

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 橋 詰 祥 伍

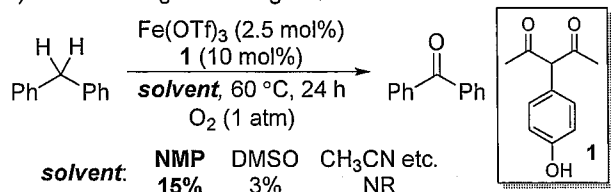
橋詰祥伍は、「酸化了的  $sp^3$ C-H 結合官能基化反応に関する研究：新規触媒開発研究及び天然物合成への展開」というタイトルで、以下の二種類の研究を行った。

### 1. $sp^3$ C-H 結合酸素酸化に向けた新規触媒系の開発研究

化学反応に用いる酸化剤として分子状酸素は理想的であるが、アミンなど酸化されやすい基質を除いては、C-H 結合の酸化に用いられている例は限定的であり、新規触媒系の開発が望まれている。橋詰は、修士課程における研究から提唱したラジカル共役型レドックス触媒の概念に基づき、分子設計・合成に立脚した触媒開発を行うこととした。

新規性の高い 1 電子レドックス活性有機官能基としてヒドロキノン-キノン誘導体を用いることとし、中心金属との電子授受円滑化を狙いヒドロキノンと金属結合部位とを共役させた触媒 **1** を検討の出発点として設計・合成した。ベンジル位 C-H 結合の酸化反応を評価系として用いた検討の中で、予想外に顕著な溶媒依存性が示され、アミド溶媒である NMP を用いた際に最も活性が高かった。更なる検討の結果から、当初の狙いとは異なり設計した触媒 **1** ではなく、溶媒として用いたアミドが酸化活性に必須であると考えに至った。

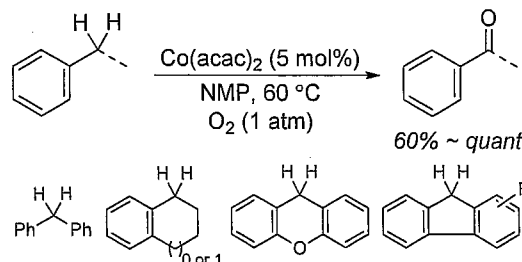
#### a) Initial investigation using HQ-cat. **1**



#### b) Oxidation using amide-cat. **2**

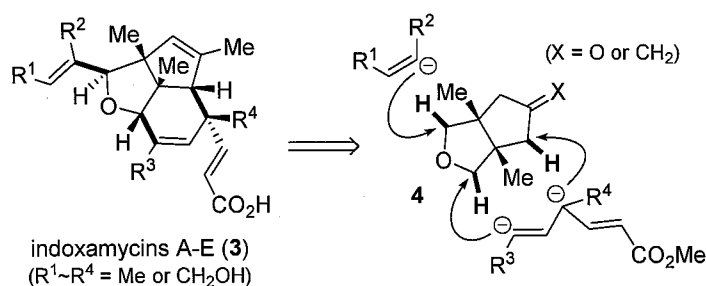


これらの結果を考慮して、当初の設計を変更してアミドを 1 電子レドックス活性有機官能基として用いる触媒系の確立を目指した。アミドの窒素原子上の非共有電子対と中心金属との電子授受円滑化を考慮し、アミド触媒 **2** を設計・合成し同様にその活性評価を行った。単純アミドと比較し酸化反応自体は **2** により強く促進されたものの、触媒量以上は進行せず当量反応に留まってしまうことが分かった。鍵となるアミドは現段階では当量以上必要であると判断し触媒化を断念したが、アミドと分子状酸素から酸化活性種が発生すること自体は新規の反応性を開拓したといえる。そこで金属触媒と NMP 溶媒を用いる酸化反応系を最適化し、当酸化反応の汎用性と酸化効率を示した。有機分子の触媒化は達成されなかったが、酸素酸化においてアミドの新しい反応性が当研究によって見出され、今後期待される反応機構解析などの結果次第では、触媒化などの発展が期待される。



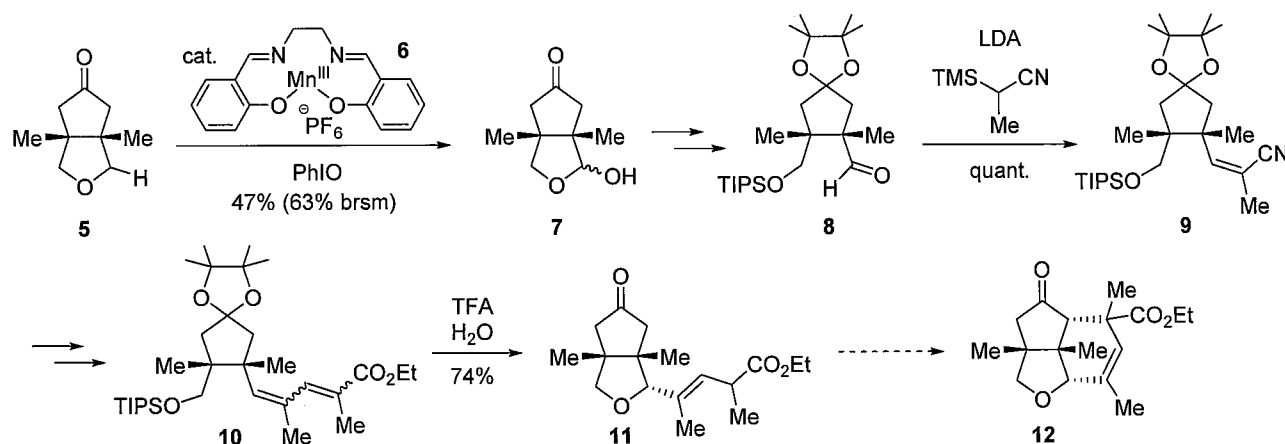
## 2. 抗腫瘍活性天然物インドキサマイシン類の合成研究

近年 C-H 結合の直截的な変換反応が実際の分子合成に適用されつつあり、その有用性が示されている。 $sp^3$ C-H 結合変換反応が複雑化合物の合成効率を飛躍的に向上させることを期待し、医薬リードとしても有用である海洋性放線菌由来の抗腫瘍



活性天然物インドキサマイシン類 **3** の合成に適用すべく研究に着手した。すなわち、コア骨格 **4** における THF 環  $\alpha$  位、及びアリル位またはケトン  $\alpha$  位の 3 つの  $sp^3$ C-H 結合の酸化的活性化を経る、2 つの求核種フラグメントとの C-C 結合形成によって骨格を構築することとした。

初めに、コア骨格の THF 環  $\alpha$  位における C-H 結合の酸化を検討した。容易に合成可能な 2 環性メソ体エーテル **5** に対し種々の酸化反応系を試したところ、マンガンサレン触媒 **6** と酸化剤ヨードソベンゼンによりラクトール **7** へと酸化されることが分かった。最終的には不斉酸化と C-C 結合形成を 1 段階で行うのが理想だが、まずはルートを確立することを目的とし、**7** から開環保護体 **8** に導いた後にこれに対して Peterson 反応を適用することで生成物 **9** を高収率で得ることに成功した。**9** から 2 工程を経て共役ジエノエート **10** とした後、TIPS 基を除去すると立体選択的オキシマイケル反応が進行し、所望の立体化学を有する **11** が高収率で得られた。現在 **11** の酸化的環化反応による 3 環性化合物 **12** への変換を検討している。



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。