

D-Mannitol を原料としたキラルセレニドの合成と 不斉エポキシ化反応

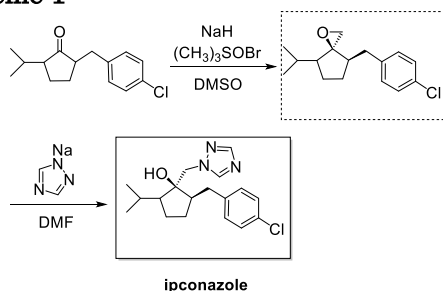
日大生産工(院) ○井波 伶朗

市川 隼人

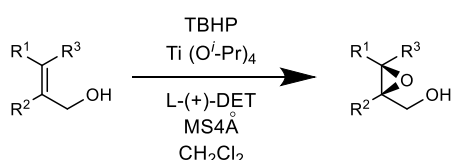
1. 緒言

エポキシドは、もっとも広く用いられるビルディングブロックの一つであり、医薬品の合成中間体として利用されている。その例として、イネいもち病に対する殺菌剤であるイブコナゾールがある(Scheme 1)¹⁾。また、一方のエナンチオマーを特異的に合成する不斉合成は数多く研究され続けている。そのような不斉合成の一つに、立体制御されたエポキシド誘導体を合成する Sharpless-香月 不斉エポキシ化反応がある(Scheme 2)²⁾。

Scheme 1

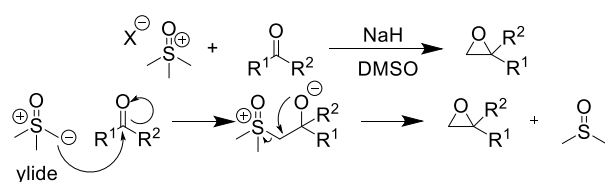


Scheme 2



一般的に不斉エポキシ化は二重結合の酸化を経由する。しかし、環境に有害な遷移金属触媒、高価で爆発性のある過酸化物を主に使用しており、グリーンケミストリーの観点から改善が期待されている。遷移金属触媒、酸化剤を使用しないエポキシ化反応の一つとして Corey-Chaykovsky エポキシ化反応である (Scheme 3)³⁾。

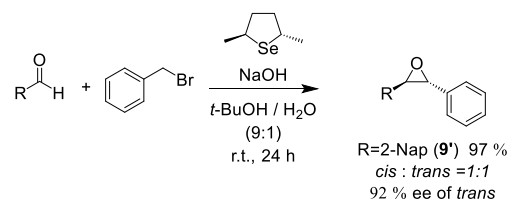
Scheme 3



この反応では、有機硫黄化合物に塩基を作用させイリドを形成し、アルデヒドおよびケトンからエポキシドを合成することができた。

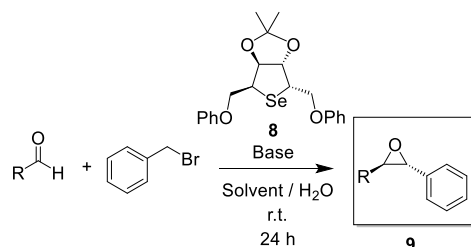
Meztner らは硫黄と同じ 16 族の同族元素であるセレンイリドを用いた、不斉エポキシ化反応も報告している。5 員環キラルセレニド触媒と、アルデヒド、ベンジルブロミド、塩基を用いて高収率、高エナンチオ選択性で対応するエポキシドを得ている(Scheme 4)⁴⁾。しかし、ジアステレオ選択性が低いこと、有機セレン触媒を用いた合成例が少ないことから新たな合成方法の開発が望まれる。

Scheme 4



そこで、本研究では糖由来の化合物である D-マンニトール **1** を原料としたキラルセレニド **8** を合成し、不斉エポキシ化反応を行った(Scheme 5)。この触媒は用いる試薬を変えることでフェニルエーテル部位を変更でき、イリドがアルデヒドを攻撃する際に効果的な置換基も検討したい。

Scheme 5



Synthesis of Chiral Selenide from D-Mannitol and Asymmetric Epoxidation

Reo Inami and Hayato Ichikawa

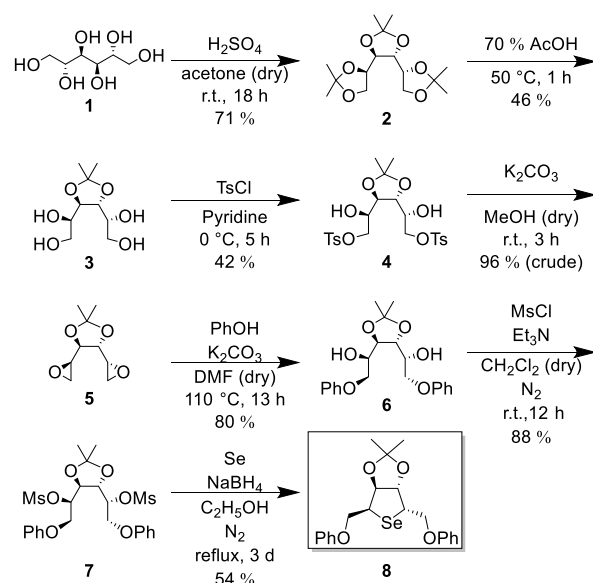
2. 実験

D-マンニトール **1** を脱水縮合,部分的脱アセタール化,トシル保護,ダブルエポキシ化,フェノキシドによる開環,メシル保護,セレン化を経由してキラルセレニド **8** を得た(Scheme 6)。続いて, **8** (0.100 mmol, 0.1 equiv),ベンズアルデヒド(1.00 mmol, 1 equiv),ベンジルブロミド(2.00 mmol, 2 equiv),塩基(2.00 mmol, 2 equiv),極性溶媒:水=9:1 (4.0 mL)を用いて不斉エポキシ化反応を行った(Table 1)。

3. 結果と考察

各化合物を ^1H NMR, **8** には, ^1H , ^{13}C , ^{77}Se NMR によって同定した。**1** から **2** を 71% の高収率で得た。その後, **3** および **4** を 46%,42% の中程度の収率でそれぞれ得た。**5** は, 10% と収率が低下した。これは, **5** の分子量が小さく, UV による TLC での確認が困難であるため,粗生成物のまま次の反応に使用することにした。エポキシドの開環およびメシル化は 80% 以上の高収率で得られ,セレン化は 54% の収率で進行し,目的のキラルセレニド **8** を得た(Scheme 6)。

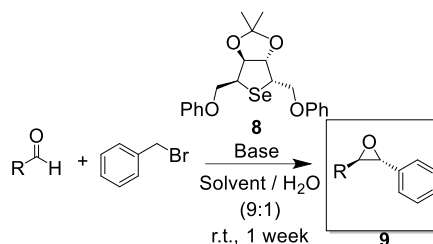
Scheme 6



8: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.30-7.26 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 6H), 4.67-4.66 (m, 2H), 4.56-4.53 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 1.48 (s, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) 158.6, 129.5, 121.2, 119.45, 114.8, 82.7, 68.5; ^{77}Se NMR (95 MHz, CDCl_3) 476.

続いて触媒量の **8** を用いてエポキシドの合成を検討した(Table 1)。

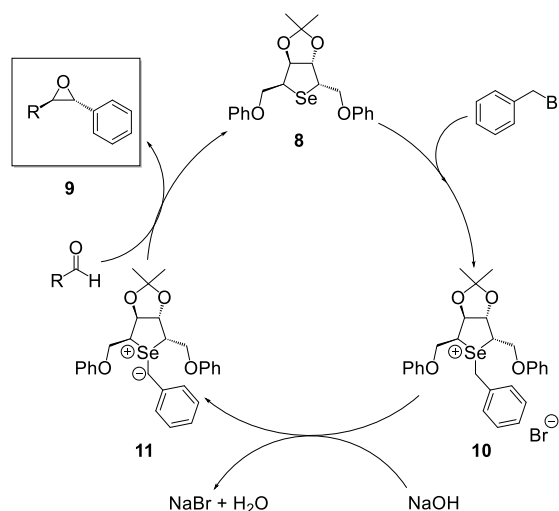
Table 1



Entry	R	Base	solvent	yield [%]
1	Ph	NaOH	<i>t</i> -BuOH	ND
2	Ph	NaOH	CH_3CN	ND

現在までに目的のエポキシド **9** を得られていない。この原因は,臭化ベンジルと **8** の反応によりセレンウム塩 **10** は調製できるものの,反応中間物であるセレイリド **11** の生成が妨げられているからではないかと考察している(Scheme 7)。

Scheme 7



4. 結言

本研究では,糖由来の化合物 D-マンニトール **1** を原料とした 5 員環キラルセレニド **8** を合成し, ^1H , ^{13}C , ^{77}Se NMR にて確認した。現在のところ, **8** を触媒とするエポキシド **9** の合成を検討している。

参考文献

- 熊沢, 伊藤, 最勝寺, 中馬. 日本農薬学会誌. **2000**, *25*, 321-331.
- T. Katsuki and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974-5976.
- E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.
- H. Takeda, P. Metzner and C. Philouze, *Chem. Commun.* **2001**, 2350-2351.