

## 審査の結果の要旨

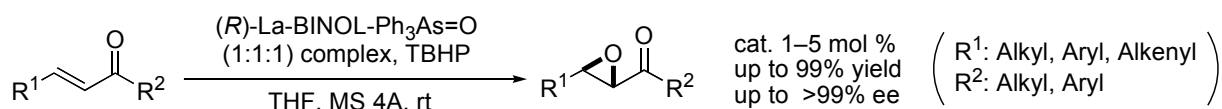
氏名 根本哲宏

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。エノン類の触媒的不斉エポキシ化反応に関しては、柴崎研究室においてランタノイド-BINOL 錯体を用いる反応が開発されていたが、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ていた。根本哲宏氏は、ランタノイド-BINOL 錯体の反応性を劇的に向上させる反応条件を見だし、エノンのみならず、 $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの高選択的な触媒的不斉エポキシ化反応の開発に初めて成功し、さらに本触媒系を鍵反応として用いることで、種々の医薬品や生物活性物質の触媒的不斉合成を達成した。

### 1. La-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=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

La-BINOL (1:1) 錯体に対して Ph<sub>3</sub>P=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が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った。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 Ph<sub>3</sub>As=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。本反応条件の利点は、エノンの置換基、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> 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、LDI-TOF MS、X 線結晶構造解析、そして La(O-*i*-Pr)<sub>3</sub>、BINOL、Ph<sub>3</sub>As=O の 3 成分の比率等に関する詳細な反応解析の結果から、モノメリックな触媒: La-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=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。

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



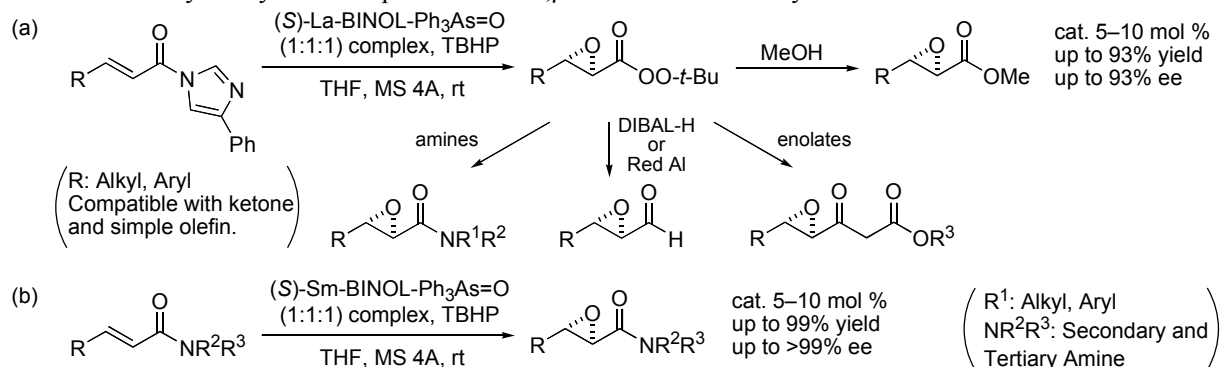
### 2. $\alpha,\beta$ -エポキシカルボン酸誘導体の触媒的不斉合成

$\alpha,\beta$ -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。種々の活性エステルおよ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効率よく進行し、エポキシ化反応の後に TBHP がさらに反応してエポキシパーオキシエステルが生成し、最後に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を見出した。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分かった。本触媒系が特に優れている点は、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り、また、中間体として生成するエポキシパーオキシエステルを種々のエポキシカルボニル化合物へと効率的に変換できることである (Scheme 2a)。

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

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。本触媒反応はβ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進行し、極めて高いエナンチオ選択性にてα,β-エポキシアミド類が得られることが明らかとなった。これは、α,β-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 2b)。

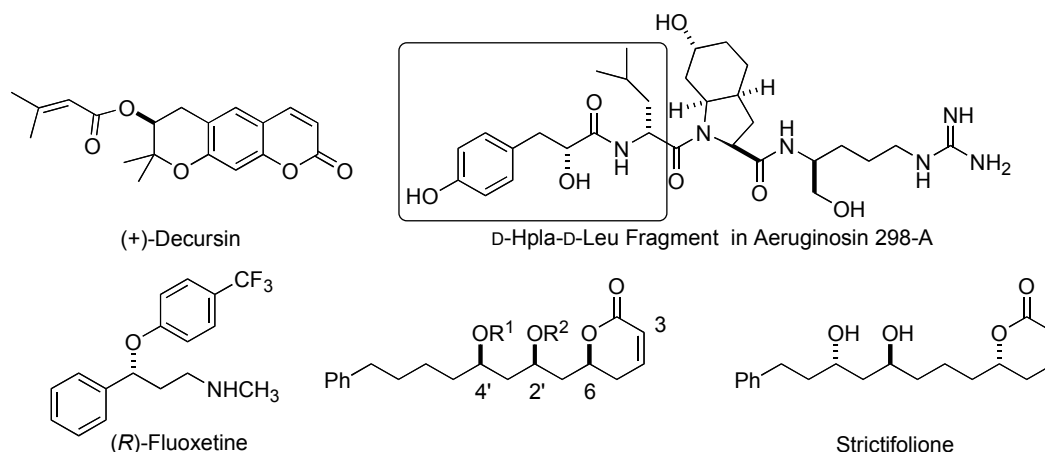
**Scheme 2.** Catalytic Asymmetric Epoxidation of α,β-Unsaturated Carboxylic Acid Imidazolides



以上、La-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O (1:1:1) 錯体または 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α,β-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。

### 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

La-(*R*)-BINOL-Ph<sub>3</sub>As=O 錯体を用いたエノン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を得ることに成功し、再結晶により光学的に純粋なエポキシケトンを得た後、プロテインキナーゼ C (PKC) の活性化作用を有する(+)-Decursin の初の触媒的不斉全合成を達成した(Scheme 3)。また、エポキシカルボニル化合物の位置選択的開環反応を新たに開発することで、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や、抗うつ薬(*R*)-Fluoxetine の触媒的不斉合成に成功した。さらに、α,β-モルホリンアミドの触媒的不斉エポキシ化反応とジアステレオ選択的還元反応を組み合わせることで、*syn*-および *anti*-3,5-ジヒドロキシエステルをそれぞれ自在に合成することを可能とし、数種の 1,3-ポリオール系天然物の不斉全合成にも成功している。



以上、本研究は新規触媒的不斉反応の開発のみならず種々の生物活性化合物の不斉全合成を達成しており、今後の医薬開発に重要な情報を提供するものであり、博士(薬学)を授与するに十分値すると判断した。