

## 新奇なヘテロアセン化合物の一般合成法開発と物性解明

研究代表者：松村 実生（医療生命薬学研究ユニット）

ヘテロアセンとは多環式芳香族複素環化合物であり、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。例えば、アクチノマイシンやエリプチシンといったDNAにインターカレートする抗腫瘍化合物は基本骨格に平面性の高い複素環が利用されている。このようなヘテロアセンは、平面性が高く含有ヘテロ原子の種類や共役π系の長さにより分光学的性質をはじめとして様々な物性変化を示す。

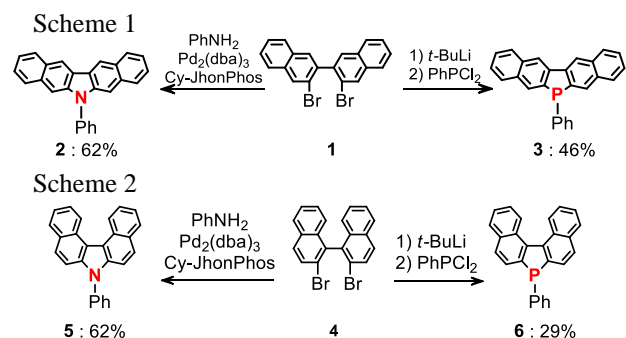
近年、著者は15および16族典型元素を含む新奇ヘテロアセンの合成とその構造・物性の解明に取り組んでいる。それらとの関連から、将来的な生物学的機能解明のためのツールや医薬品の素子となる基本骨格の提案を目的に、1) 15族元素を含むジナフトヘテロールと、2) ベンゾセレノイミダゾピリジンとを標的化合物に選び、その合成と構造並びに物性解明に取り組んだ。

### 1) 15族元素を含むジナフトヘテロールの合成と物性

五環性のジナフト[2,3-*b*:2',3'-*d*]ヘテロールは、これまで酸素や硫黄を含む化合物の合成例が知られ、有機ELや半導体のような機能性材料としての活用を中心に研究されている。これに対して15族元素を含む類縁体の合成例はなく、窒素原子を持つジナフトピロールは、多くの天然物や活性物質として知られる三環性カルバゾールの共役系が拡張された構造であり、物性の解明に加えてその生物活性にも興味もたれる化合物である。

2-ブromoナフタレンから3段階で得られる3,3'-ジブromo 2,2'-ビナフチル(**1**)に対してパラジウム触媒存在下、アニリンとのダブルアミノーションに付することで目的とする6-フェニルジナフトピロール(**2**)を収率62%で合成した。また、**1**に対してアルキルリチウムを作用させ

たのち、PhPCl<sub>2</sub>を作用させることでリンを構成原子に持つ**3**へと誘導することもできた。さらに、ほぼ同様の手法を用いて**4**から窒素やリンを含む縮環位置異性体、ジナフト[2,1-*b*:1',2'-*d*]



ヘテロール(**5, 6**)の合成を行った。

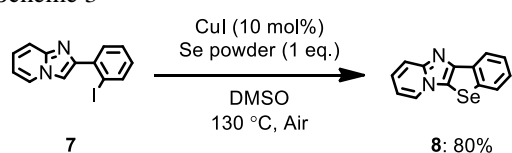
得られた化合物のX線結晶構造解析から、直線状に縮環したジナフト[2,3-*b*:2',3'-*d*]ヘテロール(**2, 3**)は五環性の母核構造が平面性の高い構造をとるのに対し、ジナフト[2,1-*b*:1',2'-*d*]ヘテロール(**5, 6**)ではらせん状にねじれた構造をとることが明らかとなった。また、窒素原子を持つ**2, 5**ではN-Ph基はジナフト骨格と同一平面に伸びるのに対し、**3, 6**のP-Ph基は大きく折れ曲がった構造をとることが判明した。また、吸収・蛍光特性について調べたところ、リンを構成原子に持つ**3**や**6**の量子収率に比べ、窒素体**2, 5**はどちらも0.42と蛍光発光が認められることなどを明らかとした。

### 2) Se元素を含むベンゾセレノイミダゾピリジンの合成と物性

イミダゾピリジンは睡眠導入薬のゾルピデムの基本骨格としても知られ、それら類縁体の合成や反応性の解明が活発に行われている。一方で16族元素のセレン(Se)含有化合物は抗酸化・抗炎症活性が期待される化合物群である。そこでイミダゾピリジン骨格とSe原子を合わせ持つ複素環化合物**8**を標的化合物に選び、そ

の合成を計画した。同族の硫黄類縁体であるイミダゾピリジンとベンゾチオフェンが縮合した化合物は、極めて最近相次いで報告されたが、それらの合成は添加剤存在下、高温・長時間の加熱を必要とする反応系となっている<sup>1,2)</sup>。そこで、より簡便な条件の下でベンゾセレノイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン (**8**) の合成を試みた。その結果、DMSO 溶液中、空気雰囲気下、触媒量の CuI を用いて 2'-ヨードフェニルイミダゾピリジン **7** と 1 当量のセレン末を 130 °C で 3 時間反応させることで、最も効率よく目的とする **8** (80%) を得ることができた。

Scheme 3



得られた **8** の X 線結晶構造解析から五環性の母骨格が結晶中で非常に平面性の高い構造をとっていることが明らかとなった。**8** はイミダゾ[1,2-*a*]ピリジンとベンゾセレノフェンが縮環した 18 $\pi$  電子系の芳香族化合物である。そこで、分光学的な性質に興味を持ち分光解析を行ったところ、 $\lambda_{\text{max}} = 351 \text{ nm}$  に吸収が観測され、それぞれの部分構造であるイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン ( $\lambda_{\text{max}} = 303 \text{ nm}$ ) とベンゾセレノフェン ( $\lambda_{\text{max}} = 305 \text{ nm}$ ) に比べ、47-45 nm 長波長シフトすることが明らかとなった。

今後は置換基の導入や骨格の変更などにより、吸収発光波長の制御や、より強い発光のような物性の調節、得られた化合物群の抗ガン活性や抗菌活性の有無を調べるなどの生物活性への展開も図っていきたい。

#### 参考文献

- 1) Yan, K., Yang, D., Wei, W., Lu, S., Li, G., Zhao, C., Zhang, Q., Wang, H. *Org. Chem. Front.*, **3**, 66-70 (2016).
- 2) Huang, H., Dang, P., Wu, L., Liang, Y., Liu, J. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 574-577 (2016).

#### 【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. **Matsumura, M.**, Sakata, Y., Iwase, A., Kitamura, Y. Murata, Y., Kakusawa, N., Yamaguchi, K., Yasuike, S. *Tetrahedron Lett.*, **57**, 5484-5488 (2016).

##### 学会発表

1. 寺本卓弘、**松村実生**、川幡正俊、山口健太郎：安池修之：窒素およびリンを含むジナフトヘテロールの合成. 第 62 回日本薬学会東海支部総会・大会 2016 年 7 月 (名古屋)
2. **松村実生**、寺本卓弘、川幡正俊、村田裕基、山口健太郎、角澤直紀、安池修之：窒素およびリンを含む新規ジナフト[2,3-*b*:2',3'-*d*]ヘテロールの合成と構造解析. 日本薬学会第 137 年会 2017 年 3 月 (仙台)
3. 岩瀬篤哉、**松村実生**、坂田友美、村田裕基、川幡正俊、山口健太郎、安池修之：銅触媒下でセレン末を利用したベンゾセレノイミダゾピリジン誘導体の合成. 第 63 回日本薬学会東海支部総会・大会 2017 年 7 月 (岐阜)