

た、細胞毒性、抗真菌活性および抗腫瘍活性を有する化合物である<sup>(11)</sup>。

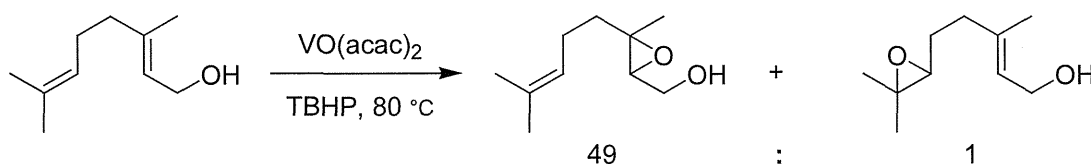
## 第二節 アリルアルコールの不斉エポキシ化反応

### 第一項 オレフィンの位置選択的エポキシ化

有機合成化学においてエポキシ化は、最も有用な反応のひとつである。エポキシドは安定に扱えると共に、適度な反応性を有しているため、様々な化合物を合成する際の合成中間体となる。テルペノイドをはじめとして、天然にはオレフィン構造を複数有する化合物が多数存在する。エポキシド

を発生するための土台となる二重結合が化合物中に複数存在する場合、その何れかを選択的にエポキシ化することが可能であれば、それは合成化学上非常に重要なものとなる。酸化剤としてのアルキルヒドロペルオキシドと金属触媒を用いるオレフィンのエポキシ化反応は 1960 年代から研究が進展し、特に 70 年代に入って Sharpless らによって精力的に研究が展開された。

Sharpless らは、1973 年に近傍に官能基のない二重結合を有するアリルアルコール（例えばゲラニオールなど）のエポキシ化において、水酸基が近い二重結合が選択的にエポキシ化されることを報告した<sup>(12)</sup>(Scheme 3)。



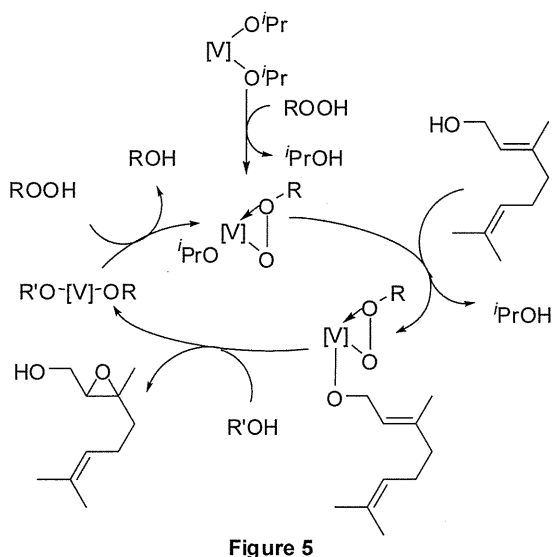
Scheme 3

このように金属触媒とアルキルヒドロペルオキシドを用いたアリルアルコールのような配向基を持つオレフィン類のエポキシ化

を Sharpless エポキシ化と呼ぶことがある。

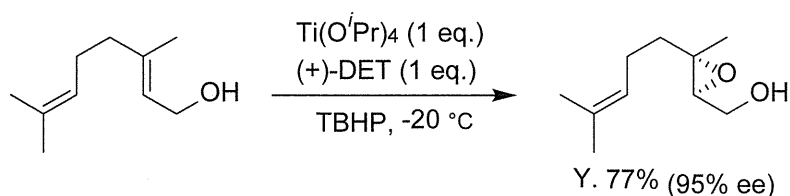
Sharpless らは、いくつかの実験検討からこのような選択性が得られるのは、金属

原子上に酸化剤とアリルアルコールが配位することにより、エポキシ化反応が驚異的に加速されるためであるとの考えに至り (Figure 5)、次項で述べる不斉エポキシ化反応の開発へと研究を進展させた。



## 第二項 香月—Sharpless 不斉エポキシ化

第一項で述べたオレフィンの選択的エポキシ化を受けて、Sharpless と香月は更に研究を進め、1980年、等量のチタン触媒に不斉配位子である酒石酸ジエチルを加えることで、エナンチオ選択的にエポキシ化を進行させることに成功した<sup>(13)</sup>(Scheme 4)。



Scheme 4

この反応は実用的な不斉エポキシ化の初めての報告であり、後の有機合成化学に非常に大きな影響を与えた。しかし等量のチタン錯体を必要とするなど、課題が残って

いた。これに対し Sharpless らは 1986 年、反応系にモレキュラーシーブス 3A もしくは 4A を加えることで上記の課題を克服し、触媒量 5 mol% で高収率、高エナンチオ選択

的にエポキシドを与える触媒的不斉エポキシ化に成功した<sup>(14)</sup>。

また触媒サイクルは第一項の Figure 4 に加え酒石酸ジエチルも配位し、Figure 5 のようなサイクルとなっており、アリルアル

コール、酸化剤、酒石酸ジエチルの配位子が速い交換を行っている<sup>(15)</sup>。

またこのときの錯体構造は、二量体構造となっている可能性が高いとされている (Figure 6)<sup>(13)</sup>。

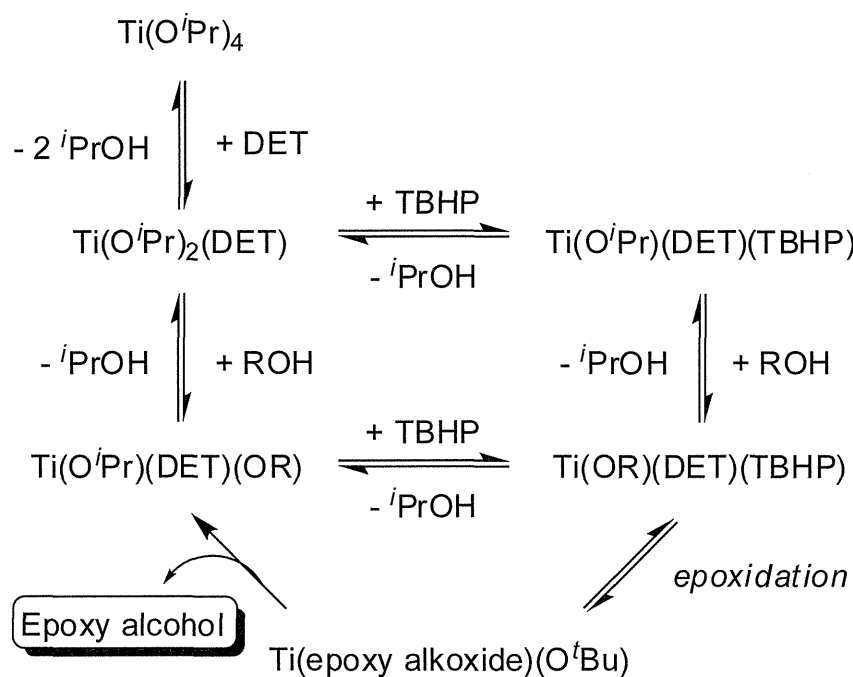


Figure 6

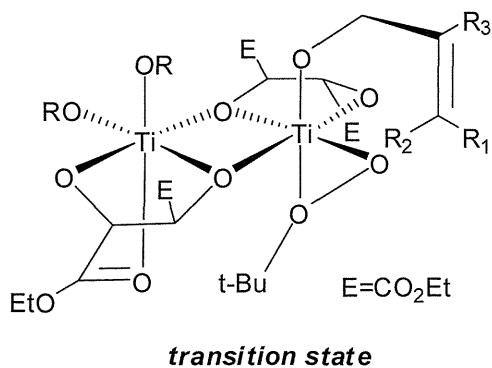
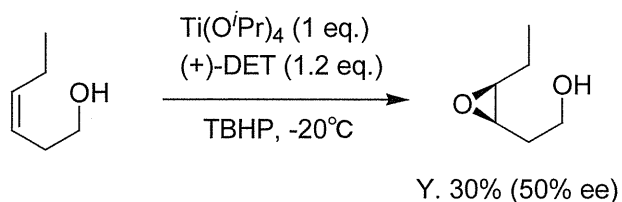


Figure 7

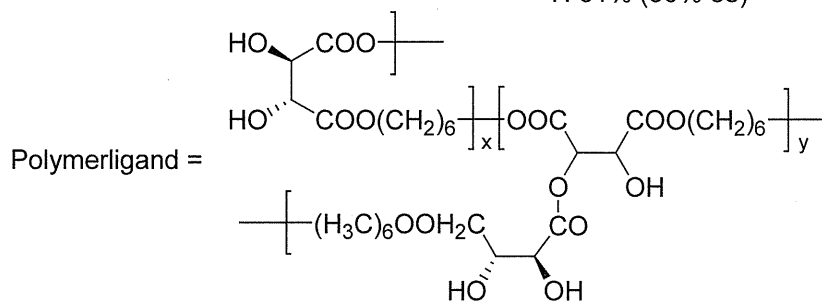
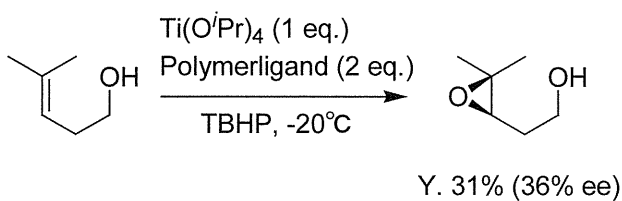
光学活性エポキシアルコールは光学活性化合物を合成する上での重要な出発原料となるため、その後多くの研究者に利用され、かさ高い Z オレフィン構造を有しない様々なアリルアルコールに対して適用可能であ

ることが示されてきた。しかし、一方で基  
質としてアリルアルコールに限定されると  
いう大きな問題があった。ホモアリルアル

コールも若干検討されているが、結果は満  
足のいくものではなかった<sup>(16, 17)</sup>(Scheme 5  
and 6)。



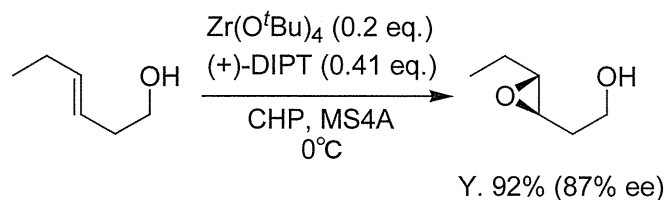
**Scheme 5**



**Scheme 6**

しかし近年、尾中らによりジルコニウム触  
媒を用いて良好な光学収率を与えるホモア

リルアルコールの不斉エポキシ化が報告さ  
れた<sup>(18)</sup>(Scheme 7)。



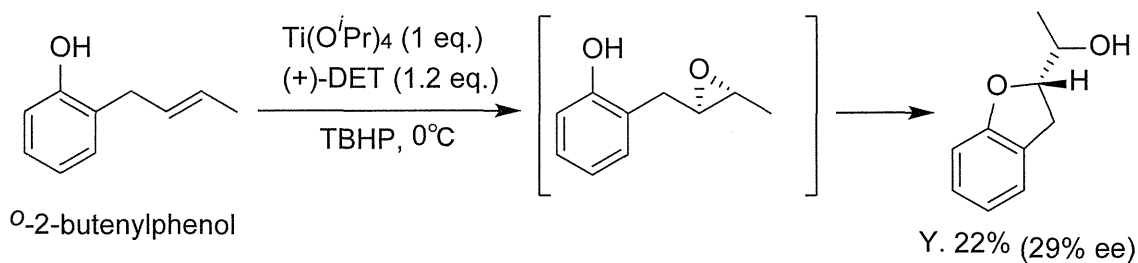
**Scheme 7**

この様に、ホモアリルアルコールに対して

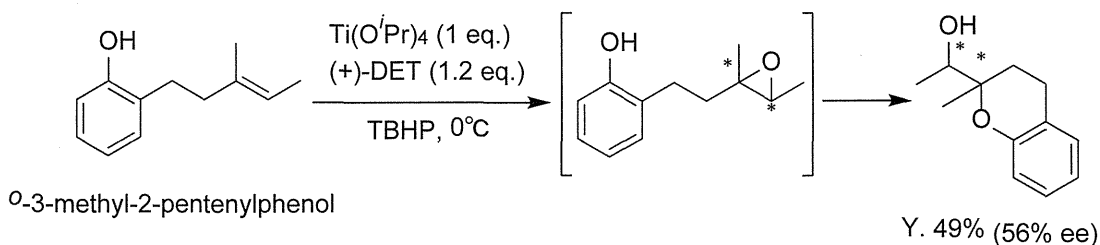
の不斉エポキシ化反応でも近年では収率とエナンチオ選択性の向上が報告されてきてはいるが、依然として、基質はアリルアルコールに制約され、その他の基質が検討された報告例がほとんどないのが現状である。

第三項 香月-Sharpless 不斉エポキシ化を利用した *o*-アリルフェノールと *o*-ホモアリルフェノールの不斉エポキシ化反応

前項でも述べたが、香月-Sharpless 不斉エポキシ化ではアリルアルコール以外の基質が検討された例はあまり報告されていない。しかし 1989 年、この反応を利用した、*o*-2-ブテニルフェノールの不斉エポキシ化反応と、それに続く環化反応が村橋らによって報告された<sup>(19)</sup>(Scheme 8)。これはフェノール性水酸基を有した基質の香月-Sharpless 不斉エポキシ化の唯一の報告例である。



Scheme 8



Scheme 9

この反応では、チタン触媒を等量必要とすることや、満足のいく収率、エナンチオ

選択性が得られていないことが課題として残されている。

得られる化合物が六員環のベンゾピランではなく、五員環のベンゾフランが主生成物として得られている理由としては、チタン触媒を等量使用することで反応系中の酸性度が高くなったためと考えられる。

また同研究グループでは、*o*-3-メチル-2-ペンテニルフェノールの不斉エポキシ化と続く環化を行い、クロマン化合物を得ている。この場合、中程度の収率、エナンチオ選択性が得られている(Scheme 9)。

第四項 2-(2-alkenyl)phenols のエポキシ化反応と続く環化反応

前項まで述べてきたように、香月一

Sharpless 不斉エポキシ化のような反応では、アリルフェノール類への応用は難しいとされてきた。また第一項で述べた、金属触媒とアルキルヒドロペルオキシドを用いたアリルアルコールのような配向基を持つオレフィン類のエポキシ化である Sharpless エポキシ化についても、アリルアルコール以外の基質への応用の報告はほとんどされていなかった。しかし 2002 年、Lattanzi らはこの Sharpless

エポキシ化を利用し、バナジウム触媒を用いて 2-(2-alkenyl)phenols のエポキシ化反応とそれに続く環化反応を行い、位置選択的、ジアステレオ選択的に 3-クロマンール化合物を得ることを報告した<sup>(20)</sup>(Table 1)。

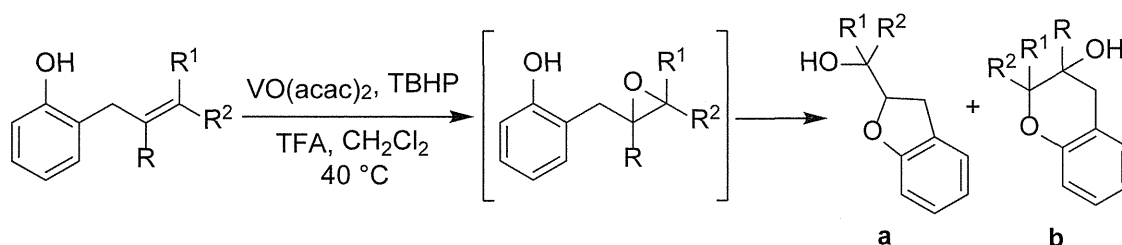
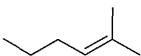


Table 1

entry	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	time (h)	yield (%)		Dr
					a	b	
1	H	H	H	7	59	—	—
2	H	Me	H	3.5	74	—	85:15 <sup>a</sup>
3	H	Ph	H	3	—	58	2 <i>S</i> <sup>*</sup> , 3 <i>R</i> <sup>*</sup>
4	Me	H	H	2.5	85	—	—
5	H	Me	Me	3	9	80	—
6 <sup>b</sup>	H		Me	3	3	70	2 <i>S</i> <sup>*</sup> , 3 <i>R</i> <sup>*</sup>

<sup>a</sup> *Erythro/threo* ratio.<sup>b</sup> Reaction performed at r.t.

進行できる有用な反応を見出した。

この一連の反応において、エポキシド開環の際の求核攻撃の位置選択性は、基質であるアリルフェノールの炭素-炭素二重結合の置換様式によって大きく変化することを見出した。また環化反応の際、Baldwin's 則に従えば、2,3-ジヒドロベンゾフラノール (**a**) が優先的に生成すると予想できるが、基質を変えることで 3-クロマノール (**b**) を優先的に生成することができ、反応の用途を広げることができた。また金属触媒反応によりアリルフェノールのエポキシ化に成功したことで、*m*CPBA を用いたエポキシ化反応に比べ、簡易かつ穏和な条件で反応を

### 第三節 ヒドロキサム酸

#### 第一項 ヒドロキサム酸の金属錯体

ヒドロキサム酸はアミドの窒素にヒドロキシ基が置換した構造を持つ化合物であり (Figure 8)、高い金属錯体形成能力を有している。これはヒドロキサム酸が金属に五員環キレート配位した錯体を形成できるためである (Figure 9)。

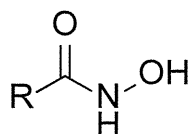


Figure 8

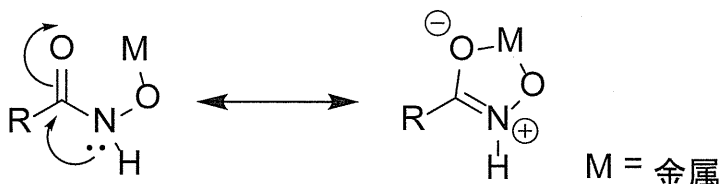
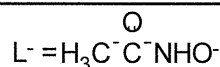


Figure 9

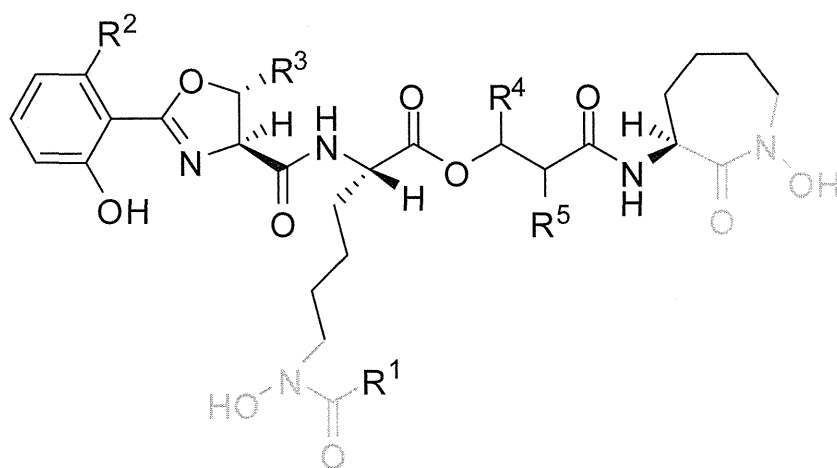
溶液中では金属イオンと速やかに錯形成し、特に鉄、銅、バナジウム、コバルト、ニッケルとは色のついた錯体を形成することが知られている<sup>(21)</sup>(Table 2)。Table 2は錯体の安定度定数を対数(log β)で表したものであり、数値が大きい程錯体が安定であることを示している。これらの値からも分かるように、ヒドロキサム酸と金属の錯体は安定であり、鉄(III)と配位した場合、その値は特に大きい。一般的に高酸化状態の金属とより安定な錯体を形成することが知られている。また鉄錯体は赤く発色することから、TLCによるヒドロキサム酸の反応追跡に好都合であり、塩化鉄(III)を用いたヒドロキサム酸の染色がよく利用されている。

Table 2

	Fe(III)	Fe(II)	Cu(II)
[ML <sub>2</sub> ]	21.10	8.18	14.06
[ML <sub>3</sub> ]	28.3		



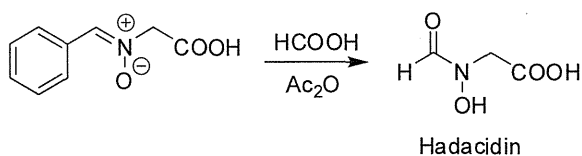
この鉄(III)とヒドロキサム酸の錯体形成能力は自然界でも利用されている。生命維持に必須である鉄元素を取り込むために、シデロフォアと呼ばれる低分子量のイオンキレーターを合成し利用している細菌などが知られているが、それらのシデロフォアの中にはヒドロキサム酸を含んでいるものがある<sup>(22)</sup>。例えば、マイコバクチンがその一例である(Figure 10)。



Mycobactins

Figure 3

またその他にも抗菌性、抗カビ性、抗炎症性、抗腫瘍活性、成長因子や細胞分裂因子成分など生理活性を示す様々な化合物が知られている<sup>(23)</sup>。例えば、抗腫瘍活性および植物成長抑制作用を示すハダシジンがある。これは比較的単純な構造で、対応するニトロ前駆体から一段階で合成されている (Scheme 10)。



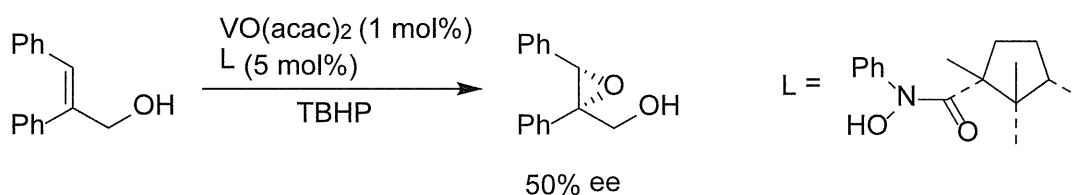
Scheme 1

第二項 ヒドロキサム酸を配位子とした金属触媒反応による不斉エポキシ化

近年、有機合成化学において、金属触媒を用いた触媒的不斉合成反応は非常に注目されてきた。第二節第二項で述べるように Sharpless らによる不斉エポキシ化反応もそのひとつであるが、その他にも不斉還元反応や不斉炭素-炭素結合形成反応など様々な不斉合成反応が知られている。これらの反応に用いられる金属触媒と配位子の組み合わせは多種多様であり、様々な基質へと最適化できる点が大きな魅力である。アリルアルコールの不斉エポキシ化反応に

よく用いられる金属触媒としてはチタン、バナジウムが知られている。また配位子としては酒石酸ジエチル、シッフ塩基、サレンなどの化合物が現在よく用いられている。しかし、文献上ではこれらよりも先にヒド

ロキサム酸を配位子とした金属触媒による最初の不斉エポキシ化が 1977 年、Sharpless らによって報告されている<sup>(24)</sup>(Scheme 11)。

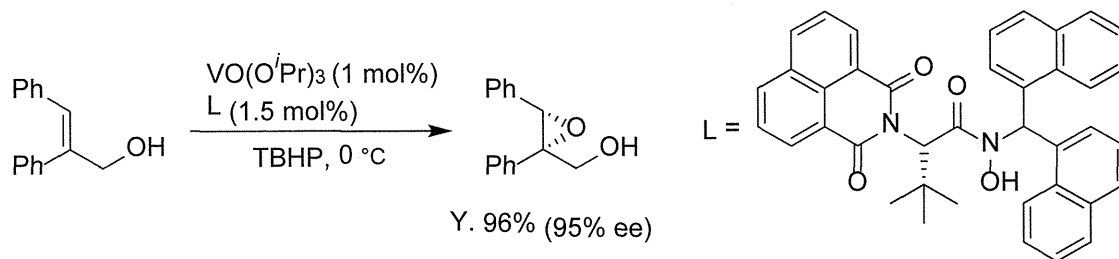


**Scheme 11**

Sharpless はこの不斉エポキシ化反応の検討の際、ヒドロキサム酸配位子が酸化条件下でも非常に酸化されにくく安定であり、更にモリブデンやバナジウムに非常に良く配位することを見出している。

このバナジウム-ヒドロキサム酸系の不斉エポキシ化反応の研究はしばらく大きな進展は見られなかったが、1990 年代後半から

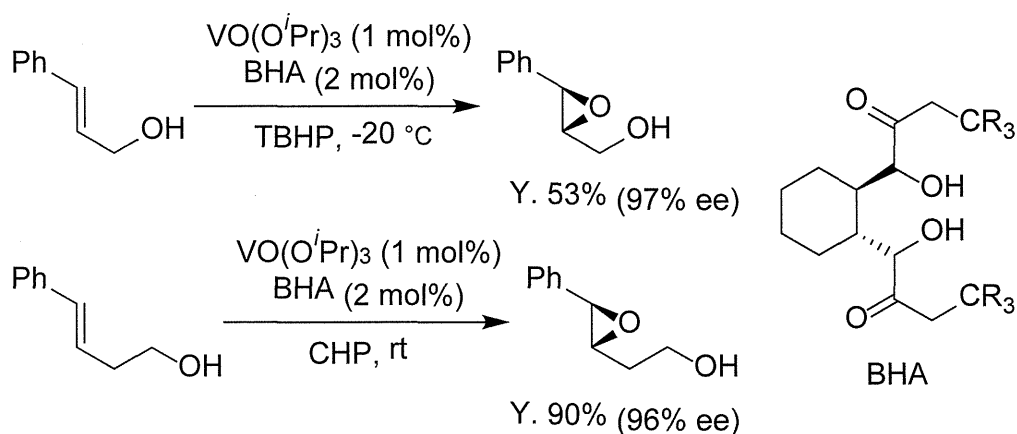
山本らによる新規光学活性ヒドロキサム酸配位子の研究が報告されだし、2000 年、山本らはバナジウム触媒とアミノ酸由来のヒドロキサム酸から調製した不斉触媒を用いて不斉エポキシ化反応を行い、少ない触媒量で高収率、高エナンチオ選択的に対応するエポキシドを得ることに成功した<sup>(25)</sup>(Scheme 12)。



Scheme 12

更に近年では、山本らによってバナジウム触媒と配位子に二分子のヒドロキサム酸を用いて設計されたビスヒドロキサム酸 (BHA) の組み合わせにより、アリルアルコールだけでなく、ホモアリルアルコールの不斉エポキシ化においても高い不斉収率を

2 炭素離れたところにヒドロキシ基を持つビスホモアリルアルコールの不斉エポキシ化については、ヒドロキサム酸を配位子として用いた反応は未だ確立されていない。また、Toste らはバナジウム触媒とシッフ塩基配位子を用いてビスホモアリルアルコー



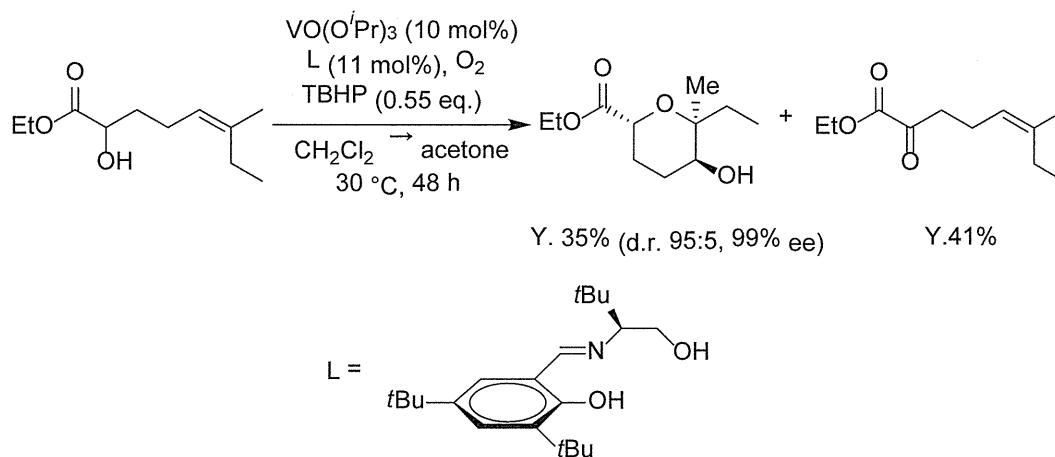
Scheme 13

達成することに成功した<sup>(26)</sup>(Scheme 13)。

アリルアルコールよりもオレフィンから

ルの光学分割を伴うケトンへの不斉酸化反応、続く不斉エポキシ化、環化反応につい

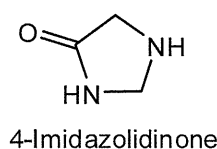
て報告している<sup>(27)</sup>(Scheme 14)。



Scheme 14

この反応の基質はビスホモアリルアルコールではあるが、隣接する炭素にエステルを持つ $\alpha$ -ヒドロキシエステルに限定される。しかし光学活性なテトラヒドロピランを合成する非常に有用な手法である。

究が行われてきた化合物群である。抗マラリア剤として期待できる次のような誘導体も報告されるなど、現在も盛んに研究が行われている。



第三項 イミダゾリジノン骨格を有する化合物

4-イミダゾリジノン誘導体はヘテロ環に存在する置換基の種類、また位置により様々な薬理活性を示すことから、幅広く研

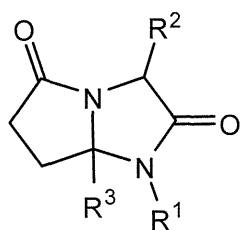
また、次に示すような二環式の4-イミダゾリジノン誘導体は認知増強活性を示し、向知性薬として理学療法で使用されてきた。<sup>(28)</sup>(Figure 11)。

さらに、三環式の4-イミダゾリジノン誘

導体は発芽成長阻害・植物成長調整としての重要な阻害剤である。しかしながら、合成が多段階であることやR<sup>3</sup>が水素原子に限られることや、立体選択性がないことなどの問題があった。しかし近年、収率67-99%、ジアステレオマー過剰率58-99%で三環式の4-イミダゾリジノン誘導体を合

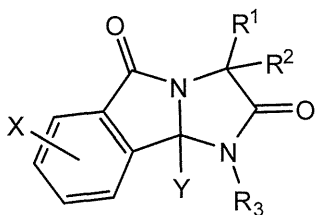
成した例が報告されている<sup>(29)</sup>(Figure 12)。

$\alpha$ -アミノフェニルヒドラジンを用い、トルエン溶媒中、還流条件下でケト・カルボン酸と反応させることにより二環式の4-イミダゾリジノン誘導体を短段階、高収率かつ立体選択的に合成した例がVerardo等によって報告された<sup>(30)</sup>(Scheme 15)



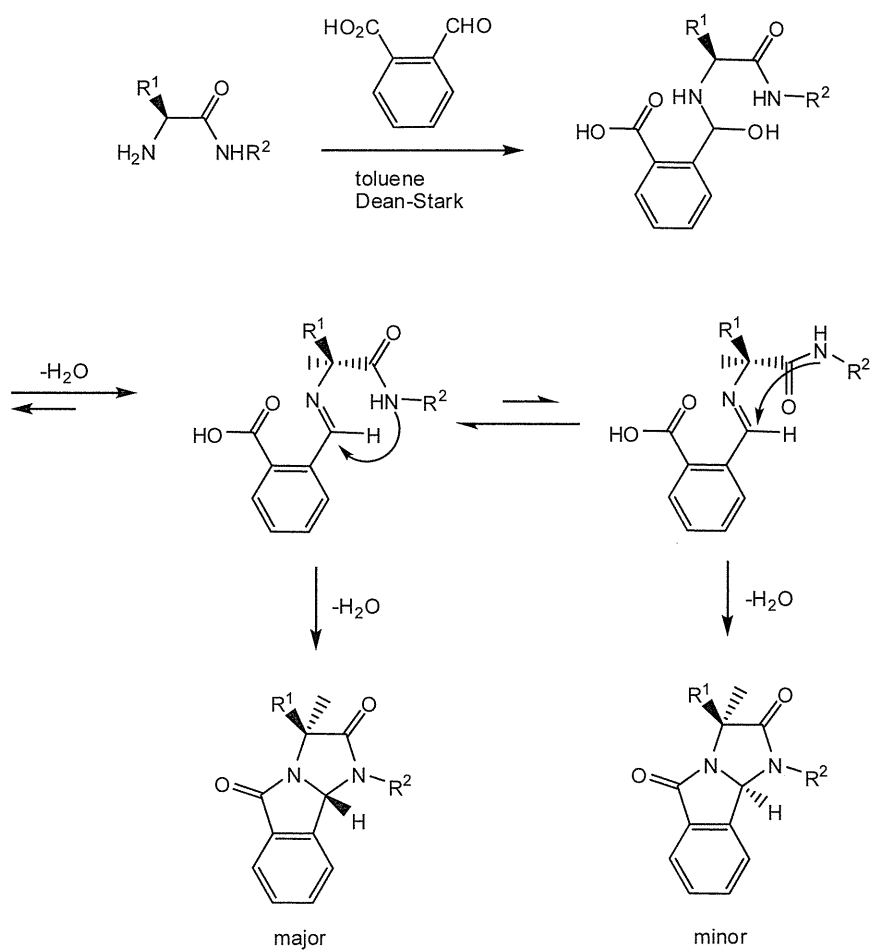
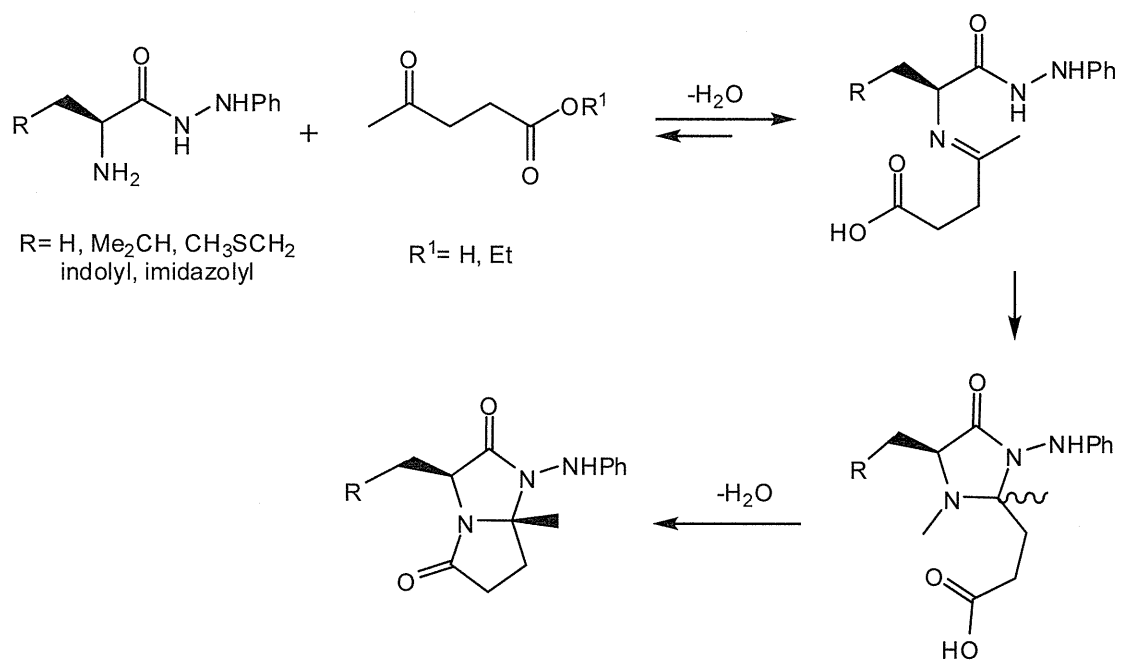
R<sup>1</sup>= H, COMe, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph  
R<sup>2</sup>= H, Me, i-Bu, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>Ph  
R<sup>3</sup>= H, Me, CO<sub>2</sub>H, CH<sub>2</sub>Et, CONH<sub>2</sub>

Figure 11



R<sup>1</sup>= alkyl  
R<sup>2</sup>= alkyl, Ome, Cl, NO<sub>2</sub>  
R<sup>3</sup>= H  
X = H, Me, Ome, NO<sub>2</sub>  
Y = H, alkoxy, alkylthio, alkylamino, OH, SH, NH<sub>2</sub>

Figure 12



さらに、Katritzky 等は  $\alpha$ -アミノアミドと 2-ホルミル安息香酸を反応させることにより、種々の三環式の 4-イミダゾリジノン誘導体を収率 67-96%、ジアステレオマー過剰率 88-99%で合成したことを報告している<sup>(xx)</sup>(Scheme 16)。

この反応において立体選択性が高いのは、Scheme 16 に示したように、R<sup>1</sup> の立体障害のため、環の下側からの攻撃がおきやすいからである。

#### 第四項 環状ヒドロキサム酸

環状ヒドロキサム酸に関しては 1969 年に Bapat らがその合成法、特徴的な反応、物性データについてまとめ、報告している<sup>(29)</sup>。

環状ヒドロキサム酸は 1881 年に Friedländer と Ostermeier によって合成されたが、1944 年に Dutcher と Wintersteiner によってカビ代謝産物であ

るアスペルギリン酸(Figure 4)が環状ヒドロキサム酸として確認されるまで、この種の化合物にはほとんど注意が向けられていなかった。アスペルギリン酸は高い抗菌活性を示す。

現在、環状および大環状ヒドロキサム酸は自然界に広く分布し、鉄錯体あるいは酸として主に存在していることが知られている。

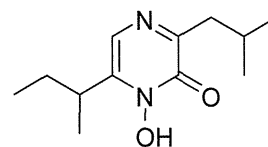
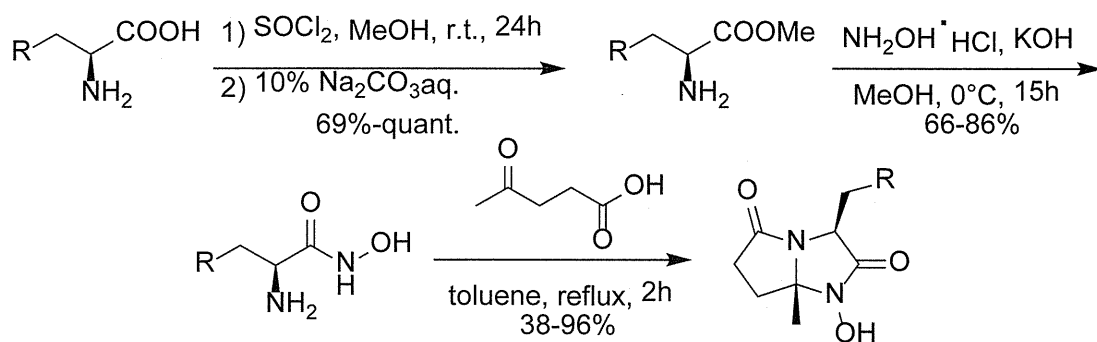


Figure 4

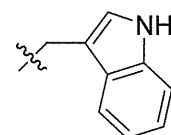
当研究グループではヒドロキサム酸を配位子とする新しい金属触媒反応の開拓研究を行っている。小柳津は様々な  $\alpha$ -アミノ酸から光学活性な環状ヒドロキサム酸を短段階且つ高収率で合成することに成功した<sup>(9)</sup>。以下にその合成法と結果を示す(Scheme 17 and Table 3)。



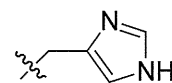
Scheme 15

Table 3

entry	starting material	R	total yield (%)
1	L-Alanine	Me	25
2	L-Valine	<i>i</i> Pr	28
3	L-Phenylalanine	Bn	64
4	L-Tryptophane	indolylmethyl	58
5	L-Histidine	imidazolylmethyl	75



indolylmethyl



imidazolylmethyl

また小柳津は、アミノ酸側鎖とレブリン酸由来のメチル基がシスの関係であることを NMR スペクトル解析から推定し、最終的には X 線結晶構造解析により決定した (Figure 14)。

二環式のヒドロキサム酸は、高い金属錯体形成能力に加え、鎖状のものに比べより強固な立体構造を持っている。そのため不

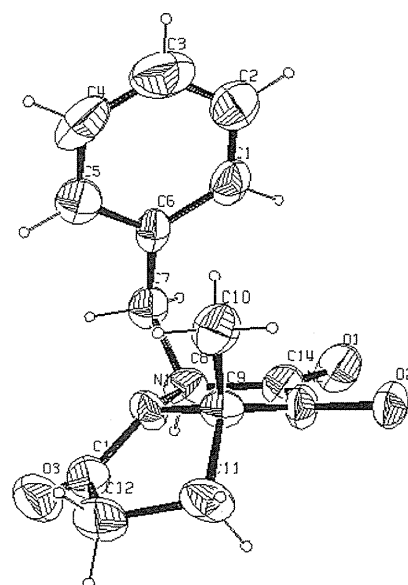


Figure 14

斉金属触媒反応において、光学活性な環状  
ヒドロキサム酸を金属配位子として用いた

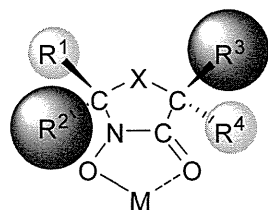
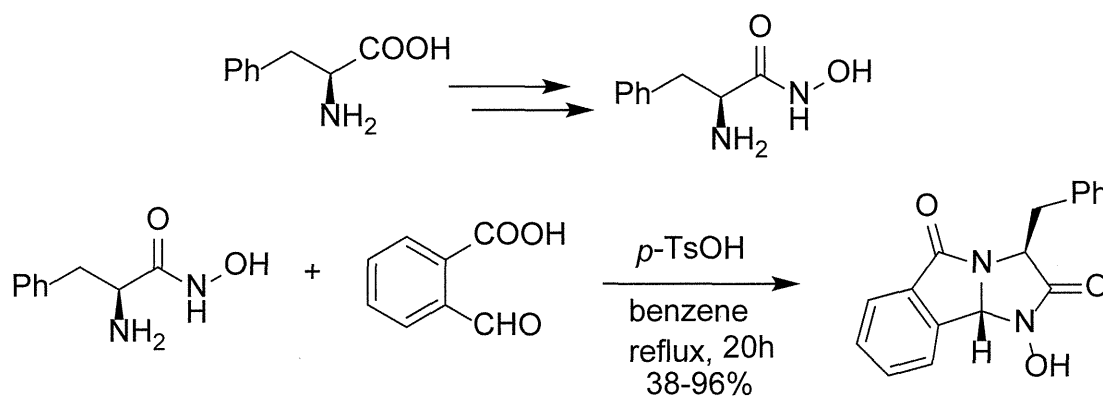


Figure 15

更に小柳津はL-フェニルアラニン由来の三

場合、より効果的に立体制御が行えると期  
待できる(Figure 15)。

環式ヒドロキサム酸の合成も行っており、  
二環式の場合と同様、短段階且つ高収率で  
得ることに成功した(Scheme 17)。この化合  
物は二環式のものに比べてかさ高いことか  
ら、金属触媒の不斉配位子としてその有用  
性がより期待できる。



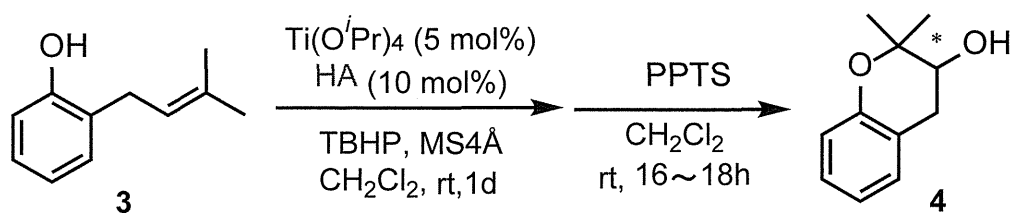
Scheme 16

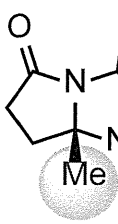
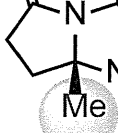

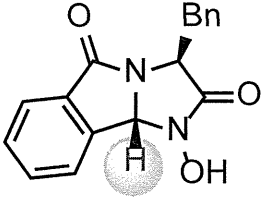
#### 222 第四節 研究目的

小柳、三宅らは、有用な天然物の基本骨  
格である 2,2-二置換クロマンオール化合物の

不斉合成に対して、金属触媒としてチタン、  
配位子として環状ヒドロキサム酸が適用で  
きることを見出した(Table 2)<sup>(32)(33)</sup>。

Table 4. Asymmetric Epoxidation



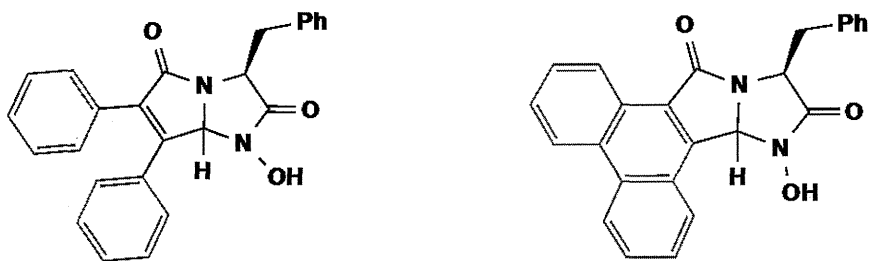
Entry	HA	4		
		Yield <sup>a</sup> (%)	ee <sup>b</sup> (%)	
1		R = Me	50	10
2		R = iPr	57	18
3		R = Bn	54	33
4			64	41

<sup>a</sup> Yield for 2 steps. <sup>b</sup> Determined by chiral HPLC.

Table 4 に示すように、アミノ酸側鎖がかさ高くなるにつれて不斉収率の向上がみられ、さらに C-7a 位のメチル基を除去し水素で置換した配位子では、41%ee まで向上したという結果から C-7a 位のメチル基が水素に置換され、金属触媒と配位する位置を中心に対称性を持ち、また、ピロロ環に sp<sup>2</sup>

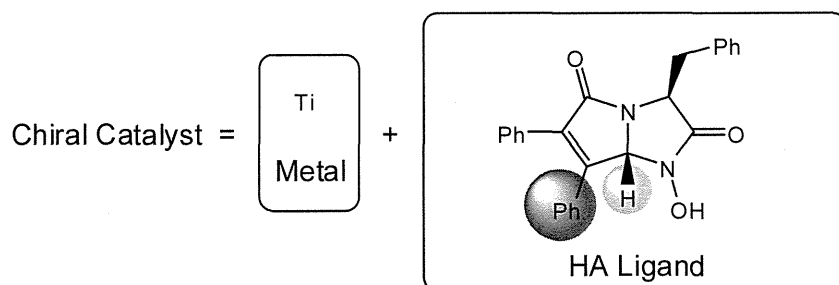
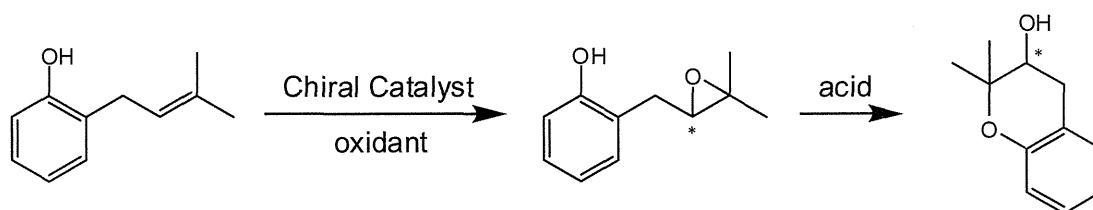
炭素を持つことと、ベンゼンのような平面性の高い構造を有していることも、高収率と高選択性をもたらすと考えられる。

上記の条件を満たす配位子として、以下の構造を持つ二環式ヒドロキサム酸を設計した(Scheme 19)。



本研究は、二環式環状ヒドロキサム酸(8)を効率よく合成し、金属触媒不斉エポキシ化反応とそれに続く環化反応へ適応し、光

学活性 2,2-二置換-3-クロマノールを効率よく合成することを目的とする(Scheme 20)。



**Scheme 19**

本論

第二節 二環式ヒドロキサム酸配位子合成

第一項 フェニル基を二つ有した二環式ヒドロキサム酸配位子の合成

これまでの研究結果から、*o*-アシルフェノールのエポキシ化反応における収率と不斉

収率を向上させる配位子の条件として以下のものが挙げられる。ひとつは、数ある遷移状態の中で最も理想的である以下に示すような錯体を形成した段階で、基質の位置的な自由を制限するための高い立体反発効果を持つバルキーな置換基の存在。さらに、基質が接近しやすいようメチル基を排除し、水素に置き換えられていることである<sup>(33)</sup>。

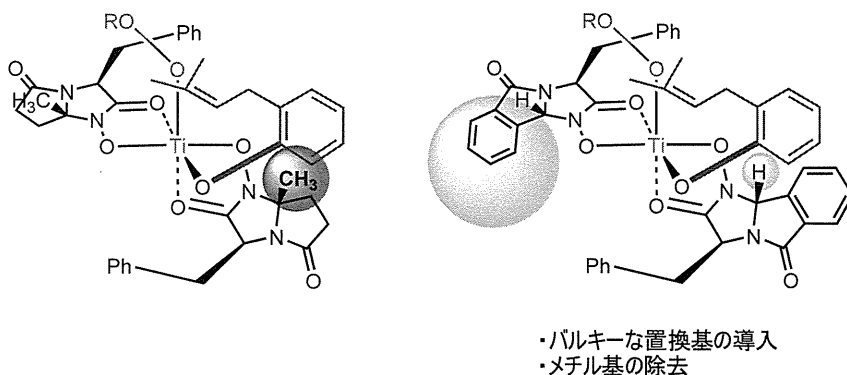


Figure 16

これらの条件を満たす化合物として、以下の化合物を設計した。(Scheme 21)