

遷移金属触媒非存在下における環化反応を経た

2-アミノ-1,3-ベンゾセレンazolの合成

日大生産工(院) ○石垣由衣

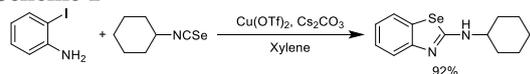
日大生産工 市川隼人

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、薬理活性の為に多くの注目を集め、盛んに研究されている。これに対し、ベンゾチアゾールの硫黄原子をセレン原子に置き換えたベンゾセレンazol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の様々な用途が存在し、近年では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azol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azol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2-ヨードアニリンとイソセレンシアネートの環化反応により、ベンゾセレンazolを良好な収率で得たことを報告している (Scheme 1)¹⁾。

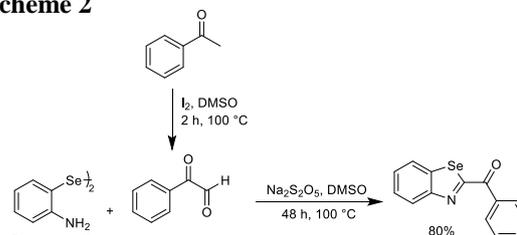
Scheme 1



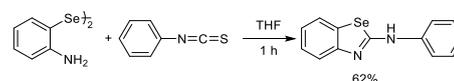
しかし、医薬品の開発において、残留金属の問題があるため、金属触媒の不要な新規合成方法の開発が求められている。その1つとして、Alves, Schumacherらはビス(2-アミノフェニル)ジセレンドとアセトフェノンを用いたドミノ環化反応により、対応する化合物を収率 80% で得た事を報告している (Scheme 2)²⁾。

当研究室においても、ビス(2-アミノフェニル)ジセレンドとフェニルイソチオシアネートより、

Scheme 2



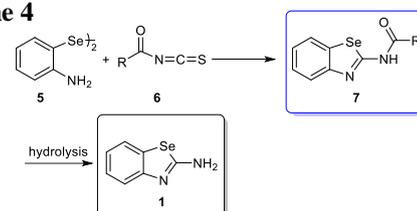
Scheme 3



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)}。

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azol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を用いて合成し、最適条件および置換基効果について検討する。また、得られた **7** を加水分解により、2-アミノ-1,3-ベンゾセレンazol (**1**) へ変換する (Scheme 4)。フリーなアミノ基に変換することで、医薬品などの基礎骨格となりうる誘導体への応用が期待される。

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)ジセレンド (**4**) を合成し、還元反応によりビス(2-アミノフェニル)ジセレンド (**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最適条件の検討を行い **7a** を得た (Table 1)。その後、様々な置換基を有する **6** を用いて、対応する **7** の合成を行い、置換基効果について検討した (Table 2)。そして、

The Synthesis of 2-Amino-1,3-Benzoselenazoles via Transition Metal-Free Cyclization

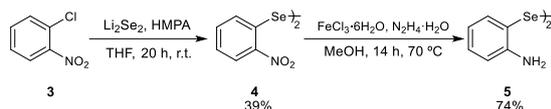
Yui ISHIGAKI and Hayato ICHIKAWA

既存の文献を基に **7** を用いた加水分解により、酸性条件下で **1** の合成を試みた (Table 3)。

3. 結果と考察

各化合物の構造はそれぞれ ^1H および ^{13}C , ^{77}Se NMR により同定した。初めにジリチウムジセレニドの調製を行った後 **3** を加え, **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** を用いて **7a** の合成における溶媒検討を行った (Table 1)。初めに無溶媒条件下で反応を行ったところ, 66%の収率で **7a** を得た。また極性非プロトン性溶媒である DMSO, DMF を用いた反応では **7a** が低収率であったが, THF では 84% と良好な収率で得られた (Table 1, Entry 2-4)。低極性溶媒では, 各々中程度から高収率で **7a** が得られ, 最も良い結果を示したのはクロロホルムおよびベンゼンであった (Table 1, Entries 8 and 9)。今後は, クロロホルムを使用することにした。

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

各種イソチオシアネート **6** から対応する **7** の合成を行った (Table 2)。芳香族, 脂肪族いずれの置換基でも良好な収率で対応する **7** が得られた。脂肪族置換基に関しては炭素数が多くなるほど収率が向上することが分かった (Table 2, Entries 1-3)。また立体障害の大きい *tert*-ブチル基を有する **6f** の収率が, 炭素数の少ないメチル基を有する **6b** と同程度である事から, 立体効果はほとんど影響しないと考えられる (Table 2, Entry 2 vs Entry 6)。

続いて, **7a** の酸性条件下で加水分解反応を行った (Table 3, Entry 1)。しかし, **1** は得られず, 塩基性条件下で試みても同様の結果となった。これは **6** 由来のベンゼン環がベンゾセリナゾールの共役していることによる極めて安定な芳香族性を有するため, **7a** が加水分解を受けにくい構造であるからと考えられた。そこで, 脂

Table 2

Entry	R	Product	Yield [%]
1	Ph	7a	89
2	Me	7b	75
3	<i>n</i> -Pr	7c	87
4	<i>n</i> -Pent	7d	quant.
5	<i>i</i> -Pr	7e	76
6	<i>t</i> -Bu	7f	90
7	Ph	7g	90

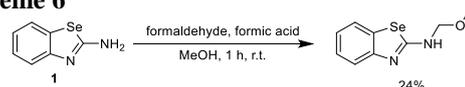
Table 3

Entry	7	Yield [%]	recovery [%]
1	7a	0	96
2	7b	80	3
3	7c	20	64
4	7d	7	64
5	7f	0	93

肪族置換基を有する **7** に対して酸性条件下での加水分解反応を行った (Table 3, Entry 2-5)。その結果, メチル基の **7b** では 80% の収率で目的の **1** を与えた。炭素数および立体障害の大きい置換基ほど収率が低下し, 未反応の **7** が回収された。これは, 水中での加水分解反応におけるアミドへの求核攻撃を置換基が阻害するためだと考えられる。

そして, 得られた **1** を用いて, 薬理活性が期待されるベンゾチアゾールのセレン誘導体を合成し, 収率 24% で得た (Scheme 6)。

Scheme 6



今後は, 様々な置換基を有する **5** を用いて対応する **7** の合成を行い, 置換基効果について検討する。

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. *et al.* *New J. Chem.* **2017**, *41*, 1483-1487.
- 3) (a) Wójtowicz, H.; Chojnacka, M.; Młchowski, J.; Palus, J.; Syper, L.; Hudecova, D.; Uher, M.; Piasecki, E.; Rybla, 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.