



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_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称: 博士(薬科学) 氏名 山口 優 冬

学位論文題名

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

1. 研究背景

今日の医薬品開発において、新規候補品を設計するために有機合成化学者が重視してきた指標として「平面性からの脱却 (Escape from Flatland)」が挙げられる¹。すなわち、化合物における sp^3 炭素原子の割合 (F_{sp^3}) が高いほど、物性・選択性の向上によりリードとなる可能性が高くなるという経験則である。このような背景から、有機合成においても sp^3 フラグメントを標的とした多置換炭素中心を構築可能な反応の開発が近年盛んに行われている。中でも注目されているのが、イオン型反応と比較してより $C(sp^3)-R$ 結合形成を得意とするラジカル型反応である。これらを踏まえて筆者は、光酸化還元触媒 (Photoredox Catalyst, PC) によるラジカル中間体の生成を起点とした、第三、四級炭素中心を構築できる反応の開発を目指し研究に着手した。また、ラジカル種を中間体とするクロスカップリングを利用した $C-C$ 結合形成反応の開発を目指した。

2. コバルト触媒/光酸化還元触媒の協働による MHAT 分子内ヒドロアリール化反応²

金属ヒドリド水素原子移動 (Metal-hydride Hydrogen Atom Transfer, MHAT) によるアルケンのヒドロ官能基化反応は、不活性なアルケンに対する第一列三価金属ヒドリド ($[M^{III}-H]$, $M = Mn, Fe, Co$) からの水素原子移動 (HAT) による二/三級ラジカル中間体生成を介して官能基の導入を行う³。本反応は酸性条件下でのヒドロ官能基化と比較してより温和かつ高い化学選択性をもって進行するため、多様な分子の合成に重宝される。所属研究室では本反応の活性種である $[Co^{III}-H]$ を、従来の有機シランを用いる手法の代わりに Co/PC 協働系を適用することで、 Co^I 種経由で系中生成させる新規手法を発見し、それを利用した不活性アルケンの水素化反応を報告した⁴。本反応は化学量論量の高価な有機シラン・酸化剤を用い、また反応剤に由来する環境負荷の大きい廃棄物を生じていた従来法と異なり、自然界から豊富に得られる持続可能な還元剤であるアスコルビン酸 (ビタミン C) を適用できるという利点がある。筆者は本系の更なる発展・拡張を目指し、 Co/PC 協働 MHAT 系を利用した多置換 $C-C$ 結合形成反応の開発を目指すこととした。

MHAT において、従来系では Co^{II} 触媒の一電子酸化による Co^{III} 種の生成と、続く有機シランによるヒドリドの交換反応を経る酸化的サイクルによって MHAT 活性種である $[Co^{III}-H]$ を生成していたのに対し、本系では光触媒のラジカルアニオン ($PC^{\cdot-}$) による Co^{II} 触媒の一電子還元及び続くプロトン化を経る還元的サイクルによって $[Co^{III}-H]$ を与える。筆者はこの従来系と本系との反応機構における差異を新規 $C-C$ 結合形成反応の開発に利用できないかと考え、Figure 3 上段に示す分子内 MHAT ヒドロアリール化反応を設計した。本反応では基質芳香環リンカー構造の電子状態に対応して、HAT を経て生成したラジカル中間体の酸化度を光触媒によって調整することで、様々なヘテロ環構造の構築を達成している。具体的には、カルボニル基などの電子不足リンカーを有する基質では、生成した電子豊富アルキルラジカルの直接的な付加により環化が進行する。一方で、電子豊富なエーテル型リンカーを有する基質ではラジカル中間体との極性のミスマッチを解消するため、PC からの一電子酸化によってカチオン性中間体を与える Radical-Polar

Crossover (RPC) 型の機構を経ることで、電子豊富芳香環からの付加反応が進行するように支配的な反応機構がスイッチし得る。以上の結果より、本反応が光触媒のレドックスによる複数機構の介在を利用することで、種々の複素環合成に適用可能であることを示した。

3. 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⁵

分子内での C-C 結合形成反応を達成した先の研究に続き、次はより一般性が期待できる分子間 C-C 結合形成を目指した。設計指針としては先のテーマ同様、PC による酸化還元を利用することを意識し、PC を用いて活性化できるアルキル化剤として Hantzsch エステル (DHP) を用いた。本試薬は PC* の一電子還元剤とプロトン源、ラジカル源の三つの役割を有する。これを利用し、[Co^{III}-H] の系中生成による MHAT を経て生じた三級ラジカルを、DHP 由来の一級ラジカルと反応させられると考えた。C-C 結合形成段階には、コバルト触媒上での触媒的 Homolytic Substitution (S_H2) 型機構を利用することで、効率的に目的物が得られると想定した。本機構は、アルキルメタル種上で金属を脱離基として生じる一電子型の置換反応を指す⁶。近年本機構を利用した選択的なラジカル間でのクロスカップリングの開発が盛んに行われていることから、これを利用したアルケンのヒドロアルキル化反応の開発を目指した。

本反応の基質適用範囲の検証において、既存反応との反応性の差異を踏まえ、本反応の反応機構に関する再検証を行った結果、本反応系の C-C 結合形成段階においては Co 触媒の寄与が認められはしたものの、S_H2 機構の寄与はほとんどないことが示唆された。想定機構としては、系中に生じた Bn ラジカルはコバルト触媒に可逆的に捕捉されるものの、生じた [Co^{III}-Bn] 種に対するアルケン由来の三級ラジカルによる S_H2 反応はほぼ進行せず、代わりにフリーの三級ラジカル及び Bn ラジカル同士でのカップリングが起こることで目的物を与える機構が有力だと想定している。一方で、コバルト触媒と Bn ラジカルが可逆的に結合形成を起こすことにより二量化などの副反応が抑制され、目的の反応がコバルト触媒により促進された可能性が考えられる。以上の結果により、本反応が種々アルケンのヒドロベンジル化を可能とし、またその機構は当初の設計とは異なるものの、Bn ラジカル反応性の制御に Co 触媒が役立つということを示した。

4. 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

一般に入手可能なビルディングブロックであるアルキルハライドから、アミドをなどのカルボニル化合物を得る代表的な手法として CO 挿入反応が挙げられる。本反応には Pd をはじめとした入手容易な金属触媒を利用可能であり、種々求核剤が適用可能であるという利点が存在する一方で、CO ガスは人体への毒性が高い。ここで、ハロゲン化アリールへのアミドユニットの新規導入法として、Melchiorre らは 4 位にアミド基を有した DHP 類をカルバモイルラジカル源として利用でき、これを用いた Ni 触媒によるカップリングを報告した⁷。以来、本試薬は種々の求ラジカル剤とのカップリングに用いられている。これを踏まえ、私は本試薬の酸化的なカルバモイルラジカル源としての性質と、カルバモイルラジカル求核的な性質を利用し、アルキルハライドのカルバモイル化反応を設計した。本反応では、還元剤となる DHP 由来の電子を用いて金属触媒を還元的に活性化させることで、系中のアルキルハライドとのカップリングを行う。

5. 参考文献

- (1) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752–6756. (2) Yamaguchi, Y.; Seino, Y.; Suzuki, A.; Kamei, Y.; Yoshino, T.; Kojima, M.; Matsunaga, S. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 2441–2445. (3) Crossley, S. W. M.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912–9000. (4) Kamei, Y.; Seino, Y.; Yamaguchi, Y.; Yoshino, T.; Maeda, S.; Kojima, M.; Matsunaga, S. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 966. (5) Yamaguchi, Y.; Hirata, Y.; Higashida, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Org. Lett.* **2024**, *26*, 4893–4897. (6) (a) Huang, H.-M. *et al. ChemCatChem* **2024**, *16*, e202400955. (b) MacMillan, D. W. C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2025**, *147*, 23351–23366. (7) Melchiorre, P. *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5248–5253.