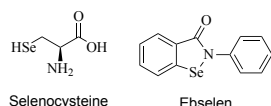


トリフルオロメチル基を有するベンゾセレンテトラミソールの合成と反応

日大生産工(院) ○飯塚 祐介 日大生産工 市川 隼人

1. 諸言

セレンは、周期表において第 16 族に位置し、様々な原子価をとることから反応性に富む。またヒトを含む幅広い生物にとって微量成分として不可欠であり、欠乏することによってがんや高血圧のリスクを高める恐れがある。セレンを含む代表的な化合物には、システインの硫黄がセレンに置き換わったセレンシステインや神経難病である ALS の治療薬として期待されているエブセレン、またその類縁化合物が存在する(**Figure 1**)。

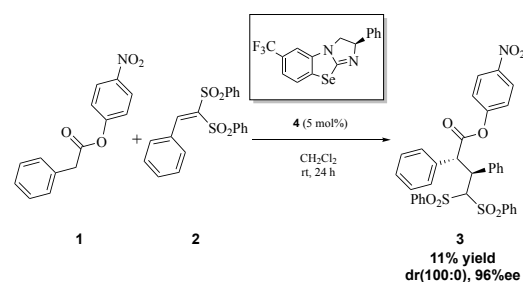
Figure 1. Selenium containing compounds^{1,2)}

一方で、イソチオ尿素は硫黄を含む反応性の高いレイス塩基であり、染料などの機能性材料に使われているほか、有機分子触媒として様々な反応へ盛んに用いられている。このイソチオ尿素についても多数の報告例があるが、イソチオ尿素の硫黄をセレンに置き換えたイソセレン尿素の報告例は非常に少ない。イソセレン尿素の報告例として Smith らは、イソカルコゲノ尿素をマイケル付加、ラクトン化反応に適用した研究を報告している。A, B, C の触媒はそれぞれ酸素、硫黄、セレンを含んでおり、これらを D から F を合成する反応に適用した結果、イソセレン触媒である C が酸素、硫黄を含む触媒 A, B よりも収率とエナンチオマー比において共に優れており、さらに反応時間が最も短いという結果を得た(**Table 1**)。この結果から、セレンを含む触媒が同族元素の酸素や硫黄を含む触媒と比較して、収率や選択性の観点で期待できることを示唆している。

Table 1. Michael addition / lactonisation using isochalcogenourea catalysts³⁾

Entry	Catalyst	Yield [%]	dr	er	t _{1/2} [min]
1	A	46	87:13	53:47	-
2	B	80	84:16	95:5	122
3	C	95	84:16	98:2	11

そして当研究室では、過去の研究において、触媒としてトリフルオロメチル基を有するベンゾセレンテトラミソール **4** を利用し、4-ニトロフェニル-2-フェニルアセテート (**1**)と(2-フェニルエテン-1,1-ジイルジスルホニル)ジベンゼン (**2**)から **3** を合成するマイケル付加反応において、収率 11%という低収率ではあるものの、ジアステレオマー比 100:0, エナンチオマー過剰率 96%という高い選択性で **3** を得るという予備的な結果を得た(**Scheme 1**)。

Scheme 1. Michael addition via **4**^{4,5)}

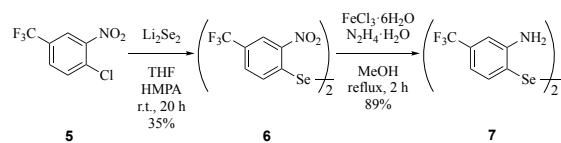
特に医薬品の合成においては、高選択的な化合物の合成が廃棄物や不純物の削減、分離操作が不

要になる等のメリットに繋がることが期待できる。しかし、ベンゾセレンテトラミソール **4** に関する詳細な研究は過去に行われていないため、本研究では **4** の触媒としての可能性について調査を行う。具体的には、触媒 **4** を合成するにあたり、中間体であるベンゾセレンナゾール **11** の収率向上を目指すこと。その上で、合成したベンゾセレンテトラミソール **4** をマイケル付加反応に適用し、その触媒活性について調査することが本研究における目的である。

2. 実験結果および検討

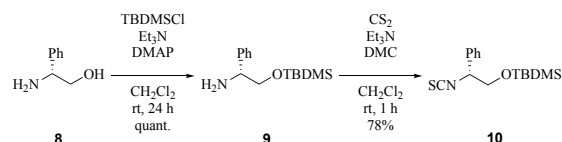
5 を出発物質として、当研究室で確立した方法によりジセレンド **7** を 89% の収率で合成した (Scheme 2)。

Scheme 2. Synthesis of diselenide **7**⁶⁾



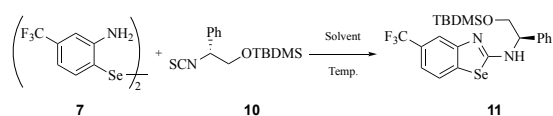
8 を出発物質としてイソチオシアネート **10** を収率 78% で得た (Scheme 3)。

Scheme 3. Synthesis of isothiocyanate **10**⁷⁾



7 と **10** を反応させ、ベンゾセレンナゾール **11** を微量で得た (Table 2)。Entry 1-2 では、目的生成物が得られたが、分離困難だった。そこでさらに条件検討を行った。副生成物として発生する硫化水素の脱離を促進するため、EDC⁸⁾ を加えマイクロ波を当てて反応を試みた。しかしながら、Entry 3-6 のいずれの場合においても、**11** の収率向上は達成できていない。

Table 2. Synthesis of benzoselenazole **11**

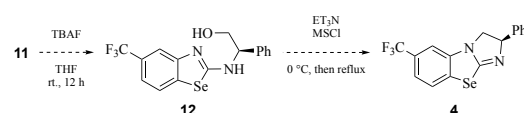


Entry	Solvent	Additive	Condition	Yield (%)
1	THF	-	reflux, 24 h	Inseparable mixture
2	THF	-	reflux, 24 h → MW, 80 °C, 30 min	Inseparable mixture
3	DMF	EDC	rt, 24 h → MW, 80 °C, 11 min	Trace
4	DMF	EDC	rt, 24 h → MW, 80 °C, 30 min	Inseparable mixture
5	DMF	EDC	reflux, 24 h → MW, 80 °C, 11 min	Trace
6	DMF	EDC	80 °C, 24 h → MW, 80 °C, 11 min	Inseparable mixture
7	THF	-	0 °C, 4 h → 25 °C, 20 h	0
8	CH ₂ Cl ₂	-	reflux, 24 h	0
9	DMF	-	66 °C, 24 h	Inseparable mixture
10	CHCl ₃	-	reflux, 24 h	0

3. 今後の展望

11 が高収率で得られたならば、さらに反応を進め **4** を得る (Scheme 4)。その後、触媒 **4** をマイケル付加反応の触媒として適用する。

Scheme 4. Synthesis of benzoselenotetramisole **4**⁹⁾



4. 参考文献

- 1) Itoh, Y.; Brocker, M. J.; Sekine, S.; Hammond, G.; Suetsugu, S.; Sll, D.; Yokoyama, S. *Science* **2013**, *340*, 6128.
- 2) Ampornpanai, K.; Rogers, M.; Watanabe, S.; Yamanaka, K.; O'Neill P. M.; Hasnain, S. S. *EBioMedicine* **2020**, *59*, 102980.
- 3) Smith, A.; Cockcroft, S. L.; Willoughby, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3705.
- 4) McLaughlin, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15111.
- 5) Tazawa, S. *Master's thesis* **2023**.
- 6) Kloc, K.; Mlchowski, J.; Osajda, K.; Syper, L.; Wojtowicz, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4071.
- 7) Isobe, T.; Fukuda, K.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Tokunaga, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7779.
- 8) Carpenter, R. D.; Kurth, M. J. *Nature* **2010**, *5*, 1731-1736.
- 9) Ichikawa, H.; Miyashi, N.; Ishigaki, Y.; Mitsuhashi, M. *Heterocycles* **2020**, *101*, 444.