

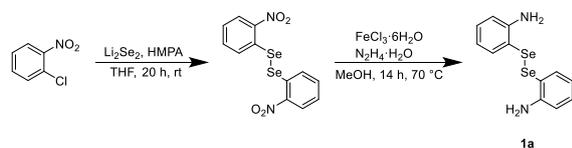
ニッケル触媒 C-H 活性化反応を利用した ビス(2-アミノフェニル)ジセレニドの合成

○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、カルコゲン含有複素環化合物は生理活性を有するとして注目されており、中でもベンゾチアゾールやベンゾオキサゾールは数多く報告されている。一方でベンゾセリナゾールは詳細な性質が明らかになっておらず、報告例は抗炎症、抗うつ活性を持つとされるエブセレンが唯一である。そこで本研究室では、生理活性を有する新たなベンゾセリナゾールの開発を目指し、遷移金属触媒非存在下での 2-アミノ-1,3-ベンゾセリ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(**1a**)を使用するが、従来の **1a** の合成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)。

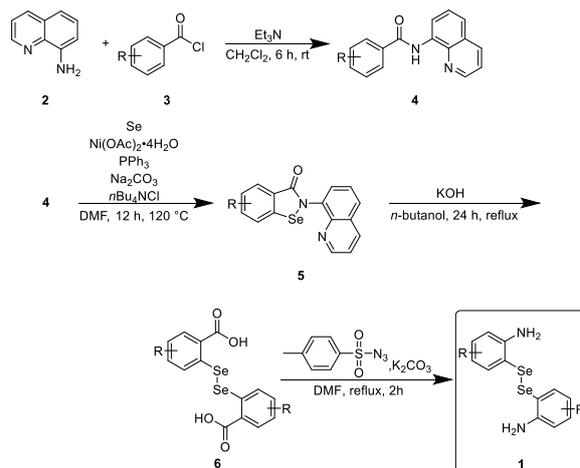
Scheme 1



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)。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。この C-H 活性化反応を用いた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でき、これまで合成が困難であった複素環化合物の合成が可能になると期待される。

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-ベンゾセリナゾール-3(2H)-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** からトシルアジドを用いた転位反応⁵⁾により **1** の合成を試みた(Scheme 2)。

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

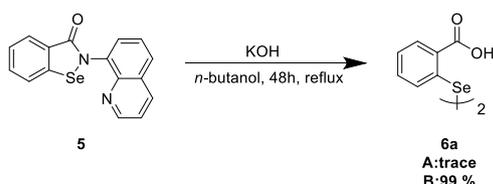
Minako MITSUHASHI and Hayato ICHIKAWA

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、既往の報告に基づいて **3a** に配向基である **2** を導入し、**4a** 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、**5a** 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の反応条件の検討を行った。まず、溶媒に *n*-ブタノールを用い、48 時間還流したのちカラムクロマトグラフィーにより分離を試みた。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微量しか確認できなかった。これは、目的物の極性が高いために **6a** がカラム内に留まってしまったことが原因であると考えられる。そこで、精製操作を変更することにより収率の向上が見込めると考え、抽出操作でキノリン分解物を除去した後に水相に塩酸を加えることにより水相に溶けていた **6a** を析出させる酸析による精製に変更したところ、定量的に **6a** を得られることが確認できた(Scheme 3)。

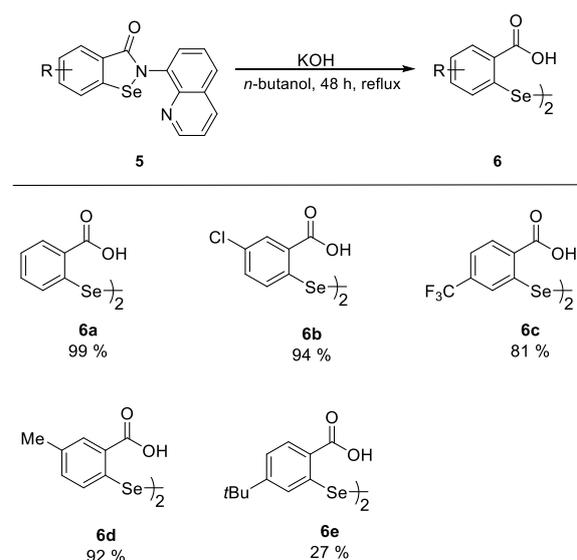
Scheme 3



A: カラムクロマトグラフィーにより分離 ; B: 酸析により分離

各種 **5** から対応する **6** の合成を行った(Table 1)。電子吸引性、電子供与性に関わらず良い収率で得られている(Table 1 **6b-d**)。その一方で、*tert*-ブチル基を持つ **6e** の収率が他の化合物と比較して低収率となっている。その原因は、加水分解は進行したものの、*t*-ブチル基の存在により水溶性が変化したと考えられる。そのため、それぞれの化合物の性質よって精製方法を変更する必要がある。

Table 1



最後にトシルアジドによる転位反応を利用して、得られた **6** から **1** を合成した。その結果 **1a** が 21%, **1d** が 30% という収率でありいずれも低収率であった。この反応では、未反応の原料や反応中間体が多く残っており、条件検討により収率の向上が見込める。

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-アミノフェニル)ジセレニド **1** を合成した。しかし **6** の誘導体の合成および **1** の合成において低収率であった。そのため今後は、**6** の合成においては精製方法をより検討することで収率を向上し、さらなる誘導体の合成を進めていく。**1** については、反応条件や基質を検討することにより収率の向上を目指す。

4. 参考文献

- 1) H. Ichikawa, N. Miyashi, Y. Ishigaki and M. Mitsuhashi, *Heterocycles*, 2020, **101**, 444.
- 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) A. Ilangovan, P. Sakthivel and P. Sakthivel, *Org. Chem. Front.*, 2016, **3**, 1680-1685.