

新規キラルセレニドを触媒に用いる不斉プロモラクトン化反応

日大生産工（院）

○芝 晃平

日大生産工

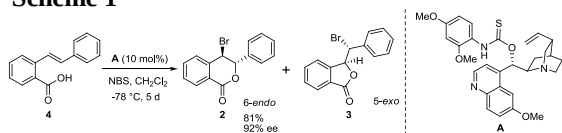
市川 隼人

1. 緒言

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にもかかわらず、生体内への作用は大きく異なる場合がある。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。

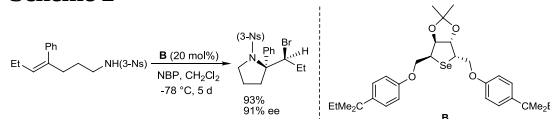
複素環は様々な医薬品の基礎骨格となっており、3,4-ジヒドロイソクマリンもその一種である。従来、キラルな 3,4-ジヒドロイソクマリンの合成には、キラルチオカルバメート触媒 **A** と NBS を用いたスチレン型カルボン酸の不斉プロモラクトン化反応が知られている (Scheme 1)¹⁾。しかし、反応を完結させるのに数日間を要するため、より高活性な高立体選択性触媒の開発が求められている。

Scheme 1



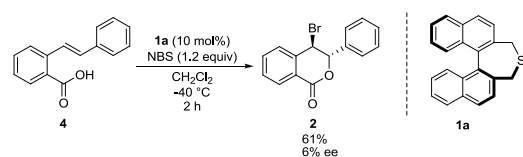
ところで、酸素と同族の 16 族であるセレンは、生体内必須微量元素である。近年、このセレンを触媒に組み込んだものが多く開発されており、その中にはセレニド触媒がハロラクトン化反応に有効であるという報告もある。Yeung らは環状セレニド触媒 **B** を用いて、ハロラクトン化反応と類似した機構で進行するプロモアミノ化反応に適用した (Scheme 2)²⁾。その結果、高収率および高立体選択的に生成物であるキラルピロリジンが得られ、環状セレニド触媒 **B** が不斉プロモアミノ化反応に有効であったことを報告している。

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、セレニド触媒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 **1** 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リン **2** の立体選択性を向上させることが期待される。

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、**14** をラジカルジ臭素化してキラルセレニド前駆体 **15** を、続くセレンの導入によりキラルセレニド **1b** を得た (Scheme 4)³⁾。そして、種々の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を合成した。

各キラルセレニド **1** と NBS を用いたスチレン型カルボン酸 **4** の不斉プロモラクトン化反応により 3,4-ジヒドロイソクマリリン **2** を合

Asymmetric Bromolactonization Reaction using Novel Chiral Selenide Catalysts

Kouhei SHIBA and Hayato ICHIKAWA

成した (Table 1)。

また、不飽和カルボン酸 **18** の不斉プロモラクトン化反応により六員環ラクトン **16** を合成した (Table 2)。

3. 結果および考察

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 (Scheme 4)。次の **14** のラジカルジ臭素化によりキラルセレニド前駆体 **15** を、続くセレンの導入によりキラルセレニド **1b** をそれぞれ良い収率で得た。そして、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キラルセレニドを得た。環状キラルセレニド **1** の合成前駆体に **15** 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。また、(S)-BINOL (**5**) からキラルセレニド **1b** までの 11 ステップの全収率は 37% であり、さらに、全ての工程において 3.0 mmol 以上のスケールでの合成も達成し、3,3' 位に芳香族置換基を有する環状キラルセレニドの発散的合成法を確立した。

合成したキラルセレニド **1b-1d** を用いて、スチレン型カルボン酸 **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, Entries 1-4)。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部位をビナフチル骨格の 3,3' 位に有するキラルセレニド **1e** を用いたところ、わずかではあるが 3,4-ジヒドロイソクマリン **2** の ee が増大した (Entries 5-6)。更なる立体選択性の向上を期待して、ブレンステッド塩基部位の塩基性度を高めたキラルセレニド **1f** を合成し不斉プロモラクトン化反応に適用したが、不斉収率に特別な変化は見られなかった (Entries 7-8)。また、同じくブレンステッド塩基部位を有するキラルセレニド **1g** を用いた場合は、3,4-ジヒドロイソクマリン **2** の立体選択性はほとんど発現しなかった (Entry 9)。今後、反応基質 **4** の安息香酸側のベンゼン環に様々な官能基を導入し、3,4-ジヒドロイソクマリン **2** の立体選択性が向上するか検討する。

スチレン型カルボン酸 **4** よりも構造的に柔軟で反応性が高いことが推測される不飽和カルボン酸 **18** を合成し、キラルセレニド **1a, 1e**

を用いて不斉プロモラクトン化反応を行ったところ、良好な収率で六員環ラクトン **16** が得られた (Table 2, Entries 1-2)。しかし、いずれの場合も立体選択性はほとんど発現しなかった。

結論として、本研究では **1b** を前駆体としたキラルセレニドの合成方法を確立し、ビナフチルの 3,3' 位の置換基が不斉プロモラクトン化反応の選択性に影響を及ぼすことを見出した。

Scheme 4

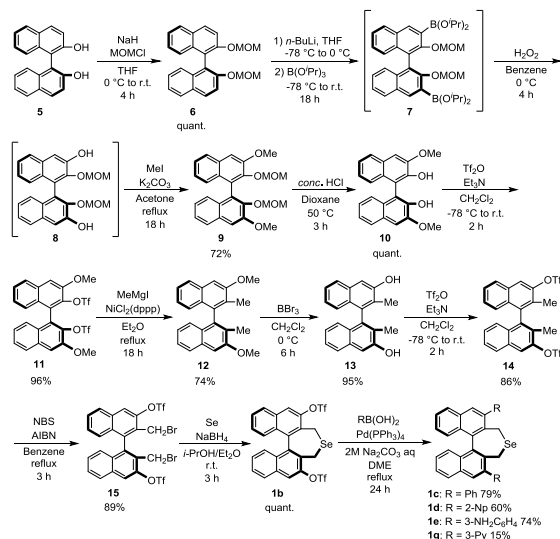


Table 1

Entry	Cat.	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)		Ee of 2 (%)
				2	3	
1	1b	-78	64	67	6	9
2	1c	-78	48	74	19	-9
3	1e	-40	10	65	(22)	-3
4	1d	-78	48	57	16	3
5	1e	-78	110	34	-	21
6	1e	-40	120	48	18	38
7	1f	-78	120	43	(28)	34
8	1f	-40	120	53	(18)	31
9	1g	-78	120	66	(18)	6

Table 2

Entry	Cat.	Temp. (°C)	Time (h)	Yield (%)		Ee of 16 (%)
				16	17	
1	1a	-78	16	82	0	10
2	1e	-78	120	62	0	7

4. 参考文献

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