

イソチオシアネートを用いたビス(2-アミノフェニル)ジセレンイドの環化反応による
2-アミノ-1,3-ベンゾセレンアゾールの合成

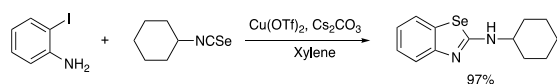
日大生産工 (院) ○石垣 由衣
日大生産工 市川 隼人

1. 緒言

ベンゾヘテロアゾール環に分類されるベンゾチアゾールおよびベンゾオキサゾールは、多種多様な天然物に存在し、その構造や反応性、薬理活性のために、多くの注目を集め研究が盛んに行われている。これに対し、ベンゾチアゾール中の硫黄原子をセレンに置き換えたベンゾセレンアゾールは、上記の2つのベンゾヘテロアゾール環と比較すると報告が少なく、詳細な性質はいまだ明らかになっていない。しかし、有機セレン化合物は反応選択性や触媒活性、金属錯体の配位子など様々な用途が存在し、近年では癌予防剤などの生理活性を有することが知られている。また、類似構造を有するエブセレンは、リチウムに代替する双極性障害の治療薬として期待されている。生理活性物質がタンパク質の空孔と相互作用する場合、類似構造同士の特性は似ている例が非常に多いことから、同様の生理活性が期待されるベンゾセレンアゾールの合成は、有機化学や医療分野において重要な課題である。

従来、ベンゾセレンアゾールの合成は銅触媒が必要不可欠であり、Sashida らは銅触媒を用いたイソセレンシアネートと2-ヨードアニリンの環化反応により、ベンゾセレンアゾールを良好な収率で得たことを報告している (Scheme 1)¹⁾。

Scheme 1

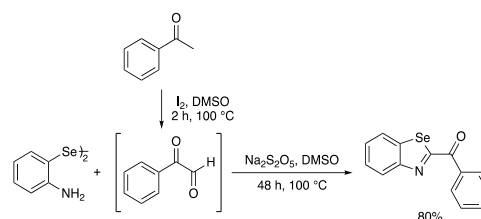


しかし、グリーンケミストリーの観点から金属触媒の使用は望まれないため、金属触媒の不

要な新規合成方法の開発が求められている。

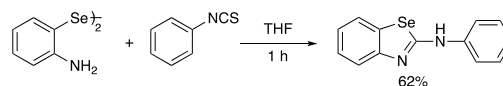
その1つとして、Alves, Schumacher らはビス(2-アミノフェニル)ジセレンイドとアセトフェンを用いたドミノ環化反応により対応する化合物を収率 80% で得たことを報告している (Scheme 2)²⁾。

Scheme 2



当研究室においても、ビス(2-アミノフェニル)ジセレンイドとフェニルイソチオシアネートより、銅触媒を用いない穏やかな条件下で反応が進行することを見出した (Scheme 3)^{3b)}。この合成方法は、新規の合成方法として期待されるが、基質の検討が不十分であるため、更なる研究が必要である。

Scheme 3

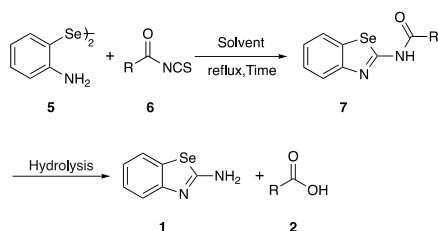


そこで、本研究では Scheme 3 を参考に、2-アミノ-1,3-ベンゾセレンアゾール誘導体 **7** を多種多様な置換基を有するアシルイソチオシアネート (**6**) を用いて合成し、最適条件および置換基の効果を検討する。そして、得られたベンゾセレンアゾール誘導体を加水分解により、2-アミノ-1,3-ベンゾセレンアゾール (**1**) へ変換する (Scheme 4)。フリーなアミノ基に変換することで、様々な基質の誘導体への応用が期待される。

The Synthesis of 2-Amino-1,3-benzoselenazoles via Cyclization Reaction of
Bis(2-aminophenyl)diselenide with Isothiocyanate.

Yui ISHIGAKI and Hayato ICHIKAWA

Scheme 4



2. 実験

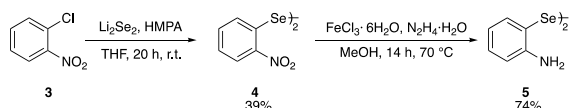
Syper 法により 2-クロロニトロベンゼン(**3**)からビス(2-ニトロフェニル)ジセレニド(**4**)を合成し、還元反応によりビス(2-アミノフェニル)ジセレニド(**5**)を得た (Scheme 5)³⁾。続いて、**6a** と **5** の環化反応により、アルゴン雰囲気下で種々の溶媒を用いて **7a** を得た (Table 1)。そして、既存の文献を基に、**7a** を用いた加水分解を試みた (Scheme 6)⁴⁾。

3. 結果と考察

各化合物の構造はそれぞれ ¹H および ¹³C, ⁷⁷Se NMR により同定した。

初めに **4** を 39% と中程度の収率で得た。その後還元反応を行い、再結晶により **5** を 74% と良好な収率で得た (Scheme 5)。

Scheme 5



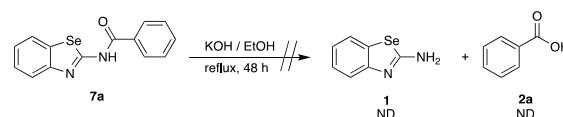
次に、**6a** を用いた **7a** 合成における溶媒検討を行った (Table 1)。溶媒条件としては、無溶媒、極性非プロトン性溶媒、低極性溶媒を用いた。無溶媒では 66% と中程度の収率で **7a** が得られた (Table 1, Entry 1)。続いて極性非プロトン性溶媒では DMSO と DMF を用いた時は低収率であったが、THF を用いた時は 84% と良好な収率で得られた (Table 1, Entries 2-4)。低極性溶媒を用いた時では、各々中程度から高収率で **7a** が得られており、最も良い結果を示したのはベンゼンであった (Table 1, Entries 5-9)。しかし、ベンゼンはその毒性より使用は望まれないため、今後は同程度の結果を与えたクロロホルムを使用する予定である。

Table 1

Entry	Solvent	Time [h]	Yield [%]
1	-	1	66
2	DMSO	1	22
3	DMF	5	22
4	THF	1	84
5	Et ₂ O	1	56
6	toluene	3	51
7	CH ₂ Cl ₂	4	61
8	CHCl ₃	1	89
9	benzene	1	90

続いて、塩基性条件下で加水分解反応を行ったが、**1** は得られず、**7a** が回収された (Scheme 6)。これは **7a** が EtOH に不溶であり、反応溶媒中に固体として残存していることが原因であると考えられた。そこで別の反応条件で再度加水分解を行ったが同様の結果となったため、芳香族を持つ **7a** は加水分解を受けにくい構造であると結論づけた。

Scheme 6



今後は、芳香族に代わり脂肪族アシルイソチオシアネートを用いて **7** を合成し、引き続き加水分解を検討する予定である。

4. 参考文献

- 1) Kanemi, M.; Minoura, M.; Sashida, H. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 505-508.
- 2) Balaguez, A. R.; Betin, S. E.; Barcellos, T.; Lenardao, J. E.; Alves, D.; Schumacher, F. R. *New J. Chem.* **2017**, 41, 1483-1487.
- 3) (a)Wójtowicz, H.; Chojnacka, M.; Młochowski, J.; Palus, J.; Syper, L.; Hudecova, D.; Uher, M.; Piasecki, E.; Rybka, M. *Il Farmaco* **2003**, 58, 1235-1242. (b)宮仕 平成 26 年度 修士論文.
- 4) Shang-Zheng, S.; Ming, S.; Hong-Li, W.; Hai-Xia, D.; Jin-Quan, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 8843-8847.