

平成 22 年 6 月 22 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19590022
 研究課題名（和文） 創薬を目指したセレンおよびテルル原子を含む新規な複素環の創製とその機能性の解明
 研究課題名（英文） Preparations of novel selenium- or tellurium-containing heterocycles and their functionalities
 研究代表者
 指田 春喜 （SASHIDA HARUKI）
 北陸大学・薬学部・教授
 研究者番号：70102746

研究成果の概要（和文）：分子内に三重結合を持つ化合物（セレノール，テルロールおよび関連化合物）の環化付加反応を利用して，簡便かつ効率的にセレンおよびテルル原子などを含む新規な複素環化合物の創製を行い，得られた化合物の構造・反応性など，その化学の解明を行った。併せて，一部の生成物については，その生物活性などの機能性を検討し，創薬化学への足掛かりとした。

研究成果の概要（英文）：Preparations of novel several selenium- or tellurium- containing heterocycles by the intramolecular cyclization of the selenols, tellurols and related compounds to a triple bond are achieved. The structures, reactivities and functionalities involving the bioactivities of the obtained products were also examined towards the medicinal chemistry.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
19 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
20 年度	700,000	210,000	910,000
21 年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総 計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：ヘテロ環化学

1. 研究開始当初の背景

セレンは，人体にとって必須微量元素であるが，その毒性（特に有機セレン）のために医療・医薬品として，歴史的にはこれまで有機セレン分子は有効に活用されてこなかった。しかしながら近年，実にさまざまな効果・効能があることが判明しつつあり，医薬品として活用すべく，セレン原子が注目され

てきている。それらの一部を列挙すると，1）「活性酸素」を無毒化するグルタチオンペルオキシダーゼの必須成分 2）甲状腺ホルモン・ヨウ化酵素の成分 3）抗酸化作用で組織細胞の酸化防止 4）ユビキノンの合成を通じて生体酸化の調節 5）ビタミン E との生理作用の共通点 6）染色体切断を予防し，ガンや先天性異常の予防などが挙げら

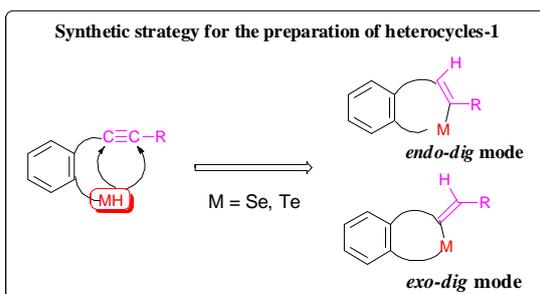
れ、実際、「エブセレン」(セレン，窒素原子を含む5員複素環)が開発され、上記の効能などをはじめとして医療の現場で注目されている。これ以外にも、セレンおよび窒素原子を含む5員環(セレナゾール)および6員環(セレナジン)に極めて高い抗腫瘍・抗バクテリア・抗 HIV 活性などがあることがわかり(米コーネル大，アリゾナ大など)，多くの含セレン複素環化合物の合成が期待されてきている。さらには，同族のテルルを含む有機分子が乳がんに対して，効果的であるなどの多く報告がなされ，複素環化合物だけに限らず，セレン・テルル原子を含む有機分子の合成が盛んに行われ，専門国際会議も開催されるなどこの分野の研究は益々盛んになってきている。

2. 研究の目的

当研究代表者は，これまで独自に開発した手法「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」を継続的に新規な含セレン・テルル複素環化合物合成に展開してきた。平成 12 年度以降の本助成金交付により，研究が飛躍的に発展し，その結果，数多くの新規な複素環化合物が合成された。それらの化学を系統的に解明することも長期的な目的の一つであるが，まず本研究助成により合成されている含セレン・テルル複素環化合物の修飾・変換を行い，医薬品への応用の基礎としたい。また，薬学部の有機合成化学研究者としてその特徴を打ち出し，創薬を志向した有機カルコゲン化学および複素環化学の発展に寄与するとともにこの分野において，創薬を現実のものとするを目的とする。

3. 研究の方法

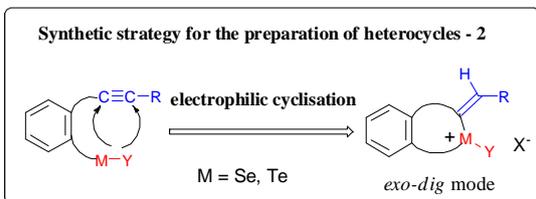
1991 年開始以来，継続してきた「セレノール，テルロールおよび関連化合物の三重結合への環化付加反応」(下図)をその合成戦略基盤として，種々の新規な含セレン・テルル複素環化合物を創製し，医薬品開発の基礎となるリード化合物の創出を行うべく以下の事項を実施した。



- (1) 本研究課題申請時の「研究計画・方法」の 1) に記した最も単純な系である，*o*-エチニルフェニルセレノール類の分

子内三重結合への環化により 5 員複素環化合物(1-ベンゾセレノフェン)の簡便な 1 工程合成 (*Synth. Commun.*, **28**, 1998, 713-726) に窒素原子導入を行うべく，*o*-エチニルアニリン類と各種イソセレノシアナートとの付加・環化反応を検討した。加えて，位置，立体選択的に得られたセレンおよび窒素含有 6 員複素環の生物活性試験を行った。

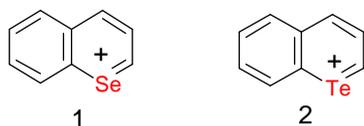
- (2) *o*-プロモフェニルエチニルケトン類からセレノおよびテルルクロモン類の効率的，かつ簡便な一般合成法 (*Synthesis*, **1998**, 745-748) により得られる，対応する 1-ベンゾピリリウム塩 (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1665-1670, および *J. Chem. Res. (S)*, **2000**, 569-571) の一般性への拡大を計ると共に求核剤との反応性をはじめその機能性を検討した。
- (3) 合成戦略により得られている新規な複素環骨格であるイソテルロクロメンから他の複素環化合物への変換は，すでに検討済みである (*Synthesis*, **1999**, 1866-1868)。しかしながら，そのセレノアナログであるイソセレノクロメン類についても，単純な化学的反応性ですらほとんど検討されておらず，未知なる分野であったので，その誘導体合成，および酸化反応を検討した。
- (4) イソテルロクロメン類から誘導される 2-ベンゾピリリウム塩の化学的解明を広く系統的に行った。すでに求核剤との反応など基本的なものは検討済みであり，ジエン類と [4+2] 付加反応を行った。その結果，新たに 3 環性のセレノニウム，テルロニウム塩への誘導に成功し，併せてそれら付加物と各種求核剤との反応を検討した。
- (5) 目的物合成に遂行してきた合成戦略「セレノール，テルロールおよび関連化合物の三重結合への環化付加反応」をこれまでの分子内に 1 カ所の環化部位を有するモノ型からタンDEM，ダブル型に展開した。
- (6) 上記 (5) の環化様式につき，理論的考察を行うべく，研究分担者および外部共同研究者の協力を得て，これまでの環化反応の結果を踏まえ，環化前駆体の化学計算を行った。
- (7) これまでの合成戦略には，分子内に三重結合を有するセレノール，テルロールを用いて複素環の合成を行ってきたが，セレノール(テルロール)類の水素原子をアルキルあるいはアリール基に置き換えた対応するセレニド(テルリド)類の親電子的な環化付加を以下に検討した(合成戦略-2)。



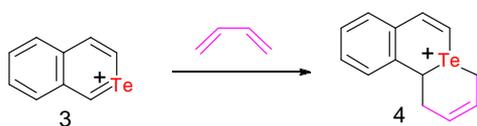
本研究課題(7)は、先の合成戦略-1をさらに発展させたものであり、開始されてからまだ日も浅く、その成果の一部は現在投稿中である(未記載)。

4. 研究成果

(1) セレン, テルルなどの「カルコゲノール類の分子内三重結合への付加反応」を基盤とする複素環合成によりこれまでに種々の含セレン・テルル複素環が合成できている。また、これらより様々な新規な複素環への誘導を検討しており、1-Benzoselenopyrylium Salts (1), 1-Benzotelluropyrylium Salts (2)の一般合成法を確立し、その反応性を併せて検討した。これまでに得られている成果などを加え、総説にまとめた(雑誌論文-6, 13)。



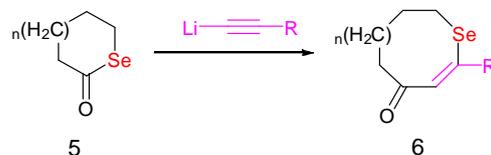
(2) 上記の位置異性体である2-Benzotelluropyrylium Salts (3)の機能性解明の一部として、ジエン類と[4+2]付加反応を行った。その結果、新たに3環性のテルロニウム(セレノニウム)塩(4)への誘導に成功し、併せてそれら付加物と各種求核剤との反応を検討した。



この成果は、10th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (Poland Lodz, 2007.6.22-27)において、当研究代表者が口頭発表した(学会発表-19)。

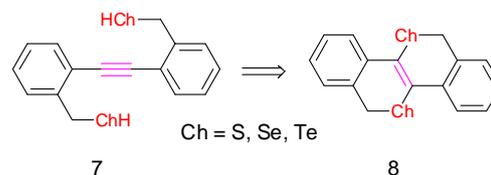
(3) 上記の「カルコゲノール類の・・・」をさらに発展させ、セレノール, 三重結合を反応系中に二次的に誘起させることにより、新規な含セレン中員複素環の合成に成功した。すなわち、セレノラクトン(5)にエチニルリチウムを作用させ

て生成するヘミアセテルの互変異性体(イノン部位を有するセレノール類)の分子内三重結合への環化付加を利用して、これまで合成例がほとんどない含セレン α, β -不飽和中員複素環(6)の一般合成法を確立した。



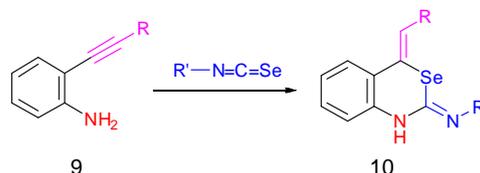
この成果は、第37回複素環化学討論会(長野市, 2007.10.17-19)などにおいて、口頭発表した(学会発表-18)。さらに論文として投稿し、公表されている(雑誌論文-7)。

(4) 「カルコゲノール類の分子内三重結合への付加反応」をタンデム型に展開させた。すなわち、三重結合を共有するジベンジルカルコゲノール(-SH, -SeH, -TeH)(7)のタンデム環化反応を検討し、カルコゲン原子による環化の様式に違いがあることを見出し、これらのカルコゲン原子を含む新規ないくつかの縮合多環性複素環(8)を合成した。



この成果は、日本薬学会第128年会(横浜市, 横浜パシフィコ, 2008.3.26-28)をはじめ、いくつかの国内外の学会において発表した(学会発表-4, 5, 14, 16)。また、論文として、その詳細を公表した(雑誌論文-2)。

(5) これまでに展開してきた「カルコゲノール類の分子内三重結合への付加反応」のカルコゲンは、その元素を単体として使用するかあるいはその塩(Li, Na 塩)を用いてきたが、今回セレンソースとして、イソセレノシアナートを用いることにより新たな展開が開けた。すなわち、*o*-エチルアニリン類(9)と各種イソセレノシアナートを無溶媒で加熱することにより、位置および立体選択的に3-セレナキノリン類(10)が比較的好収率で合成できた。



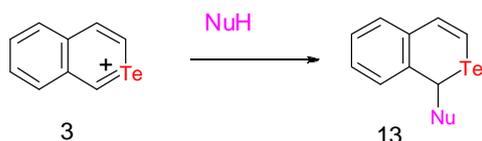
この成果の一部は、日本薬学会第130年会(岡山, 2010.3.28-30)をはじめ、いくつかの国内外の学会出において発表した(学会発表-1, 3, 7)。また、論文として、その詳細を公表した(雑誌論文-1)。本研究で得られた化合物には、抗ウイルス作用が認められ、特許を出願した。

- (6) 上記(5)と関連して、*o*-エチニルフェニルリチウム(11)と各種イソセレノシアナートとの反応を行った。その結果(Z)-1-methylidenebenzo[*c*]selenophene類(12)の1工程合成に成功した。



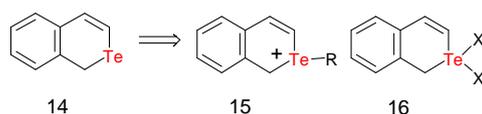
本成果の一部はカナダで行われた国際複素環学会で発表した(学会発表-6)。

- (7) (研究成果-2)と関連して、2-Benzotelluropyrylium Salts (3)の機能性解明の一部として、各種求核剤との反応を検討した。その結果、1位に各種の置換基を有するイソテルロクロメン類(13)が1工程で収率良く合成できた。



この結果の一部は、エジプト・ルクソールでの国際学会で口頭発表した(学会発表-20)。

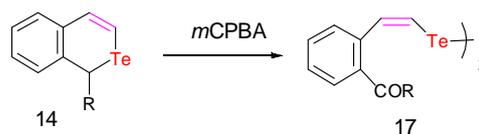
- (8) 2-Benzotelluropyrylium Saltsの前駆体のイソテルロクロメン類(14)も新規な複素環骨格であるので、そのハロゲン化やアルキル化などの基本的な反応性を検討した。



これらの結果は、「第35回反応と合成の進歩シンポジウム(金沢, 2009.11.16-17)」で発表(学会発表-2)するとともに雑誌に公表した(雑誌論文-5)。

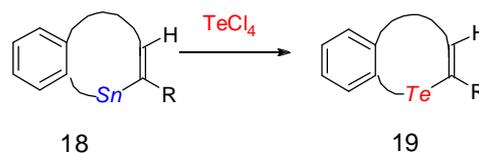
- (9) 上記-(8)で生成した1位置換イソテルロクロメン類(14)の酸化反応を検討した。*m*-クロル過安息香酸による酸化反応により、開環し、1-アシルスチリ

ルジテルリド類(17)に高収率で変換できた。



この変換反応は、これまでに報告例が全くない変換であり、結果の一部は速報として、公表した(雑誌論文-4)。

- (10) 合成戦略により、目的の含テルル複素環骨格を構築するこれまでの方法でなく、対応するスズ複素環(18)からのスズ-テルル交換反応を利用する含テルル複素環(19)合成の新たなルートが開拓できた。



この結果の一部は、ごく最近公表した(雑誌論文-3)。なお、今秋の第40回複素環化学討論会(仙台市, 2010.10.14-16)などにおいて、発表予定である。

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13件)

1. Haruki Sashida, Chao Pan, Mamoru Kaname, Mao Minoura, A facile and practical solvent-free one-pot synthesis of (Z)-4-methylidene-3-selenaquinoline derivatives from *o*-ethynylanilines and isoselenocyanates, *Synthesis*, 査読有, 2010, in press
2. Haruki Sashida, Mamoru Kaname, Akemi Nakayama, Hirokazu Suzuki, Mao Minoura, A straightforward double intramolecular cyclization of dibenzyl dichalcogenols into a triple bond, *Tetrahedron*, 査読有, 2010, **66**, 5149-5157
3. Haruki Sashida, Mamoru Kaname, Kazuo Ohyanagi, Tin-tellurium exchange reaction in tin-containing heterocycles: A new entry for the preparation of tellurium heterocycles, *Heterocycles*, 査読有, 2010, **82**, in press
4. Haruki Sashida, Hirohito Satoh, Kazuo Ohyanagi, Mamoru Kaname, Novel oxidative ring opening reaction of isotellurochromones to bis(*o*-formylstylyl) ditellurides, *Molecules*, 査読有, 2010, **15**, 1466-1472

5. Haruki Sashida, Shoko Nakabayashi, Mamoru Kaname, Mao Minoura, 2-Substituted isotellurochromenium salt derivatives: preparations, structures and spectroscopic properties, *Heterocycles*, 査読有, 2010, **80**, 1339-1352
 6. 指田春喜, 箕浦真生, 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, 査読有, 2009, **67**, 714-723
 7. Haruki Sashida, Akemi Nakayama, Mamoru Kaname, An efficient one-pot synthetic method for selenium-containing medium-sized α,β -unsaturated cyclic ketones, *Synthesis*, 査読有, 2008, 3229-3236
 8. Mamoru Kaname, Shigeyuki Yoshifuji, Haruki Sashida, Ruthenium tetroxide oxidation of N,N' -diacyl hexahydropyridazines, *Heterocycles*, 査読有, 2009, **79**, 647-658
 9. Mamoru Kaname, Masae Yamada, Shigeyuki Yoshifuji, Haruki Sashida, An alternative convenient synthesis of piperidine-3-carboxylic acid derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 2009, **57**, 49-54
 10. Mamoru Kaname, Shigeyuki Yoshifuji, Haruki Sashida, An efficient transformation of cyclic ene-carbamates into ω -(N -formylamino)carboxylic acids by ruthenium tetroxide oxidation, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 2008, **56**, 1310-1313
 11. Mamoru Kaname, Hironori Mashige, Shigeyuki Yoshifuji, Haruki Sashida, Ruthenium tetroxide oxidation of α -(N -acyl)aminophosphonic acid diesters, *Heterocycles*, 査読有, 2008, **76**, 429-438
 12. Mamoru Kaname, Shigeyuki Yoshifuji, Haruki Sashida, Ruthenium tetroxide oxidation of cyclic N -acylamines by a single layer method: formation of ω -amino acids, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 2008, **49**, 2786-2788
 13. Haruki Sashida, 1-Benzoselenopyrylium salts and 1-benzotelluropyrylium salts: Preparations, structures and reactions, *Mini Reviews in Organic Chemistry*, 査読有, 2007, **4**, 105-114
- [学会発表](計 20 件)
1. 要 衛, 潘 超, 指田春喜, 酸触媒による o -エチニルフェノール類とイソセレンシアネートとの付加・環化反応, 日本薬学会第 130 年会, 岡山 (2010.3.28-30)
 2. 要 衛, 中林祥子, 指田春喜, イソテルロクメニウム塩関連化合物: 合成, 構造, 性質, 第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム, 金沢 (2009.11.16-17)
 3. 要 衛, 潘 超, 山田理恵, 村山次哉, 指田春喜, o -エチニルアニリンおよびフェノール類とイソセレンシアネートとの付加・環化反応, 第 39 回複素環化学討論会, 柏 (2009.10.14-16)
 4. Haruki Sashida, Mamoru Kaname, Akemi Nakayama, Mao Minoura, Double intramolecular 5-*exo* and 6-*endo* cyclization of dibenzyl ditellurools into triple bond, 13th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry, Bled, Slovenia, (2009.9.20-23)
 5. Haruki Sashida, Akemi Nakayama, Mamoru Kaname, Selenium-containing heterocycles 2. A straightforward double intramolecular cyclization of dibenzyl diselenols into an ethynyl group, 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry, St. John's, Canada (2009.8.2-7)
 6. Mamoru Kaname, Haruki Sashida, Selenium-containing heterocycles 1. One-pot synthesis of (*Z*)-1-methylidenebenzo[*c*]selenophenes from o -ethynylbomobenzenes and isoselenocyanate, 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry, St. John's, Canada (2009.8.2-7)
 7. 要 衛, 潘 超, 指田春喜, 三重結合を有するアルコールおよびフェノール類とイソセレンシアネート類との付加・環化反応, 北陸支部 120 回例会, 金沢 (2009.7.11)
 8. 要 衛, 指田春喜, セレノール類の三重結合への環化反応 (1): ヨードサイクリゼーションによるベンゾ[*c*]セレノフェン誘導体の合成, 日本薬学会第 129 年会, 京都 (2009.3.26-28)
 9. 要 衛, 潘 超, 指田春喜, セレノール類の三重結合への環化反応 (2): マイクロウェーブ照射による 3-セレナキノリン類の効率的合成, 日本薬学会第 129 年会, 京都 (2009.3.26-28)
 10. Haruki Sashida, Akemi Nakayama, Mamoru Kaname, A new one-pot synthetic method for selenium-containing medium-sized α,β -unsaturated cyclic ketones by the ring-expansion reaction of selenolavtones with ethynyllithium, 23th European colloquium on heterocyclic chemistry, Antwerp, Belgium (2008.9.9-13)
 11. 要 衛, 潘 超, 指田春喜, 三重結合を有する求核剤とイソセレンシアネートとの反応による含セレン複素環合成, 第 38 回複素環化学討論会, 福山 (2008.11.21-23)
 12. 要 衛, 潘 超, 指田春喜, o -エチニル

- アニリン類とイソセレンシアネートによる3-セレンキノリン誘導体の合成, 日本薬学会北陸支部第119回例会, 金沢 (2008.11.9)
13. 要 衛, 中山明美, 指田春喜, ビス(*o*-エチニルベンジルカルコゲノール)関連化合物の環化反応, 日本薬学会北陸支部第119回例会, 金沢 (2008.11.9)
 14. 要 衛, 中山明美, 指田春喜, 各種 *o*-エチニルベンジルカルコゲノール類の環化反応, 第34回反応と合成の進歩シンポジウム, 京都 (2008.11.4-5)
 15. 要 衛, 指田春喜, *o*-エチニルフェニルリチウムとイソセレンシアネートによる含セレン複素環合成, 日本薬学会北陸支部第118回例会, 富山 (2008.7.5)
 16. 要 衛, 中山明美, 指田春喜, 分子内三重結合へのジカルコゲノールの位置選択的タンデム環化反応, 日本薬学会第128回年会, 横浜 (2008.3.26-28)
 17. 要 衛, 吉藤茂行, 指田春喜, 四酸化ルテニウム酸化(単層法)を用いる環状 *N*-アシルアミン類から α -アミノ酸への変換, 第33回反応と合成のシンポジウム, 長崎 (2007.11.5-6)
 18. 要 衛, 中山明美, 指田春喜, セレノラクトン類のエチニルリチウムによる環拡大反応: 含セレン α,β -不飽和中員環ケトンの生成, 第37回複素環化学討論会, 長野 (2007.10.17-19)
 19. Haruki Sashida, Kazuo Ohyanagi, [4+2⁺] Polar cycloaddition of 2-benzotelluroptyrylium salts and reaction of the cycloadducts with nucleophiles, 10th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, Łódź, Poland (2007.6.22-27)
 20. Haruki Sashida, Kazuo Ohyanagi, Introduction of carbon functional groups into C-1 position of 2-benzotelluroptyrylium salts, 10th International Conference on Pure and Applied Heterocyclic Chemistry, Luxor, Egypt (2007.2.17-20)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称: 含セレン複素環化合物及びその用途

発明者: 指田春喜, 要 衛

権利者: 指田春喜, 要 衛

種類: 公開特許

番号: 2009-106140

出願年月日: 平成21年4月21日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

指田 春喜 (SASHIDA HARUKI)

研究者番号: 70102746

(2) 研究分担者

鈴木 宏一 (SUZUKI HIROKAZU)

研究者番号: 70257484