

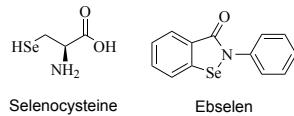
炭酸カリウムを用いたトリフルオロメチル基を有する
ベンゾセレノテトラミソールの合成とマイケル付加反応への反応

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ノ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リスケート基であり、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。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ノ尿素の報告例は非常に少ない。イソセレノ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、イソセレノ触媒である **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。

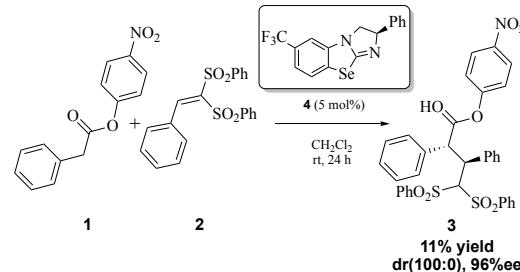
Table 1. Michael addition / lactonisation using isochalcogenourea catalysts³⁾

Reaction scheme showing the synthesis of compound **F** from compound **D**. Compound **D** (Ar: 4-FC₆H₄) reacts with Ph-CH=CH-C(=O)CF₃ (**E**) in CH₂Cl₂ at 0 °C for 10 mins using ⁱPr₂NEt (2.5 equiv) and Catalyst (5 mol%) to yield compound **F** (Ar: 4-FC₆H₄). Structure **A**: CN1CC[C@H](C[C@H]1c2ccccc2)[C@@H](C)Sc3ccccc3; Structure **B**: CN1CC[C@H](C[C@H]1sc2ccccc2)[C@@H](C)Ph; Structure **C**: CN1CC[C@H](C[C@H]1sc2ccccc2)[C@@H](C)C(C)C.

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

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ノテトラミソール **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 catalyzed by **4**^{4, 5)}



特に医薬品の合成においては、高選択性的な化合物の合成が廃棄物や不純物の削減、分離操作が必要になる等のメリットに繋がることが期待でき

Synthesis of Benzoselenotetramisole with Trifluoromethyl Group
using Potassium Carbonate and Asymmetric Michael Addition Reaction

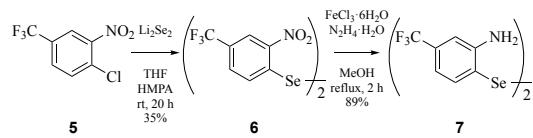
Yusuke IIZUKA and Hayato ICHIKAWA

る。しかし、トリフルオロメチル基を有するベンゾセレノテトラミソール **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ノテトラミソール **4** をマイケル付加反応に適用し、触媒の反応特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

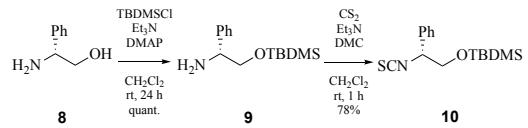
市販の **5** を出発物質として、当研究室で確立した方法によりアミノ基を有するジセレン化 **7** を89%の収率で合成した(Scheme 2)。

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



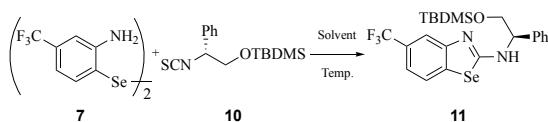
市販のアミノアルコール **8** を出発物質としてイソチオシアネート **10** を収率 78%で得た(Scheme 3)。

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



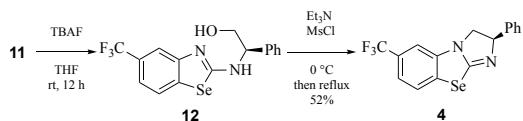
7と**10**を反応させ、ベンゾセレナゾール**11**を合成する際に、収率向上を目指し、条件検討を行った(Table 2)。副生成物として発生する硫化水素の脱離を促進するため、塩基を添加することで反応を試みた。結果として溶媒にアセトニトリル(ACN)、塩基に炭酸カリウム(K₂CO₃)、24時間還流・攪拌を行うことで、ベンゾセレナゾール**11**を高収率(78%)で得た(Entry 10)。ベンゾセレナゾール**11**の脱保護を経由し、目的生成物であるベンゾセレノテトラミソール**4**を収率52%で合成した(Scheme 4)。

Table 2. Synthesis of benzoselenazole **11**



Entry	Solvent	Additive	Condition	Yield (%)
1	THF	-	reflux, 24 h	Trace
2	EtOH	-	reflux, 24 h	Inseparable mixture
3	CH ₂ Cl ₂	-	reflux, 24 h	Inseparable mixture
4	CHCl ₃	-	reflux, 24 h	Inseparable mixture
5	DMF	-	65 °C, 24 h	Inseparable mixture
6	DMSO	-	reflux, 24 h	51%
7	DMSO	K ₂ CO ₃	reflux, 24 h	25%
8	ACN	-	reflux, 24 h	Trace
9	ACN	Cs ₂ CO ₃	reflux, 24 h	53%
10	ACN	K ₂ CO ₃	reflux, 24 h	78%

Scheme 4. Synthesis of benzoselenotetramisole **4**⁸⁾



3. 今後の展望

合成した触媒**4**を用いてマイケル付加反応を検討し、触媒の反応特性について調査する。

4. 参考文献

- Itoh, Y.; Brocker, M. J.; Sekine, S.; Hammond, G.; Suetsugu, S.; SII, D.; Yokoyama, S. *Science* **2013**, *340*, 6128.
- Amporndanai, K.; Rogers, M.; Watanabe, S.; Yamanaka, K.; O'Neill P. M.; Hasnain, S. S. *EBioMedicine* **2020**, *59*, 102980.
- Smith, A.; Cockroft, S. L.; Willoughby, P. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3705.
- McLaughlin, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 15111.
- Tazawa, S. *Master's thesis* **2023**.
- Kloc, K.; Mlchowski, J.; Osajda, K.; Syper, L.; Wojtowicz, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4071.
- Isobe, T.; Fukuda, K.; Yamaguchi, K.; Seki, H.; Tokunaga, T.; Ishikawa, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7779.
- Ichikawa, H.; Miyashi, N.; Ishigaki, Y.; Mitsuhashi, M. *Heterocycles* **2020**, *101*, 444.