

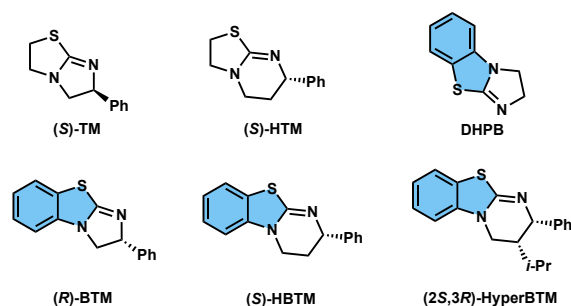
イソプロピル基を有するアミノアルコールから誘導した キラルなベンゾセレノテトラミソールの合成と反応

日大生産工(院) ○齋藤 梨花 市川 隼人

1. 緒言

セレンは、様々な酸化状態をとることから反応選択性や触媒活性に富み、有機成分野で応用されている。硫黄を含むイソチオ尿素化合物はルイス塩基であり、有機分子触媒として盛んに研究が行われている。Birmanらは2006年にラセミ第二級アルコールのキラルなアシル転位触媒として、薬・獣医用として大規模生産されていたキラルなイソチオ尿素誘導体であるテトラミソール(TM)を最初に採用し、触媒活性があることを報告した¹⁾。また、2004年に報告した2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピリジン(DHIP)骨格にベンゼン環を組み込むことで π - π 相互作用が強まり、エナンチオ性が向上したという知見²⁾から、TM骨格にベンゼン環を合わせた形を持つベンゾテトラミソール(BTM)を触媒として用いた。その結果、1-フェニルプロパノールの速度論的分割でS体が増加し、TMよりも更に良い触媒であることを見出した。それ以来、イソチオ尿素触媒に関する研究は多数報告されてきた(Figure 1)。

Figure 1.



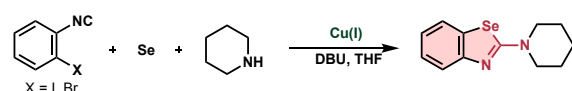
イソチオ尿素は、ケトンやエステルを原料とした反応においてN-アシル化中間体を形成し、硫黄と酸素との間に静電的な相互作用が発生することにより、反応基質あるいは求核試薬の固定による立体配置選択的な不斉合成が可能となる。一方で、含硫黄化合物と比較するとセレンを含む有機化合物の報告例は非常に少

ない。さらに、尿素骨格を持つイソセレノ尿素による触媒反応についても報告されている例はごくわずかである。数少ない報告例の中で、2021年にSmithらが不斉マイケル付加反応においてイソカルコゲノ尿素化合物を触媒として用いた(Table 1)³⁾。その結果、イソセレノ尿素化合物を触媒として用いた場合、目的物のラクTONの収率が最も良いこと、立体選択性は硫黄と同等またはそれ以上であること、さらにイソチオ尿素と比較した場合に、原料の消費時間が大幅に減少した。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。しかし、イソセレノ尿素の合成法は未だ確立していない。イソセレノ尿素に必要な骨格であるベンゾセレナゾールの合成として過去に報告されている方法としては、2007年に報告されたSashidaらによる方法などがあるが、遷移金属を用いる場合が多い(Scheme 1, 2)^{4,5)}。

Table 1.

Entry	Catalyst	Yield [%]	dr	er	[$\tau_{1/2}$] [min]
1	O	46	87:13	53:47	-
2	S	80	84:16	95:5	122
3	Se	95	84:16	98:2	11

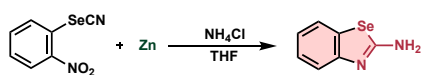
Scheme 1.



Synthesis and reaction of chiral benzoselenotetramisole
derived from amino alcohols with an isopropyl group.

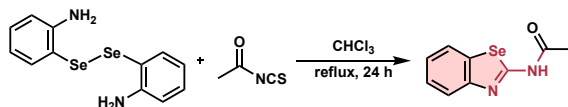
Rika SAITO, Hayato ICHIKAWA

Scheme 2.



当研究室では、ビス(2-アミノフェニル)ジセレニドとイソチオシアネートによる環化反応により、遷移金属を使用しない方法でフリーなアミノ基を有するベンゾセレンアゾールの合成に成功した(Scheme 3)⁶⁾。この方法を用いたベンゾセレンテトラミソールの合成は、環境負荷の大きい遷移金属を用いないだけでなく、原料となるジセレニドやイソチオシアネートに置換基を持たせることで、様々なベンゾセレンテトラミソールの合成が可能となる。そこで、本研究では、原料に様々な置換基を持たせた化合物を用いてキラルなベンゾセレンテトラミソールの合成を行う(Scheme 4)。また、合成した化合物**1**を用いてマイケル付加反応を行う。BTMを触媒として用いた際の触媒反応機構は以下の通りである(Figure 2)。

Scheme 3.



Scheme 4.

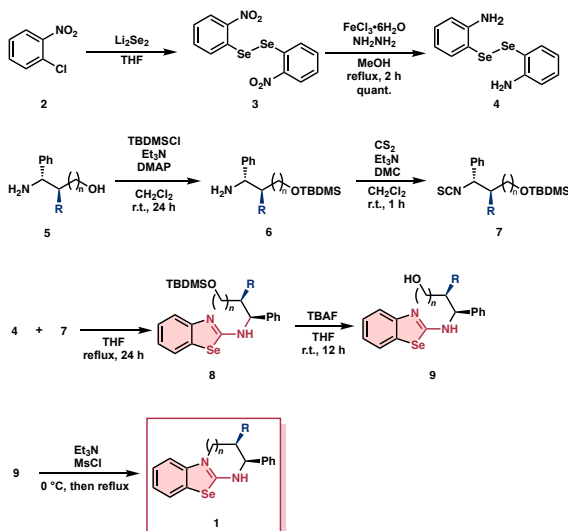
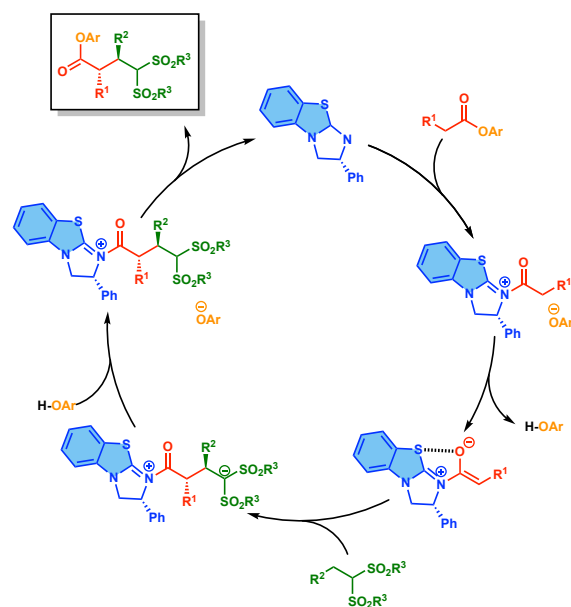


Figure 2.

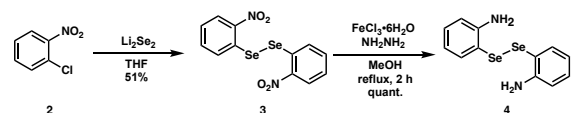


触媒とマイケルドナーの*N*-アシル化が進行し、マイケルドナーのアリールオキシド部分がアニオンとなる。このアニオンが*N*-アシル化中間体のα-水素を引き抜き、エノラートイオンを形成する。この時、触媒の硫黄原子とマイケルドナー側の酸素原子との間で静電的な相互作用が発生する。この相互作用により、続いて付加するマイケルアクセプターが触媒のフェニル基の立体とは反対向きに固定される。このように立体制御を行いながら、マイケル付加反応が進行する。その後、フェノール誘導体によるプロトン化が起き、触媒が中間体から脱離され目的生成物が得られる。

2. 実験

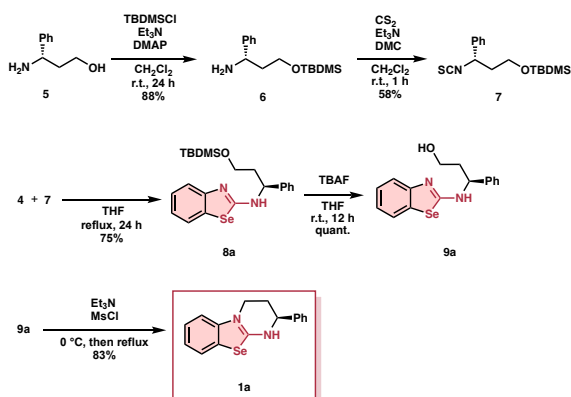
2-1. ビス(2-アミノフェニル)ジセレニド(**4**)の合成(Scheme 5)

Scheme 5.



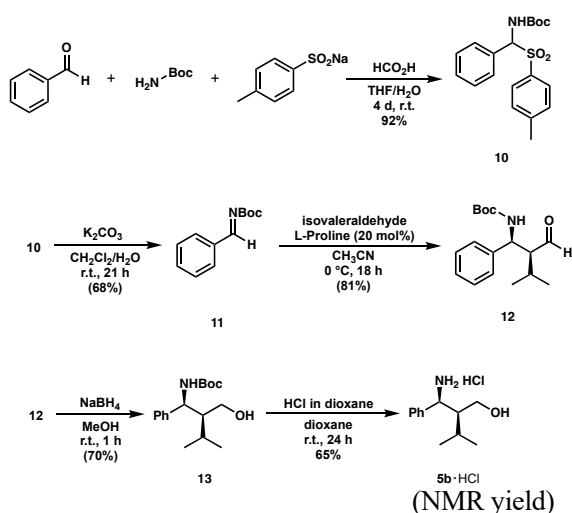
2-2. Scheme 2における $n = 1$, $R = H$ のベンゾセレノテトラミソール**1a**の合成 (Scheme 6)⁶⁾.

Scheme 6.⁷⁾



2-3. アミノアルコール**5b**の合成(Scheme 7)¹³⁻¹⁵⁾

Scheme 7.



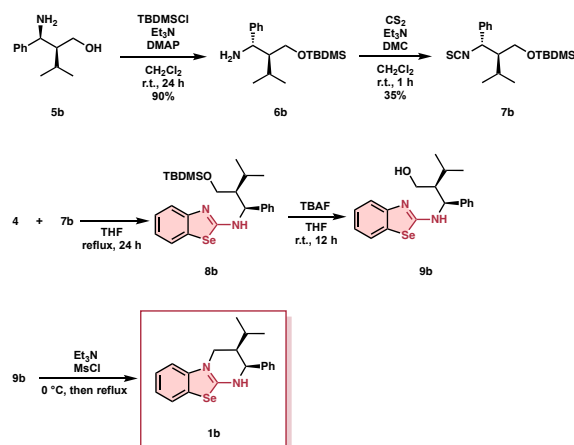
2-4. Scheme 4における $n = 1$, $R = iPr$ のベンゾセレノテトラミソール**1b**の合成検討(Scheme 8)

3. 結果及び考察

3-1. ビス(2-アミノフェニル)ジセレニド(4)

2-クロロニトロベンゼン(2)をSyper法⁸⁾を用いてビス(2-ニトロフェニル)ジセレニド(3)に変換した⁸⁾. その後, アミノ化によりビス(2-アミノフェニル)ジセレニド(4)を得た(Scheme 5). 次に, アミノアルコール(5)を $tert$ -ブチルジメチルシリルクロリドを用いたシリル保護を行った. その後, 二硫化炭素との反応を経てイソチオシアネート(7)を合成した. 最後にジセレニ

Scheme 8.



ド(4)とイソチオシアネート(7)の環化反応により**1a**を得た(Scheme 6).

ビス(2-ニトロフェニル)ジセレニド(3)の合成に必要となる Li_2Se_2 はジフェニルアセチレンと金属リチウムを反応させたのち, 5 eq.のセレンを添加することにより調整される. リチウムおよびセレンは溶媒であるTHFに対して難溶であり, 不均一系での反応となることから, 結果的にジセレニド3の収率が芳しくないと考えした.

3-2. $n = 1$, $R = H$ のベンゾセレノテトラミソール

化合物**1**における $n = 1$, $R = H$ のベンゾセレノテトラミソール**1a**についてはScheme 6に示した収率で得た.

3-3. アミノアルコール**5b**の合成

アミノアルコール**5**に iPr 基を有する**5b**はベンズアルデヒド, カルバミン酸 $tert$ -ブチルおよび p -トルエンスルフィン酸ナトリウムを原料としてイミン**10**を合成する. イミン**10**は非常に不安定なため, カラム精製をすることなくアルデヒド**12**を得た. その後, NaBH_4 でアルデヒド部分を還元し, アミノ基が保護されたアルコール**13**を得た. その後, 塩化水素・1,4-ジオキサン溶液を用いて脱保護を行った. 塩化水素よりもさらに強い酸であるトリフルオロ酢酸を用いた脱保護では, 副生成物が多く, 単離が困難であった. 一方で, 塩化水素・1,4-ジオキサン溶液による脱保護では, ジエチルエーテルによる洗浄によってアミノアルコール塩酸塩**5b**を得ることができた.

3-4. $n = 1$, $R = iPr$ のベンゾセレノテトラミソール

化合物**1**における $n = 1$, $R = H$ のベンゾセレノテトラミソール**1b**についてはScheme 8に示した収率で合成検討を行った。

4. 結言

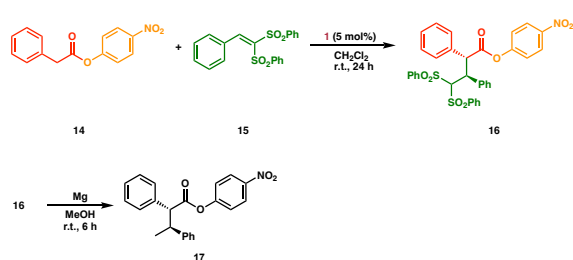
今回、既往のベンゾセレナゾールの合成では必要であった遷移金属を用いない方法で、ホモベンゾセレノテトラミソール(HBTM)の硫黄部分がセレンとなったベンゾセレノテトラミソール**1a**の合成を行った。また、HBTMに*iPr*基を有するHyperBTMの合成検討を行った。

5. 今後の展望

5-1. 反応性の比較

1aと**1b**を用いて反応を行い、硫黄を用いた場合の反応性と比較する(Scheme 9)。

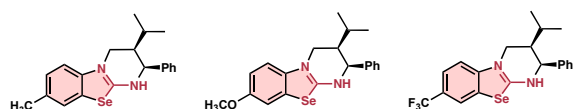
Scheme 9.



5-2. 様々な置換基を持つベンゾセレノテトラミソール誘導体の合成

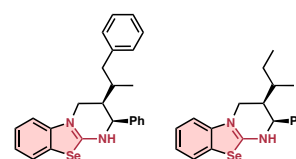
ジセレニド**3**の合成の際に、電子求引性基や電子供与性基など様々な置換基を持つ原料**2**を用いることで色々なベンゾセレノテトラミソールを合成する(Figure 3)。

Figure 3.



Scheme 7におけるアミノアルコール**5**の合成において、プロピオンアルデヒド、ヒドロシナムアルデヒドを用いることで新たなアミノアルコールを合成し、新たなベンゾセレノテトラミソールを合成する(Figure 4)¹⁴。

Figure 4.



参考文献

- 1) Birman, V. B. Li, X. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1351.
- 2) Birman, V. B. Uffman, E. W. Jiang, H. Li, X. Kilbane, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 12226.
- 3) McLaughlin, C.; Smith, A. D.; *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 1533–1555.
- 4) Kaneme, M.; Minoura, M.; Sashida, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 505–508.
- 5) Fujiwara, S.; Asanuma, Y.; Shin-ike, T.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8087–8090.
- 6) Ichikawa, H.; Miyashi, N.; Ishigaki, Y.; Mitsuhashi, M. *Heterocycles*. **2020**, 101, 444.
- 7) 田澤 翔生, 日本大学大学院 生産工学研究科 令和4年度 修士論文.
- 8) Syper, L.; Mlochowski, J. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 6119–6130.; Hirashima, T.; Manabe, O. *Chem. Lett.* **1975**, 259–260.
- 9) Biswas, A.; Mondal, H.; Maji, M. S.; *J Heterocyclic Chem.* **2020**, 57, 3818–3844.
- 10) Hirashima, T.; Manabe, O. *Chem. Lett.* **1975**, 259–260.
- 11) Isobe, T.; Fukuda, K.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Tokunaga, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7779–7785.
- 12) Ichikawa, H.; Miyashi, N.; Ishigaki, Y.; Mitsuhashi, M. *Heterocycles*, **2020**, 101, 444.
- 13) Fustero, S.; Sancho, A. G.; Acena, J. L.; Sanz-Cervera, J. F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6398–6401.
- 14) Caputo, S.; Basso, A.; Moni, L.; Riva, R.; Rocca, V.; Banfi, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 139–143.
- 15) Morrill, L. C.; Douglas, J.; Lebl, T.; Slawin, A. M. Z.; Fox, D. J.; Smith, A. D. *Chem. Sci.*, **2013**, 4, 4146–4155.