

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	7-1-2. オレフィンのジヒドロキシ化、アミノヒドロキシ化、アジリジン化

<p>概要（200字以内）</p> <p>入手容易なオレフィンから、合成化学的に有用な光学活性ジオール、アミノアルコール、アジリジンを一段階で与える不斉ジヒドロキシ化、アミノヒドロキシ化、アジリジン化が注目されている。現在までに、優れたキラル遷移金属（Os, Cu, Ru など）錯体触媒が各種開発されている。しかし今後、真に実用的な触媒系の構築に向けて、貴金属触媒の回収・再利用技術、代替金属触媒、環境負荷の低い小分子酸化剤（O_2, H_2O_2, RN_3 など）の高度活性化法の開発研究を推進する必要がある。</p>	<p>1) 不斉ジヒドロキシ化 HO^* OH^* 光学活性な 1,2-ジオール</p> <p>2) 不斉アミノヒドロキシ化 HO^* NR_5^* 光学活性な 1,2-アミノアルコール (A) または (B)</p> <p>3) 不斉アジリジン化 NR_5^* 光学活性な アジリジン (R¹⁻⁵: 置換基) (*: 不斉炭素)</p>
<p>現状と最前線</p> <p>医農薬品として有用なキラル有機化合物の多くは、ヒドロキシ基やアミノ基などの官能基を有している。そして、化合物の生理活性はこれら官能基の位置および立体化学に強く依存することが知られている。このため、入手容易なオレフィンの C=C 二重結合に直接かつ高立体選択的に官能基を導入する不斉酸化反応が注目されている。以下に、進捗著しいオレフィンの触媒的不斉ジヒドロキシ化、アミノヒドロキシ化、アジリジン化に焦点を当てて概説する。</p> <p>1) 不斉ジヒドロキシ化: 四酸化オスミウム[OsO₄; あるいはその前駆体(K₂OsO₄·2H₂O)]とキニーネやキニジン(シンコナアルカロイド)を修飾したキラル配位子を用いる触媒的手法が広く利用されている。この不斉触媒系は、1988年に Sharpless らによって見出され、以来改良が重ねられてきた。共酸化剤としては、辻、山本らが1990年に見出したフェリシアン化カリウム(K₃FeCN₆)が最も有効とされている。現在では、基質二重結合の置換様式に応じて最適配位子を選択することにより、各種オレフィンから高い光学純度の1,2-ジオールを合成することができる。しかし、OsO₄の高いコストと毒性が実用化を阻んでいる。この問題の解決に向けて、反応後にOsO₄を完全に回収し繰り返し再利用するための優れた高分子担体(マイクロカプセル)が小林らによって最近開発されている(1998年)。一方、Queらは、生体内酸化酵素を範とするキラルな鉄錯体を設計し、オスミウム錯体以外で初めて不斉ジヒドロキシ化を達成した(2001年)。合成化学的には改善の余地が大きく残されているが、今後の発展が期待される成果である。</p>	

2) 不斉アミノヒドロキシ化: OsO_4 の類縁体であるイミドトリオキソオスミウム (OsO_3NR^5) は、オレフィンと反応して 1,2-アミノアルコールを与える。不斉ジヒドロキシ化と同様、シンコナアルカロイド誘導体を配位子として不斉化が達成されている (Sharpless, 1996 年)。各種の共アミノ化剤 (R^5NXM : $X = Cl, Br, M = Li, Na$) を用いて触媒的に行うことができ、特に末端およびトランス二置換オレフィンで好結果が得られている。しかし、一般に基質適用範囲が狭く、エナンチオ選択性および位置選択性 (A/B) の制御が困難である。ジヒドロキシ化の場合とは異なり、本反応では N 原子上の置換基 (R^5) 効果を考慮した触媒設計が要求される。

3) 不斉アジリジン化: 鍵となる活性種は、光学活性なイミド錯体 ($L^*M=NR^5$: $M = Mn, Cu, Rh, Ru, L^*$ は不斉配位子) である。Evans らと正宗らの報告以来 ($M = Cu$, 1991 年)、イミド源としてイミノヨージナン誘導体 ($C_6H_5I=NR^5$) を用いる優れた触媒系が各種開発されているが、反応後の副生成物が少ない (窒素のみ) アジド化合物 (R^5N_3) が今後有望である。後者の適用例はまだ少ないが、香月らの Ru 触媒系が最も効率的である (2003 年)。また、不斉化は達成されていないが、Bach らの鉄触媒を用いる方法も注目される (2000 年)。何れにしても、不斉アミノヒドロキシ化と同様、光学活性な多置換アジリジン合成への適用が大きな課題である。

将来予測: 真に実用的な不斉ジヒドロキシ化の実現に向けて、均一系触媒に匹敵する高活性・高選択的な高分子担持触媒の開発が今後一つの焦点となろう。また、多置換オレフィンにも適用できる高選択的な不斉窒素官能基導入反応の開発に期待がかかる。さらに、長期的視野に立つと、貴金属および希少金属を用いない不斉触媒システムの構築がいつそう強く求められる。特に、鉄などの代替金属錯体触媒の開発競争が国内外で今後さらに活発化することは予想に難くない。酸化剤由来の副生成物や環境負荷の軽減も、積極的に挑戦しなければならない問題である。酸化剤としては空気中の酸素や過酸化水素水、窒素源としてはアジドやヒドロキシアミンなどが理想的である。これら環境に優しく原子効率も高い小分子を常温・常圧で高効率に活性化し、キラル有用化合物の自在かつ実用的合成に資する不斉酸化触媒系の登場が待たれる。以上の課題を達成するためには、従来にない酸化活性種の創製、革新的なキラル配位子の開発、および新たな触媒原理の導入に向けた基礎研究を長期に渡り継続的に行う必要がある。

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

均一系触媒に匹敵する高活性・高選択的な高分子担持触媒の開発 (ルテニウムやオスミウムなどの希少金属触媒の回収・再利用); 貴金属や希少金属を用いない触媒システムの開発; 多置換オレフィンの高効率な触媒的不斉窒素官能基導入法の開発 (不斉ジヒドロキシ化に比べると、不斉アミノヒドロキシ化やアジリジン化の汎用性はまだ不十分である)。これらの課題解決に、新しい酸化活性種および触媒原理の導入、配位子の合理的設計が必要不可欠である。

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

鉄などのユビキタな金属イオンを活性中心とするキラルな錯体触媒の開発; 環境に優しく原子効率も高い空気中の酸素、過酸化水素水、アジド、ヒドロキシアミンなどの小分子を常温・常圧で用いる不斉酸化触媒系の確立。

キーワード

不斉官能基化、炭素-炭素二重結合、1,2-ジオール、1,2-アミノアルコール、アジリジン

(執筆者: 入江 亮)