

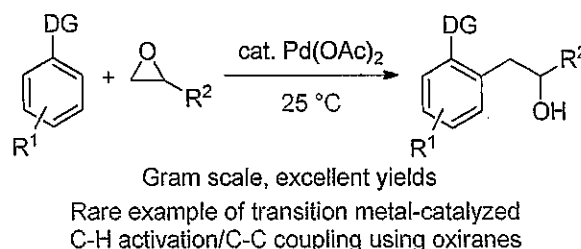
審査の結果の要旨

氏名 王震

王震は、「生物活性化合物合成を志向した新規有機合成反応の開発」というタイトルで、以下の5種類の研究を行った。

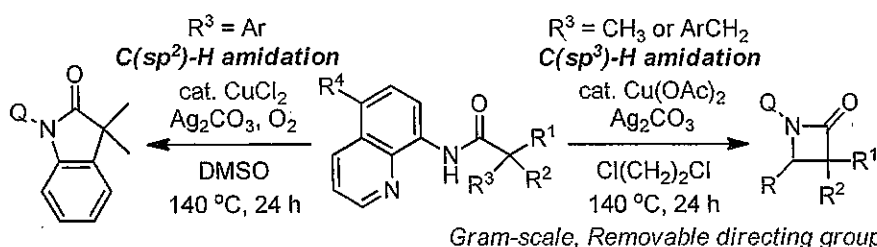
1. C-H 結合活性化を基軸とした触媒的エポキシド開環反応

エポキシドをアルキル化剤として用い、パラジウム触媒による芳香環の C-H 官能基化反応を世界で初めて開発した。触媒配向基を必要とするものの、室温という温和な条件で高い官能基許容性を持って反応が進行することが特徴である。本反応は、グラムスケールでの実施も可能であった。例えば、Weinreb アミドを配向基として用いると、エポキシド開環の後にラクトン化が進行し、医薬骨格として重要なイソクロマノン誘導体が簡便に得られる。反応機構解析実験から、高酸化数のパラジウムが触媒活性種である可能性が支持されている。



2. 銅触媒による酸化的 sp<sup>3</sup>C-H アミド化反応

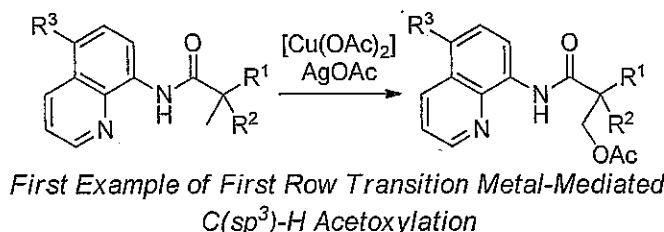
銅触媒を用いたキノリルアミドの分子内 sp<sup>3</sup>C-H アミド化反応を世界で初めて開発した。生成物は医薬骨格として重要な



β-ラクタム類である。酢酸銅を触媒としてジクロロエタンを溶媒とすると、メチル基やベンジル基選択的に反応が進行した。一方、適切な基質に対して塩化銅を触媒として DMSO を溶媒とすると sp<sup>2</sup>C-H の活性化が進行し、インドリノンが選択的に生成した。第一周期遷移金属を触媒とした C-H 活性化反応の例は未だ少なく、当量の銀塩や高温が反応の進行に必要なものの、稀な触媒反応である。配向基である 8-キノリルアミドは、酸化条件により除去し、最終的にアミドやヒドラジンアミドへと変換することができた。

3. 銅を用いた sp<sup>3</sup>C-H アセトキシ化反応

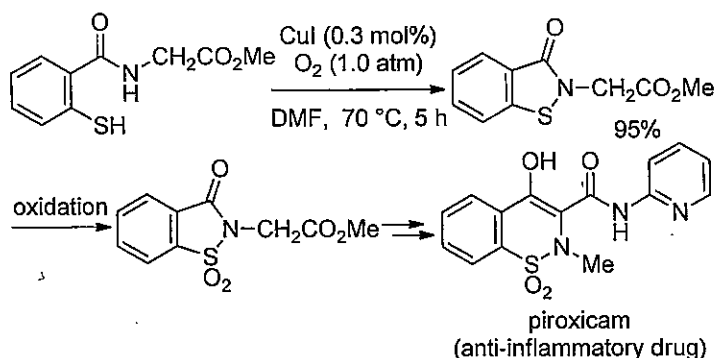
触媒化には至らなかったものの、酢酸銅を等量用い、酢酸銀を酸化剤として、キノリルアミドの sp<sup>3</sup>C-H アセトキシ化反応の開発に初めて成功した。本反応の官能基許



容性は高く、ステロイド骨格を有する多官能基性基質の C-H アセトキシ化にも適用ができた。またここでもキノリルアミド配向基を除去して、カルボン酸誘導体へと変換することが可能であった。重水素を用いた安定同位体速度論実験から、C-H 活性化過程が反応の律速段階では無いことが分かった。生成物が銅に配位して、反応を阻害しているために触媒回転が起こらないことを示唆するデータが得られている。

#### 4. 銅触媒による酸化的 N-S 結合形成反応

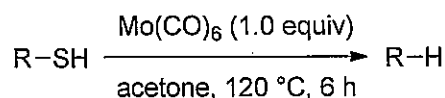
銅触媒により酸化的に N-S 結合形成を行い、ベンゾイソチアゾロンを合成する方法を見出した。本反応の特徴は、少ない触媒量で高い反応性が得られる点である。N-S 結合を有する医薬品はいくつか存在し、例えば抗炎症薬であるピロキシカムの形式合成に本反



応を適用した。グラムスケールでの実施も可能で、官能基許容性も高いため、実用的に使いやすい反応である。

#### 5. モリブデンカルボニル錯体を用いたチオールやジスルフィドの脱硫反応

脱硫反応は有機合成化学上、重要な反応であり、通常はラネーニッケル触媒を用いた水素化により実施される。しかしながら、本反応は発火性の試薬を用いるために、工業的な適



R = Alkyl, Aryl, Benzyl

用は問題がある場合がある。王は当量反応ではあるものの、水素を用いない安全な脱硫反応条件を見出した。安価なモリブデンカルボニル錯体を用いるこの方法は、創薬化学研究などスケールの比較的小さなスケールの条件では実施しやすい反応である。

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。