

可視光を利用したカルコゲン元素を含むイミダゾピリジン誘導体の合成法の開発

研究代表者：村田裕基（医療生命薬学研究ユニット）

光有機反応は、合成化学の分野で水銀ランプを利用する[2+2]環化付加反応をはじめ、古くから活用されてきた。また、水銀ランプを用いる光反応は現在でも利用され続けているが、紫外線領域の短波長(約 380 nm 以下)の光を透過させるため石英製の高価な装置が必須となる。近年、可視領域(約 380-780 nm)の光が有機合成反応に利用できることが明らかとなり、安価な LED ランプを利用した反応が報告されている。この光反応は、可視領域の光で進行する。このため、石英製の装置を必要とせず、一般的なガラス器具を用いる安価な反応系がデザインできるようになった。また、これらの方法論は高エネルギーな紫外領域の波長を用いる光反応や従来の有機合成反応に汎用される加熱反応にはない反応性や副反応が起こりにくいことを特徴としている。近年、様々な光反応が報告され、生理活性物質や機能性材料の合成および天然物合成の分野においても光反応が活用され始めている。

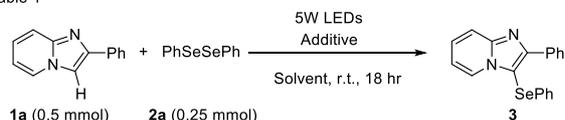
一方、2-アリール-3-セラニル[1,2-*a*]イミダゾピリジンに最近、抗酸化活性¹⁾が見出され、その合成法の開発や新しい生理活性の探索が活発に行われている。また、これらの合成法に光触媒存在下で可視光(LED)を照射する方法^{2,3)}も報告され始めているが、イリジウムなどの金属を含む高価な光触媒が必要であることや、収率が低いなどの欠点があった。そこで、安価かつ取扱いが容易な試薬と光源に低エネルギーな LED ランプを用いて、イミダゾピリジンとジアリールジセレニドから 2-アリール-3-セラニルイミダゾピリジンの合成に取り組んだ。

1) 最適反応条件の探索

まず、イミダゾピリジン(**1a**)とジフェニルジセレニド(**2a**)をモデル基質に選び各種の添加剤、溶媒、光源の探索を行った。青色 LED (470 nm) 照射下、アセトニトリル中で種々の添加剤を検討したとこ

ろヨウ化アンモニウムを用いた際に最も効率よく反応が進行した。(Table,1 Entries 1-6) なお、本反応では、ヨウ化アンモニウムを添加しない場合、収率が大幅に低下することから添加剤の存在が必須である反応系であることが分かった。(Entries 5, 7) 次に最適な溶媒を明らかにすることを目的に DMSO, DMF, EtOH などの各種溶媒で反応を行ったところアセトニトリルが最も良い結果を与えることが明らかとなった。(Entries 5, 8-14) さらに、緑色 LED (525 nm) および蛍光灯(22W Fluorescent lamp)を用いて反応を行い最適な光源を調べた。その結果、青色 LED が最適な光源であることがわかった。(Entries 5, 15, 16) なお、本反応には光照射が必須で、遮光下、反応を行ったところほとんど反応は進行しなかった。(Entry 17) また、気体の影響についても調べた結果、空気雰囲気下で反応を行った場合に最も良好な結果を与えることが明らかとなった。(Entries 5, 19, 20)

Table 1



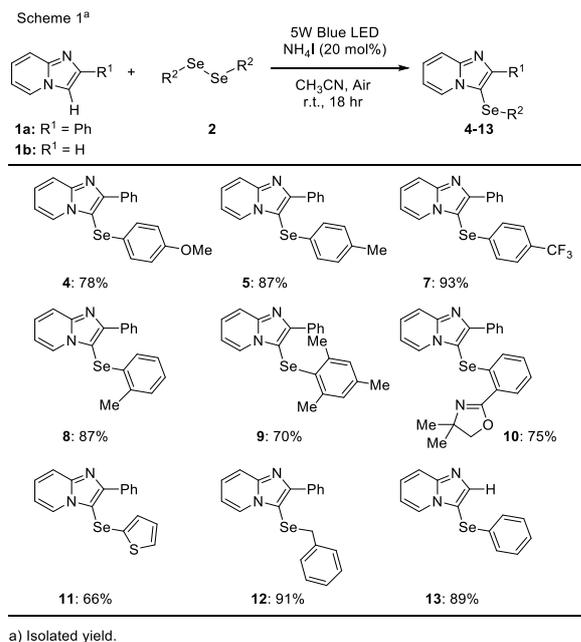
Entry	Light source	Additive (mol%)	Solvent	Yield of 3 (%) ^a
1	470 nm	I ₂ (20)	CH ₃ CN	61
2	470 nm	NaI (20)	CH ₃ CN	65
3	470 nm	KI (20)	CH ₃ CN	74
4	470 nm	TBAI (20)	CH ₃ CN	78
5	470 nm	NH₄I (20)	CH₃CN	92
6	470 nm	NH ₄ Br (20)	CH ₃ CN	41
7	470 nm	---	CH ₃ CN	45
8	470 nm	NH ₄ I (20)	DMSO	78
9	470 nm	NH ₄ I (20)	DMF	59
10	470 nm	NH ₄ I (20)	EtOH	56
11	470 nm	NH ₄ I (20)	EtOAc	50
12	470 nm	NH ₄ I (20)	THF	49
13	470 nm	NH ₄ I (20)	Toluene	15
14	470 nm	NH ₄ I (20)	CH ₂ Cl ₂	51
15	525 nm	NH ₄ I (20)	CH ₃ CN	71
16	22W Fluorescent lamp	NH ₄ I (20)	CH ₃ CN	25
17	Dark	NH ₄ I (20)	CH ₃ CN	3
18	470 nm	NH ₄ I (10)	CH ₃ CN	56
19 ^b	470 nm	NH ₄ I (20)	CH ₃ CN	41
20 ^c	470 nm	NH ₄ I (20)	CH ₃ CN	76

a) Isolated yield. b) Under Ar. c) Under O₂.

反応条件探索の結果、空気雰囲気下、青色 LED を照射し、アセトニトリル中、20 mol%のヨウ化アンモニウムを用いる条件が最適であると決定した。

2) 基質適応範囲の検討

次に本反応の一般性を知る目的で、1)で明らかにした最適反応条件を用いて各種の **1** およびジセレニド **2** を用いて反応を行った。(Scheme 1) その結果、ベンゼン環の *p* 位の電子的な影響は少なく、



電子供与基および求引基いずれの場合も対応する目的化合物 **4-7** を高収率(78-93%)で得ることができた。また *o*-トリル体やメシチル体など立体にかさ高い基質の場合にも **8-10** の目的化合物が満足のいく収率で得られた。加えて複素環を含む基質や、アルキル置換体となる **11, 12** も円滑に反応が進行し良好な収率で生成物を与えた。なお、イミダゾピリジン **1b** と **2a** を反応させた場合には、対応する 3 位置換体のみが 89%の収率で得られ、本反応が、位置選択的な反応であることが明らかとなった。本反応は、**2** の 2 つのセラニル基が効率よく利用できること、空気雰囲気下、安価なヨウ化アンモニウムを触媒として利用する簡便で低コストな反応であること、各種ジセレニドの電子

的、立体的な影響をほとんど受けない有用な反応であることなどを特徴としている。今後は、イミダゾピリジンならびにジセレニドの分光測定を行い詳細な反応機構の解析を行うこと、他の複素環とジセレニドとの反応性を調べるなど本反応の一般性の拡張を検討していきたい。

参考文献

- 1) Vieira, B. M., Thurow, S., Costa, M., Casaril, A. M., Domingues, M., Schumacher, R. F., Perin, G., Alves, D., Savegnago, L., Lenardao, E. J., *Asian J. Org. Chem.*, **6**, 1635-1646 (2017).
- 2) Zhang, Q.-B., Ban, Y.-L., Yuan, P.-F., Peng, S.-J., Fang, J.-G., Wu, L.-Z., Liu, Q., *Green Chem.*, **19**, 5559-5563 (2017).
- 3) Saba, S., Rafique, J., Franco, M. S., Schneider, A. S., Espindora, L., Silva, D. O., Barga, A. L., *Org. Biomol. Chem.*, **16**, 880-885 (2018).

【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って、本研究が遂行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., Kanasaki, K., Kondo, K., Kakusawa, N. Matsumura, M., Yasuike, S. *Heterocycles*, **99**, 596-603 (2019).

学会発表

1. **村田裕基**、金崎恵子、近藤魁斗、北村有希、松村実生、安池修之：ヨウ化アンモニウム共存下で可視光を利用したイミダゾ[1,2-*a*]ピリジンとジアリールジセレニドとの *Se*-アリール化反応. 2019 年光化学討論会 2019 年 9 月 (名古屋)