

ジオキシランを用いた立体選択的エポキシ化反応の開発

栗原正明[#]・宮田直樹

Stereoselective epoxidation with bulky dioxiranes generated from substituted cyclohexanones

Masaaki Kurihara[#] and Naoki Miyata

Dioxiranes have recently been shown to be important and versatile oxidants, which are generated from potassium monoperoxysulfate (KHSO₅) and ketones. Dimethyldioxirane, a dioxirane generated from acetone as a ketone, is particularly useful as an oxidation reagent with a broad scope of synthetic applications. Several papers have been reported about stereoselective epoxidation using dimethyldioxirane. However, there have been only a few examples using dioxiranes generated from other ketones. Dioxiranes derived from sterically hindered ketones are expected to be "bulky oxidant", and to be useful for stereoselective epoxidation. In a CH₂Cl₂-buffered water (two-phase system) in the presence of phase-transfer agent under neutral condition (pH 7.8) according to the reported procedure, the epoxidations with hindered α -substituted cyclohexanones proceeded in very low yields. After a survey of possible conditions we found that basic (pH 11) CH₂Cl₂-MeOH-buffer system was effective for the epoxidations of olefins with Oxone (active constituent KHSO₅) and substituted cyclohexanones. We carried out epoxidation of cyclohexen derivatives with dioxiranes derived from α -substituted cyclohexanones in a CH₂Cl₂-MeOH-buffer solvent system at pH 11. High *trans* selectivities were obtained. Furthermore, according to this method acyclic silyl ethers were stereoselectively oxidized to afford *erythro* epoxides.

Keywords: dioxirane, stereoselective epoxidation, Oxone

1. はじめに

エポキシドは、不斉炭素の構築、酸素官能基の導入、求核剤との高い反応性などの点から合成前駆体として多く用いられている重要な官能基である。それゆえ、エポキシドを高選択的に合成する方法は非常に有用であり、効率的で実用性の高い方法論の開発が強く望まれている。

エポキシ化反応を立体選択的反応の観点から考えると、アキラルな基質を用いる不斉エポキシ化反応 (asymmetric epoxidation) とキラルな基質に対する立体選択的エポキシ化反応 (stereoselective epoxidation, diastereoselective epoxidation) に大別できる。前者の代表的な例は Sharpless によるアリルアルコールの不斉エポキシ化反応である。¹⁾ この Sharpless 反応は、有機合成化学上最も重要な反応の一つであり、多くの合成に利用されている。後者の例としてはキラルなアリルアルコールのメタクロロ過安息香酸

(*m*-CPBA) や V⁵⁺-*t*BuOOH (TBHP) 系を用いたアリルアルコールの立体選択的エポキシ化反応がある。²⁾

酸化剤 potassium peroxomonosulfate (KHSO₅) はケトンと反応してジオキシランを生成する。(Fig. 1) アセトンから生成するジメチルジオキシラン 1 はエポキシ化反応をはじめ様々な酸化反応を行うことが知られている。³⁾

ケトンとしてアセトン以外の嵩高いケトンを用いれば生成するジオキシランはバルキーな酸化剤として作用し、キラルなオレフィンに対して立体選択的エポキシ化反応を行うことが期待できる。(Fig. 2) これは、過酸を用いた場合のキレーションによる立体制御とは異なり非キレーションの立体制御であり、特に官能基を持たない基質に対しても

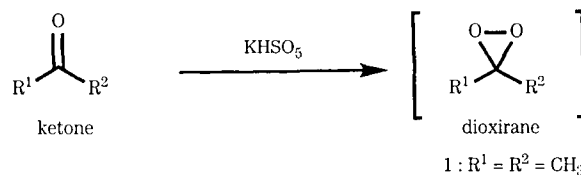


Fig. 1. Formation of dioxiranes

[#] To whom correspondence should be addressed: Masaaki Kurihara; Kamiyoga, 1-18-1, Setagaya, Tokyo 158-8501, Japan; Tel: 03-3700-1141 ext.224; Fax: 03-3707-6950; E-mail: masaaki@nihs.go.jp

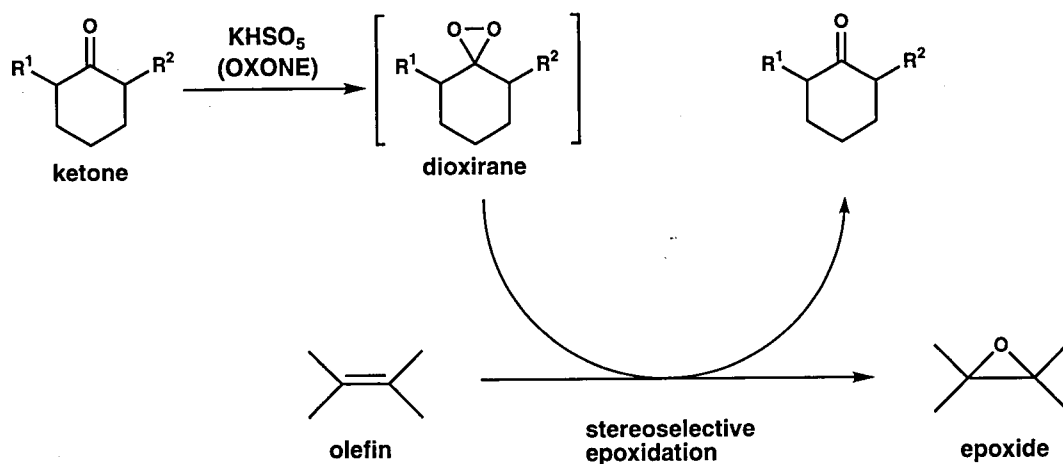


Fig.2. Stereoselective epoxidation using bulky dioxiranes

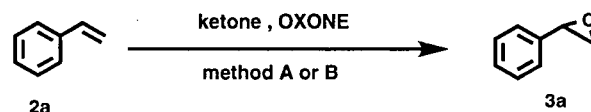
立体選択的にエポキシドを導入することができる。しかし、アセトン以外のケトンを用いたジオキシランのエポキシ化反応の報告は少なく、ケトンの構造とエポキシ化の関係については不明な点が多い。本文では、その点を明かにし、立体選択的エポキシ化反応の開発について述べる。⁴⁾

2. 種々のケトンを用いたエポキシ化反応の条件検討

Curciらが報告している方法⁵⁾、すなわち塩化メチレンと緩衝液に相関移動触媒を加えた2相系(pH 7.8)でケトン-オキソン (Oxone: $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$) によるスチレンのエポキシ化を行った。ケトンとして α 位に置換基のないシクロヘキサノンを用いた場合はエポキシ化が進行したが (68%, 48%), α 位に置換基を持つ2-メチル、2-ブ

ェニル、2,6-ジメチルのシクロヘキサノンを用いるとエポキシ化はほとんど進行しなかった。(Table 1: method A) そこで、溶媒系、pH等の反応条件を種々検討した結果、

Table 1. Epoxidation of styrene with dioxiranes



entry	ketone	yield(%) ^{a)}	
		method A	method B
1		68	91
2		48	92
3		13	94
4		2	65
5		2	78
6	no ketone	2	3

method A: pH 7.8, CH_2Cl_2 -buffer, Bu_4NHSO_4 , r.t., 5h

method B: pH 11, CH_2Cl_2 -MeOH-buffer, r.t., 5h

^{a)} Determined by HPLC.

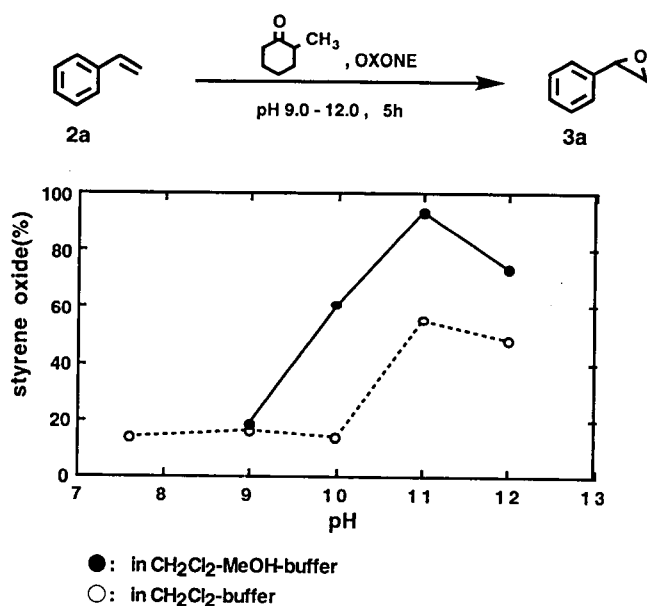


Fig.3. Effect of pH in epoxidation with dioxiranes

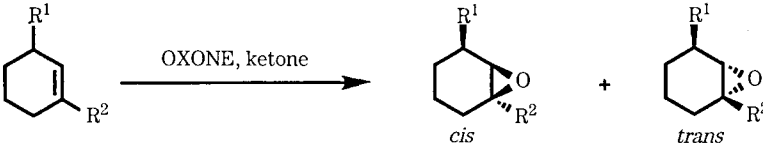
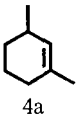
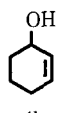
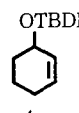
塩化メチレン-メタノール-緩衝液の溶媒系を用い pH 11 (ペーハースタットを用い反応中はpHを一定に保った)でエポキシ化を行うとシクロヘキサノン類で好収率でエポキシドが得られることを見いだした。(Table 1 : method B) Fig. 3 に pH のエポキシ化に及ぼす影響を示した。両溶媒系とも pH 11で最も良い結果を与えた。著者らが均一溶媒系による方法論を報告してから、最近、均一溶媒系によるジオキシランのエナントチオ選択的エポキシ化反応が報告

されている。⁶⁾

3. シクロヘキセン類の立体選択的エポキシ化反応

ケトンとしてシクロヘキサノン類を用いたエポキシ化の至適条件塩化 (メチレン-メタノール-緩衝液の均一溶媒系, pH 11) を見いだしたので、その条件による環状オレフィンであるシクロヘキセン類のエポキシ化を検討した。その結果を Table 2 に示した。シクロヘキセン類としては

Table 2. Stereoselective epoxidation of cyclohexene derivatives

						
4a: R ¹ =Me, R ² =Me 5a: R ¹ =Me, R ² =Me 6a: R ¹ =Me, R ² =Me 4b: R ¹ =OH, R ² =H 5b: R ¹ =OH, R ² =H 6b: R ¹ =OH, R ² =H 4c: R ¹ =OTBDMS, R ² =H 5c: R ¹ =OTBDMS, R ² =H 6c: R ¹ =OTBDMS, R ² =H						
olefin	entry	oxidant	method	reaction time(h)	yield(%)	selectivity (cis : trans)
 4a	1	10, Oxone	A	3.0	56	14 : 86
	2	11, Oxone	A	3.5	80	9 : 91
	3	13, Oxone	A	3.5	83	12 : 88
	4	14, Oxone	A	4.0	68	7 : 93
	5	15, Oxone	A	3.0	100	4 : 96
	6	16, Oxone	A	18.5	70	23 : 77
	7	Oxone	A	2.5	28	25 : 75
	8	<i>m</i> -CPBA	B	1.0	76	46 : 54
 4b	9	10, Oxone	A	1.5	69	36 : 64
	10	12, Oxone	A	3.5	63	29 : 71
	11	13, Oxone	A	3.0	66	23 : 77
	12	Oxone	A	3.0	46	73 : 27
	13	<i>m</i> -CPBA	B	3.0	83	95 : 5
 4c	14	10, Oxone	A	3.5	40	13 : 87
	15	12, Oxone	A	1.5	77	10 : 90
	16	13, Oxone	A	3.0	65	7 : 93
	17	Oxone	A	3.0	0	-
	18	<i>m</i> -CPBA	B	3.5	85	18 : 82
 10	 11	 12	 13	 14	 15	 16

method A: A solution of Oxone (4 mmol) in water was added dropwise to a well-stirred mixture of CH₂Cl₂ (5 ml), MeOH (20 ml) and buffered water (10 ml, pH 11.0, 0.5 M phosphate buffer) containing olefin (1 mmol) and ketone (10 mmol) at r.t.. During the addition, the pH of the reaction mixture was kept constant using a pH-stat.

method B: A mixture of olefin (1 mmol) and *m*-CPBA (3 mmol) in CH₂Cl₂ was stirred at r.t..

1,3-ジメチルシクロヘキセン4a, シクロヘキセノール4b, 及びそのt-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 体4cを用いた。その結果, すべての基質でトランス体のエポキシドが得られた。特にシクロヘキセノールの場合では, メタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA) によるエポキシ化がシス選択性であることと対照的な結果を示した。(entry 11) また, 1,3-ジメチルシクロヘキセン, シクロヘキセノールの TBDMS体では高いトランス選択性が得られた。(entry 4, 5, 16) ケトンの α 位の置換基が嵩高い程選択性も高い結果が得られた。(entries 1-5, 9-11, 14-16) ジオキシランに

よるシクロヘキセン類のエポキシ化反応でトランス体が得られたのは, 環に対して置換基と反対側からジオキシランが近づきトランスのエポキシドが得られたと考えられる。

4. アリルエーテルの立体選択的エポキシ化反応

さらに, シリル基で保護した鎖状アリルアルコール17a~eのケトン-オキソン系によるエポキシ化反応を検討した。結果を Table 3 に示した。比較のため *m*-CPBA によるエポキシ化も行った。*m*-CPBA では選択性が見られないが, スtereo選択性であったが, ケトン-オキソン系による

Table 3. Stereoselective epoxidation of acyclic allylic ethers

olefin	entry	oxidant	method	yield(%)	selectivity (threo : erythro)
 17a	1	13 , Oxone	A	21	26 : 74
	2	14 , Oxone	A	28	25 : 75
	3	<i>m</i> -CPBA	B	74	51 : 49
 17b	4	10 , Oxone	A	54	43 : 57
	5	11 , Oxone	A	84	42 : 58
	6	13 , Oxone	A	50	29 : 71
	7	14 , Oxone	A	84	22 : 78
	8	<i>m</i> -CPBA	B	90	66 : 34
 17c	9	13 , Oxone	A	24	58 : 42
	10	14 , Oxone	A	13	61 : 39
	11	<i>m</i> -CPBA	B	91	57 : 43
 17d	12	11 , Oxone	A	81	32 : 68
	13	13 , Oxone	A	54	30 : 70
	14	14 , Oxone	A	99	11 : 89
	15	<i>m</i> -CPBA	B	78	53 : 47
 17e	16	13 , Oxone	A	28	12 : 88
	17	14 , Oxone	A	94	2 : 98
	18	<i>m</i> -CPBA	B	71	25 : 75

method A: A solution of Oxone (4 mmol) in water was added dropwise to a well-stirred mixture of CH_2Cl_2 (5 ml), MeOH (20 ml) and buffered water (10 ml, pH 11.0, 0.5 M phosphate buffer) containing olefin (1 mmol) and ketone (10 mmol) at r.t. for 6 hrs. During the addition, the pH of the reaction mixture was kept constant using a pH-stat.

1) Determined by GLC analysis. 2) Ratios were determined by GLC, HPLC or NMR. In each case, stereochemistry is assigned by correlation with known structures.

method B: A mixture of olefin (1 mmol) and *m*-CPBA (3 mmol) in CH_2Cl_2 was stirred at r.t. for 3 hrs.

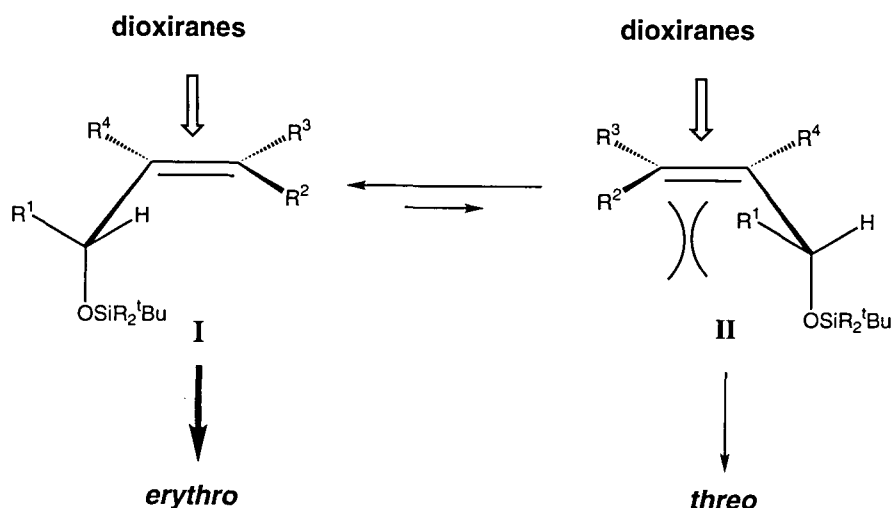


Fig.4. Mechanism of stereoselective epoxidation of acyclic allylic ethers

エポキシ化では、17cを除いてエリスロ選択性を示した。(entries 1, 2, 4-7, 12-14, 16, 17)特に、Z型のオレフィン17d, 17eでは選択性、収率とも良い結果を与えた。(entries 14, 17)ケトンとしては2,6-ジメチルシクロヘキサノン 13より2-フェニルシクロヘキサノン 14の方が高い選択性を与えた。オレフィンとしてt-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 誘導体 17eを、ケトンとして14を用いた場合に最もよい選択性 (98 : 2) が得られた。(entry 17)

5. アリルエーテルのエポキシ化反応のメカニズム

アリルエーテルをジオキシランでエポキシ化したときエリスロ体が優先することについて反応の遷移状態について考察してみる。嵩高い反応剤であるジオキシランが二重結合に近づくとき、ビニル位の置換基で最も嵩高いシリルオキシ基は、近づくジオキシランとアンチのコンフォメーションをとっていると考えられる。その時、考えられる遷移状態は二つある。Fig.4 に示したIとIIである。遷移状態Iからはエリスロ体が、IIからはスレオ体が生成する。この二つの遷移状態においてIIではR¹とR²のアリル1,3-ストレイン⁷⁾の反発により不安定化すると考えられる。よって遷移状態Iを経由しエリスロ体が優先したと推定できる。Z型のアリルエーテルではR²が嵩高くなりアリル1,3-ストレインの効果がより大きいため、特に高い選択性が得られたと考えられる。また、オレフィン17cでエリスロ選択性が見られなかったのは、17cではR⁴が嵩高いため、R¹とR⁴の反発がおき遷移状態Iが不安定したと考えられる。

6. ま と め

従来、立体選択的エポキシ化反応は過酸によるアリル化

合物のエポキシ化が行われていた。これは、アリル化合物の水酸基と過酸とのキレーションによる立体制御と考えることができる。またここで述べたバルキーなジオキシランのエポキシ化反応では非キレーション的な立体制御である⁸⁾。そして、得られるエポキシドの立体化学は、過酸のエポキシ化反応とちょうど対照的で、環状化合物では過酸ではシス体が、ジオキシランではトランス体を選択的に与えるし、さらに、鎖状の系では過酸がスレオ体を与えるのに比べて、ジオキシランはエリスロ体をあたえる。(Fig.5) これは、合成化学上有用な方法論になる。すなわち、環状または鎖状のアリルアルコールを過酸でエポキシ化するとシスまたはスレオのエポキシドが得られ、トランスまたはエリスロ体が欲しいときはアルコールをシリル基で保護し、ジオキシランを用いてエポキシ化すればよいことになる。

従来から、エポキシ化反応として一般的によく使われているメタクロロ過安息香酸は非常に高価であり、取り扱いも容易でない。このことから工業的には使用できないと考えられている。ジオキシランによるエポキシ化反応は非常に経済的である。この反応で用いるケトンは回収が可能である。また、オキソン (Oxone) は非常に安価である。また、ここで開発したケトン-オキソン系では水系の溶媒を使うこと、金属試薬を使用しないことを考えると環境にやさしい反応と言うこともできる。本文で述べたケトン-オキソン系によるエポキシ化反応は、経済的なことや環境的なことを考えると、今後、ますます発展しうる方法論である。

本研究の一部は科学技術庁総合科学技術振興調整費によって行ったものである。

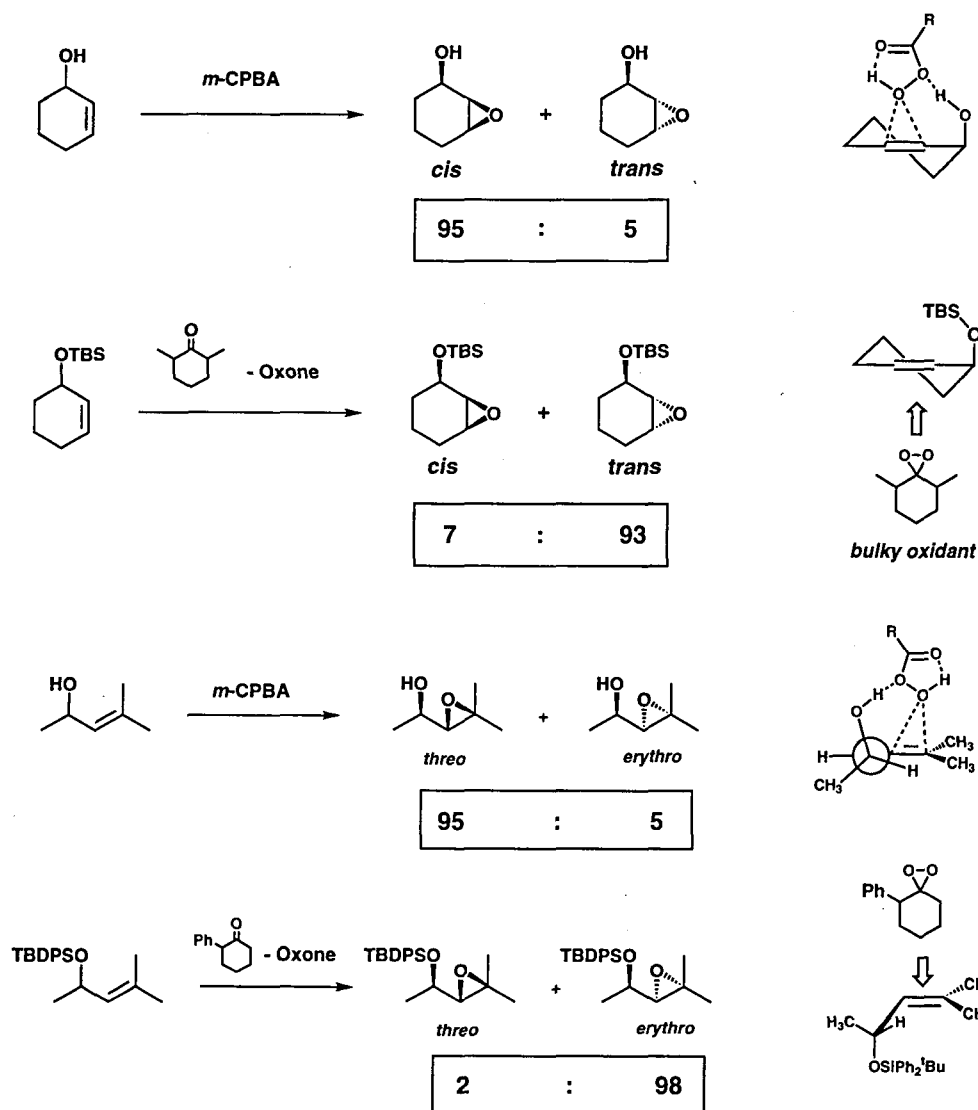


Fig.5. Stereoselective epoxidation of allylic alcohol derivatives

文 献

- 1) Katsuki, T., Sharpless, K. B.: *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 5974 (1980)
- 2) a) Chautemps, P. and Pierre, J.-L.: *Tetrahedron*, **32**, 549 (1976); b) Mihelich, E. D., *Tetrahedron Lett.*, **20**, 4729 (1976); c) Rossiter, B. E., Verhoeven, T. R. and Sharpless, K. B.: *Tetrahedron Lett.*, **20**, 4733 (1979)
- 3) a) Adam, W., Curci, R., Edwards, J. O.: *Acc. Chem. Res.*, **22**, 205 (1989); b) Murray, R. M.: *Chem. Rev.*, **89**, 11871 (1989)
- 4) a) Kurihara, M., Ito, S., Tsutsumi, N., Miyata, N., *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1577 (1994); b) Kurihara, M., Ishii, K., Kasahara, Y., Kameda, M., Pathak, A. K. and Miyata, N.: *Chem. Lett.*, **1997**, 1015; c) 栗原正明, 石井圭, 笠原容子, 亀田まり, 宮田直樹: 第21回反応と合成の進歩シンポジウム要旨集, 406 (1995); d) 栗原正明, 袴田航, 宇賀神正代, 伊東幸子, 堤のぞみ, 宮田直樹: 第22回反応と合成の進歩シンポジウム要旨集, 350 (1996)
- 5) Curci, R., Fiorentino, M., Serio, M. R.: *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 155 (1984)
- 6) a) Yang, D., Yip, Y.-C., Tang, M.-W., Wong, M.-K., Zheng, J.-H. and Cheung, K.-K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 491 (1996); b) Tu, Y., Wong, Z.-X. and Shi, Y.: *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9806 (1996); c) Wong, Z.-X., Tu, Y., Frohn, M. and Shi, Y.: *J. Org. Chem.*, **62**, 2328 (1997)
- 7) Krysan, D. J., Rockway, T. W., Haight, A. R.: *Tetrahedron: Asymmetry*, **5**, 625 (1994)
- 8) a) Houk, K. N., Moses, S. R., Wu, Y.-D., Rondan, N. G., Jager, V., Schohe, R. and Fronczek, F. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 3880 (1984); b) Houk, K. N., Duh, H.-Y., Wu, Y.-D. and Moses, S. R.: *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 2754 (1986); c) Kahn, S. D. and Hehre, W. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 666 (1987); d) Chamberlin, A. R., Mulholland, R. L., Kahn, S. D. and Hehre, W. J.: *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 672 (1987); e) Panek, J. S. and Cirillo, P. F.: *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4873 (1990)