

機関番号：13701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20590005

研究課題名（和文） 有効な脱離基を活用した新規ベータラクタム誘導体の調製

研究課題名（英文） Preparation of novel beta-lactam derivatives using efficient leaving group

研究代表者

瀬瀬 守 (KOKETSU MAMORU)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：50178208

研究成果の概要（和文）：

近年、興味深い反応性や生物活性からセレン元素を含んだ化合物群の応用開発が盛んになされている。

本研究では、系統的含セレンβ-ラクタム系化合物の効率的な調製のためにセレンノカリウム塩に2-bromoethyl-trimethylsilaneを反応させ、新規セレン導入試薬を開発した。アルケンおよびアルキンにグラブズ第2世代試薬を反応させることにより効率的に新規の含セレンβ-ラクタムを調製した。また、アルキンおよびアレンセレン尿素から位置選択的ヨード環化反応によって調製した。今回調製した7員環、8員環化合物はこれまでほとんど報告例のない含セレン大環状化合物である。

研究成果の概要（英文）：

Recently, there is a tremendous amount of preparation of selenium-containing compounds because of not only interesting reactivity but also biological activity. In this study, we have developed novel selenating reagent prepared by the reaction of potassium *p*-methylselenobenzoate with 2-bromoethyl-trimethylsilane. Novel selenium-containing β-lactams were efficiently prepared by the reaction of alkenes and alkynes with Grubbs 2nd gen. catalyst. And also the β-lactams were obtained via the regioselective iodocyclization reaction from corresponding alkyne- and alkane-selenoureas. The synthesis of higher-membered selenium heterocycles such as seven- and eight-membered selenium-containing heterocycles has hardly been reported yet.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：β-ラクタム、セレン、グラブズ試薬、ヘテロ環化合物

1. 研究開始当初の背景

これまで、含セレンβ-ラクタム系の抗生物質の開発は、ふたつのグループのみが成功し

ている。ひとつは、ラジカルと求核的手法を用いたもの。もうひとつはアズメチンイリドを用いる方法である。しかしながら、どちら

の方法も収率が低だけでなく、官能基が限定的で構造活性相関を調べるために必要な多種類の誘導体を合成することが困難であった。

2. 研究の目的

本研究は、系統的含セレンβ-ラクタム系物質の効率的な開発を目的とする。

3. 研究の方法

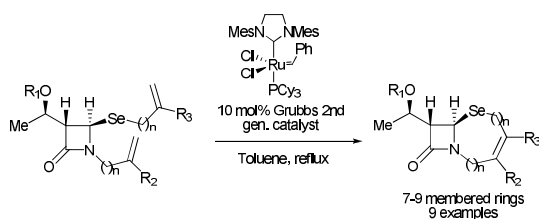
本研究では、系統的含セレンβ-ラクタム系物質の効率的な調製のためセレンカリウム塩に 2-bromoethyl-trimethylsilane を反応させ、新規セレン導入試薬を開発した。これは、2-(trimethylsilyl)ethaneselenate アニオンを発生させる事ができ、セレンを 2-(trimethylsilyl)ethyl (TSE)基で保護した誘導体の調製が可能である。またフッ化アニオンによって TSE 基の選択的切断も可能となる有用な試薬である(*Org. Lett.*, 2007, **9**, 4455-4458)。

これらを用いて系統的含セレンβ-ラクタム系物質の効率的な調製を検討した。

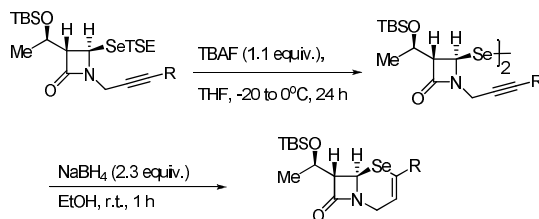
4. 研究成果

新規セレン導入試薬を開発し系統的含セレンβ-ラクタム系化合物の調製法を開発した。

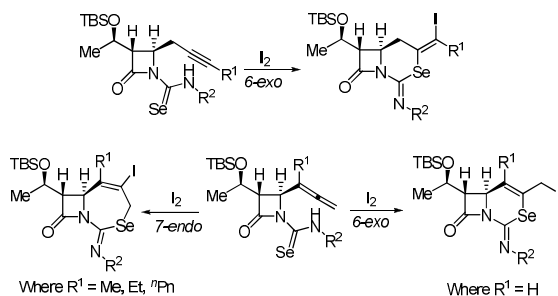
アルケンおよびアルキンにグラブス第2世代試薬を反応させることにより効率的にヘテロ環が調製され、新規の含セレンβ-ラクタムを合成することができた。今回調製した7員環、8員環化合物であるセレナゾシン、セレナゾニンはいまだほとんど報告例のない含セレン大環状化合物である(*Org. Biomol. Chem.*, 2009, **7**, 2591-2598; *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 2742-2745)。



また、bis-2-(trimethylsilyl)ethylselenideを新規セレン導入試薬として開発した。これに 4-acetoxazetidinoneを反応させ、セレンを 2-(trimethylsilyl)ethyl (TSE)基で保護した誘導体の調製を行った。TSE基で保護された 2-azetidinoneの窒素上に各種求電子基を導入し対応するβ-ラクタム誘導体を得た。これらはTBAFと反応させることにより効率的にヘテロ環が調製され、新規の含セレンβ-ラクタムを合成することができた(*New J. Chem.*, 2011, **35**, 581-586)。



さらに、鍵中間体であるアルキンセレン尿素やアレンセレン尿素はプロパルギルアゼチジノンおよびアレンリアゼチジノンとイソセレンシアネートとの反応により調製した。新規の含セレンβ-ラクタムであるイソデチアセレナペナム、3-セレナ-1-デチアセフェム及びセレナゼピンは、位置選択的ヨード環化反応によって調製した(*Org. Lett.*, 2008, **10**, 3319-3322)。



これらの成果を中心にさらには近年の成果を集約し、含セレンβ-ラクタム系化合物に関して総説にまとめた(*Heterocycles*, 2010, **81**, 2439-2463)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計7件)

- ① Synthetic approaches to selenacephams and selenacephems via a cleavage of diselenide and selenium anion (D. R. Garud, M. Makimura, and M. Koketsu) *New J. Chem.*, **35**, 581-586 (2011). 査読有
- ② Selenium-containing bicyclic β-lactams (D. R. Garud, M. Ninomiya, and M. Koketsu) *Heterocycles*, **81**, 2439-2463 (2010). 査読有
- ③ Facile synthesis of selenium-containing bicyclic β-lactams through enyne metathesis (D. B. Banker and M. Koketsu) *Eur. J. Org. Chem.*, 2742-2745 (2010). 査読有

- ④ Synthesis of selenium-containing bicyclic β -lactams *via* alkene metathesis (D. R. Garud, D. D. Garud and M. Koketsu) *Org. Biomol. Chem.*, **7**, 2591-2598 (2009). 査読有
- ⑤ Synthesis of 2-selenoxoperhydro-1,3-selenazin-4-ones *via* diselenocarbamate intermediates (D. R. Garud, N. Tanahashi, M. Ninomiya and M. Koketsu) *Tetrahedron*, **65**, 4775-4780 (2009). 査読有
- ⑥ Synthesis of 3-selena-1-dethiacephems and selenazepines *via* iodocyclization (D. R. Garud and M. Koketsu) *Org. Lett.*, **10**, 3319-3322 (2008). 査読有
- ⑦ Synthesis of novel selenapenams, selenacephems and selenazepines using 2-(trimethylsilyl)ethyl protection approach (D. R. Garud, H. Ando, Y. Kawai, H. Ishihara and M. Koketsu) *Org. Lett.*, **9**, 4455-4458 (2007). 査読有

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

http://www1.gifu-u.ac.jp/~ms2/flame_j.htm

6. 研究組織
(1) 研究代表者
額 額 守 (KOKETSU MAMORU)
岐阜大学・工学部・教授
研究者番号：50178208

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：