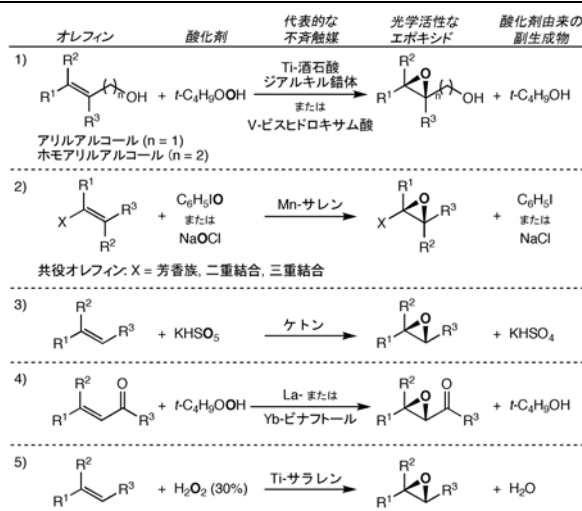


ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-9. 天然物有機化合物の化学変換と反応開発
小項目	1-9-2. オレフィンの触媒的不斉エポキシ化反応

概要

光学活性なエポキシドは、各種天然物の重要な合成中間体である。オレフィンの不斉エポキシ化はその最も実用的な合成法の一つであり、これまでに多くの優れた不斉触媒が開発されてきた。これらの手法を用いれば多様な基質から光学活性なエポキシドが効率良く得られる。しかし、反応後の副生成物が無害な水のみである過酸化水素や空気中の酸素を酸化剤とする、生体内反応にも匹敵する理想的な触媒系の実現に向けて、今後さらに研究を推進する必要がある。



現状と最前線

自然界は、医薬品や農薬への活用が強く期待されている光学活性な有機化合物の宝庫である。これらの化合物の多くは水酸基やアミノ基などの官能基を有しており、化合物の生理活性はそれら官能基の種類、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、このような化合物を化学合成するに当たっては、望みの官能基を狙った位置に高立体選択的に導入する必要がある。この目的に向けて、効率的なオレフィンの不斉エポキシ化反応の開発が待望されてきた。この反応で得られる光学活性なエポキシドは各種官能基への変換が容易であり、様々な天然物の合成に広く用い得るためである。以下に、実用性の観点から触媒的不斉エポキシ化の代表例を紹介し（不斉収率が $> 90\%$ ee）、触媒開発の現状と最前線について概説する。

1) Sharpless らは 1980 年に、チタン-酒石酸ジアルキル錯体と *t*-ブチルヒドロペルオキシド ($t\text{-C}_4\text{H}_9\text{OOH}$) を用いるアリルアルコールの画期的な不斉エポキシ化反応を発表した（香月-Sharpless 反応）。様々な基質から高い不斉収率で目的のエポキシドが得られ、用いる試薬が何れも安価に入手できるので、発表から 20 年以上たった現在でも本反応は強力な不斉エポキシ化法として広く利用されている。最近山本らは、触媒回転数が格段に向上したバナジウム-ビスヒドロキサム酸触媒を新たに考案した（2005 年）。この触媒系はさらに、ホモアリルアルコール基質に適応されている。なお、Sharpless は本研究を含め実用的な不斉酸化反応の開発に先鞭を付けた実績が高く評価され、2001 年にノーベル化学賞を受賞している。

2) アリルアルコールのように二重結合の近傍に金属イオンに配位可能な官能基を持たない、より単純なオレフィンの不斉エポキシ化反応に有効な触媒として、キラルなマンガン-サレン錯体触媒が開発されている。このシステムは、1990年のほぼ同時期に Jacobsen と香月らによって見出された。その後、触媒の改良が進められ、現在ではヨードシルベンゼン (C₆H₅IO) や次亜塩素酸ナトリウム (NaOCl) を酸化剤として、各種の共役オレフィンから高エナンチオ選択的に光学活性なエポキシドを合成することができる。

3) 環境負荷の高い重金属を用いずに、キラルなケトンやイミンを触媒とする不斉エポキシ化反応が開発されている。特に、Shi らが 1996 年に開発したフルクトース由来のキラルケトンを用いれば、オキソン (K₂SO₅) などの過酸化物を酸化剤として、共役・非共役に拘わらず各種のオレフィンを高エナンチオ選択的にエポキシ化することができる。ただし、触媒回転数は通常低い。

4) 一方、二重結合にカルボニル基などの強い電子吸引性置換基が共役している基質に、上記に挙げた触媒系を適用することは一般に困難である。このような反応系では、キラルなオリゴペプチドや第 4 級アンモニウム塩などの相関移動触媒、ランタニド錯体触媒、第二級アミンが有効である。特に、柴崎らが 1997 年来開発を続けているランタニド (La, Yb) -ビナフトール触媒と *t*-ブチルヒドロペルオキシドを用いる反応は、多様な基質に適用可能である。

5) このように、これまでに多くの高選択的な不斉エポキシ化反応が開発され、触媒も購入または容易に調製できるようになった。しかし、真に実用的な不斉エポキシ化反応の実現に向けて解決しなければならない課題は依然として多い。例えば、末端オレフィンに適用できる不斉エポキシ化反応は限られており、触媒回転数、酸化剤由来の副生成物、環境負荷などの問題も無視はできない。最近、香月らはキラルなチタン-サレン錯体を用いる過酸化水素の高効率な活性化法を見出し、上述の問題解決に向けて大きく前進した (2005 年)。それでもなお、現在の不斉エポキシ化反応の効率、理想とされる生体内反応には遠く及ばない。今後 10 年、環境適応性に優れ原子効率も高い過酸化水素水、究極的には空気中の酸素のみを酸化剤とする反応を基軸として、基質適用範囲の拡大、触媒回転数の飛躍的向上、有機溶媒の使用回避などの実現に向けた革新的な不斉触媒システムの開拓が強く望まれる。

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

過酸化水素を酸化剤とする環境調和性・原子効率に優れた真に実用的な不斉エポキシ化反応：触媒設計指針の確立、反応機構の解明、触媒の軽量化、触媒回転数の飛躍的な改善、温和な反応条件 (常温・常圧)、有機溶媒を用いず無溶媒または水系で実施可能な触媒反応

・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題

酵素反応に匹敵する、空気中の酸素のみを酸化剤とする常温・常圧化でのオレフィンの触媒的不斉エポキシ化反応の実現に向けた革新的分子触媒の創製

キーワード

触媒的不斉酸化、オレフィンの官能基化、光学活性エポキシド、天然物合成、環境調和

(執筆者： 入江 亮)