

セレンおよびテルル原子を含む複素環合成研究について(3)

イソセレノシアナート類の利用

指田 春喜\*

On the Synthetic Study of Selenium- and Tellurium-Containing Heterocycles  
(3) Using Isoselenocyanates as a Selenium Source

Haruki Sashida\*

## セレンおよびテルル原子を含む複素環合成研究について (3)

### イソセレノシアナート類の利用

指田 春喜\*

On the Synthetic Study of Selenium- and Tellurium-Containing Heterocycles  
(3) Using Isoselenocyanates as a Selenium Source

Haruki Sashida\*

*Received December 8, 2014*

#### Abstract

This review is segmented into three main parts; i.e., the preparation, structures and reactions of the five- to nine-membered selenium- and tellurium-containing heterocycles. 1) The intramolecular cyclizations of four types of dibenzyl chalcogenols, which contained one or two ethynyl groups, were carried out. 2) The reaction of selenolactones with ethynyllithium, followed by treatment with aqueous  $\text{H}_2\text{SO}_4$  successfully led to a two-carbon ring expansion to give the selenium-containing seven- to nine-membered  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyclic ketones. 3) The intramolecular cyclizations of the selenols, which were generated from the isoselenocyanates and the nucleophiles, gave the selenium-containing five- or six-membered heterocycles in one-pot.

#### Contents

1. はじめに
2. ビス (ベンジルカルコゲノール) 類のダブル閉環反応
3. セレノラクトン類の二炭素増炭反応
4. ベンゾセレナジン類および関連化合物
  - 4.1. 1,3-ベンゾセレナジン類
  - 4.2. 3-セレナクロマン類
5. 1,3-ベンゾセレナゾール類および関連化合物
  - 5.1. 2-アミノ-1,3-ベンゾセレナゾール類
  - 5.2. 1,3-ベンゾヘテロアゾール類

---

\*薬学部 Faculty of Pharmaceutical Sciences

- 5.2.1. 2-アミノ-1,3-ベンゾオキサゾール類
- 5.2.2. 2-イミノ-1,3-ベンゾオキサセレンオールおよびチアセレンオール類
- 6. ベンゾ[d]セレンフェン類
- 7. ベンゾ[d]セレンフェニウム塩
- 8. 2-アミノベンゾチアゾール類の一工程合成
- 9. 2-エチルフェニルイソチオシアナート類の銀触媒付加環化反応
- 9.1. 一級アミン類との付加環化反応
- 9.2. 二級アミン類との付加環化反応
- 9.3. 2-エチルフェニルイソセレンシアナート類の金触媒付加環化反応
- 9.3.1. 一級アミン類との付加環化反応
- 9.3.2. 二級アミン類との付加環化反応
- 10. ヨウ素環化反応
- 10.1. 2-エチルフェニルイソチオシアナート類のヨウ素環化反応
- 10.1.1. 一級アミン類との環化反応
- 10.1.2. 二級アミン類との環化反応
- 10.2. 光遮蔽下でのヨウ素環化反応
- 10.3. 酸素求核剤とのヨウ素環化反応
- 10.4. 1'位炭素官能基置換 1,3-ベンゾチアジン類への誘導
- 10.5. (*E*)-1'-ヨードベンゾ[d]セレンフェン類
- 10.6. ジフェニルジカルコゲニド類のヨウ素環化反応
- 10.6.1. 3-ヨードベンゾ[b]カルコゲノフェン類
- 10.6.2. 多置換カルコゲノフェン類
- 10.7. ジベンジルジセレンニド類および関連化合物のヨウ素環化反応
- 11. 総括

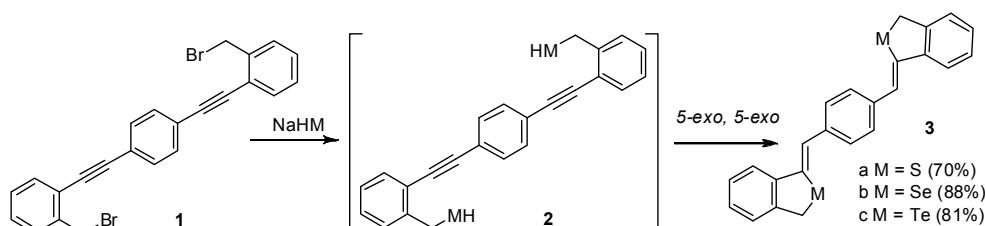
## 1. はじめに

本シリーズ 1 報<sup>\*1</sup>において、セレンオールおよびテルロール類の分子内三重結合への環化反応を合成戦略とした含セレン、テルル複素環の合成について述べ、続報<sup>\*2</sup>では、その結果、得られてきた化合物の反応性および機能性について報告した。本報では、その合成戦略をさらに応用・展開させたいくつかの含カルコゲン複素環合成について述べたい。一つ目は、分子内三重結合への環化反応を同一分子内で二つを同時に行うものであり、これによりカルコゲン原子を含む多環式複素環が一举に生成する（2 項）。二つ目は、分子内三重結合を有するセレンオール類を最初からデザインするのではなく、反応系中にセレンオールを誘起させることにより、近傍にある分子内三重結合に環化させ環拡大化合物の生成を図る（3 項）。三つ目は、これまでセレン源としてセレン元素そのものあるいはそのナトリウム（リチウム）塩を使用することがほとんどであったが、セレン源としてイソセレンシアナートを利用することによる展開とその利便性について検討を加え、イソセレンシアナートの利用が含セレン複素環合成<sup>[41]</sup>に極めて有効であることを示した（4 項以降）。

## 2. ビス（ベンジルカルコゲノール）類のダブル閉環反応<sup>[42]</sup>

分子内に 2 か所の反応点、すなわち三重結合とカルコゲノール類をそれぞれ 2 か所持つ分子のダブル環化を検討した。二つのカルコゲノール部位に対して一つの三重結合を共有する最も簡単な系での環化反応については、本総説（1）5.2.項において、すでに検討を行っており、四環性ベンゾカルコゲノフェン類のみが生成するという興味ある結果が得られていた<sup>[11]</sup>。また、ベンジルセレンオール類およびテルロール類の分子内三重結合への環化付加反応を利用する複素環合成では、含セレン、テルルイソクロメン誘導体が得られることも報告した<sup>[17-19]</sup>。本項では、各種ベンジルカルコゲノール類のダブル環化反応の結果を述べる。なお、前駆体ジプロミド類（**1**, **4**, **10**, **13**）の合成については、紙面の都合で省略した。必要であるならば、原著論文<sup>[42]</sup>を参照

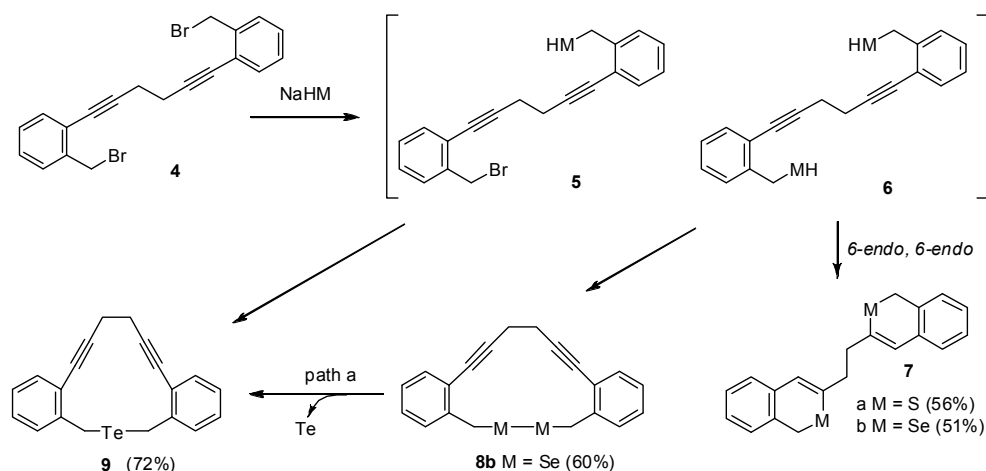
いただきたい。



Scheme 1

アセチレンの末端の置換基が Ph 基であるベンジルカルコゲノールの閉環反応は、ヘテロ原子がセレンの場合には *5-exo-dig* 環化のみが進行し、1-メチリデンベンゾ[*c*]セレンフェンが高収率で生成し、テルルの場合にも 5 員環が主生成することは前総説において既に述べた<sup>[17-19]</sup>。ジカルコゲノール (2) は、双方のアセチレン部位の末端が Ph 基となる。前駆体 1 と NaHM との反応により生成した 2 は、セレン、テルルだけでなく硫黄においても *5-exo-dig* 環化のみ進行し、高収率で 5 員環のベンジリデン体 3 のみが生成した。

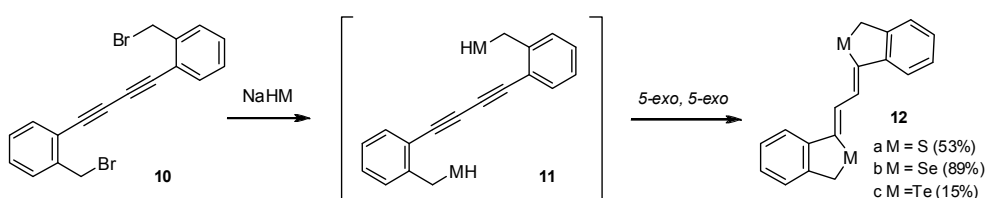
これに対して、アセチレンの末端が二つのメチレン鎖で繋がれた 6 は、基本的にアセチレン末端がアルキル基であるベンジルカルコゲノールであるので、これまでの経験則からその閉環反応は *6-endo-dig* 環化が優先することが予想される。実際の結果もこれと一致した。すなわち、硫黄の場合には室温で閉環し、イソチオクロメン体 7a が得られた。セレンの場合には、室温では大環状化合物 8b が生成するが、加熱時 (110-115 °C) の環化は、*6-endo-dig*、*6-endo-dig* mode であり、硫黄の場合と同様に 7b のみが得られる。しかしながら、テルルの場合には、三重結合



Scheme 2

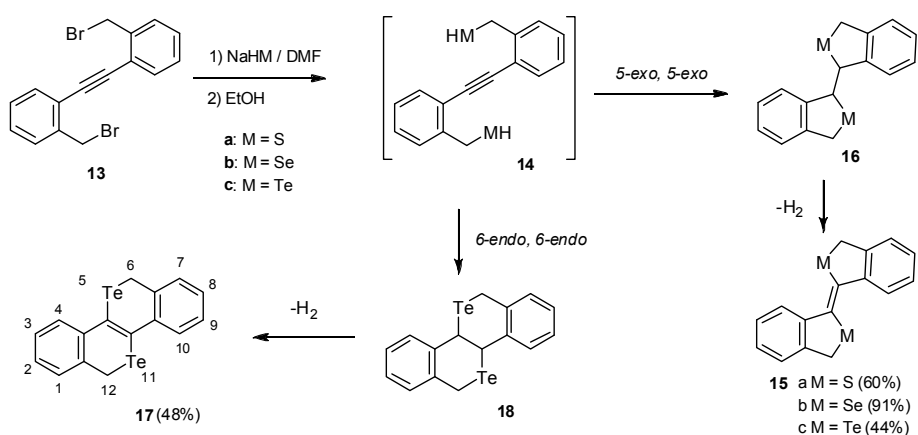
への環化は進行せず、テルル原子を一つ含む大環状化合物 **9** が生成した。その生成機構については、炭素原子とカルコゲン原子の結合長の違いに起因すると推定されるが、対応する **8c** を經由して脱 Te するのか、**5** から直接閉環するのか二つのルートが推定できるが精査されていない。

次にアセチレン部位が連結した反応系の環化を検討した。この **11** の環化の場合には、カルコゲン原子が硫黄、セレン、テルルのいずれであってもすべて *5-exo-dig*、*5-exo-dig* mode で環化したベンゾイソカルコゲノフェン類 (**12**) が生成した。このアセチレン部位が連結した反応系の環化は、ここでのベンジルカルコゲノール以外にはほとんど検討されていない。さらに時間をかけ、系統的に検討すれば、何か規則性が見えてくるはずである。



Scheme 3

最後に二つのベンジルカルコゲノールが一つの三重結合を共有する系での環化反応を検討した。この場合にはカルコゲン元素の違いによりその環化様式、生成物に差が生じた。カルコゲン原子が硫黄、セレン、テルルのいずれの場合にも *5-exo-dig*、*5-exo-dig* mode で環化反応が進行し、生成物としては、さらに脱水素した **15** が得られた。テルロールの環化では、さらに *6-endo-dig*、*6-endo-dig* mode 環化も同程度の収率で進行し、同じく脱水素した **17** が得られた。

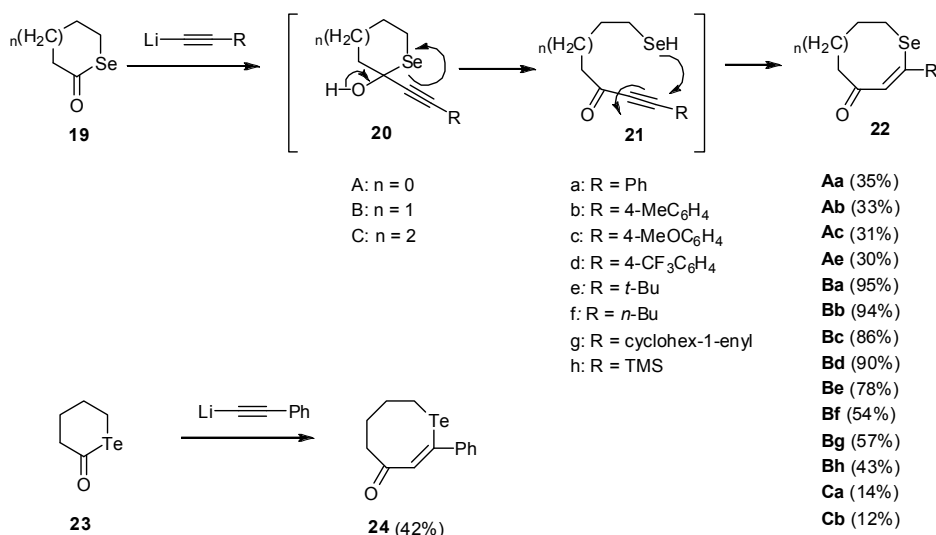


Scheme 4

このようにヘテロ原子によりその生成物に差が生ずる場合に、まず誰もが思うことは、炭素原子とカルコゲン原子の結合長の違いであり、実際に実験事実はそれに起因すると推定される。そこで、化合物 **14** における両アセチレン炭素原子とカルコゲン原子のそれぞれの結合長を計算してみた。詳細は原著論文を見ていただくとして、結論は、「(その違いの) ある程度の説明はできるが、不十分である」というところである。現代化学(科学?)の現実であろうか。なお、**15** および **17** については、その立体構造はおろか、平面構造でさえ学内現有の機器ではその構造決定ができない。これは学内研究環境の現実であろうか。前者は自分を含め、研究者が今後大いに努力・解決すべき問題・課題である。後者については、多くを語らないが、「重火器を持つ相手に素手で戦いを挑んでも相手にならない」というところであろうか。

### 3. セレノラクトンの二炭素増炭反応<sup>[43]</sup>

Scheme 5 を見ていただくと一目瞭然であるが、**21** は特にセレノールの分子内三重結合への環化反応である。しかもこの反応系では、アセチレン部位の隣にカルボニル基が存在するために  $\alpha, \beta$ -不飽和ケトンとなり、反応はマイケル型の付加<sup>[14]</sup>のみが位置選択的に起きることが予想され、実際、実験事実もその通りの好結果を与えた。



Scheme 5

出発原料であるセレノラクトン (**19A-C**) は、いずれも文献既知であり、市販の購入試薬から二、三工程で容易に合成できる。リチウムアセチリド (LiC≡C-R) は、市販一置換アセチレン類と *n*-BuLi を無水 THF 中、混ぜれば簡単に調製できる。環拡大反応も無水 THF 中、低温下撹拌するだけの極めて簡単な実験操作で、かつ短時間で終了する。つまり、“誰がやっても上手くいく反応”なのである。この誰がやっても上手くいくことが大変重要なことであり、難しい実験操作を必要とする研究は、大学院教育を含め、研究初心者が行う「卒業研究」や「総合薬学研究」には不向きである。このことは、当方が北陸大学 35 年以上の教育と研究の間に得た結論

であり、“当たり前と言え当たり前”であるが、このように誰にでも実験でできる研究テーマを見つけることが重要であり、そして難しいのである。実際、この研究に関する実験は、原料のセノラクトン合成を含め、そのほとんど全てを4年次配属学生（四年制）が行った。アセチレン末端の置換基  $R^1$  をいくつか変えてその一般化を図ったのは、その時に入学してきた女子大学院生であり、彼女の修士論文となったが、要所の実験を行ったのは4年次生である。環の大きさによりその収率にばらつきがあるが、生成物が8員環（原料は6員環）となる場合はいずれも高収率であった。

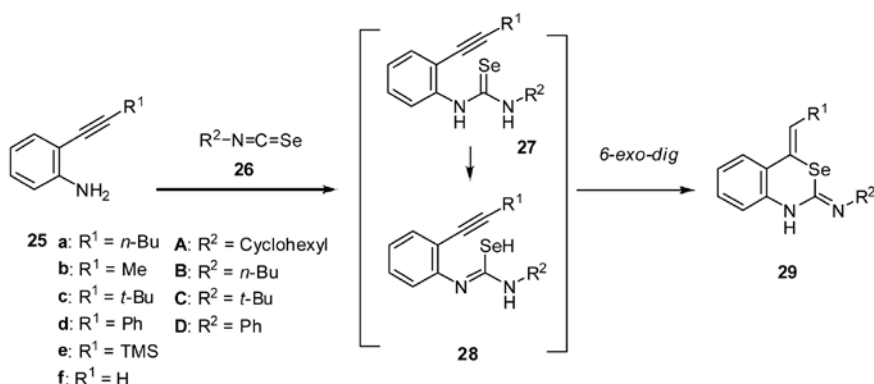
本二炭素増炭反応は、上記したようにその簡便性からテルル元素への展開が期待されたが、テルロラクトン（**23**）およびその環拡大生成物 **24** があまり安定でなく、思うように一般化できなかったことは誠に残念であった。

## 4. ベンゾセレナジン類および関連化合物

前項までに述べたセレンやテルル原子を含む複素環化合物の合成は、セノールあるいはテルロール類の分子内三重結合への環加付加反応を合成戦略として、カルコゲン原子を含む複素環合成を行うものであり、併せてその反応性の解明を行った。これまではそのカルコゲン源として、カルコゲン単体自体、あるいはそのナトリウム（リチウム）塩を用いてきた。本項以降では、セレン源として新たにイソセレノシアナートを用いて、含セレン複素環合成を行った。

イソセレノシアナート ( $R-N=C=Se$ ) は、1967年に初めて合成された化合物であるが、有機合成化学での利用は十分ではなく、その化学は酸素、硫黄アナログのそれらに大きく遅れ、ごく最近になり、複素環合成に利用されてきている。そのヘテロクムレン構造から予想されるより、はるかに安定な化合物であり、シリカゲル・カラクロマトグラフィーにより精製できる。毒性が強い多くの有機セレン化合物の中にあり、その毒性も極めて弱く、取扱いが容易（空气中、室温下）、長期の保存が可能であるなどの多くの利点を有する。ちなみに、テルルアナログであるイソテルロシアナート ( $R-N=C=Te$ ) は不安定であり、中間体としてその生成が確かめられてはいないが、これまで合成・単離されていない。

### 4.1. 1,3-ベンゾセレナジン類<sup>[44, 45]</sup>



Scheme 6

*o*-エチニルアニリン類（**25**）をキシレン中、130°C でイソセレノシアナート（**26**）と加熱すると、位置（6-*exo-dig*）および立体選択的（*Z*-）かつ化合物選択的に1,3-ベンゾセレナジン類

(**29**) が生成した。本反応は、溶媒中で加熱 (method I) を行うより無溶媒 (method II) での加熱が良い結果を与え、触媒も必要としなかった。また、マイクロウェーブの照射により、反応時間の短縮が観察された (method III)。窒素求核剤として、求核性がより強い二級アミンの場合には何故か結果は思わしくなく、生成物は得られなかった (entries 21, 22)。

**Table 1.** 2-Amino-4-methyldene-1,3-benzothiazines (**29**)

Entry	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Method <sup>a</sup>	Time	Product	Yield (%) <sup>b</sup>
1	H	<i>n</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	I	6.5 h	<b>29Aa</b>	52
2	H	<i>n</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	II	4 h	<b>29Aa</b>	88
3	H	<i>n</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	III	25 min	<b>29Aa</b>	87
4	H	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	I	22 h	<b>29Ba</b>	44
5	H	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	II	7 h	<b>29Bb</b>	62
6	H	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	I	7 h	<b>29Ca</b>	0 <sup>c</sup>
7	H	<i>n</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	II	7 h	<b>29Cb</b>	0 <sup>c</sup>
8	H	<i>n</i> -Bu	Ph	I	3.5 h	<b>29Da</b>	43
9	H	<i>n</i> -Bu	Ph	II	3.5 h	<b>29Db</b>	51
10	H	Me	<i>c</i> -Hex	II	8 h	<b>29Ab</b>	63
11	H	Me	<i>c</i> -Hex	III	26 min	<b>29Ab</b>	54
12	H	<i>t</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	II	11 h	<b>29Ac</b>	53
13	H	<i>t</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	III	34 min	<b>29Ac</b>	59
14	H	Ph	<i>c</i> -Hex	II	13 h	<b>29Ad</b>	68
15	H	Ph	<i>c</i> -Hex	III	48 min	<b>29Ad</b>	72
16	H	TMS	<i>c</i> -Hex	II	20 h	<b>29Ae</b>	47
17	H	TMS	<i>c</i> -Hex	III	26 min	<b>29Ae</b>	53
18	H	H	<i>c</i> -Hex	II	16 h	<b>29Af</b>	51
19	H	H	<i>c</i> -Hex	III	28 min	<b>29Af</b>	46
20	H	Ph	Ph	II	2.5 h	<b>29Dd</b>	87
21	Me	<i>n</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	II	20 h	<b>29Aa</b>	0 <sup>d</sup>
22	Bn	<i>n</i> -Bu	<i>c</i> -Hex	II	20 h	<b>29Aa</b>	0 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Method I: xylene, reflux; method II: neat, 130 °C; method III: microwave irradiation at 115 °C.

<sup>b</sup> Isolated yield.

<sup>c</sup> Decomposition.

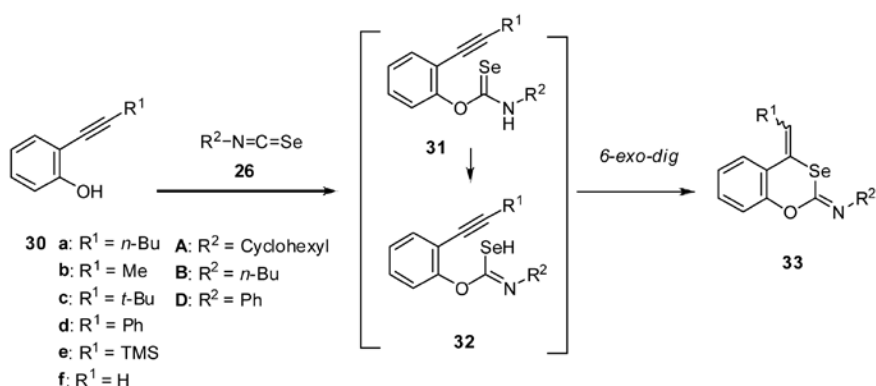
<sup>d</sup> No reaction.

#### 4.2. 3-セレナクロマン類<sup>[46]</sup>

次に酸素アナログである *o*-エチニルフェノール類とイソセレノシアナートとの付加・環化反応を検討した。

先のアニリン類 (**25**) とは異なり、フェノール類 (**30**) を求核剤とした本環化反応は室温では進行せず、加熱条件では生成物の分解が起きるためか、芳しい結果が得られなかった。さらに塩基性条件では、原料・試薬の分解とともに複雑な混合物を与え、芳しい結果が得られなかった。種々反応条件を検討した結果、酸性 (TsOH) 条件下、1,2-ジクロロエタン中、加熱還流すると *6-exo-dig* 環化生成物、3-セレナクロマン類 (**33**) が低～中程度の収率ながら得られることがわかった。





Scheme 7

Table 2. 2-Imino-3-selenachroman (33)

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<i>n</i> -Bu	cyclohexyl	<b>33Aa</b>	36 ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 1:1)
2	Me	cyclohexyl	<b>33Ab</b>	36 ( <i>E</i> : <i>Z</i> = 1:1)
3	<i>t</i> -Bu	cyclohexyl	<b>33Ac</b>	38 ( <i>E</i> )
4	Ph	cyclohexyl	<b>33Ad</b>	41 ( <i>E</i> )
5	TMS	cyclohexyl	<b>33Ae</b>	22
6	H	cyclohexyl	<b>33Af</b>	0 <sup>b</sup>
7	Ph	<i>n</i> -Bu	<b>33Bd</b>	0 <sup>b</sup>
8	Ph	Ph	<b>33Dd</b>	11 ( <i>E</i> )

<sup>a</sup> Isolated yield.

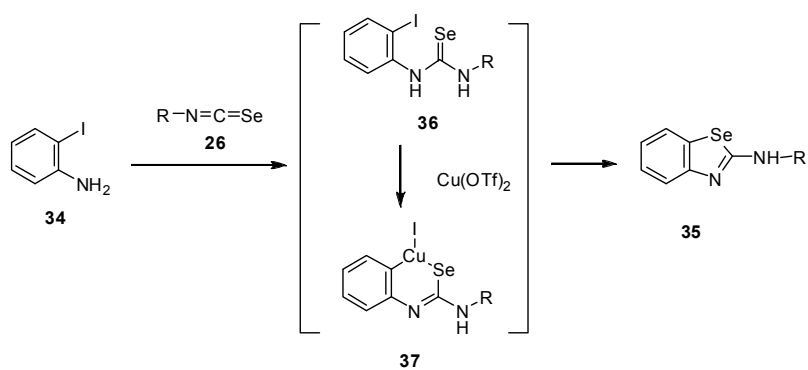
<sup>b</sup> Decomposition.

## 5. 1,3-ベンゾセレナゾール類および関連化合物

イソセレノシアナートをセレン源として使用する含セレン複素環合成をさらに展開するべく、またより基本的、かつ単純な系での一般性をも確認する目的で三重結合の代わりに脱離基としてハロゲンやスルホニルオキシ基などを有する 5 員複素環合成を次項で検討した。

### 5.1. 2-アミノ-1,3-ベンゾセレナゾール類<sup>[47]</sup>


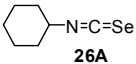
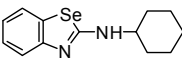
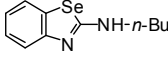
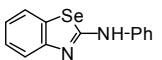
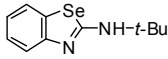
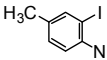
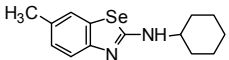
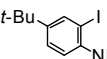
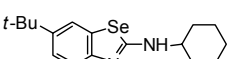
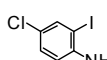
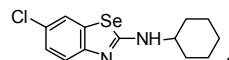
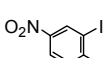
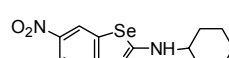
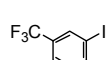
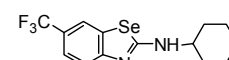
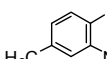
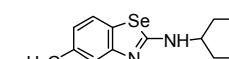
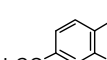
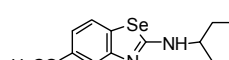
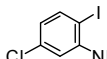
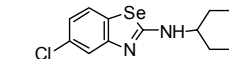
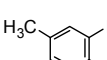
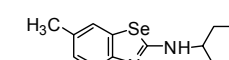
*o*-ヨードアニリン (34) をイソセレノシアナート (26) とキシレン中、130 °C に加熱すると 2-アミノ-1,3-ベンゾセレナゾール類 (35) が生成した。反応条件を精査したところ、銅触媒として Cu(OTf)<sub>2</sub> を、塩基に Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を用いたときに最も収率が良いことが判明した。置換アニリン類、各種イソセレノシアナート (26) においても反応は円滑に進行し、一般性があることがわかり、2 位にアミノ基を有する多くの 1,3-ベンゾセレナゾール類 (35) を得ることに成功した。ベンゼン環縮環の有無にかかわらず、セレナゾール類は新規複素環ではないが、その合成例は少なく、2-アミノ-1,3-ベンゾセレナゾールの合成はさらに少ない。故に本合成法は、簡便一般合成法として大きな意義がある。なお、本反応の多くの部分も配属学生がその実習期間である約 5 ヶ月間で行ったものであり、成果は国内外の学会で発表された。また論文として、一流欧



**Scheme 8**

文雑誌<sup>[47]</sup>に投稿できたことは、6年制においてはじまった「総合薬学研究」の成果が目に見える形で出せた訳であり、当の学生本人より当方の喜びが大きかった。

**Table 3.** 2-Amino-1,3-benzoselenazoles (**35**)

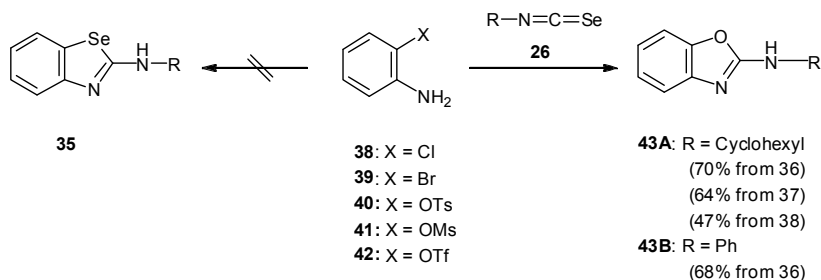
Entry	Anilines	Isoselenocyanate	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	 <b>34a</b>	 <b>26A</b>	 <b>35Aa</b>	97
2	<b>34a</b>	<i>n</i> -Bu-N=C=Se <b>26B</b>	 <b>35Ba</b>	57
3	<b>34a</b>	Ph-N=C=Se <b>26C</b>	 <b>35Ca</b>	77
4	<b>34a</b>	<i>t</i> -Bu-N=C=Se <b>26D</b>	 <b>35Da</b>	3
5	 <b>34b</b>	<b>26A</b>	 <b>35Ab</b>	90
6	 <b>34c</b>	<b>26A</b>	 <b>35Ac</b>	91
7	 <b>34d</b>	<b>26A</b>	 <b>35Ad</b>	87
8	 <b>34e</b>	<b>26A</b>	 <b>35Ae</b>	58
9	 <b>34f</b>	<b>26A</b>	 <b>35Af</b>	45
10	 <b>34g</b>	<b>26A</b>	 <b>35Ag</b>	80
11	 <b>34h</b>	<b>26A</b>	 <b>35Ah</b>	78
12	 <b>34i</b>	<b>26A</b>	 <b>35Ai</b>	93
13	 <b>34j</b>	<b>26A</b>	 <b>35Aj</b>	62

<sup>a</sup> Isolated yield.

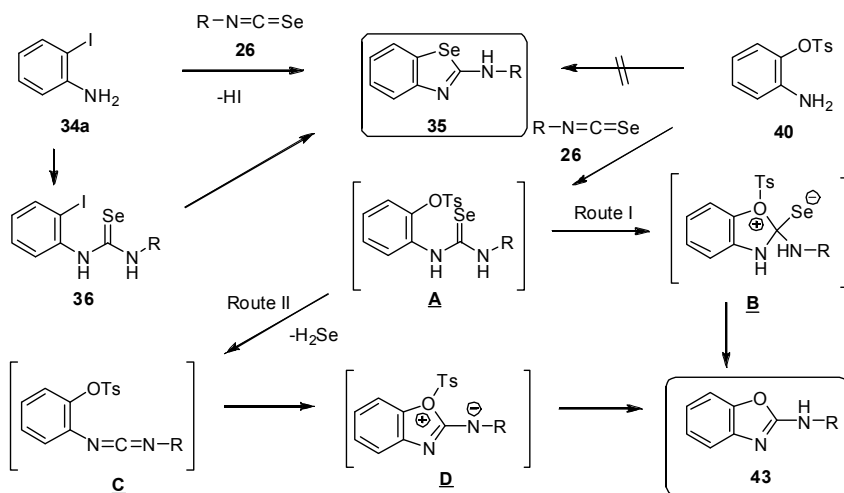
## 5.2. 1,3-ベンゾヘテロアゾール類

### 5.2.1. 2-アミノ-1,3-ベンゾオキサゾール類<sup>[48]</sup>

前項の知見を元にそのスコープとリミテーションをはっきりさせる目的で他のヘテロアゾール類の合成を以下に検討した。



Scheme 9



Scheme 10

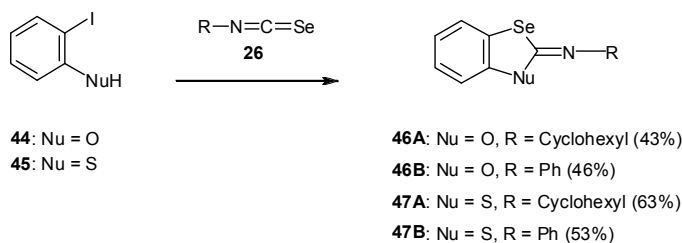
*o*-ヨードアニリン (34a) の代わりに *o*-クロロアニリン (38) *o*-ブロミアニリン (39) を使用した場合には、同一条件下反応はほとんど進行せず、原料と試薬のイソセレンシアナート (26) が分解するのみであった。しかしながら、脱離基がスルホニルオキシ基の場合には、異なる反応が進行した。すなわち、スルフォナート (40-42) を  $Cu(OTf)_2$ 、 $Cs_2CO_3$  とともにキシレン中加熱すると、セレナゾール (35) ではなく、オキサゾール類 (43) が得られた。これは、ベンゼ

ン環の炭素原子と酸素原子の結合が切れずにスルホニルオキシ基の酸素-硫黄結合が切断され、セレン原子が脱離していることを意味するものである。1,3-ベンゾセレナゾール (**35**) およびオキサゾール類 (**43**) の生成機構をヨードアニリン (**34a**) およびトシラート (**40**) を例に Scheme 10 のように考えた。

ヨードアニリン (**34a**) とイソセレノシアナート (**26**) の付加物 **36** は単離され、Cu(OTf)<sub>2</sub> により環化体 **35** を与えることが確かめられた。オキサゾール類 (**43**) の生成の場合にも同様に付加体 **A** の生成がエッセンシャルと思われる。トシル基結合の酸素原子からのセレンカルボニル炭素へ環化するオキシニウム **B** を経由する Route I、もしくはカルボジイミド **C** を経由する Route II のどちらかで 1,3-ベンゾオキサゾール (**43**) が生成したものと推定される。

## 5.2.2. 2-イミノ-1,3-ベンゾオキサセレンオールおよびチアセレンオール類<sup>[49]</sup>

前項での検討によりセレナゾール類の生成には、脱離基としてはヨウ素だけが適することが明らかとなったので、この知見を基に酸素、硫黄原子を有するベンゾセレンオール類の合成に本法を応用した。すなわち、*o*-ヨードフェノール類 (**44**) およびチオフェノール類 (**45**) に同様条件下、イソセレノシアナート (**26**) を反応させると中程度の収率であるが、それぞれ目的の表題化合物 (**46**, **47**) が合成できた。

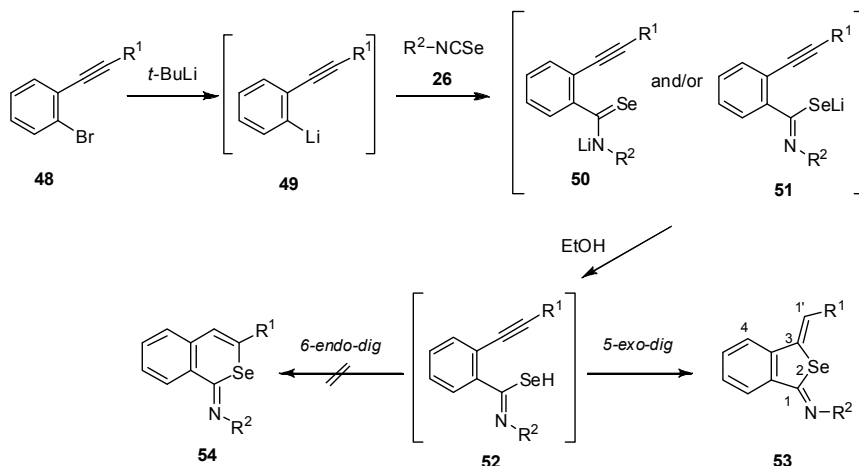


Scheme 11

## 6. ベンゾ[*c*]セレンオフェン類<sup>[50]</sup>

前項までの検討により、ベンゼン環上オルト位に脱離基（ヨウ素）あるいは三重結合を有する窒素、酸素、硫黄求核種がイソセレノシアナートと付加体を作り、加熱、あるいは適当な触媒により環化し、含セレン複素環化合物を与えることが外観できた。そこで、これまでのヘテロ求核種を炭素求核種（カルバニオン）に代え、複素環合成を検討した。

*o*-プロモエチルベンゼン類 (**48**) に *t*BuLi を作用後、シクロヘキシルイソセレノシアナート (**26A**) と反応させ、プロトン源として EtOH を添加すると、付加体 **51**, **52** を経由し、チオール (**52**) は *5-exo-dig* mode 環化体であるベンゾ[*c*]セレンオフェン類 (**53**) を好収率で位置および立体選択的に与えた。本反応では、溶媒に無水エーテルを用いた時に良い結果が得られ、無水 THF では生成物の収率が悪かった。また、イソセレノシアナートとして *tert*-ブチル体 **26C** およびフェニル体 **26D** を使用すると、置換基の立体障害によるためか室温では反応がスムーズに進行しなかったが、フェニル体 **26D** では、加熱還流すると **53Db** が中程度の収率で得られた (entry 8-10)。



Scheme 12

Table 4. 1-Imino-3-methylenebenzo[c]selenophenes (**53**)

Entry	Substrate	Isoselenocyanate	Solvent (temp.)	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>48a</b> ( $R^1 = \text{Me}$ )	<b>26A</b> ( $R^2 = c\text{-Hex}$ )	Et <sub>2</sub> O (r.t.)	<b>53Aa</b>	71
2	<b>48b</b> ( $R^1 = n\text{-Bu}$ )	<b>26A</b>	Et <sub>2</sub> O (r.t.)	<b>53Ab</b>	87
3	<b>48b</b>	<b>26A</b>	THF (r.t.)	<b>53Ab</b>	13
4	<b>48c</b> ( $R^1 = \text{tert-Bu}$ )	<b>26A</b>	Et <sub>2</sub> O (r.t.)	<b>53Ac</b>	85
5	<b>48d</b> ( $R^1 = \text{Ph}$ )	<b>26A</b>	Et <sub>2</sub> O (r.t.)	<b>53Ad</b>	69
6	<b>48e</b> ( $R^1 = \text{TMS}$ )	<b>26A</b>	Et <sub>2</sub> O (r.t.)	<b>53Ae</b>	83
7	<b>48b</b>	<b>26B</b> ( $R^2 = n\text{-Bu}$ )	Et <sub>2</sub> O (r.t.)	<b>53Bb</b>	54
8	<b>48b</b>	<b>26C</b> ( $R^2 = \text{tert-Bu}$ )	Et <sub>2</sub> O (r.t.)	<b>53Cb</b>	0 <sup>b</sup>
9	<b>48b</b>	<b>26D</b> ( $R^2 = \text{Ph}$ )	Et <sub>2</sub> O (r.t.)	<b>53Db</b>	2
10	<b>48b</b>	<b>26D</b>	Et <sub>2</sub> O (reflux)	<b>53Db</b>	64

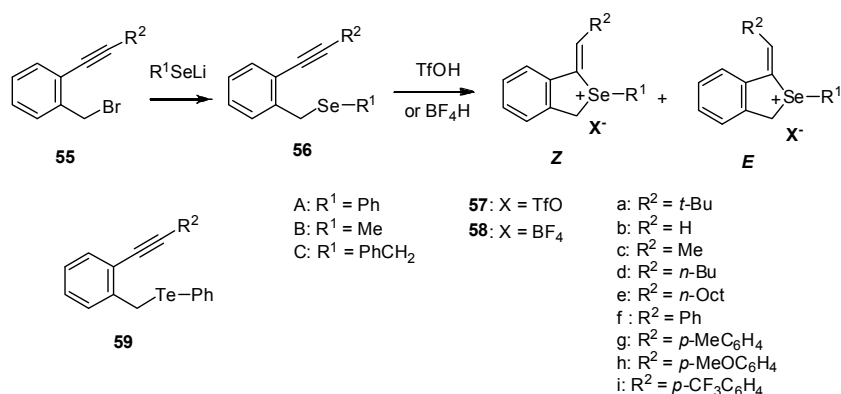
<sup>a</sup> Isolated yield.

<sup>b</sup> Decomposed.

## 7. ベンゾ[c]セレノフェニウム塩<sup>[51]</sup>

これまで行ってきたセレンオール ( $\text{R}\cdot\text{SeH}$ ) あるいはテルロール類 ( $\text{R}\cdot\text{TeH}$ ) の分子内三重結合への環加付加反応に加えて、次に本項では、セレニド類 ( $\text{R}\cdot\text{Se}\cdot\text{R}'$ ) の親電子的環化反応を検討した。ベンジルセレニド類 (**56**) は、先のベンジルセレンオール類と共通の原料であるベンジルプロミド (**55**) とリチウムセレンレート ( $\text{PhSeLi}$ ) との反応により容易に合成できた。

セレニド類 (**56**) を無水塩化メチレン中、室温下 1.1 当量の無水  $\text{TfOH}$  と処理すると *E* および *Z* 体の混合物として環化生成物が得られた。これらの混合物は、再結晶により分離・精製が可能であった。なお、セレン原子上の置換基 ( $\text{R}^1$ ) は、フェニル基以外のアルキル基では、 $\text{C}\cdot\text{Se}$  の結合長 ( $\text{Se}\text{--}\text{Csp}^3$ ) が長くなり、反応条件下切れてしまうためか、対応する生成物は得られなかった。また、ベンジテルリド類 (**59**) の同様な環化反応も原料、生成物の双方において  $\text{C}\cdot\text{Te}$  の結合長がより長くなり、不安定であるためか反応はクリアに進行しなかった。



Scheme 13

Table 5. 1-Methylideneselenenophenium Salts (57, 58)

Entry	$R^1$	$R^2$	Acid	Product	Yield % <sup>a</sup>	Ratio Z:E <sup>b</sup>
1	Me	<i>t</i> -Bu	TfOH	<b>57Ba</b>	0 <sup>c</sup>	-
2	CH <sub>2</sub> Ph	<i>t</i> -Bu	TfOH	<b>57Ca</b>	0 <sup>c</sup>	-
3	Ph	<i>t</i> -Bu	TfOH	<b>57Aa</b>	82	4:1
4	Ph	<i>t</i> -Bu	BF <sub>4</sub> H	<b>58Aa</b>	76	5:3
5	Ph	H	TfOH	<b>57Ab</b>	77	-
6	Ph	Me	TfOH	<b>57Ac</b>	76	4:1
7	Ph	<i>n</i> -Bu	TfOH	<b>57Ad</b>	71	4:1
8	Ph	<i>n</i> -Oct	TfOH	<b>57Ae</b>	82	4:1
9	Ph	Ph	TfOH	<b>57Af</b>	78	1:0
10	Ph	<i>p</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TfOH	<b>57Ag</b>	92	1:0
11	Ph	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TfOH	<b>57Ah</b>	78	1:0
12	Ph	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	TfOH	<b>57Ai</b>	73	1:0

<sup>a</sup> Isolated yield.

<sup>b</sup> Determined by <sup>1</sup>H NMR spectra.

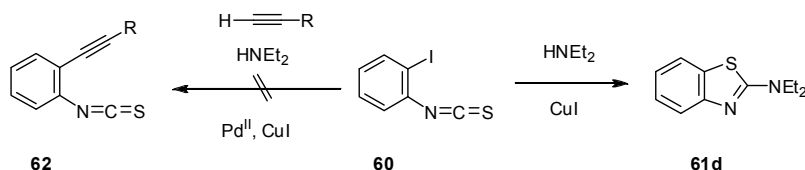
<sup>c</sup> Decomposition.

## 8. 2-アミノベンゾチアゾール類の一工程合成<sup>[52]</sup>

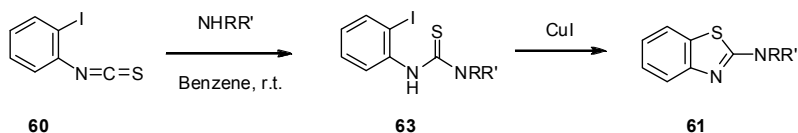
これまでは三重結合部位もしくは脱離基(ヨウ素)を有する求核剤にイソチオシアナートもしくはイソセレンシアナートを付加、その後、環化させる手法であった。そこで次に、これまでの反応系とは逆の組み合わせとなるオルト位に三重結合部位を有するイソチオシアナート(イソセレンシアナート)類に各種の求核剤を作用後、環化させる逆の手法による含硫黄(セレン)複素環合成を計画した。この方法は、市販の種々の求核剤がそのまま使用できることから多種多様な置換基の選択が可能となるなど利点を有しており、複素環合成法として前者より優れている。

そこで、*o*-エチニルフェニルイソチオシアナート(**62**)を得るべく、入手容易な市販の *o*-ヨードフェニルイソチオシアナート(**60**)にジエチルアミン存在下、Sonogashira 反応を施した。これまでの長い経験から、反応終了までには、室温で 10 時間ほどかかるので、この時も終夜実験として、翌日 TLC をチェックした。原料も完全に消失しており、反応はクリアに完結してい

た。当然、目的の原料 **62** ができているものとばかり思っていた。しかしながら、その  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルは、アセチレン末端の置換基 (R) 由来のピークがなく、2 個のエチル基があるではないか。つまり、Sonogashira 反応は進行せず、反応にアセチレンは関与してなく、どうも塩基、溶媒として使用したジエチルアミンが付加しているらしいことが予想された。MS スペクトルからヨウ素は存在しないことがわかり、その生成物の構造を 2-アミノベンゾチアゾール (**61d**) と決定した。反応を精査すると、反応は極めて短時間 (ほぼ瞬時) に完結し、室温下原料の  $\sigma$ -ヨードフェニルイソチオシアナート (**60**) とアミン類を  $\text{CuI}$  の存在下、ただ混ぜるだけでほぼ収率 100% で進行した。そして、 $\text{CuI}$  を添加しないと付加体 **63** は環化しないことも判明した。“市販の原料二種を室温下、ただ混ぜるだけで瞬時に新規化合物が収率 100% で得られる”のは、究極の有機合成化学である。この場合、新規化合物ではないが、これまでのベンゾチアゾール類合成法を凌駕する極めて優れた合成法であることには間違いない。そこで、そのスコープとリミテーションを見極めるべく、大急ぎで実験を進めることにして、急きょ 6 年次配属生の「総合薬学研究」のテーマの一つに加えた。



Scheme 14



Scheme 15


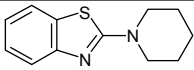

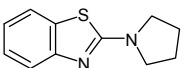

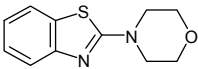
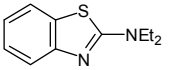
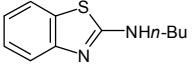
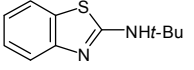
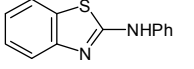
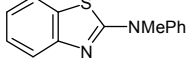

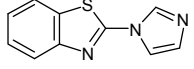

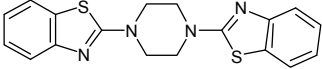
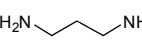
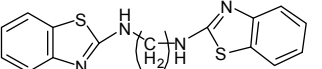
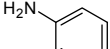
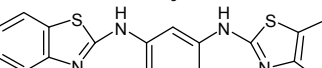
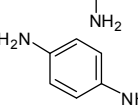
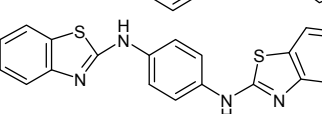
実際に実験を行ってみると、ヨウ素体 (**60A**) だけでなく塩素体 (**60B**)、臭素体 (**60C**) においても反応は進行すること、窒素求核剤として、アミン類は一級、二級アミン、脂肪族、芳香族、鎖状、環状を問わないことなどが判明し、アミン部位を 2 カ所有するものでは、1:2 の反応が進行するなど極めて汎用性のある優れた合成法であることが明らかとなった。

本環化反応は、この年 (2010 年)、当方が行った唯一の実験で見出されたものであり、この年に配属された 6 年制一期生の学生が一人でわずか 3 か月間にそのすべてを行ったものである。その成果は、要講師が 2011 年秋、国内の専門シンポジウム「第 41 回複素環化学討論会、熊本、2011, 10, 20-22」で口頭発表し、国際学会「25<sup>th</sup> European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Reading/UK, 2012, 8, 13-17」においては、当方が発表し、ともに高い評価を受けた。論文も並行して投稿しており、すんなり公表できたが、少し“おまけ”が付いた。

同じ原料に対して、求核剤として各種アミン類を用いて、ほぼ同じ方法で同一の雑誌にほぼ同一時期に国内の研究者から同一内容の論文が投稿されていた。我々の論文は、米国のある有名化学者 (Albert Padwa) の特別記念号への掲載であるため、発行はやや遅かったが、投稿は我々の方が早く、論文に記載される accepted の日付は当然そうなので、胸をなで下ろした



**Table 6.** 2-Aminobenzothiazoles (**61**)

Entry	Isothiocyanate (X)	Method <sup>a</sup>	Amine	Time	Product	Yield (%) <sup>b</sup>
1	<b>60A</b> (I)	I		5 min		100
2	<b>60B</b> (Br)	III		15 h		100
3	<b>60C</b> (Cl)	IV		20 h		100
4	<b>60A</b>	II		5 min		95
5	<b>60A</b>	II		5 min		97
6	<b>60A</b>	II		5 min		100
7	<b>60B</b>	IV	Et <sub>2</sub> NH	1 h		96
8	<b>60C</b>	IV		24h		0 <sup>c</sup>
9	<b>60A</b>	II	<i>n</i> -BuNH <sub>2</sub>	20 h		100
10	<b>60A</b>	II	<i>t</i> -BuNH <sub>2</sub>	20 h		93
11	<b>60A</b>	V	PhNH <sub>2</sub>	20 h		98
12	<b>60A</b>	V	PhNHMe	24 h		90
13	<b>60A</b>	V		24 h		93
14	<b>60A</b>	VI		24 h		92
15	<b>60A</b>	VI		24h		81
16	<b>60A</b>	VI		24 h		82
17	<b>60A</b>	VI		48 h		78

<sup>a</sup> Method I: isothiocyanate **60** (1 mmol), amine (2.5 mmol), CuI (0.01 mmol), benzene (2.5 mL), rt.  
 Method II: isothiocyanate **60** (1 mmol), amine (2.5 mmol), CuI (0.05 mmol), benzene (2.5 mL), rt.  
 Method III: isothiocyanate **60** (1 mmol), amine (2.5 mmol), CuI (0.1 mmol), benzene (2.5 mL), rt.  
 Method IV: isothiocyanate **60** (1 mmol), amine (2.5 mmol), CuI (0.05 mmol), benzene (2.5 mL), reflux.  
 Method V: isothiocyanate **60** (1 mmol), amine (2.5 mmol), NEt<sub>3</sub> (10 mmol), CuI (0.05 mmol), benzene (2.5 mL), reflux.  
 Method VI: isothiocyanate **60** (1 mmol), amine (0.5 mmol), NEt<sub>3</sub> (10 mmol) CuI (0.0mmol), benzene (2.5 mL), reflux.

<sup>b</sup> Isolated yield.

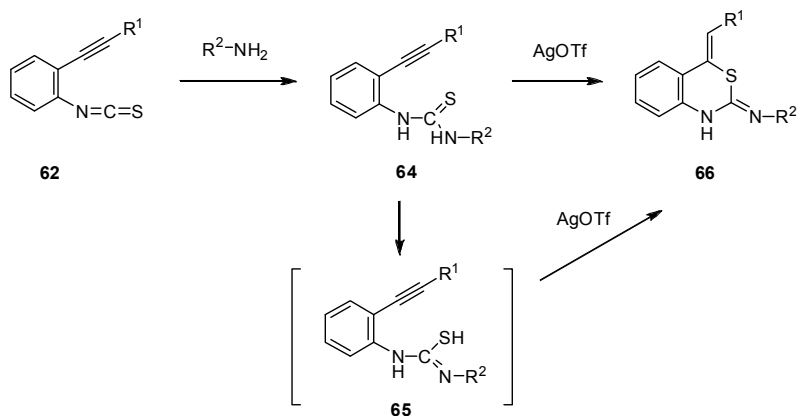
<sup>c</sup> thiourea **63d** was obtained.

経緯があった。のんびりと実験をやっていたら先を越され、せっかくの“拾いもの”をしたデータを論文にできなくなるところであった。

## 9. 2-エチニルフェニルイソチオシアナートの銀触媒付加環化反応<sup>[53]</sup>

### 9.1. 一級アミン類との付加環化反応

次に当初の検討予定である *o*-エチニルフェニルイソチオシアナート (**62**) と求核剤との反応を検討した。別途合成したイソチオシアナート (**62**) に銀触媒下、一級アミン類を作用させると、一挙に付加環化反応が進行し、1,3-ベンゾチアジン類 (**66**) が得られた。



Scheme 16

Table 7. 2-Imino-1,3-benzothiazines (**66**)

Entry	Isothiocyanate	Amine	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>62A</b> : $R^1 = n\text{-Bu}$	<b>a</b> : $R^2 = t\text{-Bu}$	<b>66Aa</b>	89
2	<b>62A</b> :	<b>a</b>	<b>64</b>	97
3	<b>62A</b> :	<b>b</b> : $R^2 = n\text{-Bu}$	<b>66Ab</b>	90
4	<b>62A</b> :	<b>c</b> : $R^2 = \text{cyclohexyl}$	<b>66Ac</b>	92
5	<b>62A</b> :	<b>d</b> : $R^2 = \text{PhCH}_2$	<b>66Ad</b>	93
6	<b>62A</b> :	<b>e</b> : $R^2 = \text{Ph}$	<b>66Ae</b>	95
7	<b>62B</b> : $R^1 = \text{Me}$	<b>a</b>	<b>66Ba</b>	85
8	<b>62C</b> : $R^1 = t\text{-Bu}$	<b>a</b>	<b>66Ca</b>	93
9	<b>62D</b> : $R^1 = \text{Ph}$	<b>a</b>	<b>66Da</b>	96
10	<b>62E</b> : $R^1 = \text{TMS}$	<b>a</b>	<b>66Ea</b>	0 <sup>b</sup>

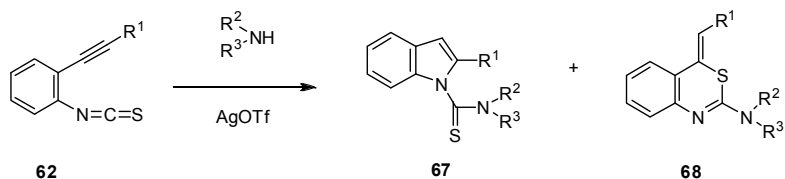
<sup>a</sup> Isolated yield.

<sup>b</sup> Decomposition.

チアジン類 (**66**) の生成は、付加体 **64** がエノール化し、チオール (**65**) の硫黄原子が三重結合に *6-exo-dig* mode 環化したものであり、各種一級アミンとの反応により **66** が位置および立体選択的に高い収率で得られ、銀触媒として銀トリフラート (AgOTf) を使用したときに最も良い結果を与えた。銀触媒なしでは、付加体 **64** で反応は止まり (entry 2)、銀触媒の添加により環化することも判明した。

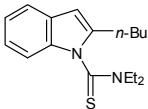
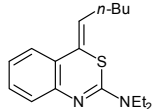

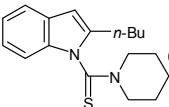
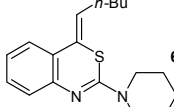

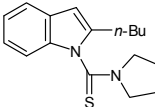
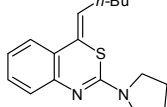

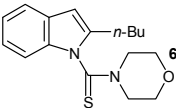
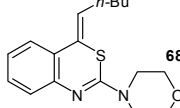
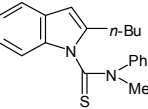
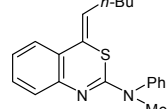

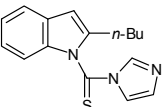
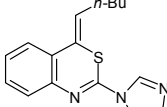
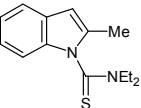
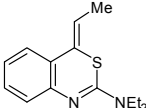
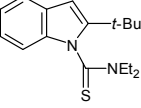
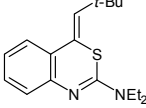
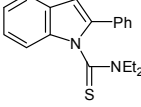
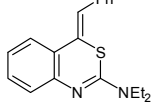
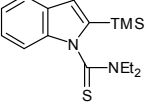
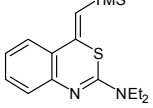
## 9.2. 二級アミン類との付加環化反応

二級アミンとの反応では、一級アミンの場合とは異なる結果が得られた。*o*-エチニルフェニルイソチオシアナート類 (**62**) に一級アミンの場合と同様な条件下、二級アミン類を反応させると、対応するチアジン類 (**68**) とインドール誘導体 (**67**) が生成した。**68** の生成は、一級アミンの場合と同じように硫黄原子が *6-exo-dig* 環化したものであり、インドール誘導体 (**67**) は、窒素原子の *5-endo-dig* mode 環化生成物である。本反応は、アセチレン末端の置換基の種類や用いるアミン類の種類により生成物の割合が大きく異なった。



Scheme 17

**Table 8.** Indoles (**67**) and 2-amino-1,3-benzothiazines (**68**)

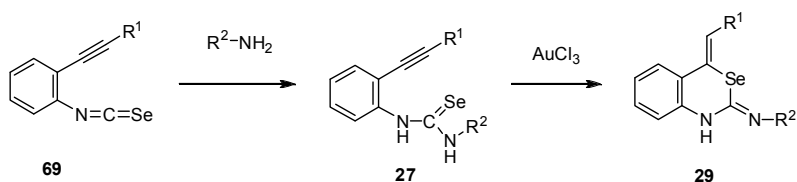
Entry	Isothiocyanate	Amine	Product (%) <sup>a</sup>	
1	<b>62A</b> : R <sup>1</sup> = <i>n</i> -Bu	NHEt <sub>2</sub> <b>a</b>	 <b>67Aa</b> (65%)	 <b>68Aa</b> (19%)
2	<b>62A</b>	 <b>b</b>	 <b>67Ab</b> (84%)	 <b>68Ab</b> (8%)
3	<b>62A</b>	 <b>c</b>	 <b>67Ac</b> (51%)	 <b>68Ac</b> (40%)
4	<b>62A</b>	 <b>d</b>	 <b>67Ad</b> (3%)	 <b>68Ad</b> (78%)
5	<b>62A</b>	NHMePh <b>e</b>	 <b>67Ae</b> (19%)	 <b>68Ae</b> (66%)
6	<b>62A</b>	 <b>f</b>	 <b>67Af</b> (30%)	 <b>68Af</b> (44%)
7	<b>62B</b> : R <sup>1</sup> = Me	<b>a</b>	 <b>67Ba</b> (92%)	 <b>68Ba</b> (2%)
8	<b>62C</b> : R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu	<b>a</b>	 <b>67Ca</b> (36%)	 <b>68Ca</b> (54%)
9	<b>62D</b> : R <sup>1</sup> = Ph	<b>a</b>	 <b>67Da</b> (42%)	 <b>68Da</b> (53%)
10	<b>62E</b> : R <sup>1</sup> = TMS	<b>a</b>	 <b>67Ea</b> (5%) <sup>b</sup>	 <b>68Ea</b> (0%) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Isolated yield.<sup>b</sup> Decomposition.

### 9.3. 2-エチルフェニルイソセレンシアナート類の金触媒環化反応<sup>[54]</sup>

本項では、2-エチルフェニルイソチオシアナート類のセレンアナログである 2-エチルフェニルイソセレンシアナート類の環化反応につき、検討した結果を述べる。

#### 9.3.1. 一級アミン類の環化反応



Scheme 18

Table 9. 2-Imino-1,3-benzoselenazines (29)

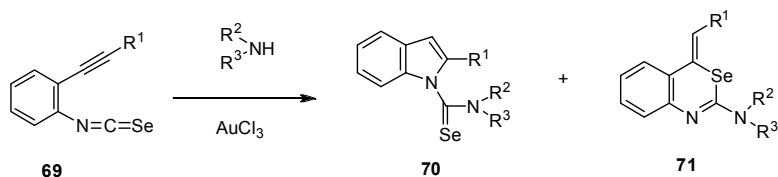
Entry	Isoselenocyanate	Amine	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>69A</b> : R <sup>1</sup> = <i>n</i> -Bu	<b>a</b> : R <sup>2</sup> = <i>n</i> -Bu	<b>29Aa</b>	55
2	<b>69A</b>	<b>b</b> : R <sup>2</sup> = <i>t</i> -Bu	<b>29Ab</b>	68
3	<b>69A</b>	<b>c</b> : R <sup>2</sup> = Bn	<b>29Ac</b>	48
4	<b>69A</b>	<b>d</b> : R <sup>2</sup> = <i>c</i> -Hex	<b>29Ad</b>	45
5	<b>69B</b> : R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu	<b>b</b> : R <sup>2</sup> = <i>t</i> -Bu	<b>29Bb</b>	62
6	<b>69B</b>	<b>c</b> : R <sup>2</sup> = Bn	<b>29Bc</b>	58

<sup>a</sup> Isolated yield.

先に述べたイソチオシアナート類 (**62**) と一級アミン類との環化反応は、銀触媒 (AgOTf) を用いた時に効率良く進行した (Scheme 16)。これに対して、イソセレンシアナート類 (**69**) の環化は、銀触媒では良い結果を与えず、種々検討した結果、金触媒 (AuCl<sub>3</sub>) を使用したときに環化生成物が得られた。

ここで得られた 1,3-ベンゾセレナジン類 (**29**) は、先に *o*-エチルアニリン類 (**25**) とイソセレンシアナート (**26**) との反応により得られているものとまったく同一化合物である (4 項, Scheme 6) <sup>[44]</sup>。すなわち、イソセレンシアナート部位とアミン求核部位の組み合わせが逆となる本法により、同一の付加体 **27** が生成したことを示すものであり、市販の各種アミン類が求核剤として利用できるのも、より多様な 2 位置換セレナジン類の合成が期待できることからより優れた合成法と言えよう。付加体 **27** は単離できるが、イソセレンシアナート類 (**69**)、アミン類および金触媒を同時に反応させることにより、目的の環化体 **29** が一挙に得られることも硫黄の場合と同様である。

### 9.3.2. 二級アミン類の環化反応



Scheme 19

Table 10. Indoles (**70**) and 2-amino-1,3-benzoselenazines (**71**).

Entry	Isoselenocyanate	Amine	Product (%) <sup>a</sup>	
			<b>70</b>	<b>71</b>
1	<b>69A</b> : $R^1 = n\text{-Bu}$	diethylamine ( <b>a</b> )	<b>70Aa</b> (13)	<b>71Aa</b> (65)
2	<b>69A</b>	pyrrolidine ( <b>b</b> )	<b>70Ab</b> (38)	<b>71Ab</b> (43)
3	<b>69A</b>	piperidine ( <b>c</b> )	<b>70Ac</b> (52)	<b>71Ac</b> (30)
4	<b>69A</b>	morpholine ( <b>d</b> )	<b>70Ad</b> (65)	<b>71Ad</b> (10)
5	<b>69A</b>	<i>N</i> -methylaniline ( <b>e</b> )	<b>70Ae</b> (9)	<b>71Ae</b> (64)
6	<b>69B</b> : $R^1 = t\text{-Bu}$	<b>a</b>	<b>70Ba</b> (15)	<b>71Ba</b> (68)

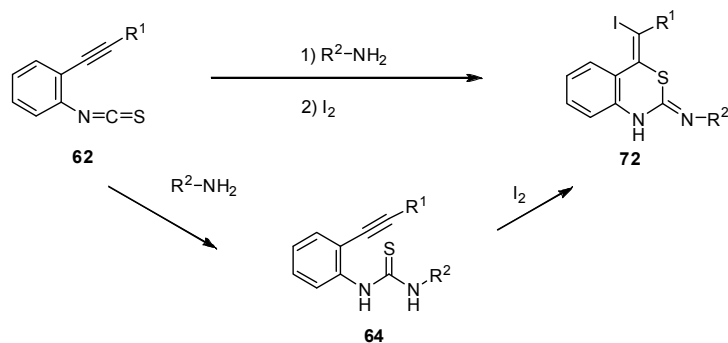
<sup>a</sup> Isolated yield.

同様に、金触媒 ( $AuCl_3$ ) を用いることにより、二級アミン類との反応では、インドール類 (**70**) およびセレナジン類 (**71**) が生成した。

## 10. ヨウ素環化反応

### 10.1. 2-エチニルフェニルイソチオシアナート類のヨウ素環化反応<sup>[55]</sup>

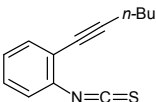
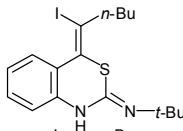
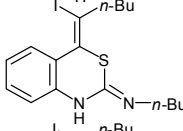
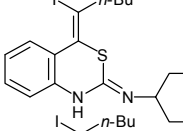
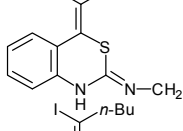
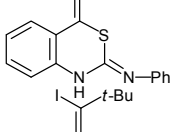
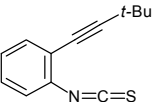
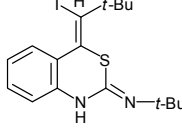
#### 10.1.1. 一級アミン類との環化反応



Scheme 20

*o*-エチニルフェニルイソチオシアナート類 (**62**) とアミン類との付加物 **64** が銀触媒存在下での加熱により、1,3-ベンゾチアジン類およびインドール誘導体（二級アミンの場合）を与えることを前項において述べた。さらにその化学を追及する中で、付加物 **64** はヨウ素環化反応が進行することが分かった。本ヨウ素環化反応は、付加物 **64** を単離することなく進行した。すなわち、イソチオシアナート (**62**) と一級アミン類を小過剰量の Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下、1.1 当量の I<sub>2</sub> と 1,2-ジクロロエタン中、65 °C に加熱すると単一の生成物 (**4E**) -ヨードメチリデン-1,3-ベンゾチアジン類 (**72**) が選択的に生成した。脂肪族、芳香族アミン類において同様な結果が得られた。

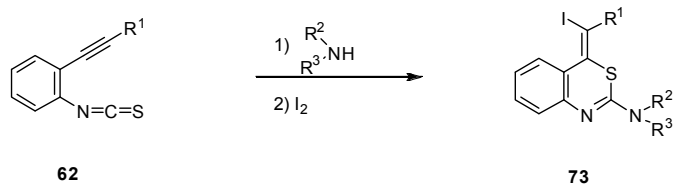
**Table 11.** 2-Imino-1,3-benzothiazines (**72**)

Entry	Isocyanate	Amine	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1		<b>62A</b> <i>t</i> -butylamine <b>a</b>		<b>72Aa</b> 78
2	<b>62A</b>	<i>n</i> -butylamine <b>b</b>		<b>72Ab</b> 66
3	<b>62A</b>	cyclohexylamine <b>c</b>		<b>72Ac</b> 81
4	<b>62A</b>	benzylamine <b>d</b>		<b>72Ad</b> 81
5	<b>62A</b>	aniline <b>e</b>		<b>72Ae</b> 84
6		<b>62B</b> <b>a</b>		<b>72Ba</b> 52

<sup>a</sup> Isolated yield.

### 10.1.2. 二級アミン類との環化反応

先の銀触媒 (AgOTf) を用いたイソチオシアナート類 (**62**) 環化反応においては、求核剤に二級アミン類を使用したときには 1,3-ベンゾチアジン (**68**) と共にインドール誘導体 (**67**) も生成したが、今回のヨウ素環化反応では二級アミン類の場合にもインドール類の生成は認めらず、6 員環チアジン類 (**73**) のみが選択的に生成した。



Scheme 21

Table 12. 2-Amino-1,3-benzothiazines (73)

Entry	Isocyanate	Amine	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	 <b>62A</b>	piperidine <b>b</b>	 <b>73Ab</b>	89
2	<b>62A</b>	pyrrolidine <b>c</b>	 <b>73Ac</b>	88
3	<b>62A</b>	morpholine <b>d</b>	 <b>73Ad</b>	95
4	<b>62A</b>	<i>N</i> -methylaniline <b>e</b>	 <b>73Ae</b>	91
5	 <b>62B</b>	diethylamine <b>a</b>	 <b>73Ba</b>	90
6	 <b>62C</b>	<b>a</b>	 <b>73Ca (73Ca')</b>	00 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Isolated yield.

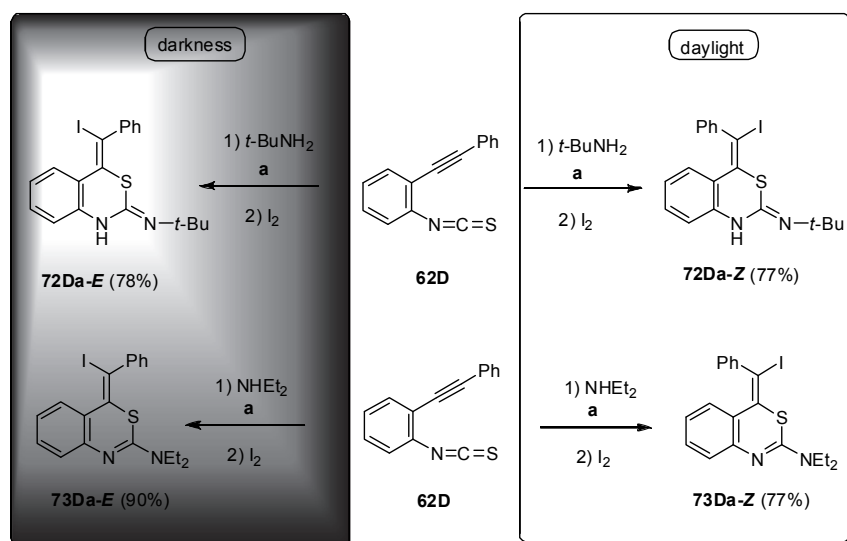
<sup>b</sup> Decomposed.

## 10. 2. 光遮蔽下でのヨウ素環化反応

本ヨウ素環化反応では、少し興味ある現象が観察された。アセチレンの末端がフェニル基の基質 (62D) の環化反応では、通常の条件下 (太陽光の下) で反応と後処理を行うと生成物のオレ



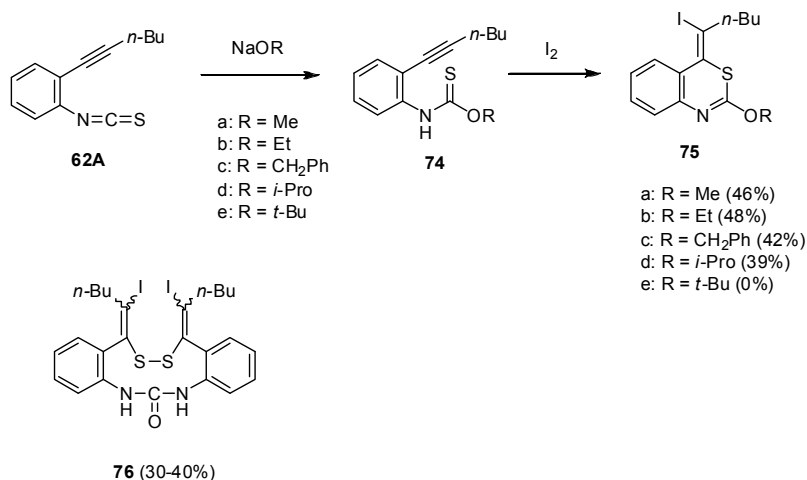
フィン部のジオメトリーが逆のもの ( $4Z$ ) が採れてきた。これは、生成物がトランス-スチレン部位を有することに起因するために太陽光あるいは室内の蛍光灯の下で  $4Z$ -体に異性化したことが判明した。この事実は、有機化学の分野では、学部の教科書にも載っているような常識であるが、当方はこれまでの 40 年以上の研究で初めての経験であった。本環化反応の大半の実験を担当したのは、5 年次の「総合薬学研究」でこのテーマで実験を行った学生である。本来のヨウ素環化体は  $4E$  体のはずである。そこでその  $E$  体を補足するべく、要講師には夜間に暗闇の中での実験を行う無理をお願いした。反応は、“しこんでしまえば”それで良いが、分液ロートでの抽出、溶媒留去などの後処理は随分大変であったらしい。何よりカラムクロマトグラフィーによる分離・精製操作は、文字通りの“手探り実験”であり、大事なフラクションをこぼしてしまったなどの彼の泣き言も聞いた。そんな苦労の甲斐があり、一級アミン (*tert*-ブチルアミン) 二級アミン (ジエチルアミン) との反応においてもそれぞれ対応する本来のヨウ素環化体である  $E$  体の捕捉に成功した。



Scheme 22

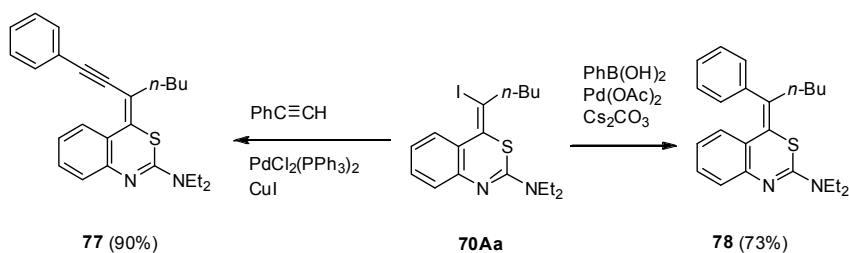
### 10. 3. 酸素求核剤とのヨウ素環化反応

次に、酸素求核剤とのヨウ素環化反応を検討した。**62** はアルコキシド存在下、一級、二級アルコール類と反応し、高収率で対応する付加体チオウレタン (**74**) を与えた。得られた **74** ヨウ素環化反応に付すと、予想したヨウ素環化体 **75** を中程度の収率で生成したが、アルコキシドがいずれの場合にも基質 2 分子が縮合した 11 員環ジスルフィド (**76**) も副成した。目的物 **72** の 2 位の炭素原子は、sp<sup>2</sup> であり、窒素、硫黄、酸素と異なる 3 つのヘテロ原子が結合していることから容易に予想されるように、**75** は極めて不安定な化合物であり、収率が芳しくないのは単離・精製操作中に一部分解してしまったことと思われる。



Scheme 23

#### 10. 4. 1' 位炭素官能基置換 1,3-ベンゾチアジン類への誘導

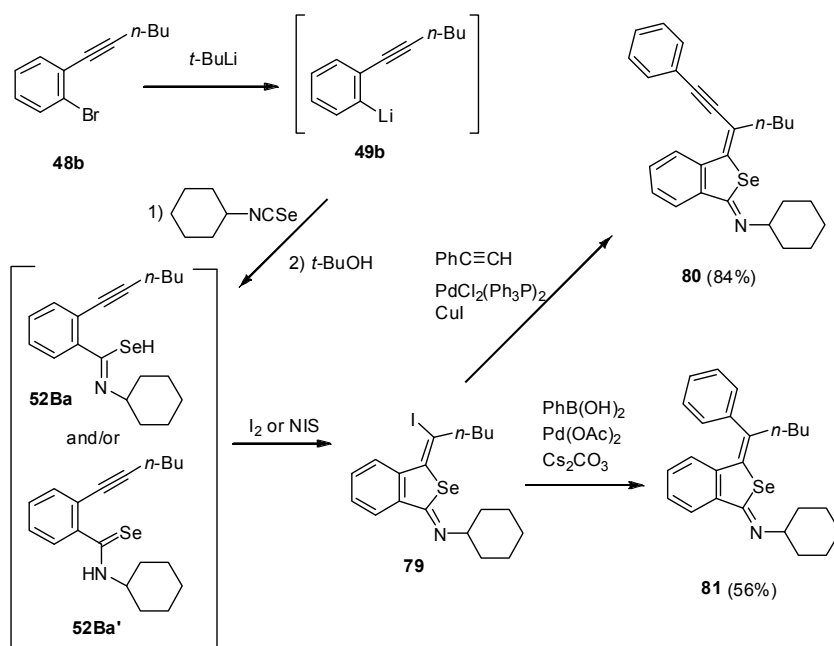


Scheme 24

チアジン類は、様々な生物活性を有する化合物群であり、その類縁体の合成、ならびに合成法の開発は、多くの研究者の興味を引いている。そこで、本ヨウ素環化反応の意義の一端を明らかにするべく、1'位ヨウ素を足がかりとした新たな炭素官能基導入を行った。Sonogashira- および Suzuki-Cross Coupling とともに良い結果を与え、対応する生成物 (**77**, **78**) が得られた。

#### 10. 5. (E)-1' -ヨードベンゾセレンフェン<sup>[50]</sup>

先の 6 項において、*o*-ブロモエチニルベンゼン (**48b**) の *t*BuLi 処理により得られるリチオ体 (**49b**) とセレノイソシアナート (**26**) との付加物にプロトン源としてエタノールを添加すると、環化反応が進行し、ベンゾ[d]セレンフェン類が生成することを述べた (Scheme 12)。



Scheme 25

本項では、付加物 (**52Ba**, **52Ba'**) のヨウ素環化について述べる。種々条件を検討した結果、プロトン源としてエタノールの代わりに *tert*-ブタノールを加え、その後ヨウ素を添加し、環化反応に付すと、目的の (*E*)-1'-ヨードベンゾ[*c*]セレンوفノン (**79**) が生成した。このヨウ素体に Sonogashira- および Suzuki-Cross Coupling 反応を行うと高収率で対応する置換体 (**80**, **81**) に誘導できた。

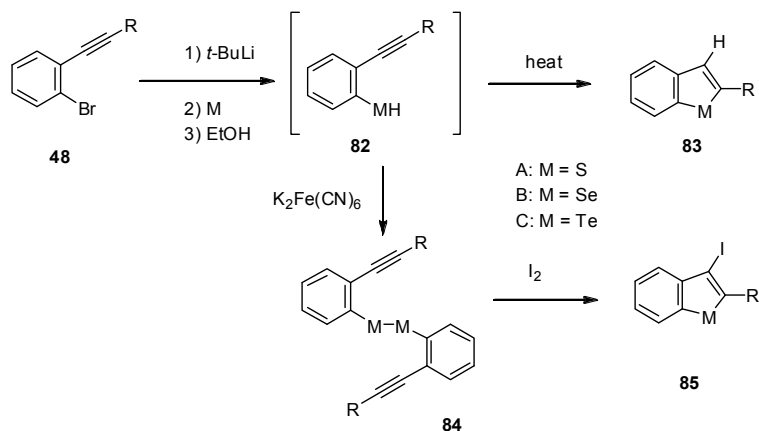
## 10. 6. ジフェニルジカルコゲニド類のヨウ素環化反応<sup>[56-58]</sup>

### 10. 6. 1. 3-ヨードベンゾ[*b*]カルコゲノフェン類

$\alpha$ -ブromoエチニルベンゼン (**48**) をリチオ化、カルコゲン挿入後、プロトン源を添加して生成するカルコゲノール (**82**) の三重結合への環化による効率的なベンゾ[*b*]カルコゲノフェン類 (**83**) の合成については、本総説 (1) 5.1. ベンゾ[*b*]-テルロフェン類、-セレンフェン類およびチオフェン類 (Scheme 12) で述べた<sup>[10]</sup>。本法の簡便さ、適応範囲の広さ、一般性、有用性などについては、国内外の学会で紹介され、多くの研究者により引用されていることから明らかであるが、唯一の制約が 3 位置換体が合成できないことであつた。2 位の置換基は、アセチレン末端の置換基に由来するため、この選択は任意であるが、3 位の水素原子はカルコゲノールの水素原子由来であるために、この位置への置換基導入は理論的に不可能であつた。そこで、この

点を改善するべく、検討を重ねた結果、カルコゲノール (**82**) の酸化により容易に生成するジカルコゲニド類 (**84**) のヨウ素環化により、この点を克服できた。

すなわち、*o*-ブロモベンゼン類 (**48**) のリチオ化、カルコゲン挿入後、フェリシアン化カリウム水溶液を用いて酸化をおこなうと高収率でジカルコゲニド類 (**84**) が生成した。この **84** をヨウ素とともに塩化メチレン中、加熱還流すると目的の 3-ヨードベンゾ[*b*]カルコゲノフェン類 (**85**) のみが好収率で得られた。カルコゲノール (**82**) を用いてヨウ素環化を行うと目的の環



Scheme 26

Table 13. 3-Iodobenzo[*b*]chalcogenes (**85**)

Entry	M	R	Product	Yield (%) <sup>a</sup>
1	A: Te	a: <i>t</i> -Bu	<b>85Aa</b>	63
2	A: Te	b:Me	<b>85Ab</b>	56
3	A: Te	c: <i>n</i> -Bu	<b>85Ac</b>	59
4	A: Te	d:Ph	<b>85Ad</b>	11
5	A: Te	e:TMS	<b>85Ae</b>	90
6	B: Se	a: <i>t</i> -Bu	<b>85Ba</b>	68
7	B: Se	b:Me	<b>85Bb</b>	69
8	B: Se	c: <i>n</i> -Bu	<b>85Bc</b>	55
9	B: Se	d:Ph	<b>85Bd</b>	52
10	B: Se	e:TMS	<b>85Be</b>	15 (R = H, 15%)
11	C: S	a: <i>t</i> -Bu	<b>85Ca</b>	63
12	C: S	b:Me	<b>85Cb</b>	96
13	C: S	c: <i>n</i> -Bu	<b>85Cc</b>	91
14	C: S	d:Ph	<b>85Cd</b>	54
15	C: S	e:TMS	<b>85Ce</b>	85

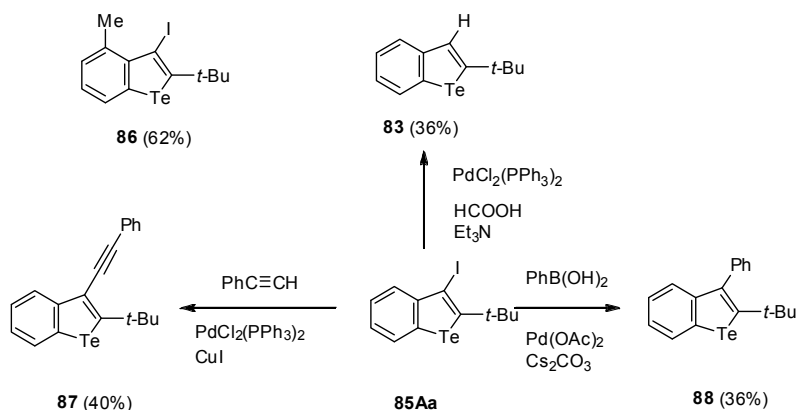
<sup>a</sup> Isolated yield.

化反応は進行せず、一部ヨウ素による酸化反応でわずかにジカルコゲニド類 (**84**) が生成するのみであった。従来、この種の関連化合物を用いたヨウ素環化では、ヘテロ原子 (M) に置換基が必須であるが、この置換基部分は生成物に組み込まれることなく、ムダになっていた。これに対して、本法は、この脱離置換基を必要としない極めて原子効率の高い優れたヨウ素環化反応である。

## 10. 6. 2. 多置換カルコゲノフェン類

得られた 3-ヨードベンゾ[*b*]カルコゲノフェン類 (**85**) は、X 線結晶構造解析を行うとともに先に合成されている脱ヨウ素体 **83**<sup>[10]</sup>に導かれ、その構造が確認された。

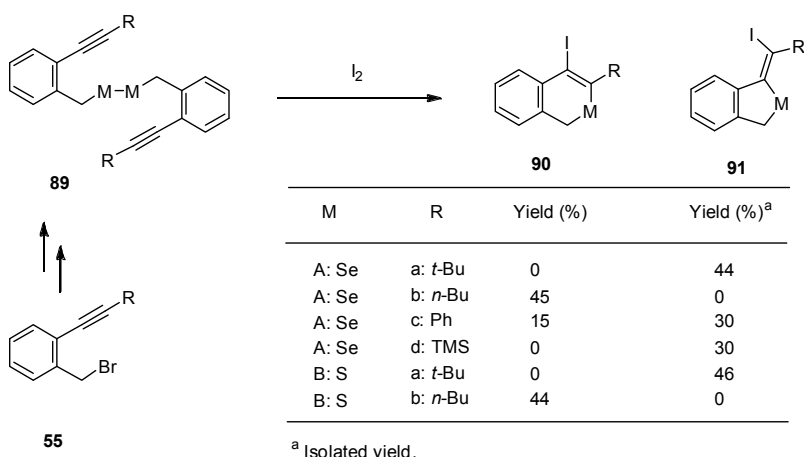
ベンゾ[*b*]カルコゲノフェン類およびその類縁体の合成、ならびに合成法の開発は、多くの研究者の興味を引いている。そこで、本ヨウ素環化反応の汎用性を明らかにするべく、ベンゼン環に置換基を有するベンゾテルロフェンの合成を検討したところ、4-メチル体 **86** を合成できた。加えて、本反応の有用性の一端を明らかにするべく、3 位ヨウ素を足がかりとした新たな炭素官能基導入を行った。Sonogashira- および Suzuki-Cross Coupling とともに良い結果を与え、対応する生成物 (**87**, **88**) が得られた。



Scheme 27

## 10. 7. ジベンジルジセレニド類および関連化合物のヨウ素環化反応<sup>[59, 60]</sup>

次にこのジカルコゲニド類のヨウ素環化反応をジベンジル化合物に応用した。*o*-エチニルベンジブロミド (**55**) から二工程で容易に得られるジセレニド類 (**89A**) を 1,2-ジクロロエタン中、ヨウ素処理を行うと 5, 6 員環双方の環化生成物 (**90**, **91**) が得られた。結果は Scheme 28 のようになり、アセチレン末端の置換基の種類により、その環化様式は異なり、その原因は立体的な嵩高さに起因すると予想された。アセチレン末端の置換基が嵩高い *t*-Bu 基を有するジセレニド (**89Aa**) からは 5 員環 (**91Ab**) のみが生成し、*n*-Bu 基を持つジセレニド (**89Ab**) からは 6 員環 (**90Ab**) のみが得られた。この傾向は、ジスルフィド類 (**89B**) においても同様であった。



Scheme 28

## 11. 総括

セレン、テルル原子含有複素環合成がやや軌道に乗りだした頃、二か所から原稿の依頼および執筆の打診があった。一つは、日本薬学会からであり、機関誌「ファルマシア」に最近のトピックスとして有機テルル化学関連の記事<sup>[61]</sup>を書けというものであった。このトピックス編集委員の一人が当方の先輩であったので、薬学畑では普段あまり目することが少ない分野の新着文献紹介の短い原稿を書いた。二つ目は、現代日本の有機硫黄化学の大家である、いや世界の大饗 茂（おおあえしげる）先生（筑波大学名誉教授）自らの執筆依頼であり、先生が主宰されていた「Heteroatom Institute」の総説誌「Reviews on Heteroatom Chemistry」に総合論文<sup>[4]</sup>を書けとのことであった。前者は、日本語の短いものであり、問題なかったが、後者については、喜んで二つ返事で引き受けたまでは良かったが、脱稿まではかなりの難産であった。初めての英文・長文の原稿であるが、原著論文 1 報分をかなり短くまとめなければならず、対応する原著論文の英語の“言い回し”がそのまま使えないことに難儀させられた記憶が今も忘れられない。しかしながら、これが本当によい経験であった。相手の要求に応じて、限られた文字数で同じ事実を違う言い回しで記述する訓練になった。

本研究を開始した当初は、「薬学部で、クスリはおろかそんな毒性の強いものばかり扱っていて・・・」、「身体に悪いだろう」、「その臭い、何とかならんか!」とか、果ては「大学院生が可哀そうだ」とか当時の教授およびその取り巻き連中からさんざん言われ、研究室の周りの者も冷ややかに遠目で眺めていた。旧薬化学講座では、大学創設以来、私以外の者は全員が含窒素 7 員複素環の合成を研究テーマにしていた。それ以外を研究することは許されない空気が支配していた。時の助教授以下全員が“教授の喜びそうなテーマ”を見つけ、せっせとその研究を行い、忠誠を競い合っていた。実際そうしないと、研究費や学生の配置などで随分不利な目にあってしまうのであった。しかしながら、研究テーマを自ら狭い範囲に限定してしまうことほど馬鹿げていることはないと当方は常々思っていたので、研究室の周りの者の研究テーマの選び方ずっと疑問を感じていた。

しかしながら、当方の研究が軌道に乗りはじめ、最初の論文<sup>[1]</sup>が出て（1991 年）から数年たち気がつくと、当の教授は、昔自分が言ったことなどまったく忘れたかのように「セレン、テルルって面白いね!」などと、“手の平を返したようなこと”を平気で言い始める始末である。ま

た、後から国内の何人かの研究者から聞いた話では、「うち（私の研究室）の専門は有機金属だ」などと当の教授は言い回っていたようである。しかしながら悲しいかな、“金属、亜金属、遷移元素、典型元素”などの基本的な事項も理解できてなく、仕事の内容の理解度は大いに疑問である。

そして気がつくと、周りの者（教員）も当然のように周期表のセレン、テルルやその周辺元素・金属などを取り扱うようになってきたのは、何とも皮肉・不思議なものである。要は、新しいことをやりはじめる勇気とアイデアがなかったのであろうと思わざるをえない。

表題化合物の研究は、その臭いだけでなく、周辺の人たちへの影響も大いにあったのではないかと内心思う次第である。教育面においてもそうであるが、研究においてはなおさらのこと、絶対的にその特徴を強く打ち出す必要があり、ひと目見ただけでその人の研究であることが他人に分かるようになるべきであり、その時期が早ければ早いほど良いと思われる。また、研究には、周りから刺激・影響を受けることが大事であるが、刺激・影響を他人に与える方が優れていることは間違いないであろう。

学内、国内においては、「教授であるか助教なのか」は小さくない問題であり、当方も長い間、このことが胸に痞（つか）えていた時期があった。しかしながら、世界的には「良い仕事、オリジナリティーの高い研究」をしているかどうかの方が重要であり、研究者はすべて一律に Ph. D. (Dr. = ドクター) である。当方は教授になる前に、中国科学院（2000 年）と「セレン、テルル国際化学会議（2004 年、インド・ムンバイ）」の国際学会で共に 40 分の招待講演を行ったことがある。職階や所属の大学名とは関係なく、研究の中身を見ている人は見ているものであることを強く感じた次第である。ちなみに、この時の招待講演の演者は、当方以外は、全員旧帝大、国立大学の教授であった。

なお、これまで述べてきたセレンやテルルなどのカルコゲン原子を含む複素環化合物に関する研究以外に、吉藤茂行北陸大学名誉教授によって当時の「薬品製造学講座」において創められた「四酸化ルテニウム ( $\text{RuO}_4$ ) の酸化反応に関する研究」については、10 年ほど前からは同様に要 衛博士（現講師）との共同研究を行うことができ、ささやかではあるが、成果を出すことができたことは望外の喜びであった<sup>11-17</sup>。

北陸大学奉職して開始した学位論文に関する仕事<sup>1-15</sup>は、現在の有機化学のレベルに比べ、当時の当方の力不足のために今から見ると随分稚拙ではあるが、実験のすべてを一人で行った満足感とある程度の達成感があった。また、学位取得後の“お礼奉公仕事”においてもささやかではあるが成果<sup>1-7</sup>)を出せたことは、今から思うと“研究テーマ選択の間口を広げる”という観点から見ると皮肉ではなく、逆に幸いであったのかもしれない。これら以外にもいくつかの実験・研究を行っていた時期、期間もあった。研究者として若い時、少なくとも前半は、自分の専門、研究テーマを自ら狭い範囲に限定するようなことをせず、色々なことをやってみることが、後々予期しない時に役立つことが多い。そして、大学院時代に受けた恩師からの教育が研究者としての土台になっていることを痛感させられている。

## 謝 辞

本研究は、北陸大学薬学部において、1990 年頃（当時、薬化学講座）より行われたものであり、大学年次配当予算の他、特別研究費（The Specific Research Fund of Hokuriku University）、科学研究費（A Grant-in Aid for Scientific Research from the Ministry of education, Japan）、および寄付金（株式会社千賀創薬研究所）より支弁された。本研究を遂行するにあたり、箕浦真生（立教大学理学部教授）、山本健次（元北陸大学薬学部教授）、要 衛（北陸大学薬学部講師）、鈴木宏一（北陸大学薬学部講師）各博士の他、原著論文に名前が記された大学院生および 4 年次卒業研究配属実習生、5、6 年次総合薬学研究配属生の協力を得た。厚く感謝申し上げます。

## 構成論文

本総説を構成している原著論文・総説を以下にまとめる。なお、本稿は、前報から引き続いて一連の総説であるので、引用文献の番号は前報からの通し番号を使用する。また、本来であるならば著者以外の引用文献も記載すべきであるが、その数・量が多くなるために著者の本総説構成論文以外はそのすべてを省略した。必要であるならば、原著論文の引用を参考にされたい。

- ☆1 指田 春喜, セレンおよびテルル原子を含む複素環合成研究について (1) 三重結合への付加環化反応, 北陸大学紀要, 2012, 36, 1-15.
- ☆2 指田 春喜, セレンおよびテルル原子を含む複素環合成研究について (2) 含セレン, テルル複素環の骨格変換および反応性, 北陸大学紀要, 2013, 37, 1-25.
- [1] Haruki Sashida, Hideshi Kurahashi, Takashi Tsuchiya, 3-Benzotellurepines: The first examples of tellurepines, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 802.
- [2] 指田 春喜, 十字路: ノルカラジエン構造, 有機合成化学協会誌 **2001**, 59, 377 (解説).
- [3] Haruki Sashida, Koichi Ito, Takashi Tsuchiya, Synthesis of the first examples of 1-benzotellurepines and 1-benzoselenopines, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1493-1494.
- [4] Haruki Sashida, Synthesis of tellurium-containing heterocycles by intramolecular hydrotelluration of tellurols to a triple bond, *Reviews on Heteroatom Chemistry*, **2001**, 22, 59-78 (Review).
- [5] 指田 春喜, 総説: テルロールおよび関連化合物の分子内三重結合への環化付加による複素環合成, 有機合成化学協会誌, **2001**, 59, 355-362.
- [6] Haruki Sashida, Koichi Ito, Takashi Tsuchiya, Synthesis of the group 16 1-benzoheteroepines involving the first examples of 1-benzotellurepines and 1-benzoselenepines, *Chem. Pharm. Bull.*, **1995**, 43, 19-25.
- [7] Haruki Sashida, Atsuhiko Kuroda, Takashi Tsuchiya, 1-Benzostannepines: First synthesis and novel conversion into 1-benzoborepines, -stibepines and -tellurepines, *Chem. Commun.*, **1998**, 767-688.
- [8] Haruki Sashida, Atsuhiko Kuroda, An alternative general preparation of 2-alkyl-1-benzostannepines and their novel conversion into 1-benzostibepines and 1-benzoborepines via a tin-metal exchange, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1965-1969.
- [9] Haruki Sashida, Atsuhiko Kuroda, A stereospecific preparation of (*E*)-1,1-dimethyl-2-methylidenesilachromenes by platinum catalyzed intramolecular hydrosilylation, *Synthesis*, **1999**, 921-923.
- [10] Haruki Sashida, Kunio Sadamori, Takashi Tsuchiya, A convenient one-pot preparation of benzo[*b*]-tellurophenes, -selenophenes and -thiophenes from *o*-bromoethynylbenzenes, *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 713-727.
- [11] Haruki Sashida, Syuji Yasuike, A simple one-pot synthesis of [1]benzotelluro[3,2-*b*][1]benzotellurophene and its selenium and sulfur analogues from 2,2-dibromodiphenylacetylene, *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 725-726.
- [12] Haruki Sashida, Atsushi Kawamukai, An efficient stereospecific preparation of (*Z*)-3-methylideneselenophthalides and (*Z*)-3-methylidenetellurophthalides, *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, 165-167.
- [13] Haruki Sashida, Atsushi Kawamukai, Palladium-catalyzed intramolecular cyclization of *o*-ethynylbenzoic acids and *o*-ethynylbenzamides: Preparation of isocoumarins and isoquinolines, *Synthesis*, **1999**, 1145-1148.
- [14] Haruki Sashida, An alternative facile preparation of telluro- and seleno-chromones from *o*-bromophenylethynyl ketones, *Synthesis*, **1998**, 745-748.



- [15] **Haruki Sashida**, First construction of benzotellurazepine ring system, 4-methoxy-1,5-benzotellurazepines, *Heterocycles*, **1998**, *48*, 631-634.
- [16] **Haruki Sashida**, Hirohito Satoh, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part. 22. Tellurazepine ring system: Preparation of 1,5-benzotellurazepin-4-ones and their conversion into fully unsaturated 1,5-benzotellurazepines, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 413-417.
- [17] **Haruki Sashida**, Kazuo Ohyanagi, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part. 10. 2-Benzotelluropyrylium salts: First preparation and reactions with Grignard reagents, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2123-2124.
- [18] **Haruki Sashida**, Kazuo Ohyanagi, Reaction of 2-benzoselenopyrylium salts with nucleophiles: Formation of 1-functionalized isoselenochromenes, *Heterocycles*, **1999**, *51*, 17-20.
- [19] **Haruki Sashida**, Kazuo Ohyanagi, Mao Minoura, Kin-ya Akiba, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part. 18. Synthesis and structure of 2-benzotelluropyrylium salts and 2-benzoselenopyrylium salts. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 606-612.
- [20] **Haruki Sashida**, Review: 1-Benzoselenopyrylium salts and 1-benzotelluropyrylium salts: Preparations, structures and reactions, *Mini Reviews in Organic Chemistry*, **2007**, *4*, 105-114.
- [21] **Haruki Sashida**, Hiroshi Minamida, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part. 12. 2-Substituted 1-benzotelluropyrylium salts: synthesis and reactions with nucleophiles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1665-1670.
- [22] **Haruki Sashida**, Hiroshi Minamida, A facile preparation of 1-benzoselenopyrylium salts, *J. Chem. Res. (S)*, **2000**, 569-571.
- [23] **Haruki Sashida**, Masahiro Yoshida, A simple and practical preparation of 2,4-disubstituted 1-benzotelluropyrylium salts, *Heterocycles*, **2002**, *57*, 649-656.
- [24] **Haruki Sashida**, Hiroshi Minamida, Kenji Yamamoto, Reaction of 1-benzoselenopyrylium salts with nucleophiles: formation of functionalized selenochromenes, *J. Chem. Soc., Res. (S)*, **2000**, 572-575.
- [25] **Haruki Sashida**, Masahiro Yoshida, Hiroshi Minamida, Masanori Teranishi, Reaction of 1-benzoselenopyrylium salts with Grignard reagents: Formation of 2,4-disubstituted selenochromenes and their conversion into the corresponding 1-benzoselenopyrylium salts, *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, *39*, 405-409.
- [26] **Haruki Sashida**, Hirohito Satoh, Kazuo Ohyanagi, Reaction of 2-benzotelluropyrylium salts with organocopper reagents: introduction of a carbon functional group at the C-1 position of the telluropyrylium cation ring, *Heterocycles*, **2004**, *63*, 309-317.
- [27] **Haruki Sashida**, Hiroshi Minamida, unpublished results.
- [28] **Haruki Sashida**, Hiroshi Minamida, unpublished results.
- [29] **Haruki Sashida**, Hiroshi Minamida, Thermal ring-expansion of 2-azidoselenochromenes: The first synthetic examples of 1,3-benzoselenazepines, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 485-487.
- [30] **指田 春喜**, 箕浦 真生, 総説: 1-ベンゾテルロピリリウム塩の化学: 合成, 構造, 反応, 有機合成化学協会誌, **2009**, *67*, 714-723.
- [31] **Haruki Sashida**, Shoko Nakabayashi, Mamoru Kaname, Mao Minoura, 2-Substituted isotellurochromenium salt derivatives: Preparations, structures and spectroscopic properties, *Heterocycles*, **2010**, *80*, 1339-1352.
- [32] **Haruki Sashida**, Shoko Nakabayashi, unpublished results.
- [33] **Haruki Sashida**, 1,5-Dilithiated synthetic buliding block, (*E*)- $\sigma$ -(2'-lithioviny)benzylolithium by tellurium - lithium exchange, *Synthesis*, **1999**, 1866-1868.

- [34] **Haruki Sashida**, An alternative route for the preparation of 1-benzostannepines, 1-benzostibepines and 1-benzosilepines *via* Te-Li exchange of 1-benzotellurepine, *Heterocycles*, **2000**, *53*, 49-53.
- [35] **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, Kazuo Ohyanagi, Tin-tellurium exchange reaction in tin-containing heterocycles: A new entry for the preparation of tellurium heterocycles, *Heterocycles*, **2010**, *82*, 441-447.
- [36] **Haruki Sashida**, Hirohito Satoh, Kazuo Ohyanagi, Mamoru Kaname, Novel oxidative ring opening reaction of isotellurochromones to bis(*o*-formylstyryl) ditellurides, *Molecules*, **2010**, *15*, 1466-1472.
- [37] **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, Kazuo Ohyanagi, Mao Minoura, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part. 37: *m*-CPBA oxidation of isotellurochromenes and isoselenochromenes, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 10502-10509.
- [38] **Haruki Sashida**, Kazuo Ohyanagi, Studies on tellurium-containing heterocycles. Part. 20. Reactions of 2-benzoselenopyrylium salts and 2-benzotelluropirylium salts with nucleophiles: Formation of 1-functionalized 1*H*-isoselenochromenes and 1*H*-isotellurochromenes, *Chem. Pharm. Bull.*, **2004**, *52*, 57-62.
- [39] Kazuo Ohyanagi, **Haruki Sashida**, 1-Allylation of 2-benzotelluropirylium salts and 2-benzoselenopyrylium salts by means of allyltin reagents, *Heterocycles*, **2006**, *68*, 505-513.
- [40] **Haruki Sashida**, Kazuo Ohyanagi, Reaction of 2-benzoselenopyrylium salts with hydrazine: A new easy access to 2,3-benzodiazepines, *Chem. Pharm. Bull.*, **2005**, *53*, 60-63.
- [41] **Haruki Sashida**, Preparations of selenium-containing heterocycles based on an intramolecular cyclization of selenols and relatives, *Heterocycles*, **2011**, *83*, 2223-2254 (Review).
- [42] **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, Akemi Nakayama, Hirokazu Suzuki, Mao Minoura, A straightforward double intramolecular cyclization of dibenzyl dichalcogenols into a triple bond, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5149-5157.
- [43] **Haruki Sashida**, Akemi Nakayama, Mamoru Kaname, An efficient one-pot synthetic method for selenium-containing medium-sized □□□-unsaturated cyclic ketones, *Synthesis*, **2008**, 3229-3236.
- [44] **Haruki Sashida**, Chao Pan, Mamoru Kaname, Mao Minoura, A Facile and practical solvent-free one-pot synthesis of (*Z*)-4-methyldene-3-selenaquinoline derivatives from *o*-ethynylanilines and isoselenocyanates, *Synthesis*, **2010**, 3091-3096.
- [45] 指田 春喜, 潘 超, 要 衛, *o*-エチニルアニリンとイソセレノシアナートから (*Z*)-4-メチリデン-3-セレナキノリン誘導体の無溶媒簡便一工程合成, *ITE-IBA Letters on Batteries, New Technologies & Medicine*, 2010, *3*(2), 19-24.
- [46] **Haruki Sashida**, Chao Pan, unpublished results.
- [47] Mamoru Kaname, Mao Minoura, **Haruki Sashida**, One-pot copper-catalyzed tandem addition-cyclization of *o*-iodoanilines with isoselenocyanates for the practical preparation of 2-aminobenzoselenazoles, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 505-508
- [48] **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, unpublished results.
- [49] **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, unpublished results.
- [50] Mamoru Kaname, **Haruki Sashida**, Tandem addition-cyclization of *o*-ethynylphenyllithiums and isoselenocyanates: a convenient preparation of functionalized benzo[*d*]selenophenes, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3279-3282.
- [51] **Haruki Sashida**, Shoko Nakabayashi, Hirokazu Suzuki, Mamoru Kaname, Mao Minoura, Regioselective electrophilic cyclization of *o*-ethynylbenzyl phenyl selenides to 1-methyldene-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-benzo[*d*]selenophenium salts, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 5395-5398.

- [52] **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, Rapid one-pot versatile preparation of 2-aminobenzothiazoles by high efficient copper(I)-catalyzed inorganic base-free intramolecular cyclization, *Heterocycles*, **2012**, *84*, 669-682.
- [53] Mamoru Kaname, **Haruki Sashida**, Tandem addition-cyclization of  $\sigma$ -ethynylphenyl isothiocyanates with N nucleophiles; difference of cyclization mode between primary and secondary amines, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 748-751.
- [54] 要 衛, 小原 達也, 川口 勝士, 山下 恵津子, **指田 春喜**, 2-エチニルフェニル イソセレンシアナート類を用いる含セレン複素環合成, 第 44 回複素環化学討論会, 2014. 9. 10-12, 札幌.
- [55] **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, Mao Minoura, Studies on chalcogen-containing heterocycles. Part 38: Regio- and stereoselective tandem addition-iodocyclization of  $\sigma$ -ethynylphenyl isothiocyanates with N- and O-nucleophiles affording 4-(iodoalkylidene)benzo[d][1,3]thiazines, *Tetrahedron*, 2013, *66*, 6478-6487.
- [56] 要 衛, **指田 春喜**, 1,2-ビス (2-エチニルフェニル) ジテルリド類のヨウ素環化反応, 第 43 回複素環化学討論会, 2013. 10. 17-19, 岐阜.
- [57] 要 衛, **指田 春喜**, 1,2-ビス (2-エチニルフェニル) ジスルフィド類ヨウ素環化反応, 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2013. 11. 5-6, 福岡.
- [58] 小林 翔, 箕浦 真生, 要 衛, **指田 春喜**, 1,2-ビス (2-エチニルフェニル) ジセレンド類のヨウ素環化反応, 第 40 回典型元素化学討論会, 2013. 12. 5-7, 東大阪.
- [59] 要 衛, 榎本 尚哉, **指田 春喜**, 1,2-ビス (*o*-エチニルベンジル) ジセレンド類のヨウ素環化反応, 日本薬学会第 134 年会, 2014. 3. 28-30, 熊本.
- [60] 要 衛, 榎本 尚哉, **指田 春喜**, 1,2-ビス (2-エチニルベンジル) ジセレンド類およびジスルフィド類のヨウ素環化反応, 第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2014. 11. 10-11, 仙台.
- [61] **指田 春喜**, テルル原子の特性を活かした二置換アセチレン類の合成, フルマシア (日本薬学会), **1999**, 35, 255.

● 四酸化ルテニウム (RuO<sub>4</sub>) の酸化反応 (2008-2013)

- 1] Mamoru Kaname, Shigeyuki Yoshifuji, **Haruki Sashida**, Ruthenium tetroxide oxidation of cyclic *N*-acylamines by a single layer method: Formation of  $\omega$ -amino acids, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2786-2788.
- 2] Mamoru Kaname, Hironori Mashige, Shigeyuki Yoshifuji, **Haruki Sashida**, Ruthenium tetroxide oxidation of  $\alpha$ -(*N*-acyl)aminophosphonic acid diesters, *Heterocycles*, **2008**, *76*, 429-438.
- 3] Mamoru Kaname, Shigeyuki Yoshifuji, **Haruki Sashida**, An efficient transformation of cyclic ene-carbamates into  $\omega$ -(*N*-formylamino)carboxylic acids by ruthenium tetroxide oxidation, *Chem. Pharm. Bull.*, **2008**, *56*, 1310-1313.
- 4] Mamoru Kaname, Masae Yamada, Shigeyuki Yoshifuji, **Haruki Sashida**, An alternative convenient synthesis of piperidazine-3-carboxylic acid derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, **2009**, *57*, 49-54.
- 5] Mamoru Kaname, Shigeyuki Yoshifuji, **Haruki Sashida**, Ruthenium tetroxide oxidation of *N,N*-diacyl hexahydropyridazines, *Heterocycles*, **2009**, *79*, 647-658.
- 6] 要 衛, 吉藤 茂行, **指田 春喜**, *N*-アシルアミン類および関連化合物の四酸化ルテニウム酸化, 有機合成化学協会誌, **2011**, *69*, 1109-1121.
- 7] **Haruki Sashida**, Shigeyuki Yoshifuji, Ruthenium tetroxide oxidation of *N*-acyl amines: basic studies and applications for synthesis of optically active compounds, *Trend in Heterocyclic Chemistry*, **2013**, *16*, 1-17.

●イリド類の熱転位反応を利用した環状アミンおよびスルフィド類の環変換に関する研究(学位論文, 東京理科大学: 1978-1986)

1. Takashi Tsuchiya, **Haruki Sashida**, Hiroyuki Sawanishi, Syntheses and thermal rearrangements of *N*-imino-1,2,5,6-tetrahydropyridinium and *N*-imino- $\Delta^3$ -pyrrolinium ylides, *Chem. Pharm. Bull.*, **1978**, *26*, 2880-2885.
2. Takashi Tsuchiya, **Haruki Sashida**, Thermal rearrangements of 4- and 6-vinyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine and 2-vinylpiperidine *N*-imides, *Heterocycles*, **1979**, *12*, 1453-1456.
3. Takashi Tsuchiya, **Haruki Sashida**, Thermal rearrangement of 2-vinylpiperidine and 6-vinyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine *N*-oxides: Formation of 1,2-oxazepine derivatives, *Heterocycles*, **1980**, *14*, 1925-1928.
4. Takashi Tsuchiya, **Haruki Sashida**, Rearrangement of 2-ethynylpyridinium *N*-imides to pyrazolo[2,3-*a*]pyridines, *J. Chem., Soc., Chem. Comm.*, **1980**, 1109-1110.
5. Takashi Tsuchiya, **Haruki Sashida**, Thermal rearrangements of cyclic amine ylides. II. Ring-expansion of 4- and 6-vinyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine and 2-vinylpiperidine *N*-imides, *Chem. Pharm. Bull.*, **1981**, *29*, 1887-1892.
6. **Haruki Sashida**, Takashi Tsuchiya, Thermal ring-expansion of 6-ethynyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine *N*-imides into diazonine derivatives, *Heterocycles*, **1982**, *19*, 281-284.
7. **Haruki Sashida**, Takashi Tsuchiya, Ring expansion of 2-ethynylthiacycloalkanes via sulfonium ylides by [2,3]-sigmatropic rearrangement, *Heterocycles* **1982**, *19*, 2147-2150.
8. Takashi Tsuchiya, **Haruki Sashida**, Ari Konoshita, Thermal rearrangements of cyclic amine ylides. III. Intramolecular cyclization of 2-ethynylpyridine *N*-imides to 3-azaindolizine derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, **1983**, *31*, 4568-4572.
9. **Haruki Sashida**, Takashi Tsuchiya, Thermal ring expansion of 2-vinylthiacycloalkane *N*-imides by [2,3]-sigmatropic rearrangement, *Heterocycles*, **1984**, *22*, 1303-1306.
10. **Haruki Sashida**, Takashi Tsuchiya, Thermal rearrangements of cyclic amine ylides. IV. Rearrangement of  $\beta$ ,  $\gamma$ -unsaturated 1-alkylpiperidine *N*-oxides: Formation of 1,2-oxazepine derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 4117-4123.
11. **Haruki Sashida**, Takashi Tsuchiya, Thermal rearrangements of cyclic amine ylides. V. Thermolysis of 6-ethynyl-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine *N*-imides and *N*-ylides, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 4600-4607.
12. Takashi Tsuchiya, Masanobu Kato, **Haruki Sashida**, Thermal intramolecular cyclization of 2-ethynylpyridine *N*-ylides to indolizines and cyclazines, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, *32*, 4666-4669.
13. **Haruki Sashida**, Takashi Tsuchiya, Ring expansion of cyclic  $\alpha$ -ethynyl sulfonium ylides by [2,3]-sigmatropic rearrangement: Formation of thiocin, thionin and thiecin derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 3644-3652.
14. **Haruki Sashida**, Takashi Tsuchiya, Sigmatropic rearrangement of cyclic-vinyl sulfonium imides: Formation of thiazicine, thiazonine, and thiazecine derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, *34*, 3682-3687.
15. **Haruki Sashida**, Masanobu Kato, Takashi Tsuchiya, Thermal rearrangements of cyclic amine ylides. VIII. Intramolecular cyclization of 2-ethynylpyridine *N*-ylides into indolizines and cycl[3.2.2]azines, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, *36*, 3826-3832.

●ベンゾジアゼピン類の合成研究 (1985-1999)

- 1) Hiroyuki Sawanishi, **Haruki Sashida**, Takashi Tsuchiya, Studies on diazepines. XXI. photochemical synthesis of 1*H*-2,4-benzodiazepines from 4-azidoquinolines, *Chem. Pharm. Bull.*, **1985**, *33*, 4564-4571.
- 2) **Haruki Sashida**, Akira Fujii, Hiroyuki Sawanishi, Takashi Tsuchiya, New synthetic routes to fully unsaturated 1,4-benzodiazepines from quinolyl azides, *Heterocycles*, **1986**, *24*, 2147-2150.
- 3) **Haruki Sashida**, Akira Fujii, Takashi Tsuchiya, Studies on diazepines. XXVII. Syntheses of fully unsaturated 1*H*- and 3*H*-1,4-benzodiazepines from 4-quinolyl azides, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 3182-3189.
- 4) **Haruki Sashida**, Akira Fujii, Takashi Tsuchiya, Studies on diazepines. XXIX. Syntheses of 3*H*- and 5*H*-1,4-benzodiazepines from 3-azidoquinolines, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 4110-4116.
- 5) **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, Takashi Tsuchiya, The first examples of isolated *N*-unsubstituted 1*H*-1,4-benzodiazepines, *Chem. Pharm. Bull.*, **1987**, *35*, 4676-4679.
- 6) **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, Takashi Tsuchiya, Studies of seven-membered heterocycles. XXXII. Synthesis of *N*-unsubstituted 1*H*-1,4-benzodiazepines stabilized by intramolecular hydrogen bonding, *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 2919-2925.
- 7) Mamoru Kaname, Tsuchiya Tsuchiya, **Haruki Sashida**, Thermal ring contraction of 3*H*-1,4-benzodiazepines into quinazolines, *Heterocycles*, **1999**, *51*, 2407-2413.