



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



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）氏 名 山 口 優 冬

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

学 位 論 文 題 名

コバルト触媒/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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

医薬品開発において、新規候補品を設計する際に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。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優れたリード化合物となる可能性が高いという経験則である。これを踏まえ、有機合成化学の反応開発研究においても sp^3 豊富な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。

本論文は、 sp^3 炭素原子の割合が高い分子群に対するニーズの高まりを踏まえ、官能許容性高く多種多様な分子骨格を構築する合成手法開発に取り組んだものである。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を行なった。

一つ目の成果であるコバルト触媒/光酸化還元触媒の協働による MHAT 分子内ヒドロアリアル化反応については、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を駆使した反応系の拡張に取り組んだ。原料基質中のリンカー構造の電子状態に対応して、MHAT 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に成功した。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ことを見出した。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反応機構がスイッチする可能性を見出した。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、MHAT による種々の複素環合成が可能であることを見出した。

二つ目の成果であるコバルト触媒/光触媒の協働による MHAT クロス-ラジカルカップリングにおいては、分子間 C-C 結合形成を目指した検討を実施した。光触媒を用いて活性化できるアルキル化剤として Hantzsch エステルを用いた。Hantzsch エステルは光励起された光触媒の一電子還元剤、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、 $[\text{Co}^{\text{III}}\text{-H}]$ の系中生成とそれに続く MHAT 過程を経て生じた三級ラジカルを Hantzsch エステル由来の一級ラジカルと反応させることに成功した。具体的には、種々アルケンのヒドロベンジル化に成功した。反応機構に関する検証を行った結果、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、当初仮説で想定していた $\text{S}_{\text{H}}2$ 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、系中に生じたベンジル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 $[\text{Co}^{\text{III}}\text{-ベンジル}]$ 種に対するアルケン由来の三級ラジカルによる $\text{S}_{\text{H}}2$ 反応はほとんど進行しない。代わりにフリーの三級ラジカル及びベンジル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結論づけられた。

三つ目の成果である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については、4 位にアミド基を有した Hantzsch エステル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の求核的な性質を利用したアルキルハライドのカルバモイル化反応について検討を行った。結果、改善の余地は残るもののカップリング体が得られることを明らかとした。

これを要するに、著者は、水素原子移動反応を起点とするラジカル触媒反応の適用範囲拡張に成功し、反応機構解析も行なった。これは、医薬品や生物活性分子の環境調和性に優れたラジカル合成を可能とするものであり、プロセス化学の進展に対して貢献するところ大なるものがある。

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