

キラルなベンゾセレンテトラミソールの新規合成と
塩基・遷移金属フリーでの不斉マイケル付加反応

日大生産工（院） ○田澤 翔生

日大生産工 市川 隼人

1. 緒言

カルコゲンの1種であるセレンは、電子密度の高さから反応選択性や触媒活性に富み有機合成分野において多岐にわたり応用されている。近年では、生物活性を有することが見込まれセレノシステインや双極性障害の治療薬として期待されているエブセレンなどの含セレン化合物が報告されている。更に、当研究室ではエブセレンと類似骨格を持つ2-アミノ-1,3-ベンゾセレンナゾールを遷移金属触媒非存在下で合成したことを報告している¹⁾。

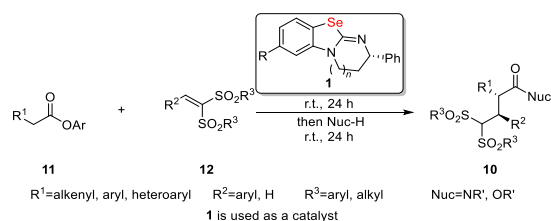
一方、硫黄を含むイソチオ尿素化合物は反応性の高いルイス塩基であり、有機分子触媒として盛んに研究が行われている。特に、ベンゾテトラミソール

(BTM) がその代表例でマイケル付加などの不斉合成に活用される。医薬品合成などにも応用できる不斉合成における合成プロセスでは人体への毒性などの面から、遷移金属触媒に替わる有機分子触媒を使用することが望まれる。しかし、含硫黄化合物と比較するとセレンを含む有機化合物の報告例は少なく、合成された含セレン化合物の詳細な性質は明らかになっていないものが多い。また、尿素骨格を持つセレノ尿素による触媒反応も報告されている例はごくわずかである。すなわち、第3級アルコールの速度論的光学分割においてセレンを含むイソセレノ尿素を触媒として用いた時に、硫黄を含むイソチオ尿素と同等の反応性を示されたことが報告されている。この報告例から、イソセレノ尿素が別の不斉合成反応においても高い反応性を示すことが期待される²⁾。

そこで、本研究ではイソセレノ尿素触媒として作用するこれまで報告例のないベンゾセレンテトラミソール

誘導体を合成し、塩基や遷移金属触媒を必要としない既往の不斉マイケル付加反応の触媒として用いて、その反応性やエナンチオ選択性の高い反応を検討する(Scheme 1)³⁾。

Scheme 1



2. 実験

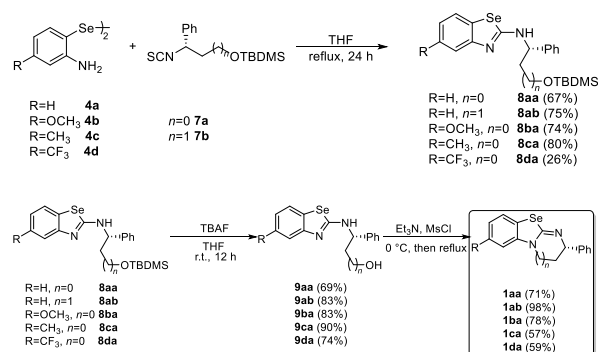
各種ジセレニド **4** とイソチオシアネート **7** を合成し、**4** と **7** による環化反応、シリル基脱保護、メシル化を経由した環化反応によりベンゾセレンテトラミソール(**1**)を得た(Scheme 2)⁴⁾。続いて、**13** のエステル化を経由してフェニル酢酸アリール **11** と、ビススルフィドの **15** の酸化、**16** と **17** とのアルドール反応を経由してビニルビス-スルホン **12** を合成した(Scheme 3)³⁾。得た **11a** と **12a**, **1** を触媒とした不斉マイケル付加反応につづけてベンジルアミンを添加することで **10aa** を合成した(Table 1)³⁾。また、ベンジルアミンを加えず反応を停止し、**10aa** の前駆体である **10aa'** の合成も検討した(Table 2)³⁾。

3. 結果および考察

各化合物の構造はそれぞれ ¹H NMR, ¹³C NMR, ⁷⁷Se NMR により同定した。初めに、4 種類の置換基を持つ **4** と炭素数の異なる 2 種類の **7** を合成し、Scheme 1 の方法を用いて 2-アミノ-1,3-ベンゾセレンナゾール誘導体 **8** を得た。その後、シリル基脱保護、メシル化を経由し

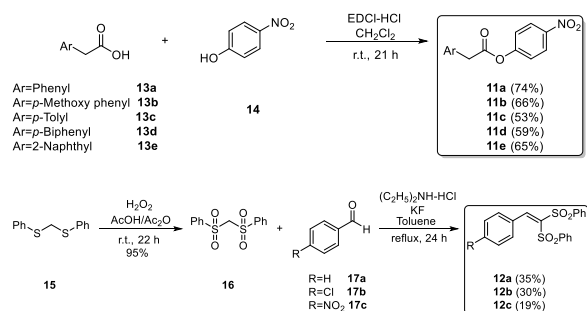
た環化反応によりベンゾセレンテトラミソール誘導体 **1** を合成した。結合している置換基の電子効果の違いによる収率の差は見られず、どの **1** の誘導体も中程度の収率から高収率で得られた(Scheme 2)。

Scheme 2



続いて、マイケル付加反応の原料となる **11** と **12** を合成した。**11** については、5 種類の化合物を合成し、ほぼすべての誘導体が良好な収率で得られた。一方、**12** については反応過程で生成した水の除去がスムーズに進行しないなどといったことが原因で、どの誘導体も収率は低かった(Scheme 3)。

Scheme 3



最後に、**1**, **11a**, **12a** を用いた不斉マイケル付加反応を検討した。**1** を触媒に使うことで、目的生成物である **10aa** が合成できることは確認した(Table 1)。触媒の種類や触媒量の変更を行い、最適条件の検討を試みたが触媒によっては反応が全く進行しない結果が得られている。また、どの条件でも得られたジアステレオマーは、単一のもののみであった。更に **10aa** の合成ではマイケル付加を介してベンジルアミンによるエステルのアミド化もワンポットで進行してしまうため、マイケル付加反応を評価できない。そこで、**10aa** の前駆体である **10aa'** を目的物とした反応の条件検討を行ったところ、**10aa'** を高収率かつ良好なジアステレオマー比

率(dr)で得ることができた(Table 2)。

Table 1

Entry	1	R	n	Amount of 1 (mol%)	Solvent	Yield of 10aa (%)
1	1aa	H	0	5	CH ₂ Cl ₂	33
2	1aa	H	0	10	CH ₂ Cl ₂	66
3	1aa	H	0	20	CH ₂ Cl ₂	54
4	1ab	H	1	5	CH ₂ Cl ₂	ND
5	1ab	H	1	10	CH ₂ Cl ₂	ND
6	1ba	OCH ₃	0	10	CH ₂ Cl ₂	67
7	1ca	CH ₃	0	10	CH ₂ Cl ₂	ND
8	1da	CF ₃	0	10	CH ₂ Cl ₂	ND

Table 2

Entry	1	Amount of 1 (mol%)	Solvent	Yield of 10aa' (%)	dr
1	1aa	5	CH ₂ Cl ₂	88	88 : 12
2	1ab	5	CH ₂ Cl ₂	61	85 : 15
3	1ab	10	CH ₂ Cl ₂	87	82 : 18

しかしながら今回応用した反応では、合成した **10aa** や **10aa'** が文献で報告されている HPLC の移動相溶媒では難溶であり、**10aa** と **10aa'** のエナンチオマーの分離は検討中である。今後は、フェニル酢酸アリアルと不飽和ケトカルボン酸によるマイケル付加反応で **1** を用いた触媒反応を検討する。

4. 参考文献

- 1) Ichikawa, H.; Miyashi, N.; Ishigaki, Y.; Mitsuhashi, M. *Heterocycles*, **2020**, *101*, 444.
- 2) McLaughlin, C.; Smith, A. D. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 1533-1555.
- 3) McLaughlin, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15111-15119.
- 4) (a) Syper, L.; Mlochowski, J. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6119-6130.; (b) Hirashima, T.; Manabe, O. *Chem. Lett.* **1975**, 259-260.; (c) Isobe, T.; Fukuda, K.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Tokunaga, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7779-7785.; (d) Fustero, S.; Sancho, A. G.; Acena, J. L.; Sanz-Cervera, J. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6398-6401.; (e) Virman, V. B.; Li, X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351-1354.