

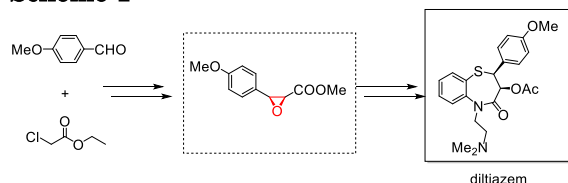
キラルセレニドの合成と不斉エポキシ化反応

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、カルシウムチャンネル阻害剤であるジルチアゼムがある(Scheme 1)¹⁾。

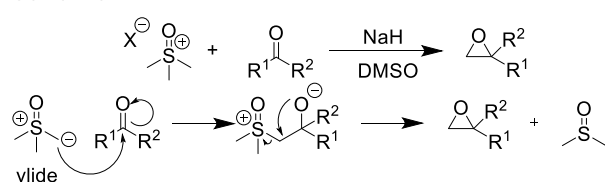
Scheme 1



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。

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 エポキシ化反応が知られている(Scheme 2)²⁾。

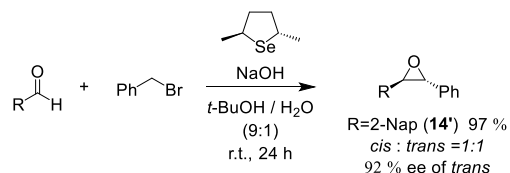
Scheme 2



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。また、植村らは、(S)-ビナフトールを原料としたキラルスルフィドにて不斉エポキシ化を行ったと報告している³⁾。

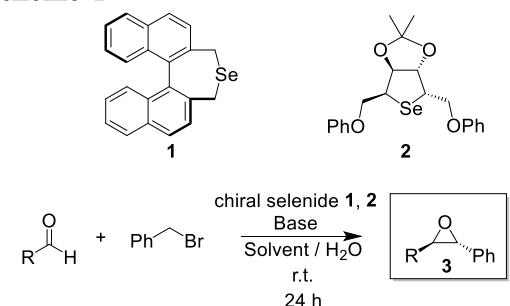
一方 Meztner らは硫黄と同じ 16 族の同族元素であるセレンイリドを用いた、不斉エポキシ化反応も報告している。5員環キラルセレニド触媒と、アルデヒド、ベンジルブロミド、塩基を用いて高収率、高エナンチオ選択性で対応するエポキシドを得ている(Scheme 3)⁴⁾。しかし、ジアステレオ選択性が低いこと、有機セレン触媒を用いた合成例が少ないことから新たな合成方法の開発が望まれる。

Scheme 3



そこで、本研究ではビナフトール(4)と D-マンニトール(8)を原料としたキラルセレニド 1 と 2 を合成し、不斉エポキシ化反応を行った(Scheme 4)。

Scheme 4



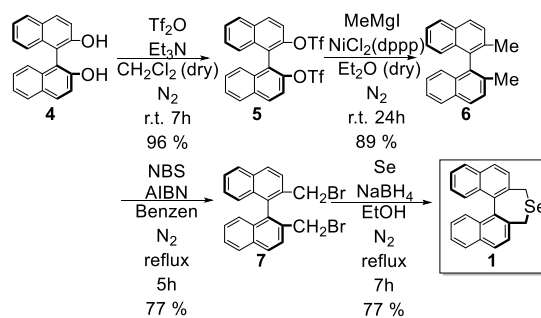
2. 実験

(S)-ビナフトール(4)を原料とし4段階を経由してキラルセレニド 1 を得た(Scheme 5)。また、D-マンニトール(8)を原料としてキラルセレニド 2 を得た(Scheme 6)。合成したキラルセレニド 1 か 2、ベンズアルデヒド、ベンジルブロミド、塩基、極性溶媒:水=9:1 もしくは乾燥溶媒 (4.0 mL)を用いて検討した(Table 1)。

3. 結果および考察

初めに 1 は(S)-ビナフトール(4)を原料として4段階で得られた(scheme 5)。

Scheme 5

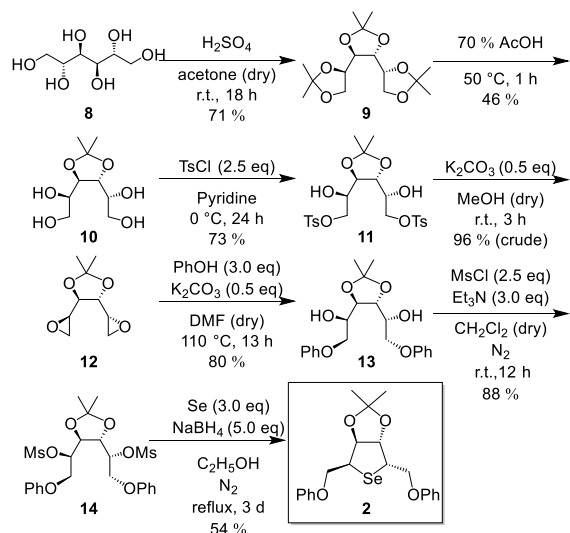


続いて D-マンニトール(8)を原料とした 2 の合成を行い7段階で得られた(Scheme 6)。

Synthesis of Chiral Selenide and Asymmetric Epoxidation

Reo Inami and Hayato Ichikawa

Scheme 6



合成したキラルセレニド **1** および **2** を用いて不斉エポキシ化の検討を行った (Table 1)。

Table 1

Entry	Catalyst	R	Base	Solvent	yield
1	1	Ph	NaOH	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (9:1)	ND
2	1	Ph	NaOH	CH ₃ CN/H ₂ O (9:1)	ND
3 ^a	1	Ph	NaH	CH ₂ Cl ₂ (dry)	ND
4	2	Ph	NaOH	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (9:1)	ND
5	2	Ph	NaOH	CH ₃ CN/H ₂ O (9:1)	ND
6 ^a	2	Ph	NaH	CH ₂ Cl ₂ (dry)	ND

a: added *n*-Bu₄Ni(2.0 eq) under N₂ atom.

しかしながら、目的化合物 **3** を得ることはできなかった。

Entry 1 から 2 では TLC および ⁷⁷Se NMR にて **1** がベンジルブロミドと反応していないことが確認できた。これは、触媒 **1** が極性溶媒中では溶解しなかったため、反応が進行しなかったからだと考える。Entry 3 では低極性溶媒を使用し強塩基の水素化ナトリウムを用いて反応させたが、エポキシド **3** を得るに至っていない。Entry 4-6 では触媒 **2** を使用した。Entry 4 および 5 にて TLC で触媒の消費を確認したが、目的化合物 **3** を得るには至らなかった。原因はセレンウム塩の形成、強塩基による脱プロトン化でのイリドの発生までは行えてるものの、求核攻撃をする際に触媒の置換基が立体障害となってベタイン中間体の形成を阻害してしまっていると思われる。そこで、キラルセレニドの立体障害による反応阻害を検証するため、立体障害の小さい置換基を有するキラルセ

レニド **15** を新たにデザイン (Scheme 7) してエポキシ化の検討を行った (Table 2)。

Scheme 7

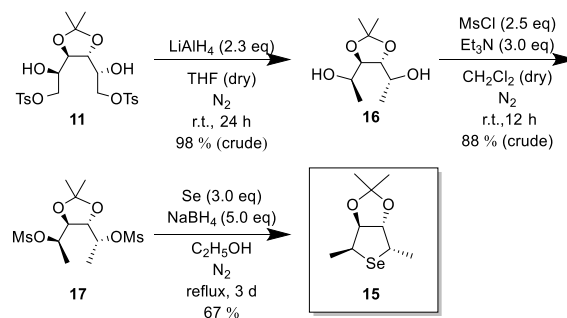
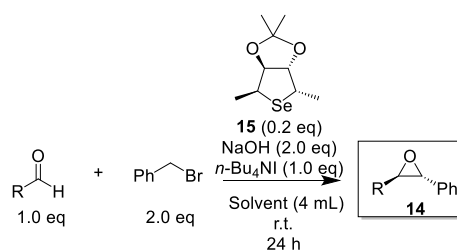


Table 2



Entry	R	solvent	yield [%]
1	Ph	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (9:1)	ND
2	<i>p</i> -NO ₂ Ph	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O (9:1)	ND
3 ^a	<i>p</i> -NO ₂ Ph	CH ₃ CN/H ₂ O (9:1)	ND

a: *n*-Bu₄NHSO₄ (1.0 eq) was used as phase transfer catalyst

新規キラルセレニド **15** を中間体 **11** から 3 段階で得ることができた。不斉エポキシ化は現在実験中で、ベンズアルデヒドを用いたが得るに至っていない。そこで Entry 2 以降では電子吸引性基を有するベンズアルデヒド、および相間移動触媒を使用して目的化合物 **3** の合成を行うことにする。

4. 結言

本研究では、(*S*)-ピナフトール(**4**)、D-マンニトール(**8**)を原料としたキラルセレニド **1, 2** と **15** を合成した。現在のところ、キラルセレニドの立体障害による影響を調査するため新規キラルセレニド **15** を触媒とするエポキシド **3** の合成を検討している。

参考文献

- 阿知波一雄, 坂本正徳, 「創薬をめざす医薬品化学」 廣川書店 (1999) p163
- E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 867-868.
- Y. Miyake, A. Oyamada, Y. Nishibayasi, and S. Uemura, *Heteroatom Chemistry*. **2002**, 270-275.
- H. Takeda, P. Metzner and C. Philouze, *Chem. Commun.* **2001**, 2350-2351.