

氏名	まつもと こういちろう 松本 功一郎
学位(専攻分野)	博士(薬学)
学位記番号	薬博第478号
学位授与の日付	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目	キラルジオキシランを用いたオレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応

(主査)  
論文調査委員 教授 富岡 清 教授 竹本佳司 教授 富士 薫

### 論文内容の要旨

キラルケトンとオキソンから発生するジオキシランを不斉酸化剤とするオレフィン類の不斉エポキシ化は、安全且つ簡便、さらに触媒化可能な手法として精力的に検討されている反応の一つである。既に、Shiら、Yangらによって高い不斉選択性を与えるケトン反応剤が開発されている。しかしながら、キラルケトンの合成の容易さと良好な選択性を同時に達成した例は少なく、開拓の余地が多く残されている興味深い分野である。我々はキラルジオキシランの前駆体として1,2-二置換エチレンジアミン或いはピナフルを骨格に組込んだキラルケトン进行を設計、合成し、検討を行ってきた。その結果、ラクタム或いはオキサゾリジノンを組み込んだキラルケトンから発生させたジオキシランが優れた不斉誘起能を発揮し、20mol%の触媒量を用いて最高83% ee の良好な不斉選択性でオレフィン1を定量的に2にエポキシ化することに成功した(Figure 1)。

Figure 1. Asymmetric epoxidation

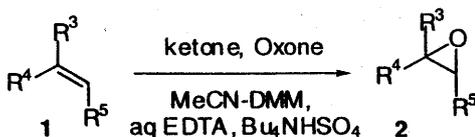
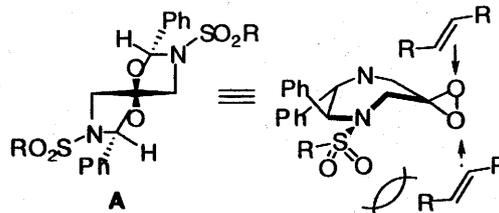


Figure 2. Approaches of olefin to dioxirane A (5)



#### キラルケトン類の設計と合成

ジオキシラン A の酸素-酸素結合に対してオレフィンの二重結合平面が真直ぐに接近する反応機構から予測すると、オレフィン置換基に対して立体障害基として効果的に機能する壁を持つジオキシラン A の設計が鍵となる (Figure 2)。キラルケトン5から発生するジオキシラン A は左右の立体障害基により反応が制御されると期待した。こうした立体障害の壁を持つ7員環キラルケトン5, 7, 及び11員環9を設計した。また、これらケトン類はケトンの活性化及びジオキシランのBaeyer-Villiger転位を抑える目的でカルボニルα位炭素に電子求引基を持たせてある。

これらケトン類を既知のアルキル化手法に従って合成した (Figure 3)。即ち、i. 3をNaHとアルキル化剤を用い閉環アルキル化して4とし、次いでii. オゾン酸化を経て5を収率良く2工程で合成できた。6を原料として7も同様に合成した。9は8から合成した。

一方、11と13は単に立体障害壁を構築するのではなく、ラクタム、オキサゾリジノン及びエーテル酸素原子による電子的障壁の構築も目論んでいる。これらのケトンはL-Gluから得られる10及びL-酒石酸から得られる12から合成できた。

#### trans-スチルベンの不斉エポキシ化反応

14棟のキラルケトン5, 7, 9, 11, 13を用いて不斉エポキシ化反応を検討した。スチルベン, 1当量のケトン, 0.04当

量の相関移動触媒の溶液に EDTA 水溶液を加え、Oxone 及び NaHCO<sub>3</sub> または K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> の水溶液を室温にて 2 時間かけて滴下した。ケトン 5, 7 を用いると不斉収率は高々 30% であり、予想に反して窒素原子上の置換基 R の高高さ及び電子求引性の差は立体選択性に影響しなかった (Table 1)。これらの 7 員環ケトンには twist boat 型配座をとるため有効な不斉空間が構築されないであろう。また、ビナフチル骨格を有する 9 は立体選択性を殆ど示さなかった。

一方幸いなことに、ラクタム或いはオキサゾリジノン構造を窒素原子上の置換基とする 11b (R=H) 或いは 13 を用いると反応は定量的に進行し、エポキシドの不斉選択性はそれぞれ、57%, 66% と良好な結果を与えた。しかし極めて興味深いことには電子的障壁と立体的障壁を分子の左右に構築した 11a (R=Ph) の不斉誘起能は 6% と低かった。

11b と 13 を用いるオレフィン類の不斉エポキシ化反応

*trans*-2 置換オレフィン (Table 2, entry 1, 2), 3 置換オレフィン (entry 5-10) は置換基が Ph 基である限り 82% に達する高い選択性を示した。その一方で、両端にアルキル置換基を有する 2 置換オレフィンの選択性は 30% にも達しなかった (entry 3, 4)。

触媒の不斉エポキシ化反応

1-フェニルシクロヘキセンを基質として 11b または 13 を 0.4 当量用いた結果、室温 2 時間で反応は定量的に進行した (entry 1, 2)。11b を 0.2 当量用いると収率は 60% だが 13 を 0.2 当量用い -12°C だと 83% に達する高い選択性で定量的に酸化体を得た (entry 3, 4)。

Table 1. Asymmetric epoxidation of ketone<sup>a</sup>

Ketone-Oxone base, (PTA)		solvent-aq EDTA		
Ketone	time/h	yield/%	ee/%	confign
5a	2	71	21	<i>R,R</i>
5b	12	27	30	<i>R,R</i>
5c	1	61	26	<i>R,R</i>
5d	1	44	27	<i>R,R</i>
5e	2	31	0	-
7a	1	98	17	<i>S,S</i>
7b	2	53	7	<i>S,S</i>
7c	3	71	20	<i>S,S</i>
7d	5	12	16	<i>S,S</i>
9a	4	46	2	-
9b	2	73	0	-
11a	2	40	6	<i>S,S</i>
11b <sup>b</sup>	2	99	57	<i>R,R</i>
13 <sup>b</sup>	6	95	64	<i>R,R</i>

a) CH<sub>3</sub>CN, CH<sub>3</sub>CN-DMM, dioxane were used as a solvent. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> or NaHCO<sub>3</sub> were used as a base. Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> was used as PTA. b) 2e of ketone instead of 1e.

Figure 3. Preparation of ketones

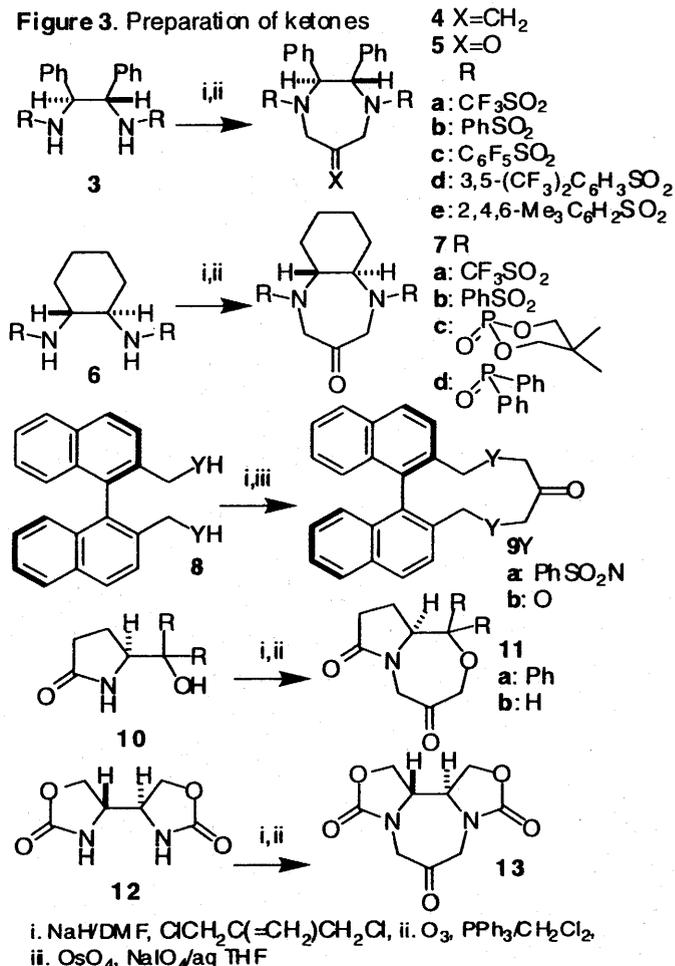
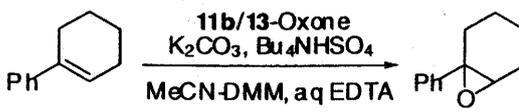


Table 2. Asymmetric epoxidation of olefin at rt

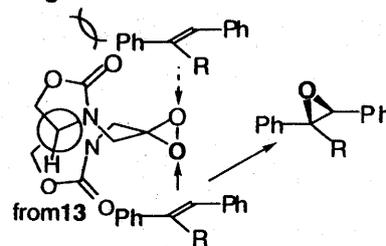
11b/13-Oxone K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , Bu <sub>4</sub> NHSO <sub>4</sub>		MeCN-DMM, aq EDTA				
entry	11b/13	olefin	time/h	yield/%	ee/%	confign
1	11b		2	52	57	<i>S,S</i>
2	13		2	78	62	<i>R,R</i>
3	11b		3	41	18	<i>S,S</i>
4	13		2	24	27	<i>R,R</i>
5	11b		5	63	70	<i>S</i>
6	13		6	48	73	<i>R</i>
7	11b		2	99	75	<i>1R,2S</i>
8	13		2	99	61	<i>1S,2R</i>
9	11b		2	99	71	<i>S,S</i>
10	13		2	99	75	<i>R,R</i>

Table 3. Catalytic asymmetric epoxidation of 1-phenylcyclohexene



entry	11b/13/eq	temp/°C	yield/%	ee/%	confign
1	11b/0.4	rt	99	71	S
2	13/0.4	rt	96	76	R
3	11b/0.2	-12	60	78	S
4	13/0.2	-12	97	83	R

Figure 4. Plausible mechanism



#### 不斉誘起機構

一般に、ラクタム環を1個持つ11bは、C2対称な2個のオキサゾリジノンを持つ13と同程度の選択性を示す。11bではラクタムカルボニル酸素原子とエーテル環酸素原子が、また13ではオキサゾリジノンカルボニル酸素原子が電子的障壁として機能し、オレフィンのPh基とのクーロン反発を制御因子として生み出したと理解できる。Ph基を持たないアルケンの不斉酸化能が低いこともクーロン反発が制御因子であることを示唆している (entry 3, 4)。クーロン反発に基づく13由来のジオキシランによる面制御は観測された絶対配置をもつ光学活性体を与えると予測できる (Figure 4)。

以上、本研究では電子的障壁を反応点の近傍に配したキラルジオキシランが高い触媒活性を持つことを見い出し、キラルジオキシラン触媒の新たな設計指針を開拓することに成功した。

#### 論文審査の結果の要旨

「キラルジオキシランを用いたオレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応」と題する本論文は、オレフィン類の触媒的不斉エポキシ化反応を可能とする反応剤の開発と、立体選択性の新しい制御因子と成りえる electronic wall を見つけた経緯をまとめたものである。

キラルケトンとオキシノンから発生するジオキシランを不斉酸化剤とするオレフィン類の不斉エポキシ化は、安全且つ簡便、さらに触媒化可能な手法として精力的に検討されている反応の一つである。既に、Shiら、Yangらによって高い不斉選択性を与えるケトン反応剤が開発されている。しかしながら、キラルケトンの合成の容易さと良好な選択性を同時に達成した例は少なく、開拓の余地が多く残されている興味深い学問分野である。

本研究では、ラクタム或いはオキサゾリジノンを組み込んだキラルケトンから発生させたジオキシランが優れた不斉誘起能を発揮することを見いだした。20mol%の触媒量を用いて最高83%eeの良好な不斉選択性でオレフィンを定量的にエポキシ化することに成功した。またその過程で steric wall に匹敵する立体選択性の新しい制御因子である electronic wall を見つけた。

#### キラルケトン類の設計と合成

ジオキシランの酸素-酸素結合に対してオレフィンの二重結合平面が真直ぐに接近する反応機構から予測すると、オレフィン置換基に対して立体障害基として効果的に機能する壁を持つジオキシランの設計が鍵となる。キラルケトンから発生するジオキシランは立体障害基により反応が制御されると期待した。こうした立体障害の壁 (steric wall) を持つ7員環キラルケトン及び11員環キラルケトンを設計した。また、合成したケトン類はケトンの活性化及びジオキシランの Baeyer-Villiger 転位を抑える目的でカルボニル  $\alpha$  位炭素に電子求引基を持たせてある。

一方、ラクタム、オキサゾリジノン及びエーテル酸素原子による電子的障壁 (electronic wall) を組み込んだラクタムエーテル型キラルケトンおよびオキサゾリジノン型キラルケトンも設計した。これらのケトンを L-Glu 及び L-酒石酸から収率良く合成した。

#### オキシノンと二種のキラルケトンを用いる不斉エポキシ化反応の特徴

キラルケトンを用いて不斉エポキシ化反応を検討した。steric wall を組み込んだ含窒素の高高さ及び電子求引性の差は立体選択性に影響しなかった。含窒素7員環ケトンは twist boat 型配座をとるため有効な不斉空間が構築されないであろう。

一方幸いなことに、ラクタム或いはオキサゾリジノン構造を窒素原子上の置換基とするキラルケトンを用いると反応は定量的に進行し、エポキシドの不斉選択性はそれぞれ、57%、66%と良好な結果を与えた。*trans*-2 置換オレフィン、3 置換オレフィンは置換基が Ph 基である限り82%に達する高い選択性を示した。その一方で、両端にアルキル置換基を有する 2 置換オレフィンの選択性は30%にも達しなかった。

#### 触媒的不斉エポキシ化反応

1-フェニルシクロヘキセンを基質としてラクタムエーテル型キラルケトンまたはオキサゾリジノン型キラルケトンを用いた結果、室温二時間で反応は定量的に進行した。ラクタムエーテル型ケトンを0.2当量用いると収率は60%だがオキサゾリジノン型ケトンを0.2当量用い  $-12^{\circ}\text{C}$  だと83%に達する高い選択性で定量的にエポキシ体を得た。

#### 不斉誘起機構

ラクタム環を1個持つキラルケトンは、C2対称な2個のオキサゾリジノンを左右に持つキラルケトンと同程度の選択性を示す。ラクタムエーテル型ケトンではラクタムカルボニル酸素原子とエーテル環酸素原子が、またオキサゾリジノン型ケトンではオキサゾリジノンカルボニル酸素原子が電子的障壁として機能し、オレフィンのフェニル基とのクーロン反発を制御因子として生み出したと理解できる。フェニル基を持たないアルケンの被不斉酸化能が低いこともクーロン反発が制御因子であることを示している。

以上本研究は、ラクタム或いはオキサゾリジノン骨格を *electronic wall* として組み込んだキラルケトンから発生させたジオキシランが優れた不斉誘起能を発揮し、20mol%の触媒量を用いて最高83%eeの良好な不斉選択性でオレフィンを定量的にエポキシ化することに成功した。またその過程で立体選択性の新しい制御因子である *electronic wall* を見つけた。

よって本研究は、有機合成化学、創薬化学に重要で新規な知見を提供するものであり、本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成14年2月27日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。