

# ランタノイド系不斉エポキシ化触媒及びその応用

南陽研究所 キラル合成グループ

香川 巧  
神原 武志

## 1. はじめに

近年、光学活性医薬品の増加に伴い、原料となる光学活性中間体の需要も増してきている。光学活性中間体を得る方法としては、大きく分けて不斉補助基や不斉合成触媒を用いる不斉合成法、菌や酵素を用いるバイオ合成法、ジアステレオマー塩またはエステル等にして再結晶精製する古くから行われている分別再結晶法等が知られており、様々な光学活性体が様々な方法で製造されている。また光学活性体の要求の高まりにより、より高性能な方法の開発が公的機関や企業で活発に行われている。

本稿では、不斉合成触媒を用いる不斉合成技術の内、弊社が保有する高性能なランタノイド系不斉エポキシ化触媒の特徴、およびそれを用いた各種光学活性化合物製造の応用例について紹介する。

## 2. ランタノイド系不斉エポキシ化触媒の特徴

ランタノイド系不斉エポキシ化触媒は、(A)希土類イソプロポキシド(主にランタンイソプロポキシド)、(B)(*R*)または(*S*)-1,1'-ビ-2-ナフトール、(C)トリフェニルフォスフィンオキシド類及び(D)クメンヒドロパーオキシドまたは*tert*-ブチルヒドロパーオキシドから構成され、モレキュラシープス4 A存在下、*in situ*で形成される触媒である。構造としては図1に示すように(*R*)ま

たは(*S*)-1,1'-ビ-2-ナフトールが1分子配位したランタン原子2分子が、クメンヒドロパーオキシドまたは*tert*-ブチルヒドロパーオキシドの酸素原子で架橋され、さらにランタン原子の軸上にトリフェニルフォスフィンオキシド類が配位した2核錯体構造をとっているものと推定される。

弊社の不斉エポキシ化触媒を用いた不斉エポキシ化が適用可能な基質としては、*trans*-、-不飽和ケトン類(エノン類)であり、高い反応活性かつ高光学選択性を示す。各種エノン類に対しての基質一般性が高く、ほとんどのエノン類に適用可能で、高収率、高光学選択性で目的のエポキシ化合物を与える。(表1)

反応のメカニズムとしては、ランタン原子の軸上にエノンのカルボニルが配位し、ランタンの配位子の(*R*)または(*S*)-1,1'-ビ-2-ナフトールによりエノンの面が規制され、さらにこれにランタンの架橋点に固定されたクメンヒドロパーオキシドまたは*tert*-ブチルヒドロパーオキシドがMichael付加し、光学選択性を発現するものと推定している。

反応条件としては0~20℃と比較的操作が容易な温和な条件下、触媒量としては基質に対して0.5~5mol%の範囲で実施可能で、反応成績として各種エノン類に対して80%以上の高い単離収率かつ95%ee以上の高光学選択性で目的物を与える。特に*trans*-1,3-ジフェニル-2-プロペン-1-オン(*trans*-カルコン)誘導体、*trans*-2,2-ジメチル-5-フェニル-4-ペンテン-3-オン誘導体に対しては酸化剤としてクメンヒドロパーオキシドを用いた場合、99.8%ee以上の高い光学選択性を示し、ほぼ一方のみの光学活性体を与える。

## 3. ランタノイド系不斉エポキシ化触媒を用いた各種光学活性化合物の合成

本法により得られる光学活性エポキシ化合物は連続した2不斉点を有し、またエポキシ環が反応活性のため、各種光学活性化合物の合成原料として非常に有用な化合物であり、図2中に示した様々な反応を行うこ

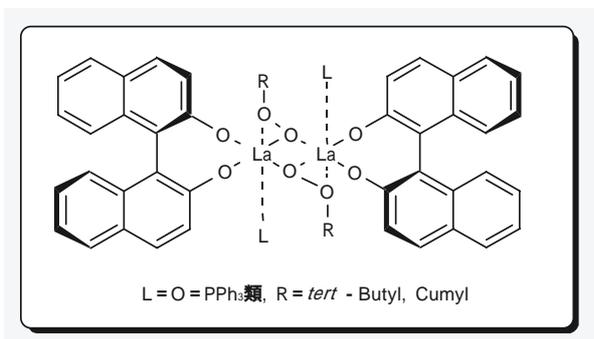


図1 ランタノイド系不斉エポキシ化触媒推定構造 ((*R*)-1,1'-ビ-2-ナフトールで表示)

表1 各種エノン類の不斉エポキシ化反応結果

<p>ROOH = <i>tert</i>-Butyl-OOH rt × 15 min Y = 95% , 99.0%ee</p>	<p>ROOH = Cumyl-OOH rt × 24 hrs Y = 92% , &gt; 99.8%ee</p>
<p>ROOH = Cumyl-OOH rt × 30 min Y = 95% , 99.8%ee</p>	
<p>ROOH = Cumyl-OOH rt × 2 hrs Y = 91-98% , &gt; 99.8%ee</p>	<p>ROOH = Cumyl-OOH rt × 24 hrs Y = 80-85% , &gt; 99.8%ee</p>
<p>ROOH = <i>tert</i>-Butyl-OOH rt × 1 hrs Y = 95% , 99.0%ee</p>	<p>ROOH = Cumyl-OOH rt × 24 hrs Y = 85% , &gt; 99.8%ee</p>
<p>ROOH = <i>tert</i>-Butyl-OOH rt × 2 hrs Y = 93% , &gt; 99.8%ee</p>	<p>ROOH = Cumyl-OOH rt × 24 hrs Y = 90% , &gt; 99.8%ee</p>
<p>ROOH = Cumyl-OOH 0 × 3 hrs Y = 95% , 96.0%ee</p>	<p>ROOH = Cumyl-OOH 0 × 3 hrs Y = 89% , 97.0%ee</p>

とにより、2不斉点を持つ各種化合物へ誘導される。

具体例として、アルデヒドとメチル *tert*-ブチルケトンを出発原料とする高光学純度の各種D-またはL-*allo*-スレオニン誘導体(図3)及び光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -アミノ酸誘導体の合成ルートを示した(図4)。

#### 4. おわりに

従来より、光学活性化合物合成原料として有用な光学活性エポキシ化合物を得るために、高性能な不斉エポキシ化技術が望まれ、様々な不斉エポキシ化技術が

開発されてきたものの、安全性、スケールファクター等の問題により、現在まで、大量スケールでの工業化はなされていなかった。当社のランタノイド系不斉エポキシ化触媒を用いた不斉エポキシ化反応は、従来の技術に比較し極めて安全で、またスケールファクターがほとんどなく、100kg以上の工業的規模の量での不斉エポキシ化反応を実現した。本技術を用い、各種光学活性化合物を市場に供給していくと伴に、ユーザーの要求に対応する各種光学活性化合物の受託生産も積極的に進んでいる。

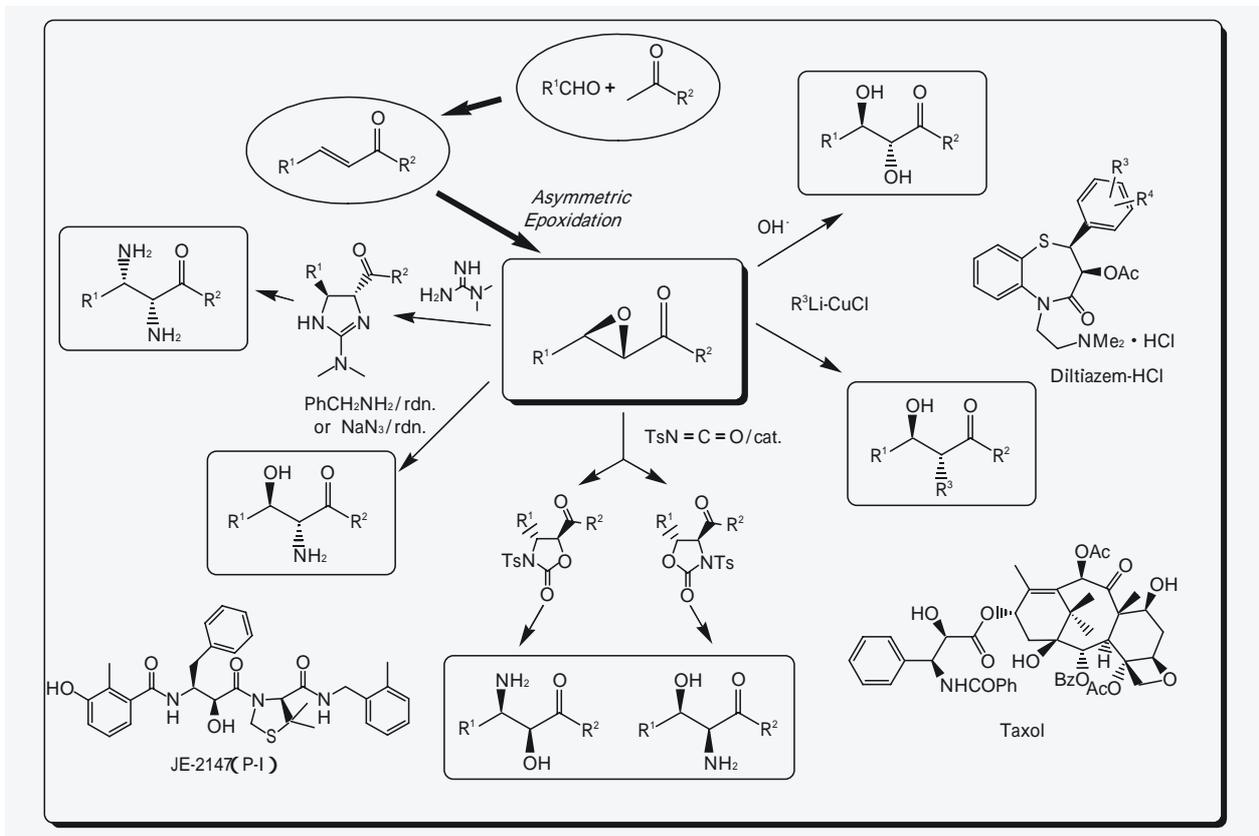


図2 光学活性エポキシ化合物の誘導

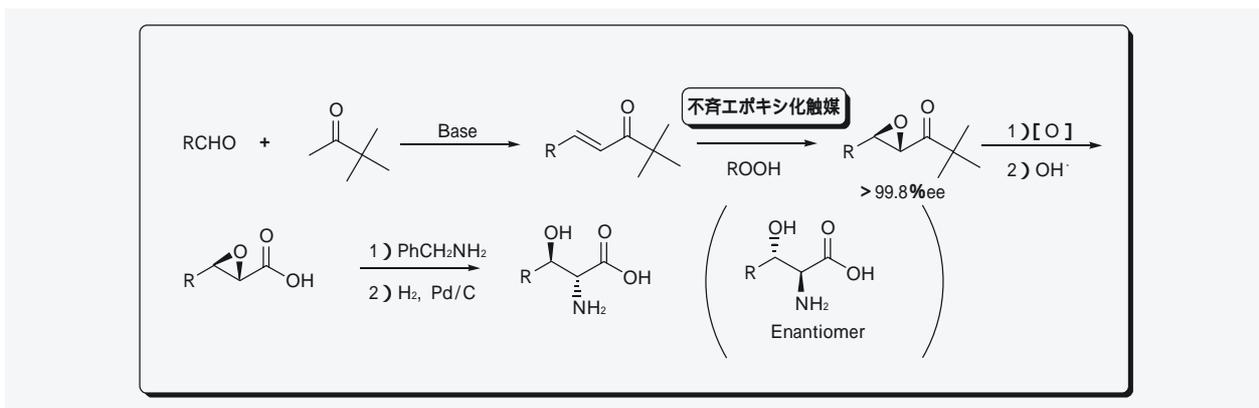


図3 D-またはL-allo-スレオニン誘導体の合成

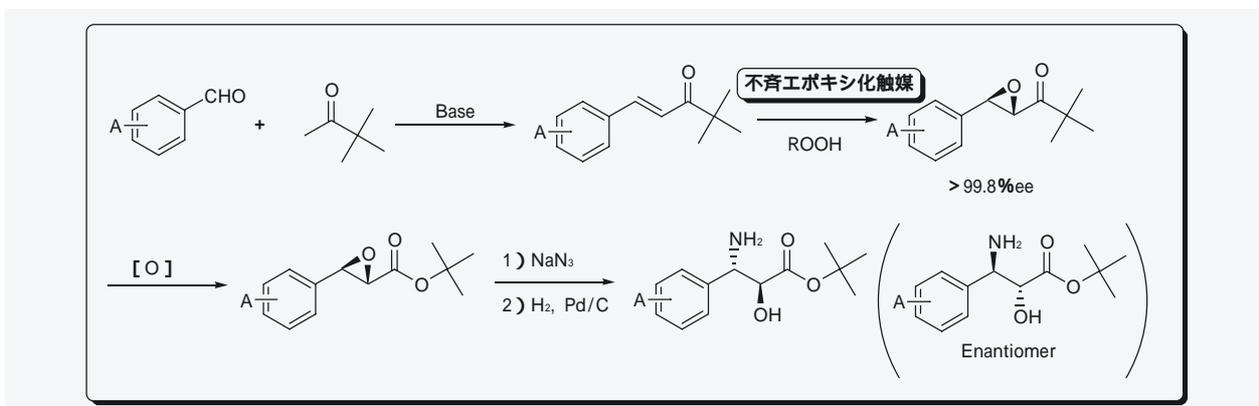


図4 -ヒドロキシ- -アミノ酸誘導体の合成