

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：33902

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K07005

研究課題名(和文) 銅触媒下で行なうタンデム反応を利用したセレン含有誘導体の一般合成法の開発

研究課題名(英文) Development of a general synthetic method for selenium-containing derivatives using copper-catalyzed tandem reactions

研究代表者

安池 修之 (Shuji, Yasuike)

愛知学院大学・薬学部・教授

研究者番号：10230210

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本課題では銅をはじめとした遷移金属触媒下で行なうC-H活性化反応を基軸としたタンデム反応を利用しながらセレン原子に複素環を含む任意の置換基の導入法の開発を目的に研究に取り組んだ。その結果、三成分反応を利用したイミダゾール骨格を持つ非対称ジアリールセレニドの合成は達成できなかったが、銅や銀触媒下で行う三成分反応を利用したウラシルやアンチピリンのセラニル化を達成することができた。また、分子内タンデム反応を利用した含セレン四環性化合物として遷移金属を必要としないベンズイミダゾベンゾアゾールの合成法を確立するとともに分光学的な性質を明らかとした。さらに得られた化合物の一部に抗腫瘍活性が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

セレンは、生体内で必須微量元素として機能している。また、創薬においても有機セレン化合物が着目されはじめている。しかしながら、従来まで複素環を持つ非対称ジアリールセレニドの合成では、Se源の調整が複雑で簡単な一般合成法はこれまで確立されていなかった。本課題では、安価で取り扱い容易なSe末を主なSe源に利用した触媒的C-H活性化反応を基軸とした三成分反応を含むタンデム型セラニル化を新たに確立した。本法を活用することで有機セレン化合物の供給が容易となり、新しい生理活性物質の創製に活用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we aimed to develop a method for the introduction of any substituent including heterocycles to selenium atoms using tandem reactions based on C-H activation reactions under transition metal catalysts such as copper. As a result, the synthesis of unsymmetrical diaryl selenides with imidazole moieties using three-component reactions could not be achieved, but selenation of uracils and antipyrines using three-component reactions under copper and silver catalysts could be achieved. We have also established a method for the synthesis and spectroscopic characterization of benzimidazobenzoselenoazoles, a selenium-containing tetracyclic compound that does not require transition metal as an intramolecular tandem reaction. Furthermore, anti-tumor activity was observed in some of the obtained compounds.

研究分野：化学系薬学

キーワード：セレン含有誘導体 タンデム反応 触媒反応 一般合成法

## 1. 研究開始当初の背景

現在、医薬品に利用される元素は主に炭素、窒素、酸素、硫黄ならびにフッ素であり、活用できる元素が一つ増えるのみでデザインされる候補化合物は無限に広がると考えられる。つまり、創薬に利用できる元素を増やすことで、これまで困難であった疾患の治療を飛躍的に改善できる可能性がある。新たな元素の一つとしてセレン(Se)に注目が集まっており、有機 Se 化合物は近年創薬を志向した研究が活発に行なわれている。しかし、複素環を持つ非対称ジセレニドの合成ルートには、試薬に調整上の制約があった。特に従来法では、セレン源として用いるジアリールジセレニド ( $\text{ArSeSeAr}$ ) の調整に多工程を要すること、酸化過程を必要とすることなど難しい点が欠点として挙げられていた。そこで、これらの問題を解決することを目的に安価で取り扱い容易な Se 末を Se 源に用いて、C-H 活性化反応やクロスカップリング反応を基軸とした三成分反応をはじめとしたタンデム型反応を行なえば、任意の置換基を同時に Se 側鎖として導入できると考えた。これまでに銅触媒を利用してイミダゾピリジンに対して Se 末と有機ビスマス試薬を用いたタンデム型のセレン導入反応<sup>1)</sup>やクロスカップリング反応と C-H セレノ化を一挙に行いイミダゾピリジン骨格から成る四環性化合物に誘導できることを見出し、それらの知見を基に課題を遂行することとした。<sup>1,2)</sup>

## 2. 研究の目的

セレン源に Se 末を用いて触媒的 C-H 活性化とクロスカップリング反応を基軸にした三成分反応やタンデム反応を利用して、ベンゾイミダゾールをはじめとした各種の複素環を側鎖に持つ非対称セレニドや多環式複素環の一般合成法を確立するとともに、創薬シードとしての機能の探索を目的とした。

## 3. 研究の方法

芳香族ならびに非芳香族複素環に対して、遷移金属触媒下で Se 末とホウ素、ケイ素、スズ、ビスマスから成るアリール基供与体と反応を行い、非対称セレニドに誘導する。また、Se 末を利用しながら分子内タンデム反応に付すことでセレン含有多環式複素環を合成する。

## 4. 研究成果

### (1) タンデム反応を利用した複素環置換非対称セレニドの一般合成

研究計画に基づきまず、ベンゾイミダゾール **1** に対して Se 末と各種のアリール基供与体 **2** を用いてセレン導入反応を検討した。銅触媒、配位子、溶媒等、種々反応条件を検討したが、中程度から低収率で目的物が得られずに過ぎず一般合成法に展開することはできなかった(反応 1)。次にベンゾフラン **6** を基質に用いて Se 末、アリール基供与体との反応を試みた。しかし、この場合も対応する **7** は得られなかった。そこで、試薬の調整の点で欠点があり、二成分反応となるがジアリールジセレニドを用いて C-H 活性化反応を行ったところ、銅触媒下で良好な収率で対応する **7** が得られることが判明した(反応 2)。この C-H セレノ化反応はベンゾフランの 2 位にアリール基やアルキル基が置換した場合に円滑に反応が進行した。そのため、2-アリールベンゾフラン **6** の効率的な供給のためにベンゾフランの  $\alpha$  位選択的な C-H アリール化反応の開発にも取り組んだ。アリール基供与体に有機アンチモン(Sb)化合物を設定し、Pd 触媒下で種々反応条件を調べたところ、5 価アンチモン化合物の  $\text{Ar}_3\text{SbF}_2$  **4** が最も優れた試薬となることが新たに明らかとなった。この反応は空気雰囲気下で反応が行えること、ベンゼン環に電子求引性官能基が置換した場合も円滑に反応が進行することなどを特徴としている。

既にイミダゾピリジン **8** に対しては C-H セレノ化が進行することを明らかにしていた。<sup>1)</sup>そこで、

この反応をタンデム反応に展開することを目的に先ず、**8**とSe末との反応を検討した。その結果、2当量のSe末を用いるとC-Hセレノ化と酸化のタンデム反応が進行し、ジセレニド**9**が効率よく生成すること、1当量のSe末を用いると2つイミダゾピリジン側鎖をもつモノセレニドが選択的に得られることが判明した。このことはSeの添加量を適切に選択するのみで生成物を制御できることを示している。次いで、反応系内で発生させた、**9**に対して塩基存在下で末端アセチレンを作用させたところ効率よくアルキニルイミダゾピリジニルセレニド**10**が得られ、タンデム型の反応に展開することができた(反応3)。さらに得られた**10**に対してアジド化合物との反応を行うとクリック反応が進行し、位置選択的にSe側鎖を持つトリアゾールが生じることも見出している。先の反応で得られたジセレニド**9**とモノセレニドについては、分担者との共同でヒト子宮頸がん細胞のHeLa細胞に対する抗腫瘍活性を調べた。その結果、メトキシフェニル基を持つジセレニドが優れた抗がん活性を示し、非がん細胞には比較的低い細胞毒性となっていることを明らかとした。

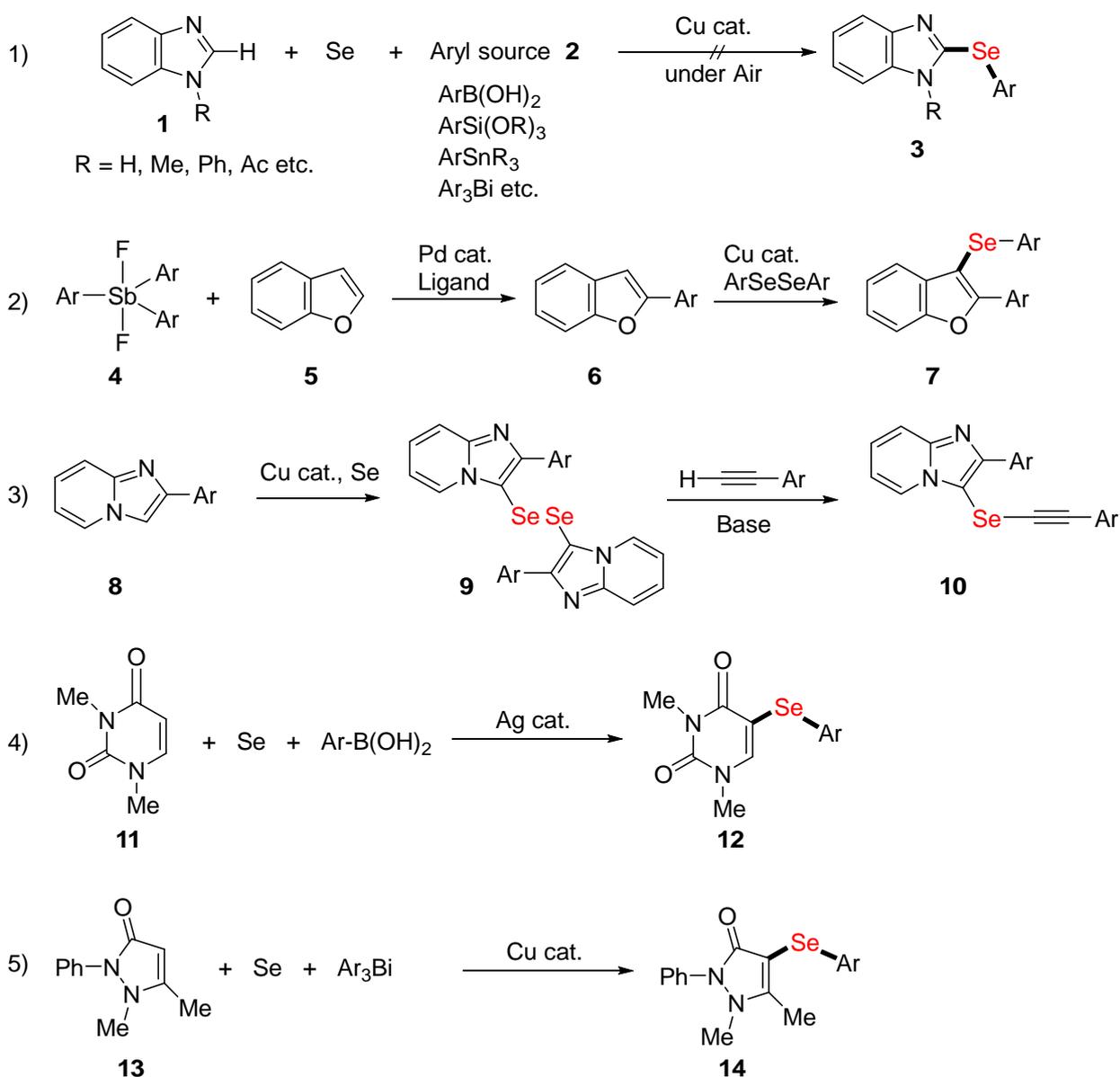


図1 遷移金属触媒下でのタンデム型C-Hセラニル化反応

抗がん剤の 5-FU (フルオロウラシル) のセレン誘導体の合成と三成分反応の達成を目指し、ウラシルに対するセレノ化を試みた。種々反応条件を検討したところ、ウラシル **11** に対して、銀触媒下で Se 末とアリールボロン酸を用いると効率よく三成分反応が進行し、対応する **12** が得られることを明らかとした (反応 4)。コントロール実験から本反応がラジカル機構で進行していることも見出している。なお、得られた **12** の抗がん活性などの調査までは行えていない。さらに、本反応系の応用として抗炎症薬アンチピリンに対する三成分反応を試みた。この反応では銅触媒とビスマス試薬 ( $Ar_3Bi$ ) を用いた場合に良好な結果を与えることが判明した (反応 5)。本課題の遂行により芳香族複素環や非芳香族複素環を側鎖に持つ 4 系統の非対称セレニドを効率よく合成できることを新たに見出すことができ、セレン含有誘導体の供給法を提案することができた。また、一部の化合物であるが、抗腫瘍活性の調査も行い、創薬シードとなりうる化合物の存在が示唆された。

## (2) 分子内タンデム反応を利用した含セレン四環性化合物の合成

研究計画に基づき **15** を出発原料に用いて分子内での  $Csp^2$ -セレノ化と Ullmann 型 Se-アリール化のタンデム反応を用いた四環性化合物 **16** への誘導を検討した。当初、各種の銅やパラジウム触媒を用いて反応を行っていたが、この反応は Se 末と塩基のみで反応が進行することを見出し、その一般合成法を確立した。しかし、この反応では同族原子の硫黄やテルルの導入には応用できないことも判明した。得られた母核化合物の X 線結晶解析から、四環性部分が非常に平明性の高い構造を採っていることが明らかとなった。また、吸収スペクトルより母核四環性化合物は *N*-フェニルベンゾイミダゾールよりも 20 nm 極大吸収がレッドシフトすることも判明した。多環式複素環は物質科学において機能性分子としての活用に興味もたれ、詳細な物性解明の必要が残されている。

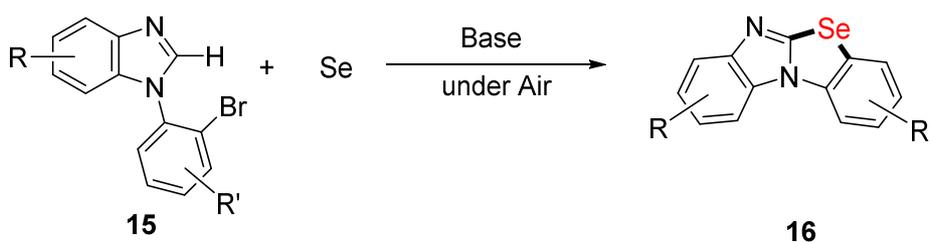


図2 四環性ベンゾイミダゾベンゾセレノアゾールの合成

### < 引用文献 >

Kondo, K., Matsumura, M., Kanasaki, K., Murata, Y., Kakusawa, N., Yasuike, S. Synthesis of 2-aryl-3-(arylselanyl)imidazo[1,2-*a*]pyridines: copper-catalyzed one-pot two-step Se-Arylation of selenium with imidazopyridines and triarylbismuthanes. *Synthesis*, **50**, 2200-2210 (2018).

Matsumura, M., Sakata, Y., Iwase, A., Kawahata, M., Kitamura, Y., Murata, Y., Kakusawa, N., Yamaguchi, K., Yasuike, S. Copper-catalyzed tandem cyclization of 2-(2-iodophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives with selenium: Synthesis of benzo[*b*]selenophene-fused imidazo[1,2-*a*]pyridines. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 5484-5488 (2016).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Matsumura Mio, Nakamura Ayaka, Yanagida Atsuki, Murata Yuki, Yasuike Shuji	4. 巻 142
2. 論文標題 Copper-catalyzed three-component reaction of pyrazol-3-ones (antipyrine), triarylbi-muthines, and selenium: Synthesis of 4-selanylpyrazol-3-ones	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 133526 ~ 133526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2023.133526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsumura Mio, Tsukada Kaho, Sugimoto Kiwa, Murata Yuki, Yasuike Shuji	4. 巻 18
2. 論文標題 Synthesis of novel alkynyl imidazopyridinyl selenides: copper-catalyzed tandem selenation of selenium with 2-arylimidazo[1,2- <i>a</i> ]pyridines and terminal alkynes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 863 ~ 871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.18.87	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Murata Yuki, Tsuchida Saori, Nezaki Rena, Kitamura Yuki, Matsumura Mio, Yasuike Shuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Silver-catalyzed three-component reaction of uracils, arylboronic acids, and selenium: synthesis of 5-arylselanyluracils	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 14502 ~ 14508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d2ra01685k	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Murata Yuki, Otake Naoaki, Sano Moeko, Matsumura Mio, Yasuike Shuji	4. 巻 10
2. 論文標題 Copper catalyzed C <sup>2</sup> H Selenation of 2 Substituted Benzo[ <i>f</i> ]furans with Diaryl Diselenides: Synthesis of 2 Substituted 3 Selanylbenzo[ <i>f</i> ]furan Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2975 ~ 2981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202100527	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura Yuki, Murata Yuki, Iwai Mizuki, Matsumura Mio, Yasuike Shuji	4. 巻 26
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed C-H Arylation of Benzofurans with Triarylantimony Difluorides for the Synthesis of 2-Arylbzofurans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 97 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26010097	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura Mio, Takahashi Tsutomu, Yamauchi Hikari, Sakuma Shunsuke, Hayashi Yukako, Hyodo Tadashi, Obata Tohru, Yamaguchi Kentaro, Fujiwara Yasuyuki, Yasuike Shuji	4. 巻 16
2. 論文標題 Synthesis and anticancer activity of bis(2-arylimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl) selenides and diselenides: the copper-catalyzed tandem C-H selenation of 2-arylimidazo[1,2-a]pyridine with selenium	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1075 ~ 1083
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.16.94	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumura Mio, Kitamura Yuki, Yamauchi Arisa, Kanazawa Yoshitaka, Murata Yuki, Hyodo Tadashi, Yamaguchi Kentaro, Yasuike Shuji	4. 巻 15
2. 論文標題 Synthesis of benzo[ <i>d</i> ]imidazo[2,1- <i>b</i> ]benzoselenoazoles: Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> -mediated cyclization of 1-(2-bromoaryl)benzimidazoles with	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2029 ~ 2035
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.15.199	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 松村実生, 土田さおり, 根崎令奈, 村田裕基, 安池修之
2. 発表標題 5-フルオロウラシルのセレン類縁体の一般合成: ウラシルの位置選択的C-Hセレン化反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会 (札幌)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松村実生, 近藤魁人, 山内日加人, 村田裕基, 高橋勉, 藤原泰之, 安池修之
2. 発表標題 銅触媒下で行うイミダゾ[1,2-a]ピリジンのC-H活性化利用した含セレン化合物の合成
3. 学会等名 第49回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村田裕基, 大竹尚亮, 佐野萌子, 松村実生, 安池修之
2. 発表標題 銅触媒下で行う2-アリアルベンゾフランとジセレニドとのC-Hセラニル化反応
3. 学会等名 第51回複素環化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松村実生, 山内日可人, 村田裕基, 安池修之
2. 発表標題 イミダゾ[1,2-a]ピリジンのC-Hセレノ化反応を利用したジセレニドおよびモノセレニドの合成
3. 学会等名 日本薬学会東海支部合同学術大会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山内愛里沙, 金澤吉峻, 北村有希, 村田裕基, 松村実生, 安池修之
2. 発表標題 プロモフェニルベンズイミダゾールとセレン末を利用した4環性ベンズイミダゾセリナゾール類の合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	小幡 徹  (Obata tohru)  (20324080)	愛知学院大学・薬学部・准教授   (33902)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------