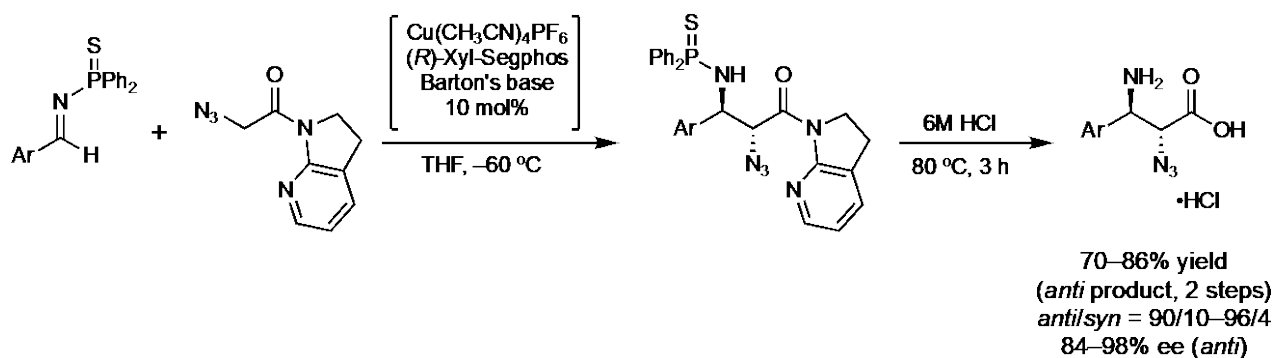


審査の結果の要旨

氏名 孫 仲冬

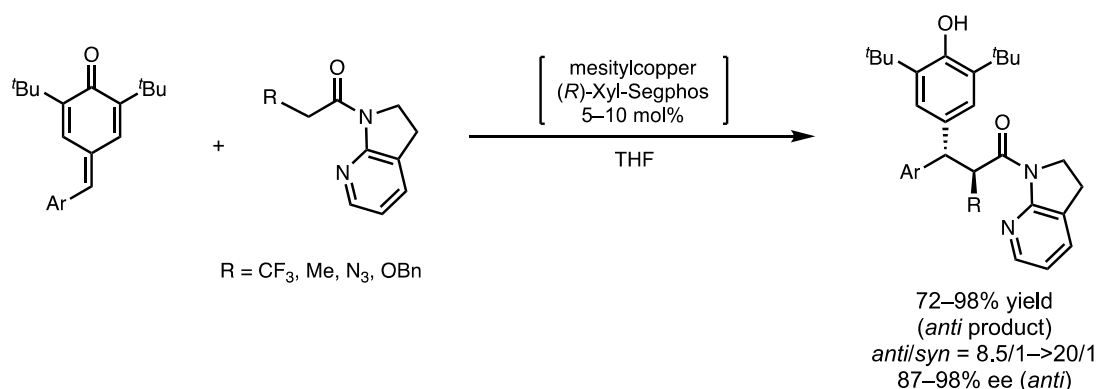
孫仲冬は「Development of Asymmetric C-C Bond Forming Reactions Utilizing 7-Azaindoline Amides and Photocatalytic Functionalization of α -Oxy C(sp³)-H Bond (7-アザインドリニアミドを用いた触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応と光触媒・Ni 触媒によるエーテルの α -C(sp³)-H 官能基化反応の開発)」というタイトルで、反応性の低いアミド化合物の求核的活性化を可能にする不斉触媒系の開発と、可視光によるエーテルの官能基化反応の開発を達成した。

α,β -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。ダイレクト型触媒的不斉マンニヒ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 α,β -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。 α -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。孫仲冬は、ソフト Lewis 酸/Brønsted 塩基協奏機能型触媒を活用することで、 α -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。安定な *E* 型アミド構造をとっている安定な 7-アザインドリニアミドは、キラル銅(I)触媒存在下にカルボニル基とピリジル窒素がキレート形成することで活性型の *Z* 型アミド構造を取り、Barton's 塩基による触媒的なエノラート形成が円滑に進行する。高い立体選択性発現にはソフトな Lewis 塩基性を呈するチオフォスフィノイル基含有イミンの使用が必須であり、ソフトな Lewis 酸性を有するキラル銅(I)触媒による立体制御効果を増強していることが示唆される。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 α -アジド- β -アミノ酸が 2 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。

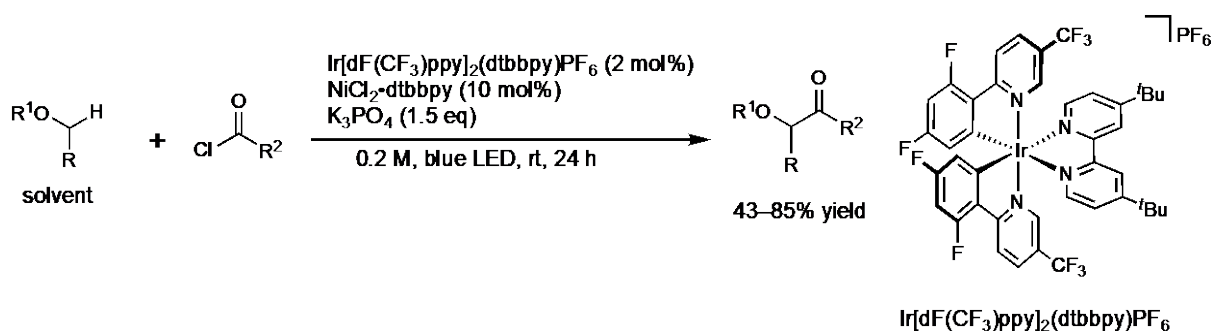


孫仲冬は上記アミドの特異的活性化は 1,6-共役付加反応にも応用可能であることを示した。パラキノンメチドはカルボニル基とオレフィン部分によって構成され化学的に中性と双生イオン共鳴体として存在し、多数の天然物に見出すことができるユニットである。その高い求電子性から、パラキノンメチドは多くの生物学的プロセスにおいて高反応性中間体として見出されており、有機合成化学においては汎用性の高い共役付加受容体として利用される。特に、パラキノンメチドを用いた不斉 1,6-共役付加反応は天然物および医薬品中に見出される合成化学的価値の高いキラルジアリールメチン骨格を提供可

能であるため、多くの反応開発が行われている。上記協奏機能型触媒に立脚し、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) を混合する簡便な触媒調製法の適用が可能であり、メシチレン放出時のエノラート形成と続くパラキノンメチドへの 1,6-共役付加反応の後、中間体として存在するキラル銅(I)フェノキシドが以降の触媒サイクルの進行を担う。特筆すべきことに、本 1,6-共役付加反応では α 位に CF_3 、Me、 N_3 および OBn を有する 4 つの異なる 7-アザインドリニアミドを適用可能であり、カルボニル α 位に有機合成上重要な官能基をビルディングブロックのニーズに合わせて変更することが可能になっている。1,6-共役付加反応生成物中のキノンメチド部位は芳香化してフェノール型生成物として得られ、高収率（最高 98%）および高立体選択的（最高 >20/1 *dr*，最高 98% *ee*）に光学活性ジアーレルメタン類を与える。これらの反応は、不斉 C–C 結合形成反応における 7-アザインドリニアミドの汎用性をさらに実証した。



低反応性基質の反応開発を進める中で、孫仲冬は可視光/光触媒を利用するエーテルの α 官能基化反応の開発に至った。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 つに数えられ、近年では光活性化機構をさらに援用することで、これまでにない化学変換が可能になりつつある。このような可視光駆動光触媒/遷移金属触媒系が隆興する中、 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ 結合の直接的官能基化反応を可能にする反応例も報告されつつある。アミンの $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ 活性化に比してエーテルの $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ 活性化は困難であり、孫仲冬はその解決法の探索に着手した。種々検討の結果、Ir 光触媒の共存と可視光照射下、Ni 触媒により酸塩化物とのカップリング反応が進行し、エーテルの α 位にアシル基を直接導入可能であることを見出した。反応機構解析により塩化物イオンの存在が必須であることが判明し、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結合解離エネルギーの高いエーテルの $\alpha\text{-C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ 結合の切断を可能にしていることを見出した。



以上の業績は、医薬化学における顕著な貢献になりうるものと評価され、博士（薬科学）の授与に値するものと判断した。