—Review for award—

銅触媒下で行うクロスカップリング反応やC–H活性化反応を利用したセレン含有化合物群の一般合成法の開発

松村 実生

Development of a General Synthetic Method for Organoselenium Compounds Utilizing Copper Catalyzed Cross Coupling and C–H Bond Activation

Mio Matsumura

Faculty of Pharmaceutical Science, Aichi Gakuin University; 1-100 Kusumoto-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8650, Japan.

(Received May 15, 2020)

Organoselenium compounds have attracted significant interest because of their use as important reagents in organic syntheses and potential biological activities, necessitating the development of simple and general synthetic methods. This article reviews our studies to develop of copper-catalyzed C–Se bond formation reactions *via* cross coupling and C–H activation. A number of unsymmetrical and symmetrical diaryl selenides were synthesized *via* Se-arylation of diaryl diselenides or selenium powder with triarylbismuthanes under aerobic conditions, achieving moderate to excellent yields. When the reaction of triphenylbismuthane with elemental Se was monitored with gas chromatography, diphenyl diselenide and diphenyl selenide formation was confirmed. Subsequently, 1-pot 2-step reactions were performed under mild conditions to obtain 3-selanyl imidazo[1,2-*a*]pyridines from triarylbismuthanes and diimidazopyridyl diselenides, which were generated from imidazo[1,2-*a*]pyridines and Se powder, in good to excellent yields. It should be noted that all three aryl groups in the bismuth and both selanyl groups in the diaryl diselenide generated from the selenium source were transferred to the coupling products. Cu-catalyzed tandem cyclization of 2-(2-iodophenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridines with selenium for the synthesis of benzo[*b*]selenophene-fused imidazo[1,2-*a*]pyridines is also described herein. The molecular structure of the tetracyclic compound features nearly coplanar rings, and the maximum absorption is red-shifted compared to those of imidazo[1,2-*a*]pyridine and benzoselenophene.

Key words—C–Se bond formation; Se-arylation; organoselenium compound; copper catalysis

1. はじめに

セレン (Se) は周期表 16 族第 4 周期に位置する元素であり、ガラスの着色剤やフォトコンダクターの材料として用いられるなど、日常生活の中で身近に利用されている。生体内では必須微量元素の 1 つとして機能しており、セレノプロテインなどとして体内に存在し、活性酸素種からの生体防御に関与していると考えられている。また近年では、セレンを含む化合物群に、抗酸化作用や抗腫瘍活性などの生理活性が期待され、創薬を指向した研究が盛んに行われ始めている。¹⁻⁴⁾ 実際、エブセレンは抗酸化作用を持ち、⁵⁾ 脳梗塞への臨床応用として臨床試験第

II 相まで進んだが、上市にまでは至らなかった。⁶⁾ 現在、医薬品に利用される元素は主として炭素・窒素・酸素・硫黄並びにフッ素であり、ここに活用できる元素が 1 つ増えるだけ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。しかしながら、窒素、酸素並びに硫黄以外のヘテロ元素を含有する化合物の一般合成法はとても少ないのが現状である。含セレン化合物の一般合成法は、セレン源に制約があることや、有機セレン化合物の化学反応性が乏しいために、他のヘテロ元素化合物に比べて少ない状況にある。筆者らは必須微量元素であるセレンの医薬品や生理活性物質への応用は、他の高周期典型元素とは異なり、近い将来においてかならず実現できるものと考え、含セレン化合物の一般合成法の開発に取り組んできた。本稿では近年筆者らが取り組んでいるクロスカップリング反応や C–H 活性化反応を利用したセレン化合物の供給ルートの開拓に

愛知学院大学薬学部 (〒464-8650 名古屋市千種区楠元町 1-100)

e-mail: m-matsu@dpc.agu.ac.jp

本総説は、平成 31 年度日本薬学会東海支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

Table 1. Cu-catalyzed *Se*-arylation of Diaryldiselenide **2** with Triarylbismuthane **1**

$ \begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{Ar}^1 \\ \\ \text{Ar}^1-\text{Bi}-\text{Ar}^1 \\ \mathbf{1} \\ (0.5 \text{ mmol}) \end{array} & + & \begin{array}{c} \text{Ar}^2-\text{Se}-\text{Se}-\text{Ar}^2 \\ \mathbf{2} \\ (0.75 \text{ mmol}) \end{array} \\ & \xrightarrow[\text{DMSO, Air, } 100^\circ\text{C}]{\text{Cu(OAc)}_2, 1,10\text{-phen.}} & \begin{array}{c} \text{Ar}^1-\text{Se}-\text{Ar}^2 \\ \mathbf{3} \\ (100\% = 1.5 \text{ mmol}) \end{array} \end{array} $							
En.	Ar ₃ Bi	Ar ¹	(Ar ² Se) ₂	Ar ²	Time (h)	Product	Yield (%)
1	1a	C ₆ H ₅	2a	4-MeOC ₆ H ₄	2	3a	80
2	1a	C ₆ H ₅	2b	4-MeC ₆ H ₄	3	3b	83
3	1a	C ₆ H ₅	2c	4-ClC ₆ H ₄	1	3c	85
4	1a	C ₆ H ₅	2d	4-EtO ₂ CC ₆ H ₄	1.5	3d	78
5	1a	C ₆ H ₅	2e	4-CF ₃ C ₆ H ₄	1	3e	89
6	1a	C ₆ H ₅	2f	2-MeC ₆ H ₄	2	3f	88
7	1a	C ₆ H ₅	2g	Mesityl	2	3g	82
8	1a	C ₆ H ₅	2h	1-Naphthyl	2	3h	90
9	1a	C ₆ H ₅	2i	2-Thienyl	2	3i	82
10	1a	C ₆ H ₅	2j	2-Benzothienyl	2	3j	85
11	1b	4-MeOC ₆ H ₄	2k	C ₆ H ₅	1.5	3a	83
12	1c	4-MeC ₆ H ₄	2k	C ₆ H ₅	1.5	3b	86
13	1d	4-ClC ₆ H ₄	2k	C ₆ H ₅	1	3c	86
14	1e	4-EtO ₂ CC ₆ H ₄	2k	C ₆ H ₅	1	3d	81
15	1f	4-CF ₃ C ₆ H ₄	2k	C ₆ H ₅	1	3e	85
16	1g	2-MeC ₆ H ₄	2k	C ₆ H ₅	1.5	3f	84
17	1h	Mesityl	2k	C ₆ H ₅	1	3g	86
18	1i	1-Naphthyl	2k	C ₆ H ₅	1	3h	85
19	1j	2-Thienyl	2k	C ₆ H ₅	1	3i	72
20	1k	2-Benzothienyl	2k	C ₆ H ₅	1.5	3j	74

ついて紹介する。

2. 銅触媒下で有機ビスマス試薬を利用した非対称・対称ジアリールセレニドの一般合成

上記のようにセレン化合物が注目を集めていることから、近年ジアリールセレニドを得るための基礎となる素反応の開発も活発に研究され、その中に安価な銅触媒を用いた *Se*-アリール化がある。例えば、銅触媒下、ハロゲン化アリールやアリールボロン酸に対してセレン末を作用させると対称ジアリールセレニドが得られる反応が報告されている。⁷⁻⁹⁾ またセレン源としてジアリールジセレニドを利用した場合には、非対称セレニドが得られることも知られている。^{7,10)} しかしながら、これらはいずれの方法でも還元剤や塩基などの添加剤を必要とする反応系であったことから、優れたアリール基供与体を見つけ出すことにより、ジアリールセレニドの合成がより簡単に行えるのではないかと考えた。そこで、14-16 族元素化合物に着目し、セラニル化の検討を

行った。

まずはじめに、10 mol% の酢酸銅触媒下、ジアリールジセレニド [Ar²-Se-Se-Ar² (**2**)] と 14,15 及び 16 族元素からなるアリール基供与体との反応を検討した。その結果、15 族元素であるビスマス (Bi) を構成元素とする三価の有機ビスマス試薬 [Ar₃Bi (**1**)] を用いた場合にのみ、効率よく非対称セレニド [Ar¹-Se-Ar² (**3**)] が得られることが明らかとなった。本反応は、ビスマス試薬上やジセレニドのベンゼン環上の電子的な影響は少なく、電子供与基や求引基を持ついずれの場合も *Se*-アリール化が円

松村実生

2013 年お茶の水女子大学大学院博士後期課程 人間文化創成科学研究科理学専攻修了 (棚谷 綾准教授)。2013 年 4 月に愛知学院大学薬学部助教に着任。2018 年 4 月同講師に昇進 (現職)。2019 年日本薬学会東海支部学術奨励賞受賞。専門は有機合成化学・有機構造化学。

Table 2. Cu-catalyzed *Se*-arylation of Selenium Powder with Triarylbi-muthane **1**

$ \begin{array}{c} \text{Ar}^1 \\ \\ \text{Ar}^1-\text{Bi}-\text{Ar}^1 \\ \\ \text{Ar}^1 \end{array} \xrightarrow[\text{Cu(OAc)}_2, 1,10\text{-phen.}, \text{DMSO, Air, } 100^\circ\text{C}]{\text{Se powder}} \begin{array}{c} \text{Ar}^1-\text{Se}-\text{Ar}^1 \end{array} $					
	1			4	
En.	Ar ₃ Bi Ar ¹	Time (h)	Product	Yield (%)	
1	1b 4-MeOC ₆ H ₄	3	4b	87	
2	1c 4-MeC ₆ H ₄	3	4c	85	
3	1a C ₆ H ₅	3	4a	85	
4	1d 4-ClC ₆ H ₄	3	4d	87	
5	1e 4-EtO ₂ CC ₆ H ₄	3	4e	84	
6	1f 4-CF ₃ C ₆ H ₄	2	4f	90	
7	1g 2-MeC ₆ H ₄	24	4g	87	
8	1h Mesityl	24	4h	76	
9	1i 1-Naphthyl	3	4i	72	
10	1j 2-Thienyl	1	4j	73	
11	1k 2-Benzothienyl	1	4k	77	

滑に進行した (Table 1). 加えて, この反応ではビスマス試薬の 3 つのアリール基と, ジセレニドの 2 つのセラニル基のすべてが反応に利用され, 非常に原子効率のよい反応であることも特徴としている.¹¹⁾

さらに, この反応は対称モノセレニドの合成にも応用でき, セレン源をセレン末に替えて反応を行うことで, 11 種の **4** を得ることもできる. この場合には, ビスマスのオルト位に置換基を持つかさ高い化合物で反応時間が長くなるものの, 高収率でセレニド化合物を与えた (Table 2). この反応ではガスクロマトグラフィーによる反応追跡の結果, 系中でビスマス試薬 (**1a**) とセレン末からジセレニド (**2k**) の生成を伴いながら対称モノセレニド (**4a**) が生成されることも明らかとしている (Fig. 1).¹²⁾

3. 3-セラニルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジンの一段階二工程合成

ジセレニド化合物と有機ビスマス試薬との反応がセラニル化に有用であったことから, 系中でジセレニドを発生させることができれば, イミダゾピリジン骨格を持つ非対称モノセレニドも効率よく合成できるのでと考えた.

イミダゾ[1,2-*a*]ピリジンはゾルピデムやオルプリノンといった医療用医薬品などに広く利用される骨格であり, 3 位にセラニル基を持つ化合物 (**7**) が

Fig. 1. Time Course of *Se*-arylation of Selenium Powder with Triphenylbismuthane **1a**

抗酸化作用を持つことも報告され始めている. このため, その合成法の開発が進められていたが, セレン源として用いられるセレン試薬の調製上の問題からセレン上の置換基に制限があった.¹³⁻¹⁵⁾ そこで, 筆者らはまず, 銅触媒下, イミダゾピリジンとセレン末を用いた C-H セレノ化を試み, ビスイミダゾピリジニルジセレニド **6a** への誘導を検討した. その結果, ヨウ化銅存在下, イミダゾピリジン (**5a**; Ar²=Ph, R=H) とセレン末を作用させるとイミダゾピリジンの 3 位の C-H 活性化を伴うセレノ化により対応するジセレニド (**6a**) が高収率で得られることを見出した. 同様の条件下で, ジセレニド **6a** と有機ビスマス試薬 **1a** の反応も円滑に進行し, 対応する 3-セラニルイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン **7** を与えた. そこで, **5** とセレン末により反応系内でジセレニド **6** を発生させた後にトリアリールビスムタン **1** を反応させる, 一段階二工程反応を試みた. その結果, Scheme 1 にまとめたように目的とする **7** を満足のいく収率で得ることができた.¹⁶⁾ この反応ではビスマス試薬上の置換基 (Ar¹), イミダゾピリジン環 2 位のアリール基 (Ar²) の電子的な影響はほとんど受けず, いずれも高収率で反応が進行した. これに対して, イミダゾピリジン 6 位の置換基 (R) にはより電子求引性の高い置換基を持つ場合に反応収率が低下する傾向にあることが明らかとなった (Scheme 1, **7w, x**). またイミダゾピリジン環の 5 位にメチル基を持つ **7aa** の場合にも立体障害のためか, 収率が低下し, よりかさ高いイミダゾキノリン (Scheme 1, **7ab**) の場合, 反応が進行しなかった.

ここまでの反応では, 銅触媒下で *Se*-アリール化に対して有機ビスマス試薬が非常に有効なアリール基供与体として利用できることが示された. 三価の

Scheme 1. Application of 1-Pot 2-Step Se-arylation

Yields are those of isolated products and the reaction times for the syntheses of diselenides and 3-(arylselanyl)imidazopyridines are shown in parentheses.

有機ビスマス試薬は、毒性が低いことが知られるとともに、^{17,18)} Pd 触媒下におけるハロゲン化アリールとのクロスカップリング反応では、優れたトランスメタル化剤として機能することが報告されている。^{19,20)} 本研究により銅触媒下での C(Ar)-Se 結合形成反応にもビスマス試薬が応用できることを初めて明らかとすることができた。今後は有機ビスマス

試薬の新しい機能性の開拓にも取り組んでいきたいと考えている。

4. セレン含有四環性イミダゾピリジン類の一般合成と物性解析

ヘテロアセン、すなわち多環式芳香族複素環化合物は、芳香族化学、創薬化学、物質科学など幅広い分野で活発に研究されている。ヘテロアセンは、環

を構築するヘテロ原子の種類・縮環の様式・ π -共役系の長さによって分光学的性質を始めとして様々な物性変化を示すことが知られている。また、その平面性の高い複素環部分が DNA にインターカレートすることによって抗腫瘍活性を示すことも見い出されており、多くの化合物の合成が試みられている。これまでに筆者はベンゾチオフェンに対して 15 族・16 族典型元素を構成元素に持つベンゾヘテロールを縮環させた、四環性ベンゾチエノベンゾヘテロール類の一般合成とその立体構造や分光特性について報告をしている。²¹⁾ 先に述べた 3-セラニルイミダゾピリジン **7** の合成においては、銅触媒下セレン末を作用させると、イミダゾピリジンの 3 位において C-H 活性化反応が進行し、セレン化が進行することが明らかとなった。このことから、ハロゲンを導入したイミダゾピリジン誘導体を出発原料に用いた C-H 活性化と Ullmann 型反応のタンデム反応によるセレン導入反応をデザインして、ベンゾセレンオフェンとイミダゾピリジンが縮環した四環性化合物の合成を試みた。種々条件の検討を行った結果、2-(2-ヨードフェニル)イミダゾピリジン誘導体 (**8**) を用いることで、セレン末とのタンデム反応が進行し、目的とするベンゾセレンイミダゾピリジン (**9**) を効率よく得られることを新たに見い出した (Scheme 2)。

また得られた化合物の代表として母核化合物 **9c** ($R = H$) の X 線結晶構造解析を行った結果、**9c** は母核部分の平均平面からのずれが $0.031 \text{ \AA}$ と極めて小さな値となっており、すべての原子が同一平面上に存在する非常に平面性の高い分子であることが明らかとなった [Fig. 2(a)]。さらに得られた **9c** は 18π 電子系の芳香族化合物であることから、その分光解析を行った。その結果、四環性の **9c** の吸収極大 [351 nm; Fig. 2(b), solid line] は **9c** の部分構造である二環性のイミダゾ [1,2-*a*] ピリジン (302 nm; dot line)、ベンゾセレンオフェン (305 nm; dashed line) と比べて 46–48 nm の長波長シフトが観測された。これはベンゾセレンオフェンとイミダゾピリジンとが縮環することで、 π 共役系がより拡張されていることを示している。

また、8 位に置換基を持つ **9a–g** では吸収スペクトルの測定から、置換基のハメット定数が大きくなるにしたがって吸収極大波長が、徐々にレッドシフ

Scheme 2. Application of Tandem Cyclization

Yields are those of isolated products and λ_{max} are absorption maxima in CHCl_3 .

Fig. 2. a) Ortep Drawing of Crystal Structure of **9c**, and b) The Absorption Spectra

b) Compound **9c** (solid), imidazo[1,2-*a*]pyridine (dot) and benzo[*b*]selenophene (dashed) in CHCl_3 .

トすることも明らかとなった。一方、重原子効果のためか、いずれの化合物も蛍光発光は認められていない。²²⁾

5. おわりに

筆者らは有機セレン化合物の簡便な合成法の開発を目的に銅触媒と有機ビスマス試薬を活用した非対称・対称セレニドの合成法を開発するとともに、イミダゾピリジンの C-H セレン化を基盤とする 3-セラニルイミダゾピリジンの一般合成を達成した。ま

た, C-H 活性化と Ullmann 型反応のタンデム型反応を利用しながら, イミダゾピリジン骨格からなる含セレン四環性化合物の合成を行い, その立体構造や分光学的性質を明らかにした. 本研究で利用される反応系は, いずれも空気雰囲気下で行うことのできる簡便な反応となっている. 得られた化合物は生理活性の探索や, 更なる構造の展開を図ることで, 新たな創薬シーズの提案をできると考えている.

謝辞 本研究は愛知学院大学薬学部で行われたものであり, 終始温かいご指導, ご鞭撻を賜りました安池修之教授に深く御礼申し上げます. また, 本研究を進めるにあたり学内外の多くの共同研究者のご協力頂きました. X 線結晶構造解析では徳島大学香川薬学部の山口健太郎教授, 川幡正俊講師(現, 昭和薬科大学准教授)の協力の下実施されました. 厚く御礼申し上げます. また, 本研究においてご協力頂きました, 大学院生並びに研究室の方々に感謝申し上げます. 本研究の一部は愛知学院大学の学内研究助成の支援を受けて行われているものであり, 改めて御礼申し上げます.

利益相反 開示すべき利益相反はない.

REFERENCES

- 1) “Organoselenium Chemistry,” ed. by Wirth T., Wiley-VCH, Weinheim, 2012.
- 2) Ogawa A., “Main Group Metals in Organic Synthesis,” Vol. 2, Chap. 15, ed. by Yamamoto H., Oshima K., Wiley-VCH, Weinheim, 2004, pp. 813–831.
- 3) Santoro S., Azeredo J. B., Nascimento V., Sancineto L., Brage A. L., Santi C., *RSC Adv.*, **4**, 31521–31535 (2014).
- 4) Manjare S. T., Kim Y., Churchill D. G., *Acc. Chem. Res.*, **47**, 2985–2998 (2014).
- 5) Müller A., Cadenas E., Graf P., Sies H., *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 3235–3239 (1984).
- 6) Parnham M. J., Sies H., *Biochem. Pharmacol.*, **86**, 1248–1253 (2013).
- 7) Kumar A., Kumar S., *Tetrahedron*, **70**, 1763–1772 (2014).
- 8) Taniguchi N., *Synlett*, 1687–1690 (2005).
- 9) Reddy K. H. V., Reddy V. P., Madhav B., Shankar J., Nageswar Y. V. D., *Synlett*, 1268–1272 (2011).
- 10) Swapna K., Murthy S. N., Nageswar Y. V. D., *Eur. J. Org. Chem.*, 1940–1946 (2011).
- 11) Matsumura M., Shibata K., Ozeki S., Yamada M., Murata Y., Kakusawa N., Yasuike S., *Synthesis*, **48**, 730–736 (2016).
- 12) Matsumura M., Kumagai H., Murata Y., Kakusawa N., Yasuike S., *J. Organomet. Chem.*, **807**, 11–16 (2016).
- 13) Li Z., Hong J., Zhou X., *Tetrahedron*, **67**, 3690–3697 (2011).
- 14) Jana S., Chakraborty A., Mondal S., Hajra A., *RSC Adv.*, **5**, 77534–77537 (2015).
- 15) Vieira B. M., Thurow S., Costa M., Casaril A. M., Domingues M., Schumacher R. F., Perin G., Alves D., Savegnago L., Lenardão E. J., *Asian J. Org. Chem.*, **6**, 1635–1646 (2017).
- 16) Kondo K., Matsumura M., Kanasaki K., Murata Y., Kakusawa N., Yasuike S., *Synthesis*, **50**, 2200–2210 (2018).
- 17) Maeda S. “The Chemistry of Organic Arsenic, Antimony and Bismuth Compounds,” Chap. 19, ed. by Patai S., Wiley, New York, 1994, pp. 725–759.
- 18) Suzuki H., Matano Y., “Organobismuth Chemistry,” Elsevier, Amsterdam, 2001.
- 19) Shimada S., Rao M. L. N., “Topics in Current Chemistry 311, Bismuth-mediated Organic Reactions,” ed. by Ollevier T., Springer, Berlin, 2012, pp. 199–228.
- 20) Gagnon A., Dansereau J., Le Roch A., *Synthesis*, **49**, 1707–1745 (2017).
- 21) Matsumura M., Muranaka A., Kurihara R., Kanai M., Yoshida K., Kakusawa N., Hashizume D., Uchiyama M., Yasuike S., *Tetrahedron*, **72**, 8085–8090 (2016).
- 22) Matsumura M., Sakata Y., Iwase A., Kawahata M., Kitamura Y., Murata Y., Kakusawa N., Yamaguchi K., Yasuike S., *Tetrahedron Lett.*, **57**, 5484–5488 (2016).