

ディビジョン番号	6
ディビジョン名	有機化学

大項目	7. 不斉合成
中項目	7-1. 不斉酸化・還元
小項目	7-1-1. アリルアルコールのエポキシ化

概要（200字以内）

アリルアルコールを、触媒量のチタン試薬と光学活性な酒石酸エステルを用いて酸化すると、高純度の光学活性エポキシアルコールが得られる。ラセミ体アリルアルコールの速度論的光学分割にも使える。医薬合成も含め現在も膨大な応用が行われている。選択性の低いシスアルケンでも生体触媒との併用で高い光学収率が達成された。環境調和型反応への展開として酸化剤の工夫や反応効率の向上および触媒の回収再利用が求められている。

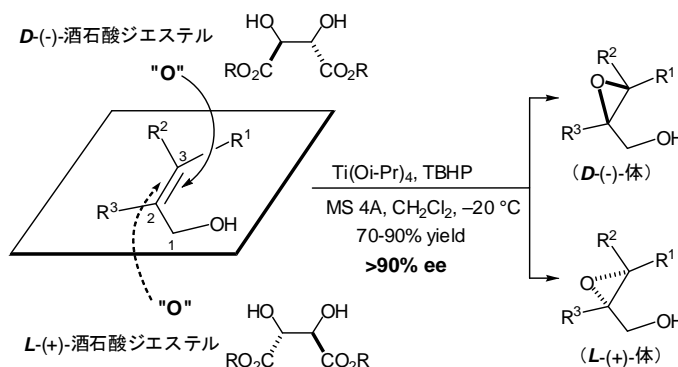
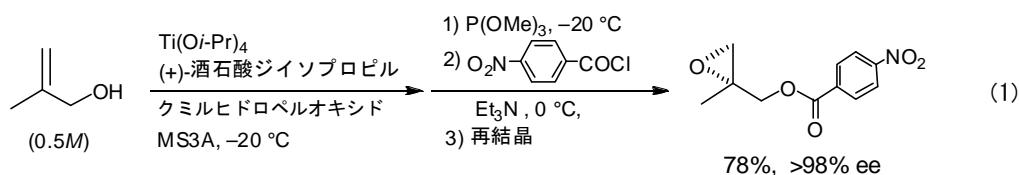


図1. アリルアルコールの香月-シャープレス不斉エポキシ化反応

現状と最前線

アリルアルコールの触媒的不斉エポキシ化反応は、香月-シャープレス反応(AE法)とも呼ばれ、触媒量のチタンイソプロポキシド($Ti(Oi-Pr)_4$)と酒石酸ジエステル存在下、モレキュラーシーブ(MS)を添加し、*t*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)を用いてアリルアルコールを酸化すると、化学収率が70-90%、不斉収率がほとんど90%以上で光学活性エポキシアルコールが得られる。オレフィンを図1に配置した場合、*D*-酒石酸ジエステルを用いるとエポキシ化は上方から起こって α -エポキシドを与え、*L*-体を用いると β -エポキシドが生成する。この反応の利点は、反応剤がすべて市販され、簡単な操作で高い光学純度が達成できること、また、反応前に生成するエポキシドの絶対配置が予測できることである。エポキシアルコールが水に溶けやすい場合、反応ポット内で誘導体化すると化学収率が向上する(式1)。この手法はすでにエイズ治療剤や免疫抑制剤の合成に用いられている。



ラセミ体のアリルアルコールでは、速度論的光学分割が起こる(図2)。速く反応するエナンチオマーの反応速度 k_{fast} と遅いエナンチオマーの速度 k_{slow} の比 k_{rel} と転化率(C%)、未反応のアリルアルコールの光学純度(ee%)には(式2)が成り立ち、任意の k_{rel} を用いた転化率と不斉収率の関係は図2となる。 $k_{rel}=26.5$ の場合、転化率60%で未反応アルコールの光学純度が約100%eeとなり、実用的な速度論的光学分割ができる。

$$k_{rel} = \frac{k_{fast}}{k_{slow}} = \frac{\ln(1-C/100)(1-ee/100)}{\ln(1-C/100)(1+ee/100)} \quad (2)$$

AE法では、1) シスアルケンの低い選択性、2) 触媒量の低減、3) 低温での反応、4) 酸化剤の水溶化、5) 単純な単離操作の点で問題が残されており、現在も多様な試みが続けられている。シスアルケンからAE

法と生体触媒の併用で光学活性昆虫フェロモンが合成され、害虫駆除が行われている。チタン触媒や酒石酸誘導体を無機化合物やポリマーに担持して分離生成の簡略化が試みられている。バナジウム触媒と新規なキラル配位子による手法も見出された。しかしながら、現在もなお毎年膨大なAE法の応用例が報告されており、AE法の原著論文(JACS1980, 1987)の引用回数ほども1500回を超えている。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ 室温下での高エナンチオ選択性の実現
 - ・ リサイクル可能な固体触媒系の開発
 - ・ 酸化剤の工夫と反応効率の向上
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - ・ マイクロフローシステムへの展開による実用生産への応用
 - ・ 酸化剤の代替化、例えば空気の利用や電解酸化手法の導入

キーワード

香月-シャープレス反応、アリルアルコール、不斉エポキシ化、酒石酸ジエステル、速度論的光学分割

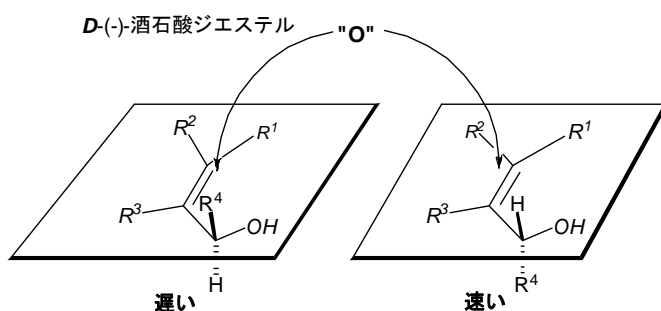


図2. アリルアルコールの速度論的光学分割

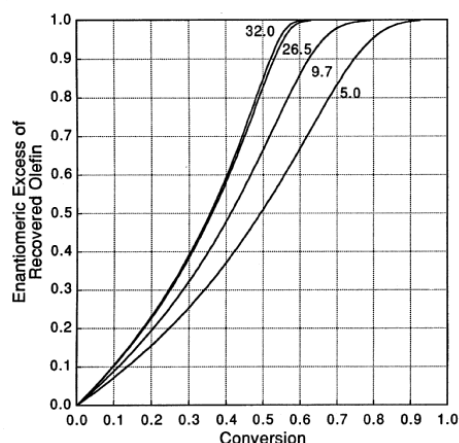


図3 式(1)に基づく速度比(k_{rel})と%eeの相関図