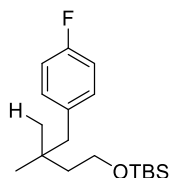
***tert*-Butyl(3,3-dimethyl-4-(*p*-tolyl)butoxy)dimethylsilane (12ab)**



Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11b** (143.0 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (0.38 mg, 0.50 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, 1st: hexane/DCM = 0%–30%, 2nd: hexane/toluene = 20/1–10/1–5/1), and **12ab** was isolated as colorless oil (35.7 mg, 58%). IR (ATR, v/cm^{-1}) 2954, 2928, 2856, 1514, 1470, 1252, 1090, 1044, 996, 834, 773. ^1H NMR (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.50 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.87 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ

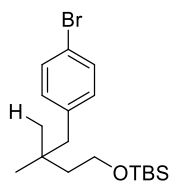
136.0, 135.2, 130.5, 128.3, 60.1, 48.5, 44.4, 33.5, 27.0, 26.0, 21.0, 18.3, −5.3. **HRMS** (APCI) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{19}H_{35}OSi^+$ 307.2452; Found 307.2450.

***tert*-Butyl(4-(4-fluorophenyl)-3,3-dimethylbutoxy)dimethylsilane (12ac)**



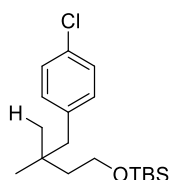
Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11c** (144.6 mg, 0.40 mmol), and $Ir(dFppy)_3$ (0.38 mg, 0.50 μ mol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/EtOAc = 20/1–10/1) and reversed phase column chromatography (ODS, $H_2O/MeCN$ = 50%–100%), then **12ac** was isolated as colorless oil (35.5 mg, 57%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 2955, 2929, 2856, 1606, 1509, 1471, 1253, 1222, 1087, 834, 772. **1H NMR** ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 7.08 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.73 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.49 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** ($CDCl_3$, 150 MHz) δ 161.4 (d, J = 243.5 Hz), 134.7, 131.9 (d, J = 7.6 Hz), 114.4 (d, J = 21.0 Hz), 60.1, 48.1, 44.2, 33.4, 26.9, 26.0, 18.3, −5.3. **^{19}F NMR** ($CDCl_3$, 565 MHz) δ −118.9–−119.0 (m). **HRMS** (APCI) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{18}H_{32}FOSi^+$ 311.2201; Found 311.2187.

(4-(4-Bromophenyl)-3,3-dimethylbutoxy)(*tert*-butyl)dimethylsilane (12ad)



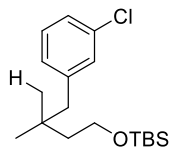
Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11d** (168.9 mg, 0.40 mmol), and $Ir(dFppy)_3$ (1.5 mg, 2.0 μ mol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/toluene = 20/1–10/1) and reversed phase column chromatography (ODS, $H_2O/MeCN$ = 50%–100%), then **12ad** was isolated as colorless oil (32.0 mg, 43%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 2955, 2927, 2854, 1488, 1470, 1387, 1362, 1251, 1090, 1012, 834, 773. **1H NMR** ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** ($CDCl_3$, 150 MHz) δ 138.0, 132.3, 130.7, 119.7, 60.0, 48.3, 44.1, 33.5, 26.9, 26.0, 18.3, −5.3. **HRMS** (APCI) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{18}H_{31}^{81}BrOSi^+$ 373.1382; Found 373.1381. m/z $[M-OTBS]^+$ Calcd for $C_{12}H_{15}^{79}Br^+$ 239.0430; Found 239.0430.

***tert*-Butyl(4-(4-chlorophenyl)-3,3-dimethylbutoxy)dimethylsilane (12ae)**



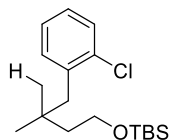
Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11e** (151.1 mg, 0.40 mmol), and $Ir(dFppy)_3$ (1.5 mg, 2.0 μ mol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, 1st: hexane/DCM = 0%–30%, 2nd: hexane/toluene = 20/1–10/1–5/1), and **12ae** was isolated as colorless oil (40.0 mg, 61%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 2955, 2928, 2856, 1491, 1470, 1252, 1089, 1043, 900, 834, 773, 734. **1H NMR** ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). **$^{13}C\{^1H\}$ NMR** ($CDCl_3$, 150 MHz) δ 137.5, 131.9, 131.6, 127.7, 60.0, 48.2, 44.2, 33.5, 26.9, 26.0, 18.3, −5.3. **HRMS** (APCI) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{18}H_{32}ClOSi^+$ 327.1905; Found 327.1896.

***tert*-Butyl(4-(3-chlorophenyl)-3,3-dimethylbutoxy)dimethylsilane (12af)**



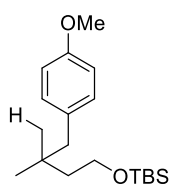
Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11f** (151.1 mg, 0.40 mmol), and Ir(dFppy)₃ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 0%–30%) and reversed phase column chromatography (ODS, H₂O/MeCN = 50%–100%), then **12af** was isolated as colorless oil (30.7 mg, 47%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 2954, 2927, 2855, 1597, 1571, 1471, 1387, 1363, 1252, 1090, 1044, 998, 834, 773. **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.24–7.17 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.07–6.98 (m, 1H), 3.73 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.88 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 150 MHz) δ 141.2, 133.4, 130.6, 128.85, 128.82, 126.0, 60.0, 48.5, 44.1, 33.6, 27.0, 26.0, 18.3, –5.3. **HRMS** (APCI) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₃₂ClOSi⁺ 327.1905; Found 327.1897.

***tert*-Butyl(4-(2-chlorophenyl)-3,3-dimethylbutoxy)dimethylsilane (12ag)**



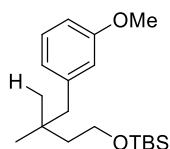
Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11g** (151.1 mg, 0.40 mmol), and Ir(dFppy)₃ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 0%–30%) and reversed phase column chromatography (ODS, H₂O/MeCN = 50%–100%), then **12ag** was isolated as colorless oil (42.2 mg, 65%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 2955, 2929, 2856, 1470, 1439, 1387, 1363, 1253, 1090, 1052, 996, 833, 773, 742. **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (s, 2H), 1.60 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.06 (s, 6H). **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 150 MHz) δ 137.1, 135.2, 132.7, 129.5, 127.3, 125.9, 60.0, 44.9, 44.5, 34.9, 26.8, 26.0, 18.3, –5.3. **HRMS** (APCI) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₃₂ClOSi⁺ 327.1905; Found 327.1900.

***tert*-Butyl(4-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethylbutoxy)dimethylsilane (12ah)**



Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11h** (149.4 mg, 0.40 mmol), and Ir(dFppy)₃ (1.5 mg, 2.0 μmol) for 20 hours. The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 0%–30%), then **12ah** was isolated as colorless oil (32.8 mg, 51%). **IR** (NaCl, ν/cm^{-1}) 2961, 2856, 1610, 1512, 1466, 1386, 1361, 1300, 1248, 1177, 1092, 1041, 902, 844, 775. **¹H NMR** (CDCl₃, 600 MHz) δ 7.04 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.86 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). **¹³C{¹H} NMR** (CDCl₃, 150 MHz) δ 157.8, 131.5, 131.2, 113.0, 60.1, 55.2, 48.1, 44.3, 33.5, 26.9, 26.0, 18.3, –5.2. **HRMS** (APCI) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₃₄O₂Si 323.2401; Found 323.2393.

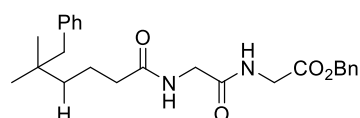
***tert*-Butyl(4-(3-methoxyphenyl)-3,3-dimethylbutoxy)dimethylsilane (12ai)**



Prepared according to the **general procedure**, using **10a** (40.1 mg, 0.20 mmol), **11i** (149.4 mg, 0.40 mmol), and Ir(dFppy)₃ (1.5 mg, 2.0 μmol). The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, hexane/DCM = 0%–30%), then **12ai** was isolated as

colorless oil (36.3 mg, 56%). **IR** (NaCl, ν/cm^{-1}) 2955, 2926, 2856, 1602, 1583, 1488, 1466, 1258, 1155, 1094, 1049, 830, 774, 764. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.18 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78–6.71 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 1.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 159.0, 140.7, 128.5, 123.2, 116.6, 110.9, 60.1, 55.1, 49.0, 44.5, 33.6, 27.1, 26.0, 18.3, –5.3. **HRMS** (APCI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_2\text{Si}^+$ 323.2401; Found 323.2395.

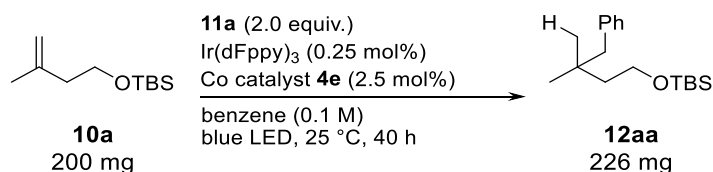
Benzyl (5,5-dimethyl-6-phenylhexanoyl)glycylglycinate (**12ma**)



Prepared according to the **general procedure**, using **10m** (66.5 mg, 0.20 mmol), **11a** (137.4 mg, 0.40 mmol), and $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.5 mg, 2.0 μmol).

The crude was purified by flash column chromatography (silica gel, toluene/EtOAc = 3/1–2/1–1/1), and **12ma** was isolated as brown oil (15.1 mg, 18%). **IR** (ATR, ν/cm^{-1}) 3285, 3062, 3028, 2956, 2932, 1746, 1647, 1526, 1452, 1386, 1187, 1030, 727, 699. **^1H NMR** (CDCl_3 , 600 MHz) δ 7.43–7.30 (m, 5H), 7.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.21 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.74–1.62 (m, 2H), 1.24–1.16 (m, 2H), 0.85 (s, 6H). **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (CDCl_3 , 150 MHz) δ 173.8, 169.41, 169.37, 139.1, 135.0, 130.5, 128.6, 128.6, 128.4, 127.6, 125.7, 67.3, 48.2, 43.1, 41.6, 41.3, 36.9, 34.1, 26.6, 20.4. **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4^+$ 425.2435; Found 425.2432.

2-4. Intermolecular Hydrobenzylation at the 1.0 mmol Scale



In an argon filled glove box, an oven dried 15 mL sealed tube was charged with **4e** (15.5 mg, 25 μmol), $\text{Ir}(\text{dFppy})_3$ (1.9 mg, 2.5 μmol), DHP **11a** (686.8 mg, 2.0 mmol), alkene **10a** (200.4 mg, 1.0 mmol), and dry benzene (10 mL). The tube was capped and removed from the glove box. The reaction vessel was placed in front of the light source (ca. 1 cm from a blue LED panel) at ambient temperature so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 °C. After stirring for 40 hours, the mixture was passed through an alumina plug using EtOAc as an eluent and obtained solution was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (silica gel, hexane/toluene = 30/1–10/1–5/1) to afford the hydrobenzylated product **12aa** as pale-yellow oil (225.9 mg, 77%).

2-5. Limitations of Hydrobenzylation

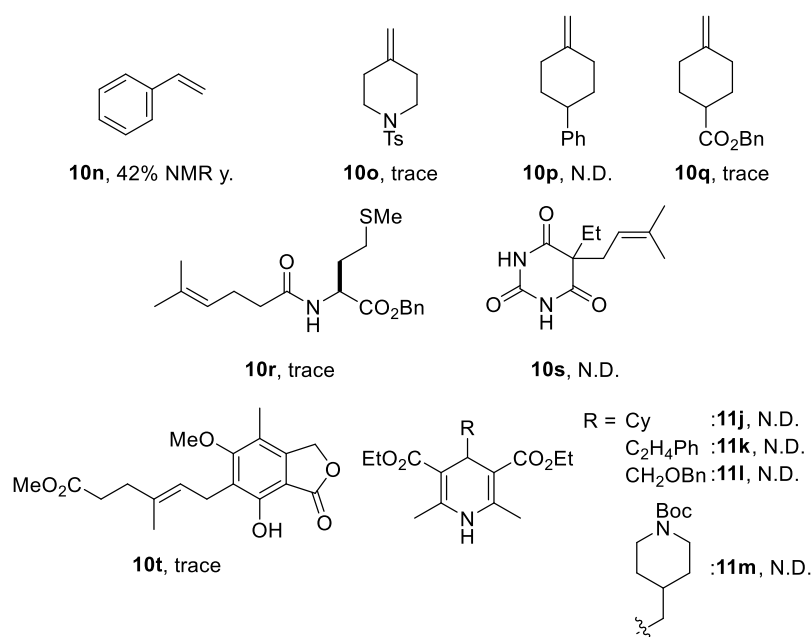


Figure S6. Limitations of alkenes and DHPs.

Styrene (**10n**) was applicable for the reaction, although inseparable byproducts (dimeric compounds of styrene and benzyl radical) were also formed. Cyclic substrates with *exo*-methylene moieties (**10o–q**) were not compatible with the hydrobenzylation. Highly polar compounds (**10s**, **10t**) were also unsuitable for this reaction. Non-benzylic DHPs (**11j–m**) were not applicable to the reaction.

3. References

- [S16] Green, S. A.; Huffman, T. R.; McCourt, R. O.; van der Puyl, V.; Shenvi, R. A. Hydroalkylation of Olefins To Form Quaternary Carbons. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7709–7714.
- [S17] Gutiérrez-Bonet, Á.; Tellis, J. C.; Matusi, J. K.; Vara, B. A.; Molander, G. A. 1,4-Dihydropyridines as Alkyl Radical Precursors: Introducing the Aldehyde Feedstock to Nickel/Photoredox Dual Catalysis. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8004–8008.
- [S18] Seino, Y.; Yamaguchi, Y.; Suzuki, A.; Yamashita, M.; Kamei, Y.; Kamiyama, F.; Yoshino, T.; Kojima, M.; Matsunaga, S. Synthesis of Polysubstituted Enamides by Hydrogen Atom Transfer Alkene Isomerization Using Dual Cobalt/Photoredox Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202300804.
- [S19] Liu, J.; Rong, J.; Wood, D. P.; Wang, Y.; Liang, S. H.; Lin, S. Co-Catalyzed Hydrofluorination of Alkenes: Photocatalytic Method Development and Electroanalytical Mechanistic Investigation. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 4380–4392.

第3章: 光駆動ラジカルクロスカップリングによる脂肪族ハライドのカルバモイル化

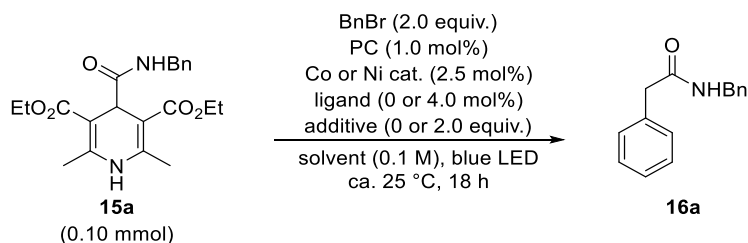
1. General Remarks

Reactions were carried out under argon atmosphere unless otherwise noted. NMR spectra were recorded on JEOL ECA-600 spectrometers operating at 600.17 MHz for ^1H NMR spectra, 150.92 MHz for $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra and 564.66 MHz for ^{19}F NMR spectra. Chemical shifts were reported in the scale relative to TMS (0.00 ppm for ^1H NMR in CDCl_3), CHCl_3 (7.26 ppm for ^1H NMR in CDCl_3), CDCl_3 (77.0 ppm for $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR in CDCl_3), and PhCF_3 (−63.7 ppm for ^{19}F NMR in CDCl_3) as an internal reference, respectively. Column chromatography was performed with silica gel 60 N (40-50 mesh) obtained from Kanto Chemical Co. or Universal column SiOH using Yamazen YFLC AI-580. All non-aqueous reactions were carried out in a flame-dried glassware under argon atmosphere unless otherwise noted or in an argon-filled glove box. Benzene (Super Dehydrated: 021-16941) was purchased from Fujifilm Wako Pure Chemical Co.. Substrate (**15a**^{S20}) were prepared according to the reported procedure. Cobalt complexes were prepared according to the reported procedure as well as above chapter. All other reagents were commercially available and used as received unless otherwise noted. Photo-irradiation was performed with a blue LED light (ISLM-150X150-BB447, 447 nm) obtained from CCS Inc.. The borosilicate glass vessel for photochemical reactions was obtained from GL-Sciences (1030-61060).

2. Experimental Procedure

2-1. General procedure for screening of the carbamoylation of benzyl bromide

General procedure



In an argon filled glove box, an oven dried 1 dram vial was charged with PC (1.0 μ mol), Co or Ni catalyst (2.5 μ mol), ligand (0 or 4.0 μ mol), additive (if solid, 0 or 2.0 mmol), amide DHP (**15a**) (0.10 mmol), dry solvent (1.0 mL), BnBr (0.20 mmol) and additive (if liquid, 0 or 2.0 mmol). The vial was sealed with a screw-cap and removed from the glove box. The reaction vessel was placed in front of the light source (ca. 1 cm from a blue LED panel) at ambient temperature so that the temperature of the reaction mixture was kept approximately at 25 °C. After stirring for 18 hours, the mixture was passed through an silica plug using EtOAc as an eluent, and the resulting solution was concentrated under reduced pressure. The crude mixture was measured by ^1H NMR spectroscopy to determine the yield of **16a**, using 1,1,2,2-tetrachloroethane as internal standard.

3. References

[S20] Alandini, N.; Buzzetti, L.; Favi, G.; Schulte, T.; Candish, L.; Collins, K. D.; Melchiorre, P. Amide Synthesis by Nickel/Photoredox-Catalyzed Direct Carbamoylation of (Hetero)Aryl Bromides. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5248–5253.