

ニッケル触媒 C-H 活性化反応を利用した ビス(2-アミノフェニル)ジセレニドの合成

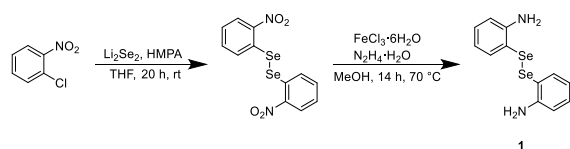
日大生産工 (院) 三橋 美奈子

日大生産工 市川 隼人

1. 緒言

近年、セレン含有複素環化合物は生理活性物質として注目され、中でもエブセレンは抗炎症、抗うつ活性を持つため盛んに研究されている。本研究室では、新たな生理活性物質の開発を目指し、遷移金属触媒非存在下での 2-アミノベンゾセレナゾールの合成方法を開発した¹⁾。この方法では出発物質としてビス(2-アミノフェニル)ジセレニド(**1**)を使用する。従来の **1** の合成方法では、セレンを導入する際に芳香族求核置換反応を用いるため、塩素のような脱離基の存在が不可欠であり、基質の適用範囲が限られている。そのため、多置換ジアリールジセレニドを合成しようとした場合、入手が困難になることが予想される(Scheme 1)。

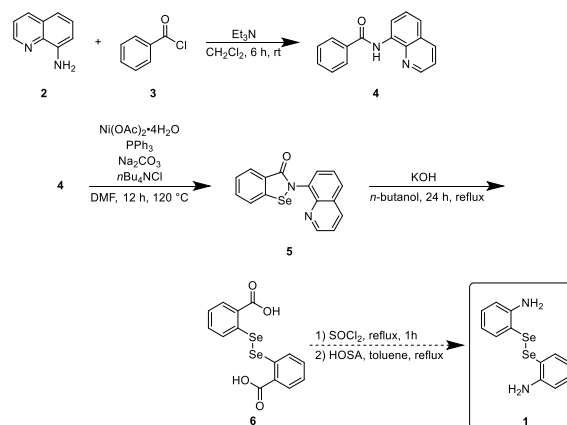
Scheme 1



C-H 活性化反応は、配向基を導入し、C-H 結合を活性化することで直接官能基化することができる。そのため、様々な化合物の合成において強力な手法として注目されている。使われる金属触媒として、パラジウム、ルテニウム、ロジウム、イリジウムなど希少で高価な金属が多いが、最近ではニッケル、銅、鉄などの比較的安価な金属を用いた反応も報告されている。そこで、本研究ではニッケル触媒 C-H 活性化反応を利用し、脱離基を必要としない **1** の合成

について検討する(Scheme 2)。この合成経路が確立されれば、入手容易な芳香族化合物を出発物質として用いることが期待される。

Scheme 2



2. 実験

求核置換反応により、塩化ベンゾイル(**3**)に 8-アミノキノリン(**2**)を結合させ、*N*-(8-アミノキノリル)ベンズアミド(**4**)を得た²⁾。その後、C-H 活性化反応により、セレンを導入し、*N*-(8-キノリル)-1,2-ベンゾセレナゾール-3(2*H*)-オン(**5**)を合成し³⁾、加水分解によりビス(2,2'-ジセレノ)安息香酸(**6**)を得た⁴⁾。最後に、**6** から文献に基づき、**1** の合成を試みた(Scheme 2)⁵⁾。

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、既往の報告に基づいて **3** に配向基である **2** を導入し、**4** を 91% と高収率で得た。その後、C-H 活性化反応を行うことでセレンを導入し、**5** を 77% と良好な収率で得た。

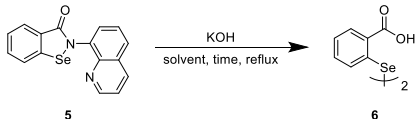
次に、配向基であるキノリンを脱離するため

Synthesis of Bis(2-aminophenyl) Diselenide via Nickel Catalyzed C-H Selenation

Minako MITSUHASHI and Hayato ICHIKAWA

の反応条件の検討を行った。まず、はじめに、溶媒に *n*-ブタノールを用い、24 時間還流した。

Table 1

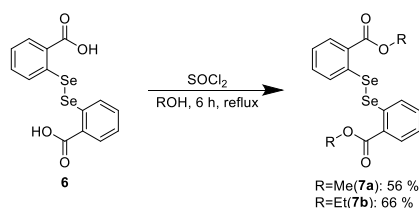


Entry	Solvent	Time [h]	Yield(7) [%]
1	<i>n</i> -butanol	24	-
2	2-methyl-1-propanol	24	-
3 ^a	<i>n</i> -butanol	48	trace
4 ^b	<i>n</i> -butanol	48	99

a: カラムクロマトグラフィーにより分離 ; b: 抽出操作のみで分離

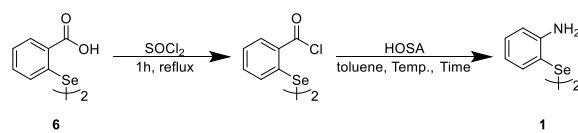
その結果、キノリンの脱離は確認することができたが目的物は確認できなかった (Table 1, Entry 1)。より反応を進行させるために、反応時間を延長し、カラムクロマトグラフィーによる精製を試みた (Table 1, Entry 3)。しかし、目的物の極性が高いために **6** を微量しか得ることができなかった。そこで、精製操作に問題があるかと予想し、抽出操作のみでの精製に変更したところ、定量的に **6** を得ることができた。**6** は塩化チオニルで処理した後、メタノールもしくはエタノールによるエステル化において中程度の収率で対応するエステルへ変換できた (Scheme 3)。

Scheme 3



つづいて、**6** からビス(2-アミノフェニル)ジセレニド(**1**)の合成を試みた (Table 2)。ヒドロキシルアミン-*O*-スルホン酸(HOSA)でのアミノ化を 80°C, 8 時間の条件で行ったが **1** は得られなかった (Table 2, Entry 1)。反応溶液の TLC のスポットが多くみられたことから分解の可能性を考え、室温で反応させた (Table 2, Entry 2)。しかし、反応が進行せず、**1** は得られなかった。

Table 2



Entry	Temp. [°C]	Time [h]	Yield [%]
1	80	8	ND
2	rt	8	ND
3 ^a	80	8	ND
4 ^a	80	12	ND

a: 精製した HOSA を使用

HOSA が水分により機能していない可能性を考え、精製したのち反応させたが、**1** の合成は確認できなかった (Table 2, Entries 3,4)。これらの反応で得られた化合物を ⁷⁷Se NMR で確認するとジセレニドが示す 400 ppm 付近のピークが複数見られることから、生成物中のジセレニドは維持されていると考えられ、**6** のカルボキシ基部分のみで反応が起こっていると推測される。

本研究ではニッケル触媒 C-H 活性化反応に基づいてビス(2,2'-ジセレノ)安息香酸(**6**)を合成した。**6** は塩化チオニルと反応させた後、アルコールで処理することで中程度の収率で対応するエステルへ変換することができた。今後は、**6** からの反応を分析し、引き続き **1** の合成を試みる。

4. 参考文献

- 1) H. Ichikawa, N. Miyashi, Y. Ishigaki and M. Mitsuhashi, *Heterocycles*, 2019, *in press*.
- 2) F.- R. Gou, X.- C. Wang, P.- F. Huo, H.- P. Bi, Z.- H. Guan and YM. Liang, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 5726.
- 3) M. Iwasaki, N. Miki, Y. Tsuchiya, K. Nakajima and Y. Nashihara, *Org. Lett.* 2017, **19**, 1092.
- 4) M. D. Reddy and E. B. Watkins, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 11447.
- 5) R. G. Wallace, J. M. Barker and M. L. Wood, *Synthesis*, 1990, 1143.