

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15946

研究課題名(和文) 光駆動型コバルト触媒と三級炭素ラジカルを活用した不斉四級炭素構築

研究課題名(英文) Construction of chiral quaternary carbon center using cobalt-photoredox catalysis and tertiary radicals

研究代表者

小島 正寛 (Masahiro, Kojima)

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：90824714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：コバルト触媒と有機求電子剤の反応によって生じさせた有機コバルト種と、光触媒によって発生させた炭素ラジカルを反応させ、既存の方法論では構築が難しい炭素-炭素結合を立体選択的に形成させることを目的に研究を行った。検討の結果、炭素ラジカル前駆体として容易に入手可能なビリジニウム塩誘導体を用いることで、アリルコバルト種への炭素ラジカルの付加を経由すると考えられるアリル位での位置選択的な炭素-炭素結合形成に成功した。アリル基が直鎖選択的に導入されるとの情報は申請者らの研究で初めて明らかとなった事実であり、コバルト触媒を用いる立体選択的な炭素-炭素結合形成を実現に向けた重要な知見を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光酸化還元触媒と遷移金属触媒を併せて用いることで新奇な化学変換を実現する方法論はmetallaphotoredox catalysisと呼ばれ、現代の有機合成化学において注目を集めている。申請者らが実施した研究は未だ反応性について知見がほとんどなかったアリルコバルト種の反応性を実験化学、および計算化学の両面から明らかにしたという点でmetallaphotoredox catalysisの発展に貢献するものである。また生物活性分子に多く存在する脂肪族アミンの効率的変換を実現する新たな方法論の開発に成功したという点において、創薬化学研究の進展にも資する成果が得られたと考えている。

研究成果の概要(英文)：We aimed to achieve stereoselective carbon-carbon bond formation by combining an organocobalt complex as an electrophile and a carbon radical as a nucleophile. Our experiments revealed that the reaction between allylcobalt complex and an unstabilized carbon radical can proceed smoothly, and afford linear products in high regioselectivity. These results suggests provide an important insight toward achieving the stereoselective carbon-carbon bond formation using an organocobalt complex.

研究分野：有機合成化学

キーワード：コバルト触媒 光触媒

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒と光酸化還元触媒を併用することで、既存の熱的な反応では実現が難しい化学変換を実現する方法論は metallaphotoredox catalysis と呼称され、複雑分子の合成を実現する新たな方法論として注目を集めている。こうした metallaphotoredox catalysis に研究においてはパラジウムやニッケルといった第 10 族元素が広く用いられる一方、第 9 族元素を用いる方法論の開発は未だ発展途上にあつた。申請者はこれまでにコバルトジホスフィン錯体と光酸化還元触媒を併用することで、位置選択的なアリル位置置換反応の開発に成功しており (K. Takizawa et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 9199-9203; T. Sekino et al. *Synthesis* 2020, 52, 1934-1946) 第 9 族元素を用いる metallaphotoredox catalysis 研究において先端的な知見を有する研究グループの一つであると自負している。一方でこの際用いていた求核剤はカルボアニオン等価体であり、既存の熱的な反応を用いる触媒反応と類似した生成物を与えるという特徴があつた。そのため申請者はより metallaphotoredox catalysis の特徴を活かした新規反応として、炭素ラジカルと有機金属種の反応による炭素-炭素結合形成反応の開発を目指すこととした。

### 2. 研究の目的

今回の研究では、より複雑な炭素骨格の構築を目指し、求核剤として炭素ラジカルを用いた炭素-炭素結合形成の方法論を開発することを目標として設定した。こうした変換が実現すれば、カルボアニオン等価体を用いた場合には構築が一般的に難しい 4 級炭素ユニットの構築、およびその立体制御という現代合成化学における課題に対して一つの解法を提供できると想定した。

### 3. 研究の方法

申請者が過去に開発したカルボアニオン等価体を求核剤として用いるコバルト-光酸化還元触媒の協働システムを参考に、反応系中で求核性を有する炭素ラジカルを効率的に発生させた上でアリルコバルト種と反応させ、位置や立体化学を制御した炭素-炭素結合形成の実現を目指した。また炭素ラジカル前駆体としては、合成化学的な入手容易性、および複雑分子の late-stage 官能基化戦略といった視点も鑑みつつ、創薬化学において有用性の高い前駆体の活用を目指した。

さらに反応性、および反応における選択性に関する定量的な理解を促進するため、量子化学計算を用いた反応機構解析も併せて行うこととした。

### 4. 研究成果

検討の結果、多座リガンドを添加しないコバルト触媒と光酸化還元触媒を共存させた触媒系を用い、ピリジニウム塩を有機還元剤で一電子還元することで系中発生させたアルキルラジカルを反応剤として用いる新規アリル位アルキル化反応の開発に成功した。この反応においては直鎖選択的に結合形成が進行するという知見が得られた。この位置選択性は DFT を用いて計算化学的にも妥当性が支持され、コバルト触媒と炭素ラジカル種の反応における新たな知見を得ることに成功した。またアルキルラジカル前駆体として用いたピリジニウム塩は生物活性分子に広く存在する脂肪族アミンから容易に調製可能であり、原料の入手容易性や複雑分子の官能基化といった視点からも創薬化学の発展に貢献しうる方法論を開発することができた。この研

究成果は2022年に論文発表した ( Sekino, T. et al. *Org. Lett.* **2022**, 24, 2120-2124 ).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Matsuoka Keitaro, Obata Honoka, Nagatsu Kotaro, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Ogawa Mikako, Matsunaga Shigeki	4. 巻 19
2. 論文標題 Transition-metal-free nucleophilic 211At-astatination of spirocyclic arylidonium ylides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5525 ~ 5528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B00789K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Huang Long-Tao, Hirata Yuki, Kato Yoshimi, Lin Luqing, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 53
2. 論文標題 Ruthenium(II)/Chiral Carboxylic Acid Catalyzed Enantioselective C-H Functionalization of Sulfoximines	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1588-0072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirose Jumpei, Wakikawa Takumi, Satake Shun, Kojima Masahiro, Hatano Manabu, Ishihara Kazuaki, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 11
2. 論文標題 Cp*RhIII/Chiral Disulfonate/CuOAc Catalyst System for the Enantioselective Intramolecular Oxyamination of Alkenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 15187 ~ 15193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c04699	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka Ryo, Hirata Yuki, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 58
2. 論文標題 Cp*Rh(iii)/boron hybrid catalysis for directed C-H addition to -substituted , -unsaturated carboxylic acids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 76 ~ 79
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc05956d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawai Kentaro, Ikeda Kazuki, Sato Akane, Kabasawa Akira, Kojima Masahiro, Kokado Kenta, Kakugo Akira, Sada Kazuki, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 144
2. 論文標題 1,2-Disubstituted 1,2-Dihydro-1,2,4,5-tetrazine-3,6-dione as a Dynamic Covalent Bonding Unit at Room Temperature	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 1370 ~ 1379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c11665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sekino Tomoyuki, Sato Shunta, Yoshino Tatsuhiko, Kojima Masahiro, Matsunaga Shigeki	4. 巻 24
2. 論文標題 Regioselective Deaminative Allylation of Aliphatic Amines via Dual Cobalt and Organophotoredox Catalysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2120 ~ 2124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c00319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Yuto, Seino Yusuke, Suzuki Akihiko, Kamei Yuji, Yoshino Tatsuhiko, Kojima Masahiro, Matsunaga Shigeki	4. 巻 24
2. 論文標題 Intramolecular Hydrogen Atom Transfer Hydroarylation of Alkenes toward $\gamma$ -Lactams Using Cobalt-Photoredox Dual Catalysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2441 ~ 2445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c00700	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa Taku, Suzuki Takuro, Kumagai Yuhei, Takizawa Koji, Kikuchi Takashi, Kato Shunsuke, Onoda Akira, Hayashi Takashi, Kamei Yuji, Kamiyama Futa, Anada Masahiro, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 3
2. 論文標題 Chiral paddle-wheel diruthenium complexes for asymmetric catalysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Catalysis	6. 最初と最後の頁 851 ~ 858
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41929-020-00513-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Huang Long-Tao, Fukagawa Seiya, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 22
2. 論文標題 Rhodium(III)/Chiral Carboxylic Acid Catalyzed Enantioselective C(sp <sup>3</sup> )-H Alkylation of 8-Ethylquinolines with $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8256 ~ 8260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c02872	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakano Ayako, Okabe Yukino, Matsuoka Keitaro, Komami Narumi, Watanabe Keito, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 103
2. 論文標題 Generation of Monoaryl-3-iodanes from Arylboron Compounds through ipso-Substitution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 670 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-S(K)45	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuoka Keitaro, Komami Narumi, Kojima Masahiro, Mita Tsuyoshi, Suzuki Kimichi, Maeda Satoshi, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 143
2. 論文標題 Chemoselective Cleavage of Si-C(sp <sup>3</sup> ) Bonds in Unactivated Tetraalkylsilanes Using Iodine Tris(trifluoroacetate)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 103 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c11645	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Bunno Youka, Tsukimawashi Yuta, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 11
2. 論文標題 Metal-Containing Schiff Base/Sulfoxide Ligands for Pd(II)-Catalyzed Asymmetric Allylic C-H Aminations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 2663 ~ 2668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c05261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamei Yuji, Seino Yusuke, Yamaguchi Yuto, Yoshino Tatsuhiko, Maeda Satoshi, Kojima Masahiro, Matsunaga Shigeki	4. 巻 12
2. 論文標題 Silane- and peroxide-free hydrogen atom transfer hydrogenation using ascorbic acid and cobalt-photoredox dual catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20872-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kato Yoshimi, Lin Luqing, Kojima Masahiro, Yoshino Tatsuhiko, Matsunaga Shigeki	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of Pseudo-C2-symmetric Chiral Binaphthyl Monocarboxylic Acids for Enantioselective C(sp <sup>3</sup> )-H Functionalization Reactions under Rh(III) Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4271 ~ 4277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.1c00765	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計2件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Masahiro Kojima
2. 発表標題 Hydrogen atom transfer hydrofunctionalization of alkenes using ascorbic acid and cobalt-photoredox dual catalysis
3. 学会等名 2nd GSD/GI-CoRE international symposium 27th Pharmascience Forum (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤俊太、吉野達彦、小島正寛、松永 茂樹
2. 発表標題 コバルト触媒と有機光酸化還元触媒の協働によるラジカル的アリル位アルキル化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院薬学研究院 薬品製造化学研究室ホームページ  
<https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------