

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：33304

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590023

研究課題名(和文) イソセレノシアナートおよび関連化合物を用いる有用カルコゲン含有複素環合成

研究課題名(英文) Preparation of chalcogen-containing heterocycles using isoselenocyanates and their relatives

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：分子内に三重結合，あるいは適当な脱離基を有する各種求核剤とイソセレノシアナート類(関連化合物)の環化付加反応，およびその逆の組み合わせである三重結合(脱離基)を有するイソセレノシアナート類と各種求核剤の環化付加反応，この2種の反応を駆使することにより，簡便かつ効率的にカルコゲン(セレン，テルル，硫黄)原子を含む新規な複素環化合物の創成を行った。また，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。環化反応として，ヨウ素環化を行うことにより，さらに官能基化された生成物がえられた。複素環合成を目的とした新規なジカルコゲニド類のヨウ素環化反応を見出した。

研究成果の概要(英文)：(1) The cycloaddition of several nucleophiles having a triple bond or an appropriate leaving group with the isoselenocyanates and the relatives was examined. (2) The cycloaddition of the isoselenocyanates having a triple bond (or a leaving group) with some nucleophiles was also carried out. The novel heterocycles containing a chalcogen element (Se, S, Te) were effectively obtained by these two original methods. The application and functionalities (structure and reactivity) were studied. Furthermore, the iodocyclization of these substrates and the nucleophiles was focused to give more functionalized products. The novel iodocyclization of the dichalcogenides was also found to prepare the heterocycles containing a chalcogen element.

研究分野：医療薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

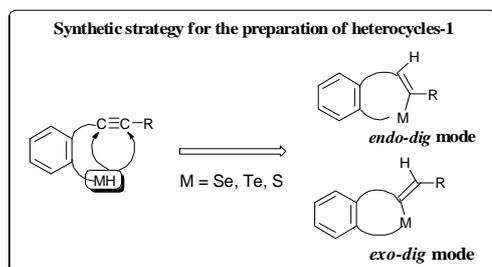
キーワード：ヘテロ環化学 イソセレノシアナート 三重結合 求核剤 ジカルコゲニド

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る。

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、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、セレンと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。

当研究代表者は、以下に示す独自に開発した手法「セレノール、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。その結果、数多くの新規な複素環化合物が合成され、それらの化学の系統的な解明を行っている。



2. 研究の目的

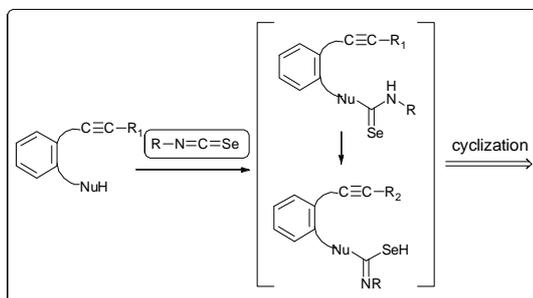
平成 12 年度以降の本助成金交付により、関連研究が飛躍的に発展した。そこで、これまでの研究課題において合成されている含セレン・テルル複素環化合物の修飾・変換を行い、医薬品への応用の基礎としたい。また、上記の合成戦略をさらに発展させた新たな合成戦略の構築を行う。これにより、創薬を志向した有機カルコゲン化学および複素環化学の発展に寄与するとともに薬学部の有

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。

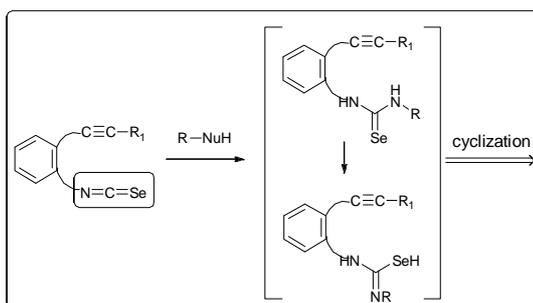
3. 研究の方法

1991 年開始以来、継続してきた上記合成戦略「セレノール、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反応を利用する複素環合成」においては、セレン(テルル)・ソースには、それ自身(元素)あるいはその塩を利用してきた。本研究課題ではセレン・ソースとして、イソセレノシアナートの利用を計画し、以下に示す二法を駆使することにより、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。

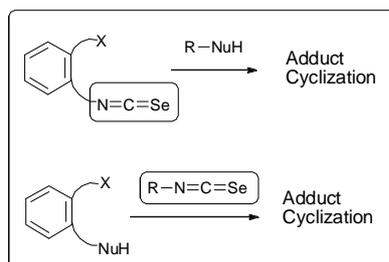
分子内に三重結合を有する求核剤にイソセレノシアナート類を反応させることにより生成するセレノアミド類の環化反応を検討し、含セレン複素環合成に利用する。



上記よりその応用性が広いと予想される逆の組み合わせとなる分子内に三重結合を有するイソセレノシアナート類に各種求核剤を作用させ、得られるセレノアミド類の環化反応を検討する。



上記二法の遂行と並行して、三重結合の代わりにハロゲンなどの適当な脱離基(X)

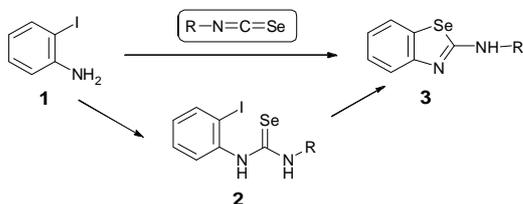


を有する基質の環化反応を検討した。

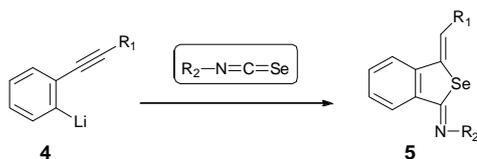
さらに、これまでの通常の環化反応（塩基存在下、金属触媒の使用）に加えて、同一反応系でのヨウ素環化反応を検討した。これにより、生成物にヨウ素が導入され、これを足掛かりとして、炭素官能基への変換が可能となる。多くの場合、このヨウ素は、生成複素環の不活性部位であることが多く、これまで合成が困難であった化合物の合成が可能となることが予想され、その発展が大いに期待される。

4. 研究成果

o-ヨードアニリン類（1）に銅触媒存在下、イソセレンシアナート類を作用させると、反応は速やかに進行した。付加体（2）は銅触媒により環化し、好収率で2-アミノベンゾセレンゾールを与えた（3）（雑誌論文-11, 学会発表-11）。

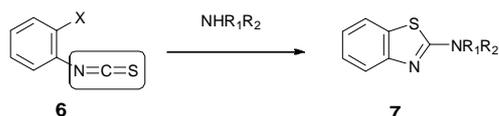


オルト位に三重結合を有するフェニルリチウム（4）にイソセレンシアナート類を作用させると、好収率でベンゾ[*c*]セレンフェン類（5）が得られることを見出した（雑誌論文-10）。



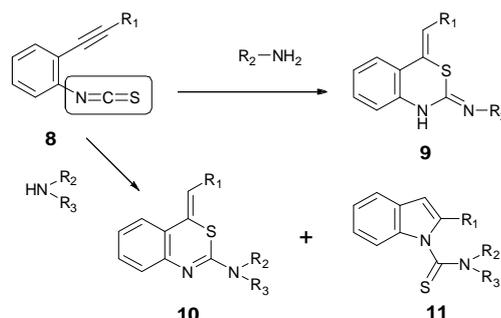
本研究課題の開始当初の部分（セレン原子を含む複素環の合成と反応性）を雑誌編集部（日本複素環研究所）からの依頼により、総説として概説した（雑誌論文-9）。

オルト位に適切な脱離基を有するイソチオシアナート類（6）に銅触媒存在下、各種アミン類を反応させると、反応は瞬時に進行し、定量的に2-アミノベンゾチアゾール類（7）が得られた。本反応は、脂肪族、芳香族を問わず、二級のアミン類に適用できる極めて効率的で実用性の高い反応である。

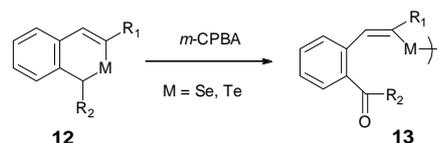


とが判明し、国際学会を含めた学会で口頭発表した（雑誌論文-7, 学会発表-12, 17, 20）。

オルト位に三重結合を有するフェニルイソチオシアナート類（8）に銀触媒存在下、各種窒素求核剤を作用させると環化・付加反応が進行した。本反応の環化様式は、求核剤として用いるアミン類の級数により異なることが判明した（雑誌論文-6）。

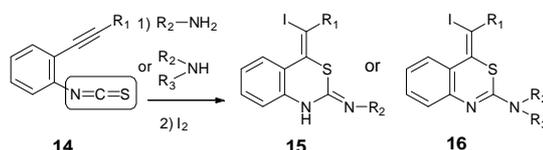


これまでの関連研究課題において得られているイソセレンクロメンおよびイソテルクロメン類（12）の *m*-クロロ過安息香酸酸化を検討した。その結果、これまでない新規な開環反応が進行し、*o*-ホルミルジセレンイド（ジテルリド）類（13）が得られることが分かった（雑誌論文-5, 学会発表-6, 18）。



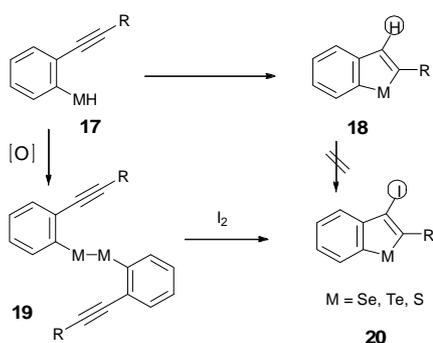
学内、卒業生をはじめとする非専門家への成果紹介を意図して、本研究課題および関連研究課題の多くの部分を所属大学紀要に日本語総説としてまとめた（雑誌論文-1, 4）。

オルト位に三重結合を有するフェニルイソチオシアナート類（14）と各種求核剤とのヨウ素環化反応を検討した。その結果、4位にヨードアルキリデン部位を持つベンゾチアジン類（14, 15）の合成に成功した。これらの化合物よりさらに官能基化されたベンゾチアジン類に誘導した（雑誌論文-2）。

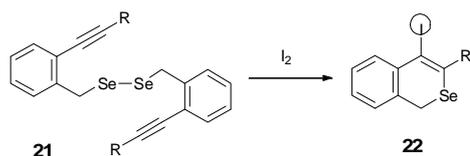


オルト位に三重結合を有するカルコゲノール（-SH, -SeH, -TeH）類（17）の酸化

により容易に生成するジカルコゲニド類 (19) のヨウ素環化反応により, 3 位にヨウ素が導入されたベンゾチオフェン, セレノフェン, テルロフェン類 (20) が容易に得られることを見出した。化合物 (17) の環化によるカルコゲノフェン類 (18) の効率的な一般合成法を既に報告 (*Synth. Commun.*, 1998, **28**, 713-727.) したが, 不活性位である 3 位への置換機導入が大きな課題であった。本反応を一般合成法として確立させることにより, この問題が克服でき, 実際, 得られた 3-ヨード体より 3 位炭素官能基置換ベンゾカルコゲノフェン類へ誘導した (学会発表-2-4)。



上記 (9) の環化反応をベンジルセレニド類 (21) に応用した。これにより, 同様にして不活性位である 4 位がヨウ素化されたイソセレノクロメン類 (22) を得ることができた (学会発表-1)。



今後, 他のカルコゲン原子への展開とともに得られた化合物 (22) より 4 位炭素官能基置換イソセレノクロメン類への誘導, さらには対応するセレノピリリウム塩への変換などが可能と思われる。

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 11 件)

- 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*, 査読有, 2013, **37**, 1-15
- Haruki Sashida, Mamoru Kaname, Mao Minoura, Studies on Chalcogen-Containing Heterocycles. Part. 38. Regio- and stereoselective tandem addition-iodocyclization of 2-ethynylphenyl isothiocyanates with N- and O-nucleophiles affording 4-(1-iodoalkylidene)benzo[d][1,3]thiazines, *Tetrahedron*, 査読有, 2013, **69**, 6478-6487
- Haruki Sashida, Shigeyuki Yoshifuji, Ruthenium tetroxide oxidation of N-acyl amines: Basic studies and applications for synthesis of optically active compounds, *Trends in Heterocyclic Chemistry*, 査読有, 2013, **16**, 1-17
- 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・環化反応の利用, *北陸大学紀要*, 査読有, 2012, **36**, 1-15
- Haruki Sashida, Mamoru Kaname, Kazuo Ohyanagi, Mao Minoura, Studies on chalcogen-containing heterocycles. Part. 37. *m*-CPBA oxidation of isoselenochromones and isotellurochromones, *Tetrahedron*, 査読有, 2012, **68**, 10502-10509
- Mamoru Kaname, Haruki Sashida, Tandem addition-cyclization of *o*-ethynylphenyl isothiocyanates with N nucleophiles: difference of cyclization mode between primary and secondary amines, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 2012, **53**, 748-751
- Haruki Sashida, Mamoru Kaname, Rapid one-pot versatile preparation of 2-aminobenzothiazoles by highly efficient copper(I)-catalyzed inorganic-free intramolecular cyclization, *Heterocycles*, 査読有, 2012, **84**, 669-682
- 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*, 査読有, 2011, **69**, 1109-1121
- Haruki Sashida, PREPARATIONS OF SELENIUM-CONTAINING HETEROCYCLES BASED ON AN INTRAMOLECULAR CYCLIZATION OF SELENOLS AND RELATIVES, *Heterocycles*, 査読有, 2011, **83**, 2223-2254
- Mamoru Kaname, Haruki Sashida, Tandem addition-cyclization of *o*-ethynylphenyllithiums and isoselenocyanates: a convenient preparation of functionalized benzo[*c*]selenophenes, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, 2011, **52**, 3279-3282
- 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.*, 査読有, 2011, **52**, 505-508

[学会発表](計 20 件)

1. 要 衛, 榎本 尚哉, 指田 春喜, 1,2-ビス(*o*-エチニルベンジル)ジセレニド類のヨウ素環化反応, 日本薬学会 134 年会, 熊本 (2014. 3. 28-30)
2. 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)ジセレニド類のヨウ素環化反応, 第 40 回典型元素化学討論会, 東大阪 (2013. 12. 5-7)
3. 要 衛, 指田 春喜, 1,2-ビス(2-エチニルフェニル)ジスルフィド類のヨウ素環化反応, 第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 福岡 (2013. 11. 5-6)
4. 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, 岐阜 (2013. 10. 17-19)
5. 要 衛, 指田 春喜, *o*-エチニルフェニルイソセレノシアナートのタンデム付加・ヨウ素環化反応, 第 16 回ヨウ素学会シンポジウム, 千葉 (2013. 9.18)
6. **Haruki SASHIDA**, Mamoru KANAME, Kazuo OHYANAGI, Mao MINOURA, *m*-CPBA oxidation of isotellurochromenes and isoselenochromenes, 12th International Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium, Cardiff, Wales, UK (2013. 7. 22-26)
7. Mamoru KANAME, **Haruki SASHIDA**, Facile and convenient one-pot constructions of 2-amino- or 2-imino-benzodiheteroles using isoselenocyanates, Nagoya Symposium, Nagoya (2013. 5. 23)
8. 要 衛, 小原 達也, 川口 勝士, 指田 春喜, *o*-エチニルフェニルイソセレノシアナートと窒素求核剤との付加・環化反応を利用する複素環合成, 日本薬学会第 133 年会, 横浜 (2013. 3.)
9. 要 衛, 豊田 のぶえ, 丸橋 知史, 山下 恵津子, 指田 春喜, *o*-エチニルフェニルイソチオシアナートおよびその関連化合物のヨウ素環化反応, 第 39 回典型元素化学討論会, 盛岡 (2012. 12.6-8)
10. 要 衛, 豊田 のぶえ, 丸橋 知史, 指田 春喜, *o*-エチニルフェニルイソチオシアナートのアミン類とのタンデム付加・ヨウ素環化反応, 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 千葉 (2012. 11. 5-6)
11. 要 衛, 福澤 真人, 宮本 衣里, 指田 春喜, *o*-エチニルフェニルイソチオシアナートと窒素求核剤との付加・環化反応: 一級および二級アミン類の環化様式の違い, 第 42 回複素環化学討論会, 京都 (2012. 10. 11-13)
12. **Haruki Sashida**, Takahiro Teramae, Mamoru Kaname, RAPID ONE-POT VERSATILE PREPARATION OF 2-AMINOENZOTHIAZOLS BY HIGHLY EFFICIENT COPPER(I)-CATALYZED INTRAMOLECULAR CYCLIZATION, 25th European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, Reading/ UK (2012. 8. 13-17)
13. 要 衛, 福澤 真人, 指田 春喜, *o*-エチニルフェニルイソチオシアナートと二級アミン類の付加・環化反応を利用する複素環合成, 日本薬学会第 132 年会, 札幌 (2012. 3. 29-31)
14. 要 衛, 宮本 衣里, 指田 春喜, *o*-エチニルフェニルイソチオシアナートと一級アミン類の付加・環化反応を利用する 1,3-ベンゾチアジン類の合成, 日本薬学会第 132 年会, 札幌 (2012. 3. 29-31)
15. 要 衛, 潘 超, 藤井 昂生, 指田 春喜, イソセレノシアナートをセレン源として用いる含セレン複素環合成, 第 38 回典型元素化学討論会, 金沢 (2011. 12. 7-9)
16. 要 衛, 安藤 小百合, 宇佐美 裕子, 指田 春喜, 三重結合を有する炭素および窒素求核剤とイソセレノシアナート類の環化反応, 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム, 徳島 (2011. 11. 7-8)
17. 要 衛, 小川 依, 寺前 貴博, 指田 春喜, *o*-ヨードフェニルイソチオシアナートと窒素および酸素求核剤との銅触媒環化付加反応による 2 位置換ベンゾチアゾール類の簡便ワンポット合成, 第 41 回複素環化学討論会, 熊本 (2011. 10. 20-22)
18. **Haruki Sashida**, Mamoru Kaname, Kazuo Ohyanagi, A Novel *m*-CPBA Oxidation of 1*H*-Isotellurochromenes to Bis(*o*-formylstyryl) Ditetellurides, 22nd International Congress on Heterocyclic Chemistry, Glasgow, Scotland (2011. 7. 31-8. 4)
19. Mamoru Kaname, Kohki Fujii, Mao Minoura, **Haruki Sashida**, A Convenient One-Pot Preparation of 2-Aminobenzoselenazoles by

Copper-Catalyzed Cyclization of
o-Iodoanilines with
Isoselenocyanates, 22nd
International Congress on
Heterocyclic Chemistry, Glasgow,
Scotland (2011. 7. 31-8. 4)

20. 要 衛, 小川 依, 寺前 貴博, 指田
春喜, *o*-Iodophenyl isothiocyanates
と各種求核剤との反応による 2 位置換
ベンゾチアゾールの一工程合成, 日本
薬学会第 131 年会, 岡山
(2011.3.28-31)

〔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://h-sashida.hu.labos.ac/ja>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

要 衛 (KANAME, Mamoru)
北陸大学・薬学部・講師
研究者番号：70224582

(3) 連携研究者

箕浦 真生 (MINOURA, Mao)
立教大学・理学部・教授
研究者番号：30274046