香月-シャープレス酸化反応の開発裏話

香 月 勲*

Tsutomu KATSUKI*

スタンホード大学シャープレス研究室でアリルアルコールの不斉エポキシ化の研究に携わってから丁度10年目の昨年6月、本誌編集委員会より標題にての執筆依頼があった。この反応については既に総説を含め多くの解説¹⁾がなされているので改めて書くこともないものと思い一旦はご遠慮したが、研究の苦心談などを紹介するようにとのことであったので、これから研究を始められる方に少しでもお役にたてばと思いお引き受けした。記憶が定かでないところもあるが当時の研究で旨いこと・失敗したことなどを思い起こして書かせて戴きたいと思う。

地中海性気候帯に属し、夏枯れて茶褐色に見えるサンフランシスコ半島の中に緑のオアシスのように存在するスタンホードについたのは1979年9月1日のことである。翌日より早速実験の準備とアパート探しに取り掛かった。実験設備の素晴らしさには感心させられたが住宅難には閉口した。

さてシャープレス研究室では今日でも酸化反応の研究が活発に行われているが、当時もセレン酸化・四酸化オスmium酸化・四酸化ルテニウム酸化・金属酸化物を用いるオレフィンの空気酸化およびキラルな金属錯体を用いる不斉エポキシ化の研究が精力的になされていた。この中の不斉エポキシ化は、70年代の初めに Sharpless-Michaelson によりバナジウムやモリブデン錯体を用いるアリルアルコールの立体および位置選択的エポキシ化が見いだされて以来の研究課題であり、既に光学活性なヒドロキサム酸を不斉配位子としてその当時としてはよい結果が得られていた(図1)²⁾。しかし筆者が研究に参加した79年頃には、バナジウム触媒を用いたこれらの研究は大きな困難に直面していた。研究を始めるに当たってシャープレス教授より従来の研究内容と問題点について説明して戴いたが、要点をここに記して当時の状

Fig. 1

況を明らかにしておきたい。

うえで述べた反応に続いて、プロリンより導かれた光学活性なヒドロキサム酸(1, 3当量)の存在下バナジウム触媒を用いて α -フェニルシナミルアルコールのエポキシ化を行うと80% ee という高い不斉収率が得られることがみだされていたが(図2)³⁾、反応速度が遅い

Fig. 2

のが難点であった。そこで反応条件が種々検討されたが、その過程で不斉素子の量と反応速度・不斉収率との関係について興味ある知見が見いだされた。即ち $\text{VO}(\text{OEt})_3$ に対して配位子(1)の割合を増やして行くとそれに伴って不斉収率が向上し、3当量で80% eeに達する。しかしそれ以上加えても不斉収率は変化しない。一方反応速度は1の増加と共に遅くなる。これらの現象はヒドロキサム酸と $\text{VO}(\text{OEt})_3$ とからの錯形成反応が下図に示すように平衡であることに起因するものと考えられた(図3)。即ちヒドロキサム酸と $\text{VO}(\text{OEt})_3$ を混合すると反応溶液中に目的の錯体(2)の他に未反応の $\text{VO}(\text{OEt})_3$ と錯体(3と4)とが存在する。ところで金属アルコキシド

* 九州大学理学部化学教室 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Kyushu University 33 ()

Fig. 3

Fig. 4

がアリルアルコールのエポキシ化を触媒するためにはアリルアルコールと *t*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)が同時に中心金属に配位することが必要である(図4)。このため中心金属は少なくとも2個の交換可能なアルコキシド(図3の例ではEtO)を持つ必要がある。この点を考慮するとVO(OEt)₃と錯体(2)のみが触媒活性であり錯体(3と4)は不活性である。当然のことながら不斉配位子を持たないVO(OEt)₃はラセミ体を与えるので、不斉収率を向上させるためには反応系よりVO(OEt)₃をなくすことが必要である。そこで不斉配位子の量を増やすと、平衡は右側にずれてVO(OEt)₃が減少し不斉収率は向上する。3当量加えた時点でVO(OEt)₃はほぼ消失して、最高の不斉収率が得られることになる。ただ3と4も増えるので反応速度は低下する。不斉収率と反応速度との間のこのジレンマを解消するためには、金属アルコ

キシドに1当量の不斉配位子を加えたとき目的の錯体のみが生成する必要がある。そこでキレート形成により安定な錯体を合成すべく三座配位子(5)を用いて錯体(6)の合成が検討されたが、V=N結合が非常に加水分解を受け易く6の合成には到らなかった(図5)。

Fig. 5

以上のことをまとめると次のようになる。1)メタル-オキシ(V=O)結合をキレート形成に利用することは困

難である。2)錯体を作る際に未反応のメタルアルコキシドが反応系に残ると不斉収率の低下をもたらすので、不斉配位子を加えたときに金属と配位子の1:1錯体が生成することが望ましい。後者の目的のためには一価配位子ではなく多価配位子をもちいて安定なキレートを生成させる方が有利と考えられる。そのためには中心金属は少なくとも2個のアルコキシドを持つことが必要である。一方、上で述べたようにメタルアルコキシドがエポキシ化を触媒するためには2個のアルコキシドが必要な訳であるから、 $M(OR)_n$ ($n \geq 4$) のアルコキシドが研究対象と考えられる。

以上のことを念頭に置いて実験に着手した。さて既知のメタルアルコキシド(表1)を眺めてみると、第4、5

Table 1

ⅢA	ⅣB	VB	ⅥB
$Al(OMe)_3$	$Ti(OR)_4$	$VO(OR)_3$	$CrO_2(OR)_2$
	$Zr(OR)_4$	$Nb(OR)_5$ [$NbO(OR)_3$]	$MoO_2(OR)_2$
	$Hf(OR)_4$	$Ta(OR)_5$ [$TaO(OR)_3$]	

Nb と Ta には二種のアルコキシドが存在する。

(バナジウムを除く)族のアルコキシドがこの条件に該当することが分かる。 $M=O$ 結合を持つ $VO(OR)_3$, $CrO_2(OR)_2$, $MoO_2(OR)_2$, さらに $n=3$ の $Al(OR)_3$ はいずれも上記の条件を満たさない。そこで Ti, Zr, Hf, Nb, Ta の各アルコキシドを検討することにしたが、これらを利用するには問題があった。一点は、これらのメタルアルコキシドの触媒活性が V や Mo 触媒のそれよりおとるという点であり、もう一点はそれまでのエポキシ化反応の例では、金属触媒を配位子で修飾すると一般的に元の金属触媒より反応性が低下しているということである。即ちこれらのメタルアルコキシドを用いて不斉誘起能の高い触媒を開発することができたとしても触媒活性の面から問題があるのではないかと危惧された訳である。しかし、上で述べた配位子効果に関する知見は専らバナジウムやモリブデン触媒を用いて行われた研究に基づいたものなので、この傾向が Ti, Zr, Nb, Ta の各アルコキシド触媒にも当てはまるかどうかを先ず検討することにした。そこで種々の配位子とこれらのメタルアルコキシドとの錯体を合成して元のアルコキシドとの反応性を比較した。その結果、Zr, Nb, Ta の各アルコキシドの場合には配位子の添加にともなって触媒活性の低下がみられたが、Ti のみは $Ti(OPr-i)_4$ -ピリジン-2,6-ジ

カルボン酸の系が $Ti(OPr-i)_4$ のものよりも反応性が高いという興味ある結果を示した。しかもこの系を用いると反応が触媒的に完結した(図6)。正直なところ、こ

1) $Ti(OPr-i)_4$ (5%), TBHP (2 eq), CH_2Cl_2 , rt: 反応は60% 進行した所で止る。

2) $Ti(OPr-i)_4$ (5%), pyridine-2,6-dicarboxylic acid (5%), cumyl hydroperoxide, CH_2Cl_2 , rt: 反応はほぼ定量的に進む。

Fig. 6

の時に検討した金属触媒と V や Mo 錯体とが異なる配位子効果を示すと期待する理由は何もなかったの、上の結果が得られた時には大いに元気づけられた。そこで早速ピリジン-2,6-ジカルボン酸より不斉配位子(7, 8)を合成して、グラニオールの不斉エポキシ化を検討した(図7)。しかし $Ti(OPr-i)_4$ -7(あるいは8)の系は全く触媒活性を示さず新たな配位子の検討が必要になった。

Fig. 7

しかしこの時シャープレス教授から、チタン錯体を用いて第2級アリルアルコールのエポキシ化におけるエントロトレオ選択性を検討してはどうかと助言があった[シャープレス教授によるとこれは D. A. Evans 教授(現ハーバード大学)の助言とのことであった]。これまでは第1級アリルアルコールの不斉エポキシ化を念頭に置いて実験を進めてきたが、この反応における触媒の不斉誘起能を調べるためには生成したエポキシアルコールの光学純度を測定することが必要である。当時は光学活性なカラムなどは無かったのでエポキシアルコールを一旦アセタートに導きキラルシフト試薬を用いて NMR を測定するか(多くの場合エポキシアルコール自身をキラルシフト試薬を用いて測定するよりもよい分離が得られる)あるいは Mosher エステルなどに導いた後ガスクロマトグラフィーあるいは NMR 測定を行うなどの操作が必要であった。これに反して第2級アリルアルコールではジ

アステレオメリックなエリトロ-とトレオ-エポキシアルコールが生成することになるので、反応終了後ガスクロマトグラフィーなどで簡単に生成比を測定することができる。第1級アリルアルコールにおけるエナンチオ選択性は第2級アリルアルコールのジアステレオ選択性と関連しているので、数多くの不斉配位子を検討するという目的からは第2級アリルアルコールを反応基質として用いた方が有利と考えられた(図8, 但し *d*-体と *l*-体の反

応速度が異なることが仮定されている)。そこで問題になるのは如何にして高ジアステレオ選択性を達成するかである。それまでによく検討されていたバナジウム触媒を用いるエポキシ化には、9のようにヒドロペルオキシド上の酸素原子(O^1 と O^2)とアリルアルコールの酸素原子が同一面上にある meridional な立体配置(*mer*-配置)を持つ遷移状態モデルが提案されていた。この反応は比較的高いジアステレオ(エリトロ)選択性を示すものの今回の目的には不十分な値である。金属-酸素結合距離などを全く無視した乱暴な議論であるが、上に述べた Ti(OPr-*i*)₄-ピリジン-2,6-ジカルボン酸錯体も、バナジウム触媒の場合と同様に遷移状態では10のように *mer*-配置をとっていると考えられる。そこでより高いジアステレオ選択性を発現するためにはこれらとは異なる遷移状態配置を与える錯体が必要と考えた。オクタヘドラルな構造を持つチタンアルコキシド錯体では11のように facial な配置(*fac*-配置)をとることも可能である。11のような遷移状態配置を可能にするためには *fac*-配位が可能なる三座二価配位子が当然必要となる(図9)。そこでそのような配位子として利用できる化合物(ジヒドロキシ

Fig. 9

ケトンあるいはカルボン酸およびその誘導体)が市販されているかどうか Aldrich のカタログで調べてみたところ酒石酸ジエチルが目についた。偶然だがこの時点より数日前に H.S. Mosher 教授によって安価で大量に入手し得るキラルプールの一覧表が化学教室内に配られた。その中に酒石酸ジエチルが入っていたが、それに目を通して Aldrich のカタログの中から酒石酸ジエチルを選び出す一因になったものと思っている。もう一つ酒石酸ジエチルに着目した理由がある。それは C_2 対称性を持っていると言うことである。いずれにしてもこれで必要な配位子が揃ったので早速実験を行ってみた(表2)。

Table 2

金属触媒		エリトロ : トレオ
1	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄	70 : 30
2	Ti(OBu- <i>i</i>) ₄	73 : 27
3	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ +	70 : 30
4	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ + (CH ₂ OH) ₂	84 : 16
5	Ti(OPr- <i>i</i>) ₄ +	97 : 3

(反応はほぼ50%進行した所ととる)

実験1, 3, 5の目的は上に述べた通りである。エチレンジグリコール(実験4)を用いたのは二座のジオールでは満足な結果が得られないということを確認しておきたかったためである。予測していたとおり、1-4の実験では不十分なジアステレオ選択性しか得られなかった。しかし酒石酸ジエチルを用いた系は高いエリトロ選択性を示した。しかも反応はほぼ50%で止まり *dl*-体が速度論的に分割されていることが示唆された。

第2級アルコールで高いジアステレオ選択性を達成することができたので早速第1級アリルアルコールのエポ

Fig. 10

Fig. 11

Fig. 12

キシ化を行ったところ、幸いにも最初に手掛けた3例はいずれも $\geq 94\%$ ee 以上と素晴らしい結果を与えた(図10)。この不斉エポキシ化の立体化学は図11のようにまとめられる。即ち不斉誘起のセンスは用いた酒石酸ジアルキルによって決定されるので、生成物の立体化学を図11に従って予測することができる。この反応では、かさ高いあるいはキラルなシス置換基(R^3)を持つ基質を除くと、一般的に 90% ee 以上の不斉収率が得られる³⁾。

チタン-酒石酸ジアルキル錯体を用いる第二級アリルアルコールのエポキシ化で速度論的分割が観測されたことはさきに述べたが、シス位に置換基の無い基質では極めて効率的に分割されることが明らかとなった(図12)。 $R^3=H$ の場合0.6当量のTBHPを用いてエポキシ化を行うと未反応のアリルアルコールの光学純度は多くの場合 96% ee 以上に達する。この方法は光学活性なアリルアルコール合成の有力な手段といえる⁴⁾。

ここまで述べてきたように幸運にも不斉エポキシ化を達成することができたが、上に述べたチタン錯体の立体配置に関する作業仮説はこの後に行われた反応機構に関する研究^{1c)}に照らして誤りであることが分かる。しかし「例え間違った作業仮説でも全く無いよりはまし」というのがこの研究で得た教訓の一つであろうと思っている。

最後に大変面白い研究の場を与えて戴いたマサチューセッツ工科大学・シャープレス教授ならびにシャープレス研への留学のためにいろいろと労を取って戴いた山口勝九州大学名誉教授にこの場をお借りして感謝致します。

(平成3年1月5日受理)

文 献

- 1a) J. Pfenninger, *Synthesis*, 1986, 89
- b) B.E. Rossiter, In "Asymmetric Synthesis", ed by

- J.D. Morrison, Academic Press, Orland (1985),
Vol., 5, pp.143-246
- c) M.G. Finn, K.B. Sharpless, In "Asymmetric Synthesis", ed by J.D. Morrison, Academic Press, Orland (1985), Vol., 5, pp.247-348
- d) 香月 昴, 有合化, 45, 90 (1987)
- 2) R.C. Michaelson, R.E. Palermo, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 1990 (1977)
- 3) K. Oshima, K.B. Sharpless, unpublished results
- 4) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *ibid.*, 102, 5974 (1980)
- 5) V.S. Martin, S.S. Woodard, T. Katsuki, M. Ikeda, Y. Yamada, K.B. Sharpless, *ibid.*, 103, 6237 (1981)

次 号 予 定

「インテリジェント有機分子の合成と機能」特集号

I. 巻 頭 言

機能化学における有機合成化学……………飛 田 満 彦

II. 機能性色素関係

フルギド系フォトクロミック化合物の合成と光反応……………横 山 泰 生
栗 田 雄 喜 生

フォトクロミックジアリールエテンの設計・合成……………入 江 正 治

フォトクロミック分子層による可逆的液晶配向制御……………市 村 国 宏

スピロオキサジン誘導体の合成と特性……………中 村 正 孝
谷 口 孝 孝

液晶表示用二色性色素の合成と特性……………詫 摩 啓 輔
入 里 義 広

III. 有機非線形光学材料関係

二次の非線形光学材料としての有機 Δ (ラムダ)形分子の合成と機能……………山 本 弘 信
宮 田 清 蔵

ポリジアセチレン系非線形光学材料の合成……………岡 田 修 司
松 田 宏 雄
中 西 八 郎

有機非線形光学材料の合成……………松 岡 賢

有機非線形光学材料の分子設計……………伊 藤 雄 二

IV. フォトレジスト関係

化学増幅型レジスト……………上 田 充 洋
伊 藤 和 秀

アリルシリル基を有するモノマーおよびポリマーの合成とネガ型レジストへの応用……………齊 郷 和 秀

V. 複合材料関係

有機無機複合化による光機能材料の創製……………遠 藤 忠
島 田 昌 彦

VI. 表示・記憶材料関係

フッ素置換不斉骨格をもつ強誘電性液晶の合成とその物性……………野 平 博 之

コアに直結した不斉中心を有する強誘電性液晶の合成と物性……………楠 本 哲 生
檜 山 爲 次 郎
竹 原 貞 夫
東 海 林 忠 生

有機遷移金属錯体のディスコティック液晶の構造と物性……………太 田 和 親
山 本 巖

液晶ポリマーの合成と機能……………小 出 直 彦

液晶配向膜の合成と特性……………阿 部 豊 彦
袋 裕 善