

15族元素試薬を利用した2-アミノベンゾオキサゾールの簡便合成法の開発

研究代表者：村田裕基（医療生命薬学研究ユニット）

近年、15族元素であるビスマス(Bi)を含む化合物群は毒性が低いことから有機合成試薬としての機能解明が活発に行われている。例えば、3価ビスマス化合物であるトリアリールビスマス(Ar_3Bi)は炭素-炭素結合形成反応に加えて、酸素や窒素などのヘテロ原子-炭素結合形成反応など幅広く利用されている。しかし、これらの反応はパラジウムや銅などの遷移金属を用いるクロスカップリング反応がほとんどで複素環形成反応に用いた例はこれまで報告されていない。

一方、ベンゾオキサゾールの2位にアミン官能基を持つ2-アミノベンゾオキサゾールは5-LOX阻害作用やRSK2阻害作用などの生物活性が報告されており、その合成や創薬を指向した研究が盛んに行われている^{1,2)}。このような中、2-アミノフェノールとイソチオシアネートから反応系内でチオウレアを発生させた後に閉環反応を一挙に行う二段階二工程反応により2-アミノベンゾオキサゾールを合成する手法が報告されている。ところがこれらの反応は基質適応範囲が狭いこと、毒性のある試薬を用いる必要があること、特殊な反応装置を用いなければならないことなどの問題点から改善が望まれている。そこで今回、有機Bi試薬の新しい化学反応性の開拓を目的として新規な2-アミノベンゾオキサゾールの合成法の検討を行った。

1) 最適反応条件の探索

まず、**1a**と**2a**より単離されるチオウレア(**3a**)をモデル基質に選りトリエチルアミン存在下、トリフェニルビスマスジクロライド(Ph_3BiCl_2)を作用させたところ僅か10分の反応時間で対応する2-フェニルアミノベンゾオキサゾール(**5a**)が90%の収率で得られることが明らかとなった(Table 1, Entry 1)。次に各種のBiと同族アンチモン(Sb)試薬を利用して原子、原子価ならびに置換基の影響を調べた(Entries 1-8)。

Table 1

Entry	4	M	R	X	eq	Time	Yield (%) ^a	
							5a	4c or 4g
1	4a	Bi	Ph	Cl	1	10 min	90	4c: 96
2	4b	Bi	Ph	OAc	1	10 min	41	4c: 99
3	4c	Bi	Ph	---	1	24 hr	8	4c: 93
4	4d	Bi	Cl	---	1	10 min	33	---
5	4e	Sb	Ph	Cl	1	10 min	95	4g: 59
6	4f	Sb	Ph	OAc	1	10 min	86	4g: 84
7	4g	Sb	Ph	---	1	24 hr	5	4g: 99
8	4h	Sb	Cl	---	1	24 hr	---	---
9	4a	Bi	Ph	Cl	0.5	6 hr	44	4c: 89
10 ^b	4a	Bi	Ph	Cl	1	24 hr	38	4c: 45
11 ^c	4a	Bi	Ph	Cl	1	24 hr	90	4c: 98

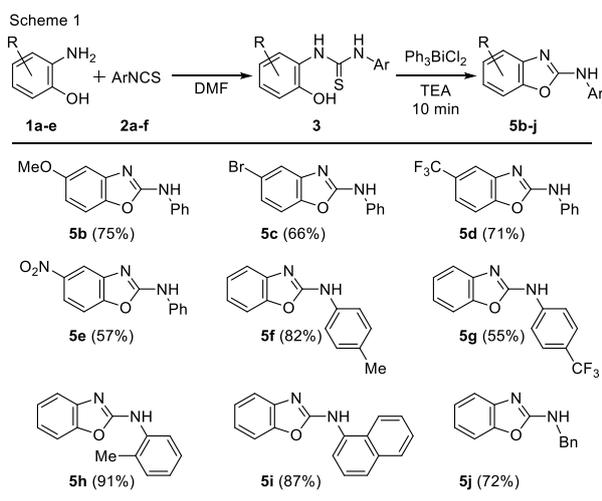
a) Isolated yield. b) Without TEA. c) One-pot reaction.

その結果、 Ph_3BiCl_2 および Ph_3SbCl_2 が優れた試薬であることが判明した(Entries 1, 5)。なお、本反応の副生成物として得られる3価のトリフェニル体は、塩化スルフリル(SO_2Cl_2)による酸化を施すことで容易に5価ジクロル体に戻すことができ、試薬の再利用が可能であることも明らかとなった。従って、**5a**の収率とトリフェニル体の回収率がともに高い Ph_3BiCl_2 を最適な脱硫閉環剤と決定した。さらに種々の溶媒を検討(DMF, THF, MeOH, CH_2Cl_2 etc.)したところDMFを用いた場合に最も良好な結果が得られた。また本反応は、化学量論量のBi試薬が必要であること、トリエチルアミンの添加が必須であることなどが分かった(Entries 9, 10)。続いて、**1a**と**2a**からチオウレア(**3a**)を発生させた後に Ph_3BiCl_2 を作用させるワンポット反応を試みた場合も収率を損なうことなく**5a**を得ることができた(Entry 11)。

2) 基質適応範囲の検討

次にワンポット条件を用いて各種2-アミノフェノールとイソチオシアネート誘導体を用いて反応を試みた(Scheme 1)。各種の2-アミノフェノール(**1b-e**)とフェニルイソチオシアネート(**2a**)との反応では**1**の電子的な影響は少なく、対応する**5b-e**を満

足のいく収率(57-75%)で得ることができた。また **1a** と各種のアリールイソチオシアネート (**2b-c**) との反応でも対応する **5f-5g** を得ることができた。この反応では、オルト位に置換基を有する立体的にかさ高いイソチオシアネートでも円滑に反応が進行した。さらに、アルキル置換体でも反応が進行し、**5j** が得られることが分かった。



今回、2-アミノフェノールとイソチオシアネートから誘導されるチオウレアに対して Ph_3BiCl_2 を作用させると脱硫を伴う閉環反応が進行することを新たに見出した。また、最適反応条件を明らかにするとともに新規化合物6種を含む2-アミノベンゾオキサゾールを系統的に合成することができた。本反応は、応用性も広く種々の置換基を有するアミノフェノールおよびイソチオシアネートで円滑に反応が進行することを明らかとした。さらに反応で副生する Ph_3Bi は、 SO_2Cl_2 を作用させることで容易に Ph_3BiCl_2 に変換することができるため、試薬のリサイクルが可能な環境負荷の低い反応系であることも判明した。

今後は、本反応を他の複素環形成反応へと展開しながら得られた化合物の生物活性にも焦点を当てて研究を遂行する予定である。

参考文献

- 1) Song, H., Oh, S., Lee, H., Han, G., Kim, J., Chang, H. W., Doh, K., Rhee, H., Choo, H. P., *Bioorg. Med. Chem.*, **18**, 7580–7585 (2010).

- 2) Costales, A., Mathur, M., Ramurthy, S., Lan, J., Subramanian, S., Jain, R., Atallah, G., Setti, L., Lindvall, M., Appleton, B. A., Ornelas, E., Feucht, P., Warne, B., Doyle, L., Basham, S. E., Aronchik, I., Jefferson, A. B., Shafer, C. M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **24**, 1592–1596 (2014).

【謝辞】

愛知学院大学医療生命薬学研究所 医療生命薬学助成により、本研究を実施できましたことに感謝申し上げます。

【研究成果発表】

論文発表

1. Murata, Y., Matsumoto, N., Miyata, M., Kitamura, Y., Kakusawa, N., Matsumura, M., Yasuike, S. *J. Organomet. Chem.*, **859**, 18–23 (2018)

学会発表

1. 村田裕基、松本夏帆、宮田真弥、北村有希、松村実生、角澤直紀、安池修之：2-アミノベンゾオキサゾールのワンポット合成：有機ビスマス試薬を利用したアミノフェノールとイソチオシアネートとの反応。日本薬学会第138年会 2018年3月(金沢)
2. 村田裕基、松本夏帆、宮田真弥、北村有希、松村実生、安池修之：5価ビスマス試薬を脱硫閉環剤に利用した2-アミノフェノールとイソチオシアネートとの反応。第64回日本薬学会東海支部総会・大会 2018年6月(名古屋)