

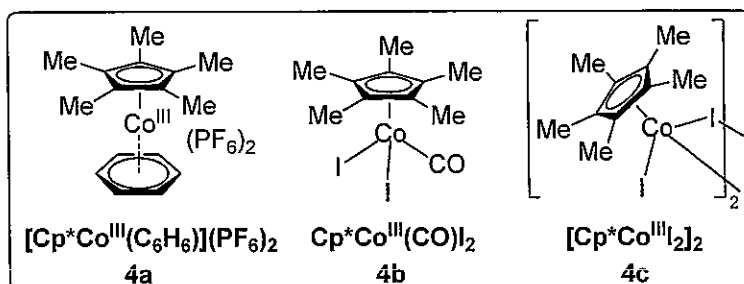
## 審査の結果の要旨

氏名 孫 博

孫博は、「新規 Co(III)前駆体の開拓と C-H 官能基化の基質一般性拡張」というタイトルで、以下の3種類の反応開発を行った。

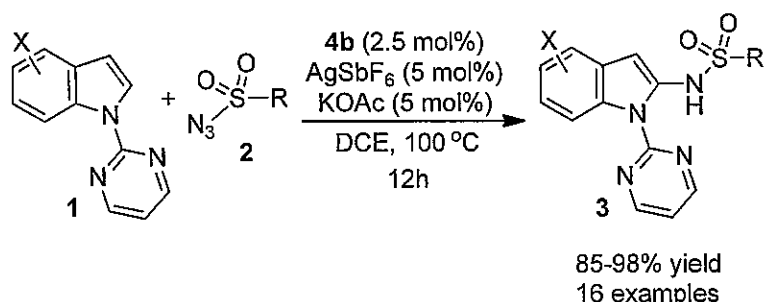
### 1. 新規コバルト触媒によるトシルアジドを窒素源とするインドール 2 位選択的 C-H アミド化反応

当研究室で開発した  $sp^2C-H$  結合の活性化触媒 **4a** は、その調製に多段階を要する等の問題点があった。孫は、容易に合成可能でかつ活性なコバルト錯体 **4b**, **4c** を見出し、これ



らを触媒として用いた C-H 結合官能基化反応を開発した。

Scheme 1 の反応はすでにロジウム触媒を用いて報告がなされていたが、ロジウムは希少金属であり、より元素戦略的に有利な第一列遷移金属を用いた反応開発が望まれていた。

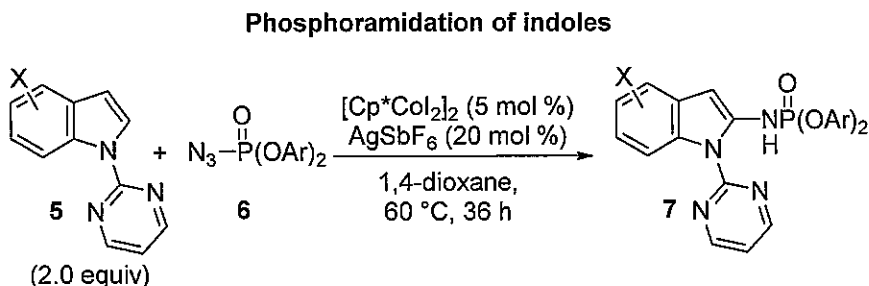


Scheme 1.  $Cp^*Co^{III}$ -Catalyzed C-2 selective amidation of indoles

ところが **4a** を用いた反応を行ったところ、低収率に留まった。これは高温条件におけるヘキサフルオロホスフェートアニオンの安定性が問題であった。既存の **4a** の調製法ではアニオン部位を変化させることは不可能であったが、容易に調製可能な **4b** を前駆体とすれば、銀塩を用いて容易にアニオン部位を変化させることが可能であった。**4b** は、安価なビスコバルトカルボニル錯体から 10 グラム以上のスケールで容易に合成可能であった。**4b** に対して 2 当量の銀ヘキサフルオロアンチモネートを用いることで、酢酸カリウムの存在下、円滑にインドールの 2 位選択的 C-H アミド化反応が進行し、高い基質一般性で目的物を得ることが出来た。

### 2. コバルト触媒によるリン酸アジドを窒素源とするインドール 2 位選択的 C-H アミド化反応

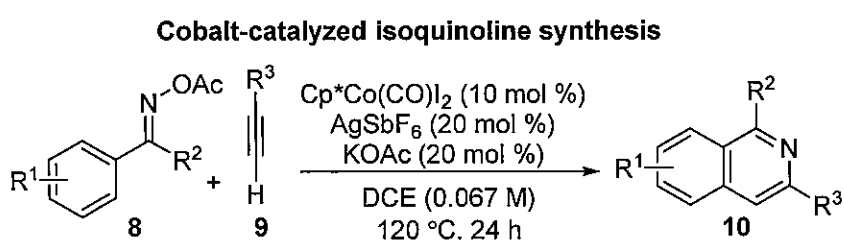
**4b** は大量に入手できる優れた触媒前駆体であるが、反応中に毒性の高い一酸化炭素が生じるという欠点があった。より安全に使用で



きる触媒前駆体の探索を行ったところ、コバルト 2 核錯体 **4c** が優れた触媒前駆体であることを見出した。**4c** は **4b** をオクタン溶媒中で加熱するだけで、高収率で得られる。**4c** を触媒前駆体として用いたところ、リン酸アジドを窒素源として用いたインドール誘導体 **5** の 2 位選択的アミド化が温和な条件で進行し、目的物 **7** が良好な収率でかつ高い基質一般性を持って得られることが分かった。

### 3. コバルト触媒によるイソキノリン合成

医薬骨格として重要性が高いイソキノリンを、フェニル基の C-H 結合を活性化して合成する方法を開発した。この反応もすでにロジウム触媒



を用いるものが報告されているが、先行例では置換ベンゼン環を有する基質を用いたときに反応の位置選択性が悪いという欠点があった。配向基として O-アシルオキシムを有する基質 **8** を用いて、**4b** を触媒前駆体として検討を行ったところ、末端アルキン **9** との反応で高い位置選択性で目的物が得られることが分かった。芳香族の置換基が必要であるものの、アルキン側の一般性も広いことが判明した。**8** と触媒との反応を重水素化された酢酸の存在下で行ったところ、立体的に空いた位置でのみ C-H 活性化が起こっていることが分かった。従って本反応の位置選択性は、C-H 活性化の段階で決定される。立体障害がロジウム触媒に比較して有効に機能する理由として、コバルトの原子半径がロジウムに比較して小さいためであると考察している。

以上の業績は医薬リードの触媒的合成の進歩に有意に寄与するものであり、よって本論文は博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。