

## ビナフチル骨格を有する新規キラルセレニドの合成

日大生産工 (院)

○芝 晃平

日大生産工

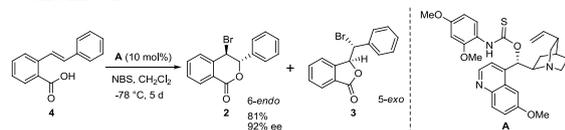
市川 隼人

## 1. 緒言

有機化合物の中には、組成が同じでも互いに鏡に映した構造の関係 (右手・左手の関係) を持つ化合物があり、それらをエナンチオマーという。エナンチオマー同士の二つの化合物は、化学的および物理的特性がほぼ同じであるのに対して、生体内への作用は大きく異なる場合がある。極端なものでは、片方のエナンチオマーは生体で薬となるのに対し、もう片方は毒となるケースも存在している。そのため、近年、このようなエナンチオマーの片方のみを効率よく合成する不斉合成が非常に注目されており、その反応を促進するための不斉触媒の研究も盛んに行われている。その中でも、入手が容易な不斉源であるビナフチル骨格は、Noyori らによって開発されたロジウム-BINAP 触媒による (-)-メントールの工業的不斉合成によって脚光を浴びた分野であり、現在も様々な機能を有する触媒の開発が活発に行われている。

複素環は様々な医薬品の基礎骨格となっており、3,4-ジヒドロイソクマリンもその一種である。従来、キラルな 3,4-ジヒドロイソクマリンの合成には、キラルチオカルバメート触媒 **A** と NBS を用いた  $\alpha$ -ビニル安息香酸の不斉プロモラクトン化反応が知られている (Scheme 1)。<sup>1)</sup> しかし、反応を完結させるのに数日間を要するため、より高活性な高立体選択性触媒の開発が求められている。

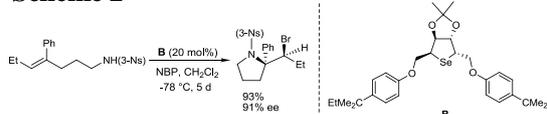
## Scheme 1



ところで、酸素と同族の 16 族であるセレンは、生体内必須微量元素である。近年、このセレンを触媒に組み込んだものが多く開発されており、その中にはセレニド触媒がハロラ

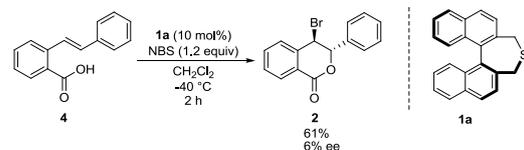
クトン化反応に有効であるという報告もある。Yeung らは環状セレニド触媒 **B** を用いて、ハロラクトン化反応と類似した機構で進行するプロモアミノ化反応に適用した (Scheme 2)。<sup>2)</sup> その結果、高収率および高立体選択的に生成物であるキラルピロリジンが得られ、環状セレニド触媒 **B** が不斉プロモアミノ化反応に有効であったことを報告している。

## Scheme 2



一方、当研究室ではビナフチル骨格を有する環状キラルセレニド **1a** を合成し、それを触媒として不斉プロモラクトン化反応に用いたところ、反応を短時間で完結させることを見出した (Scheme 3)。このセレニド触媒 **1a** は、従来のチオカルバメート触媒を用いた場合に反応を完結させるのに 5 日間も要していたことを鑑みると、極めて高活性であることがわかった。しかし、エナンチオマー過剰率が 6% ee と 3,4-ジヒドロイソクマリンの立体選択性がほとんど発現しなかったため、キラルセレニドの改善が必要となった。

## Scheme 3



そこで、本研究ではビナフチル骨格の 3,3' 位に多様な官能基をもつ芳香族置換基を導入した環状セレニド触媒の合成方法を確立することとした。得られたセレニド触媒を反応に適用すれば、短時間で反応を完結させることを維持したまま、3,4-ジヒドロイソクマリンの立体選択性を向上させることが期待される。

## The Synthesis of New Chiral Selenides Bearing Binaphthyl Skeleton

Kouhei SHIBA and Hayato ICHIKAWA

## 2. 実験

(*S*)-BINOL (**5**) から既往の合成法により **14** まで置換基変換を進め、種々の嵩高いボロン酸を用いた鈴木・宮浦カップリングにより対応する **15** を得た (Scheme 4).<sup>3)</sup> さらに置換基変換を行い、**16c** にセレンを導入してキラルセレニド **1c** を合成した。

また、先にセレンの導入までを行い、最終段階で 3,3' 位をアリール基に変換する合成ルートも検討した (Scheme 5). **14** をラジカルジ臭素化してキラルセレニド前駆体 **17** を、続くセレンの導入により **1h** を得た。そして、ボロン酸を用いた鈴木・宮浦カップリングにより対応するキラルセレニド **1b** および **1i** を合成した。

各キラルセレニド **1** と NBS を用いた *o*-ビニル安息香酸 **4** の不斉プロモラクトン化反応により **2** を合成した (Table 1)。

## 3. 結果および考察

各化合物の構造は <sup>1</sup>H-NMR により帰属された。また、各キラルセレニド **1** においては、<sup>13</sup>C および <sup>77</sup>Se-NMR によっても帰属された。

まず、キラルセレニド触媒の合成ルートの検討を行った。Scheme 4 におけるキラルセレニドの合成において、(*S*)-BINOL (**5**) から **14** までの置換基変換は、それぞれが良好な収率で進行した。次の種々の嵩高いボロン酸を用いた鈴木・宮浦カップリングでは、対応する **15** をまずまずの収率で得ることができた。そして、**15c** をラジカルジ臭素化し、セレンを導入してキラルセレニド **1c** を 62% の収率で得た。しかし、3,3' 位がアントリル基の場合は、その遮蔽効果が大きすぎるため **16d** は得られなかった。また、3,3' 位に嵩高い置換基が導入された状態でセレンの導入を行うと、単離精製が困難である課題が浮上した。

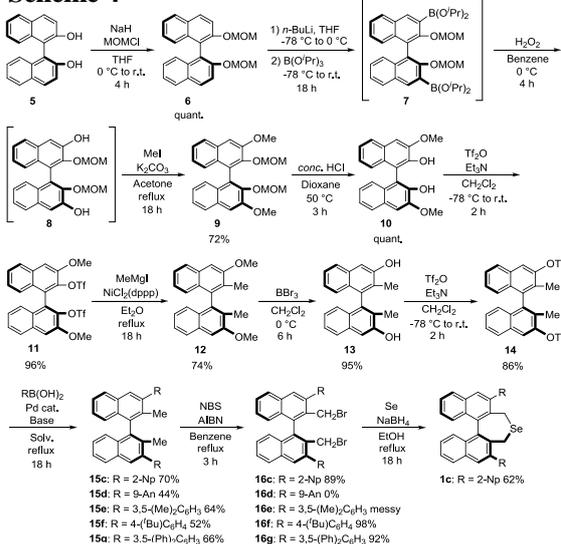
そこで、Scheme 5 のような先にセレンの導入までを行い、最終段階で 3,3' 位をアリール基に変換する合成ルートを検討した。**14** をラジカルジ臭素化して **17** を、続くセレンの導入により **1h** をそれぞれ良好な収率で得た。そして、フェニルボロン酸を用いた鈴木・宮浦カップリングによりキラルセレニド **1b** を 79% の収率で得た。

キラルセレニド **1a-1c** を用いて、*o*-ビニル安息香酸 **4** の不斉プロモラクトン化反応を行ったところ、中程度から良好な収率で 3,4-

ジヒドロイソクマリン **2** が得られた (Table 1)。しかし、いずれの場合も立体選択性はほとんど発現せず、ビナフチル骨格の 3,3' 位の嵩高さが反応にあまり寄与しないことがわかった。

そこで、基質と相互作用することが期待されるブレンステッド塩基をビナフチル骨格の 3,3' 位に有するキラルセレニド **1i** を新たに合成し、収率 74% で得た (Scheme 5)。環状キラルセレニド **1** の合成前駆体に **17** をデザインしたことで、短工程で多様な **1** を合成することが可能となった。今後、キラルセレニド **1i** を不斉プロモラクトン化反応に適用し、3,4-ジヒドロイソクマリンの立体選択性が向上するか検討する。

### Scheme 4



### Scheme 5



Table 1

Entry	Cat.	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)		Ee of <b>2</b> (%)
				<b>2</b>	<b>3</b>	
1	<b>1a</b>	-78	4	46	(15)	9
2	<b>1a</b>	-78	24	57	(8)	8
3	<b>1a</b>	-40	2	61	(10)	6
4	<b>1b</b>	-78	24	65	(21)	-6
5	<b>1b</b>	-78	48	74	19	-9
6	<b>1b</b>	-40	10	65	(22)	-3
7	<b>1c</b>	-78	48	57	16	3

1a: R = H  
 1b: R = Ph  
 1c: R = 2-Np

## 4. 参考文献

- Chen, J.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 999-1009.
- Chen, F.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1232-1235.
- Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.