

## 論文の内容の要旨

論文題目           ランタノイド-BINOL 錯体を用いる求電子性オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応の開発—医薬品・生物活性物質の触媒的不斉合成への応用—

氏名           根本 哲 宏

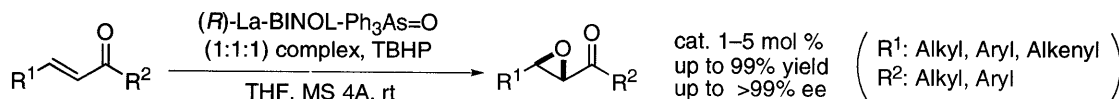
求電子性オレフィン類の不斉エポキシ化反応は、反応生成物である光学活性 $\alpha,\beta$ -エポキシカルボン酸誘導体が様々なキラル素子に変換できることから、合成化学的に極めて有用な反応の一つとして位置付けられている。柴崎研究室では、ランタノイド-BINOL 錯体を用いるエノン類の触媒的不斉エポキシ化反応の開発に成功していたが、既存の触媒系において利用できる基質はエノンのみに限られ、また低反応性の問題も残されたままであった。私は、本不斉反応をより実践性の高い有機合成手法の一つに発展させ、さらにこれらを医薬品や生物活性物質の触媒的不斉合成へと実際に応用することを目的として研究を開始した。

### 1. La-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$ (1:1:1) 錯体を用いるエノンの触媒的不斉エポキシ化反応の開発

柴崎研究室において開発された La-BINOL (1:1) 錯体に対して、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$  を添加することでエノンの触媒的不斉エポキシ化反応における反応性、選択性が上昇することは稲永らにより報告されていた。しかし、その添加量は La に対して 3~6 当量用いることが必須であり、1 当量まで低減させると選択性の低下が見られた。そこで、より効果的な添加剤の探索を行った結果、La に対して 1 当量の  $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$  を添加剤として用いた場合に高い選択性を維持したまま、反応性を向上させることに成功し、よりアトムエコノミーに優れた反応条件の開発に成功した。本条件を用いて基質一般性の検討を行った結果、ジエノンを含む様々なエノンにおいて、極めて良好な不斉収率にてエポキシケトン体が得られることがわかった。本反応条件の利点は、エノンの置換基、 $\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  にアルキル基を有する基質にも適用可能であることがあげられる。一般に、エノール化が進行する基質のエポキシ化反応は、生成物を得る事すら困難であることが知られており、本触媒系は、この問題を完全に解決した唯一の成功例である(Scheme 1)。

さらに、最適化した触媒条件 : La-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$  (1:1:1) 錯体の錯体構造解析、反応機構解析を行った。La-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$  錯体を用いる触媒系において正の不斉増幅が観測された段階では、触媒種はオリゴマー構造を有していることが予想されたが、LDI-TOF MS、X 線結晶構造解析、La(O-*i*-Pr)<sub>3</sub>、BINOL、 $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$  の 3 成分の比率等に関する詳細な検討の結果から、モノメリックな触媒 : La-BINOL- $\text{Ph}_3\text{As}=\text{O}$  (1:1:1) 錯体を活性種とする反応機構を提唱するに至った。また、観測された不斉増幅はヘテロキラル錯体の生成に基づくリザーバー効果が関与していることが示唆された。

**Scheme 1.** Catalytic Asymmetric Epoxidation of Enones Using La-(*R*)-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O Complex

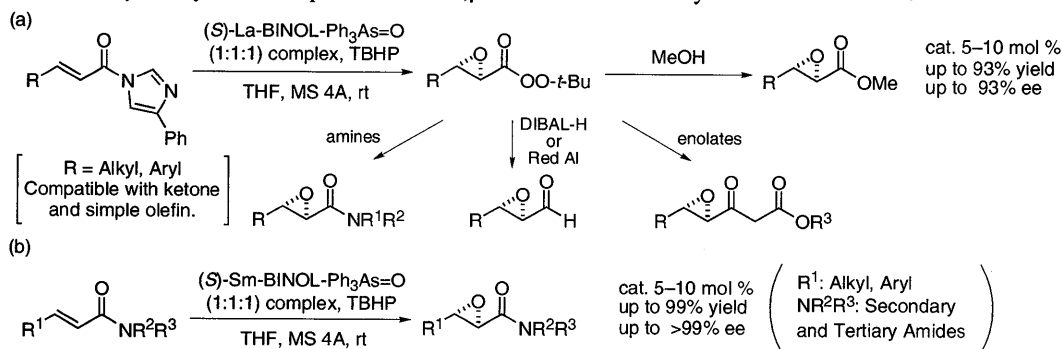


## 2. $\alpha,\beta$ -エポキシカルボン酸誘導体の触媒的不斉合成

$\alpha,\beta$ -エポキシエステル、アミドなどの $\alpha,\beta$ -エポキシカルボン酸誘導体は、エノンと比較してカルボニル部分の多様な修飾が可能であることからその有用性は高く、有機合成化学だけでなく医薬化学の分野からも高い注目を集めている。まず、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステルを用いる触媒的不斉エポキシ化反応を行ったが、反応ほとんど進行しなかった。種々の活性エステル、及びエステル等価体を用いた検討の結果、 $\alpha,\beta$ -不飽和イミダゾリドを用いた場合に不斉エポキシ化反応が進行した後に TBHP とイミダゾールの置換反応によりエポキシパーオキシエステルが生成し、反応終了後メタノールで処理することでエポキシエステルが得られることがわかった。最も高い反応性、選択性を与えた 4-フェニルイミダゾールのアミドを用いて基質一般性の検討を行った結果、 $\beta$ 位にアリール基を有する基質、 $\beta$ 位にアルキル基を有する基質のいずれに関しても適用可能であることがわかった。これまでに報告されている $\alpha,\beta$ -不飽和エステルの不斉エポキシ化反応の触媒系と比べて本触媒系が特に優れる点は、分子内に二重結合、ケトンを持つ基質に関しても適用可能であることがあげられる。中間体として生成するエポキシパーオキシエステルは、アミンやエノラートと反応することで炭素-窒素、炭素-炭素結合を形成し、また、Red-Al、又は DIBAL-H と反応することでアルデヒドへと効率的に変換できる[Scheme 2 (a)]。

さらに、ランタノイド-BINOL 錯体を用いて $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応の検討を行った。その結果、中心金属として Sm を用いた場合に高効率的、高選択的に目的物が得られることを見出した。Sm-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O 錯体を用いて基質一般性の検討を行ったところ、 $\beta$ 位にアルキル基、アリール基を有する基質、また 2 級アミド、3 級アミドのいずれの場合にも効率的に反応が進行し、極めて高いエナンチオ選択性にて $\alpha,\beta$ -エポキシアミド類が得られることが明らかとなった。本触媒条件は、 $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応を促進する世界で唯一の例である[Scheme 2 (b)]。一般にアミド化合物は対応するエステル化合物よりも反応性が低く、分子軌道計算による LUMO エネルギーの値もその事実を支持した。反応性の逆転に関しては未だに明確な説明は得られていない。しかしながら、様々な検討の結果から、Sm 触媒と $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとの間に何らかの相互作用、又は反応の進行に望ましくない錯形成が生じることで、反応性の低下が引き起こされていることが示唆された。以上に示したように、La-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O (1:1:1) 錯体、又は Sm-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O (1:1:1) 錯体を触媒として用いることで、種々の $\alpha,\beta$ -エポキシカルボン酸誘導体を高エナンチオ選択的に合成することに成功した。

**Scheme 2.** Catalytic Asymmetric Epoxidation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carboxylic Acid Imidazolides

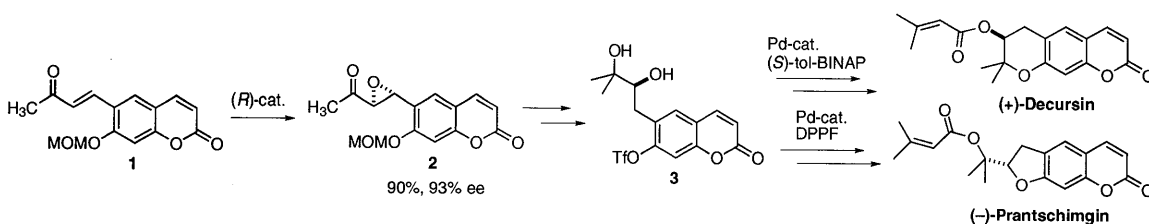


### 3. 合成化学的应用に関する研究：医薬品・生物活性物質の触媒的不斉合成

#### < Decursin 類の触媒的不斉合成 >

(+)-Decursin はプロテインキナーゼ C (PKC) の活性化作用を有し、また癌細胞に対して選択的にその細胞毒性を示す。これらの特性は抗癌剤として臨床研究が進められている Bryostatin 類と類似していることから、抗癌剤のリード化合物としての応用が期待される天然物である。誘導体合成に適する多様性を志向した合成ルートの開拓を目指し、触媒的不斉エポキシ化反応を鍵工程として利用する不斉全合成を行った。10 mol % の La-(*R*)-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O 錯体存在下、エノン **1** の触媒的不斉エポキシ化反応により、収率 90%、93% ee にて目的のエポキシケトン **2** を得ることに成功した。一度の再結晶により光学的に純粋なエポキシケトンを得た後、閉環反応のための基質であるトリフレート体 **3** へと導き、直接閉環反応を行うことにより 5 員環生成物である(+)-Marmesin、(-)-Prantschimgin の不斉合成に成功した。また、2 級水酸基を選択的に保護した後に閉環反応を行い、6 員環生成物である(+)-Decursinol、(+)-Decursin の初の触媒的不斉全合成を達成した(Scheme 3)。

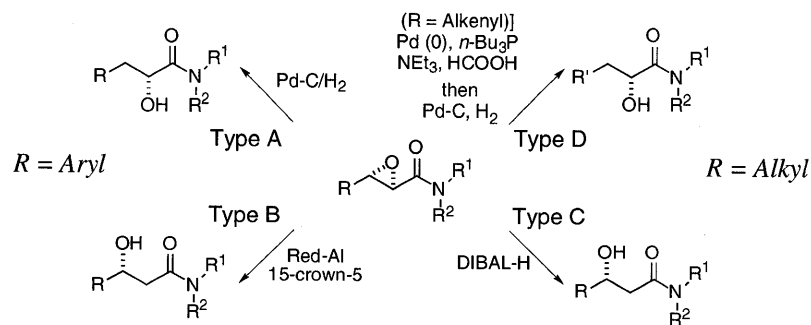
**Scheme 3.** Catalytic Asymmetric Synthesis of (+)-Decursin and Its Derivatives



#### < $\alpha,\beta$ -エポキシアミドの位置選択的開環反応の開発と天然物、医薬品の触媒的不斉合成への応用 >

光学活性 $\alpha$ -ヒドロキシアミド、及び $\beta$ -ヒドロキシアミド類は高い合成化学的有用性を持つ化合物群であるが、その合成法はほとんど報告されていなかった。そこで、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボン酸誘導体の触媒的不斉エポキシ化反応を用いて、こ

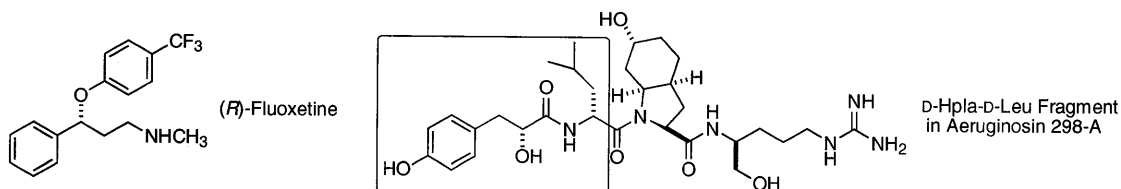
**Scheme 4.** Regioselective Epoxide Opening of  $\alpha,\beta$ -Epoxy Amides



これらの合成素子の効率的合成法の開発を行った。本反応は、 $\beta$ 位の置換基（アリール or アルキル）の種類により 4 つのタイプの反応に分類できる(Scheme 4)。Type A の反応は Pd-C 触媒により効率的な開環反応が進行する。そこで変換効率の向上を目指し、ワンポットタンデムプロセスを利用した方法論の開発を試みた結果、 $\alpha,\beta$ -不飽和イミダゾリド、又は $\alpha,\beta$ -不飽和アミドより触媒的不斉エポキシ化反応、Pd 触媒による開環反応を組み合わせることで、最終生成物として $\beta$ -アリール  $\alpha$ -ヒドロキシアミド類を効率的に得ることに成功した。本プロセスにおいては、複数の反応がワンポット中で連続的に反応するだけでなく、La-BINOL-Ph<sub>3</sub>P=O 錯体、または Sm-BINOL-Ph<sub>3</sub>P=O 錯体を用いる触媒的不斉エポキシ化反応に使用した反応剤が Pd 触媒の活性を調節し、副反応を抑制することが明らかとなった。本方法により、セリンプロテアーゼ阻害剤の Aeruginosin 298A の D-Hpla-D-Leu フラグメントの合成に成功している(Figure 1)。Type B、Type C の反応は、アルミニウム系還元剤を用いることで効率良く進行することがわかった。 $\beta$ 位にアリール置換基を持つ $\alpha,\beta$ -エポキシアミド類は、クラウンエーテル存在下、Red-Al を用

いることで効率良くβ-ヒドロキシアミドへと変換された。また、β位にアルキル置換基を持つα,β-エポキシアミド類に関しては、DIBAL-H を用いることでβ-ヒドロキシアミドに変換することに成功した。本方法は、抗うつ薬(*R*)-Fluoxetine の触媒的不斉合成に応用可能である(Figure 1)。また、Type D の反応に関しては、α,β,γ,δ-不飽和アミドの触媒的不斉エポキシ化反応と、Pd 触媒により生成するπ-アリルパラジウムを経由するエポキシドの開環を組み合わせた方法が見出されている。

Figure 1. (*R*)-Fluoxetine and D-Hpla-D-Leu Fragment in Aeruginosin 298A



### < 1,3-ジオールユニットの不斉合成法の開発と 1,3-ポリオール類の触媒的不斉合成 >

1,3-ポリオール類の合成において高い有用性を発揮する化合物群である、*syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステル<sup>6</sup>の効率的合成法の確立を行った(Scheme 5)。光学的にはほぼ純粋なγ,δ-エポキシβ-ケトエステル **6** は、対応するα,β-モルホリンアミド **4** の触媒的不斉エポキシ化反応の後、得られたα,β-エポキシアミド **5** とエステルエノラートを反応させることにより合成した。**6** のエポキシドの位置選択的開環反応を行った後、ケトン **7** のジアステレオ選択的還元反応を行うことで *syn*-及び *anti*-3,5-ジヒドロキシエステル **8**、**9** をそれぞれ得ることに成功した。触媒的不斉エポキシ化反応の際に逆のエナンチオマーのBINOL を用いた場合には **8**、**9** のエナンチオマーへと誘導できるため、本方法により全ての立体異性体の合成が可能である。本方法論を用いることで、1,3-polyol/5,6-dihydro-α-pyrone 構造を有する天然物 **10a**、**10b** の触媒的不斉合成、及び Strictifolione 合成中間体の触媒的不斉合成に成功した(Figure 2)。

Scheme 5. Asymmetric Synthesis of Both *syn*- and *anti*-3,5-Dihydroxy Esters Using Catalytic Asymmetric Epoxidation

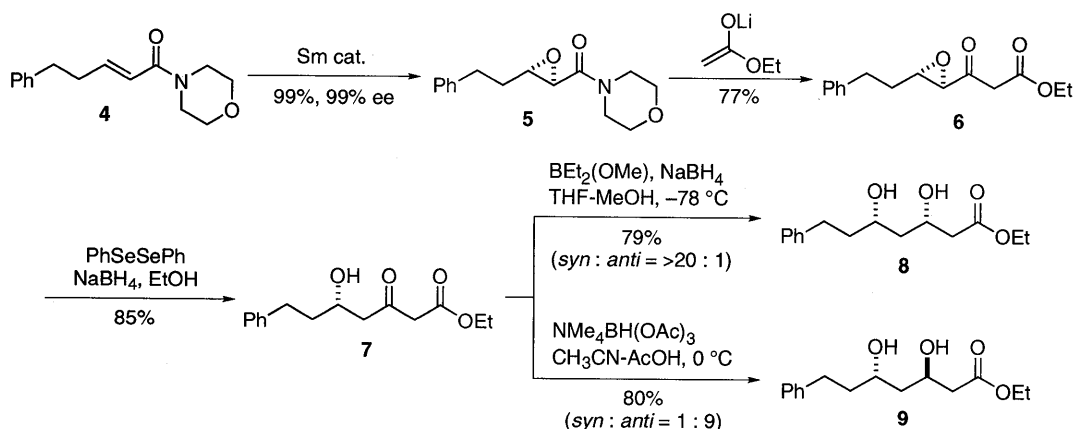


Figure 2. 1,3-Polyol/5,6-Dihydro-α-Pyrone Natural Products

