

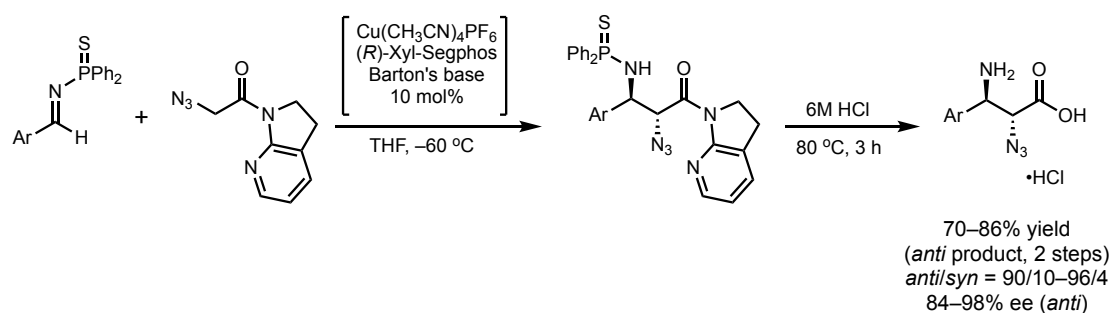
## 論文の内容の要旨

論文題目 Development of Asymmetric C–C Bond Forming Reactions Utilizing 7-Azaindoline Amides and Photocatalytic Functionalization of  $\alpha$ -Oxy C(sp<sup>3</sup>)–H Bond  
(7-アザインドリニアミドを用いた触媒的不斉炭素–炭素結合形成反応と光触媒・Ni触媒によるエーテルの $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)–H官能基化反応の開発)

氏 名 孫 仲冬

### 1. $\alpha$ -アジド-7-アザインドリニアミドを用いた触媒的不斉 Mannich 型反応の開発<sup>1</sup>

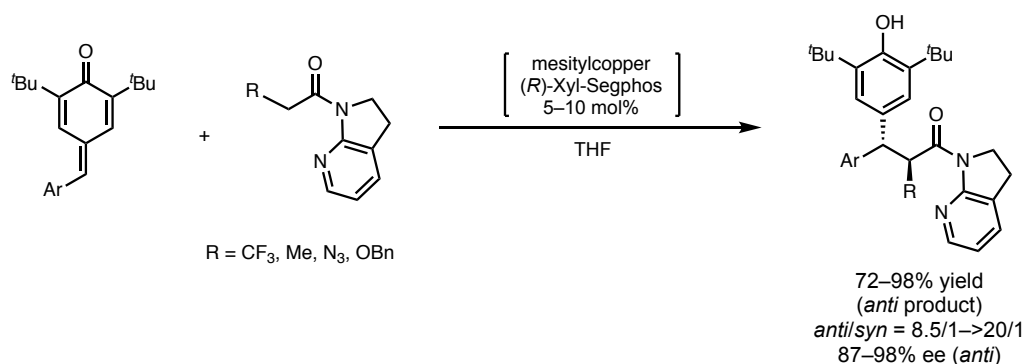
$\alpha,\beta$ -ジアミノ酸ユニットは多くの天然および非天然の生物活性分子に内包され、重要な化合物群を形成している。<sup>2</sup>ダイレクト型触媒的不斉マンニヒ型反応は上記化合物群の合成に簡便かつ強力な方法論を提供する。光学活性 $\alpha,\beta$ -ジアミノ酸誘導体の触媒的不斉合成はグリシン Schiff 塩基を求核種先駆体として用いる Mannich 型反応が一般的である。 $\alpha$ -アジドカルボニル化合物も含窒素求核種前駆体となるが、そのエノラート化学を利用した報告例はアルドール反応に限られ、Mannich 反応は報告されていない。本研究では、ソフト Lewis 酸/ハードブレンステッド塩基協奏機能型触媒を活用することで、 $\alpha$ -アジド-7-アザインドリニアミドのエノラート触媒的エノラート形成、*N*-(ジフェニルチオホスフィノイル) アルジミンへの直接的な求核付加反応が高ジアステレオ選択性 (最高 96/4 *dr*)、高エナンチオ選択性 (最高 98% *ee*) で効率的に進行することを見出した。生成物中の 7-アザインドリニアミド部位は 6M 塩酸水溶液で処理することで容易に加水分解可能で、アジド基は保持され $\alpha$ -アジド- $\beta$ -アミノ酸が二工程で良好な収率 (最高 86%) で得られた。アジド官能基は、保護アミンとしての機能のみならずアジド特異的変換の起点にもなり、有用なキラルビルディングブロックであると言える。<sup>3</sup>



### 2. パラキノンメチドへのアミドのダイレクト型触媒的不斉 1,6-共役付加反応の開発<sup>4</sup>

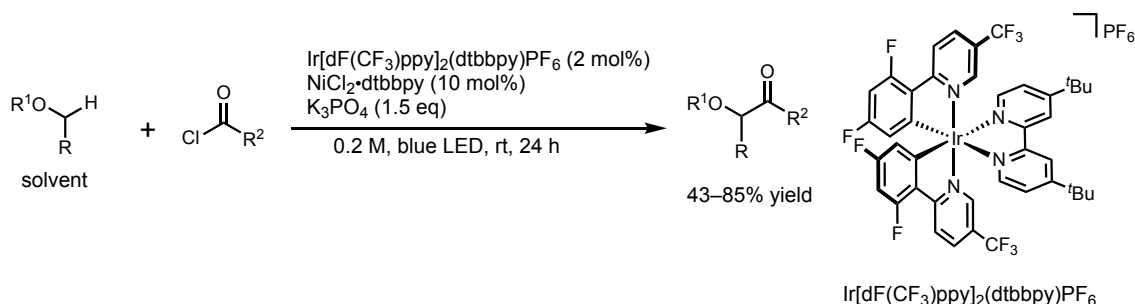
パラキノンメチドはカルボニル基とオレフィン部分によって構成され化学的に中性と双生イオン共鳴体として存在し、多数の天然物に見出すことができるユニットである。<sup>5</sup>その高い求電子性から、パラキノンメチドは多くの生物学的プロセスにおいて高反応性中間体として見出されている。有機合成化学において、パラキノンメチドは汎用性の高い共役付加受容体として利用される。特に、パラキノンメチドを用いた不斉 1,6-共役付加反応は天然物および医薬品中に

見出される合成化学的価値の高いキラルジアリールメチン骨格を提供可能であるため、多くの反応開発が行われている。<sup>6</sup>所属研究室におけるソフト Lewis 酸/ハードブレンステッド塩基協奏機能型触媒を用いる 7-アザインドリンアミドの不斉アルドール反応と Mannich 型反応に立脚し、パラキノンメチドを求電子剤とする不斉 1,6-共役付加反応に適用することにした。種々検討の結果、本反応は市販のキラルビスホスフィン配位子、メシチル銅 (I) の存在下で進行することを見出し、 $\alpha$ 位に  $\text{CF}_3$ 、Me、 $\text{N}_3$  および  $\text{OBn}$  を有する 4 つの異なる 7-アザインドリンアミドが、高収率（最高 98%）および高立体選択的（最高 >20/1 *dr*，最高 98% *ee*）に光学活性ジアリールメタン生成物を与えた。これらの反応は、不斉 C-C 結合形成反応における 7-アザインドリンアミドの汎用性をさらに実証した。



### 3. 光触媒・Ni 触媒によるエーテルの $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化反応<sup>7</sup>

遷移金属触媒によるクロスカップリング反応は、有機合成における最も有用な C-C 結合形成反応の 1 つになっている。Ir 光触媒と Ni 触媒を組み合わせた触媒系により、これまでにない化学変換が可能になりつつある。<sup>8</sup>しかしながら、C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の直接的官能基化反応に可視光駆動 Ir / Ni 触媒を適用する例は現在までにわずかの報告例しかないのが現状である。検討の結果、可視光照射下に Ir / Ni 触媒系によるアシル化反応が入手容易な出発原料から進行し、エーテルの $\alpha$ 官能基化を実現した。反応機構解析により、三重項-三重項エネルギー移動によって生成した塩素ラジカルがエーテルの $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H 活性化を可能にしていることを見出した。



<sup>1</sup> Sun, Z.; Weidner, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17574.

<sup>2</sup> Viso, A.; Fernández de la Pradilla, R.; García, A.; Flores, A. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167.

- 
- <sup>3</sup> (a) Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188; (b) *Organic Azides: Syntheses and Applications* (Eds.: Bräse, S.; Banert, K.), Wiley, Chichester, 2010.
- <sup>4</sup> Sun, Z.; Sun, B.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3070.
- <sup>5</sup> For reviews on the chemistry of *para*-quinone methides, see: (a) Turner, A. B. *Q. Rev., Chem. Soc.* **1964**, *18*, 347. (b) Wagner, H.-U.; Gompper, R. *In the Chemistry of the Quinonoid Compounds*; Patai, S., Ed.; Wiley: New York, **1974**; Vol. 2, pp 1145. (c) Peter, M. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1989**, *28*, 555. (d) Itoh, T. *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 1019. (e) Toteva, M. M.; Richard, J. P. *Adv. Phys. Org. Chem.* **2011**, *45*, 39. (f) Parra, A.; Tortosa, M. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1524.
- <sup>6</sup> (a) Ameen, D.; Snape, T. J. *MedChemComm* **2013**, *4*, 893. (b) Jia, T.; Cao, P.; Liao, J. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 546; (c) Parra, A.; Tortosa, M. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 1524.
- <sup>7</sup> Sun, Z.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.
- <sup>8</sup> Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052; 9. (a) Joe, C. L.; Doyle, A. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4040; (b) Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2016**, *352*, 1304; (c) Heitz, D. R.; Tellis, J. C.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12715; (d) Shields, B. J.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12719.