

## 2-ベンゾセレノピリリウム塩および2-ベンゾテルロピリリウム塩の反応性に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/26684">http://hdl.handle.net/2297/26684</a>

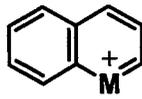
氏名	大柳 賀津夫
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第846号
学位授与の日付	平成18年9月28日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	2-ベンゾセレノピリリウム塩および2-ベンゾテルロピリリウム塩の反応性に関する研究
論文審査委員(主査)	辻 彰(自然科学研究科・教授)
論文審査委員(副主査)	石橋 弘行(自然科学研究科・教授), 向 智里(自然科学研究科・教授), 北垣 伸治(自然科学研究科・助教授), 宮本 謙一(医学部附属病院・教授)

The 2-benzoselenopyrylium and 2-benzotelluropirylium salts, six-membered cationic heteroaromatics containing a selenium or tellurium atom have previously been prepared by the authors. The reactions of these salts with a variety of nucleophiles and 1,3-dienes have been investigated.  $\text{LiAlH}_4$ , alcohol (MeOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH),  $\text{H}_2\text{O}$ , *n*-butylamine, diethylamine, KCN and acetone (an active methyl compound) reacted with the seleno- and telluro-pyrylium salts to give the 1*H*-isochalcogenochromenes and the corresponding 1-substituted products in almost good to high yields. In contrast, the treatment of the selenopyrylium salts with anhydrous hydrazine resulted in a ring expansion reaction to give the 5*H*-2,3-benzodiazepines in one-pot. The alkyl(phenyl)isoselenochromenes and 1-benzylisochalcogenochromenes were produced by the reaction of the salts with Grignard reagents, respectively. Both of the seleno- and telluro-pyrylium salts were treated with organocopper or allyltributyltin reagents to give the corresponding 1*H*-isochromenes having a carbon functional group at the C-1 position, respectively. The regioselective  $[2^++4]$  polar cycloaddition of the pyrylium salts with some conjugated dienes smoothly underwent to afford the chalcogenoniaphenanthrene derivatives. The treatment of the obtained cycloadducts with several nucleophiles also gave the 1-allylated 1*H*-isochalcogenochromenes. The mechanisms and theoretical calculation of these above reactions were also described.

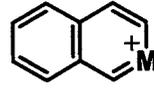
酸素原子をカチオンとしたヘテロ芳香族 6 員環化合物であるピリリウム塩 ( $\text{M}=\text{O}$ ) や、ピリリウム塩の酸素原子が同属のカルコゲン原子である硫黄原子に置き換わったチオピリリウム塩 ( $\text{M}=\text{S}$ ) は、単環(1)およびベンゼン環の縮合したもの(2, 3)が、かなり以前から有機化学並びに複素環化学の分野において研究対象とされ、その合成や反応性に関する多数の報告がある。最近では、酸素原子がさらにセレンやテルル原子に置き換わったセレノ( $\text{M}=\text{Se}$ )およびテルロピリリウム塩 ( $\text{M}=\text{Te}$ )に関する報告も散見できるようになってきた(Chart 1)。



1



2



3

(M=O, S, Se, Te)

Chart 1

一方、それら化学の発展と呼応して、カルコゲン原子を含む有機分子の有機電導体に関する研究や、がんに対するカルコゲノピリリウム色素を用いた光化学治療など医療を含む応用面での研究も盛んに行われてきている。このような背景のもと、ベンゼン環の縮合した2-ベンゾセレノピリリウム塩(3, M=Se, 以下2-BSPと略する)および2-ベンゾテルロピリリウム塩(3, M=Te, 以下2-BTPと略する)においては、これまで無置換の2-BSPの合成が1例知られるのみであり、有機合成化学の分野においてもほとんど未開拓の領域であったが、ごく最近、著者らは2-BTPの初の合成に成功するとともに、2-BSPを含めたそれらの簡便な一般合成法を確立した。しかしながら、それらの反応性については全く検討されておらず、著者は、2-BSPおよび2-BTPの化学を明らかにするべく、本研究に着手した。

### 1. 還元反応およびヘテロ求核剤との反応

2-BSP(3A)および2-BTP(3B)の還元反応を検討した。ハイドライド還元(i, ii)では、いずれも2-BSP(3A)および2-BTP(3B)の前駆体であるイソセレノクロメン類(4A)およびイソテルロクロメン類(4B)に戻った。一電子還元反応では、イソクロメンの1位でホモカップリングしたビスクロメンル(6)のみが得られた。これら還元様式の違いは、これまでに知られるピリリウム塩やチオピリリウム塩のそれと類似していた。すなわち、2-BSP(3A)および2-BTP(3B)の反応(活性)部位は、いずれも3Aおよび3Bのカルコゲン原子の $\alpha$ 位であった(Chart 2)。

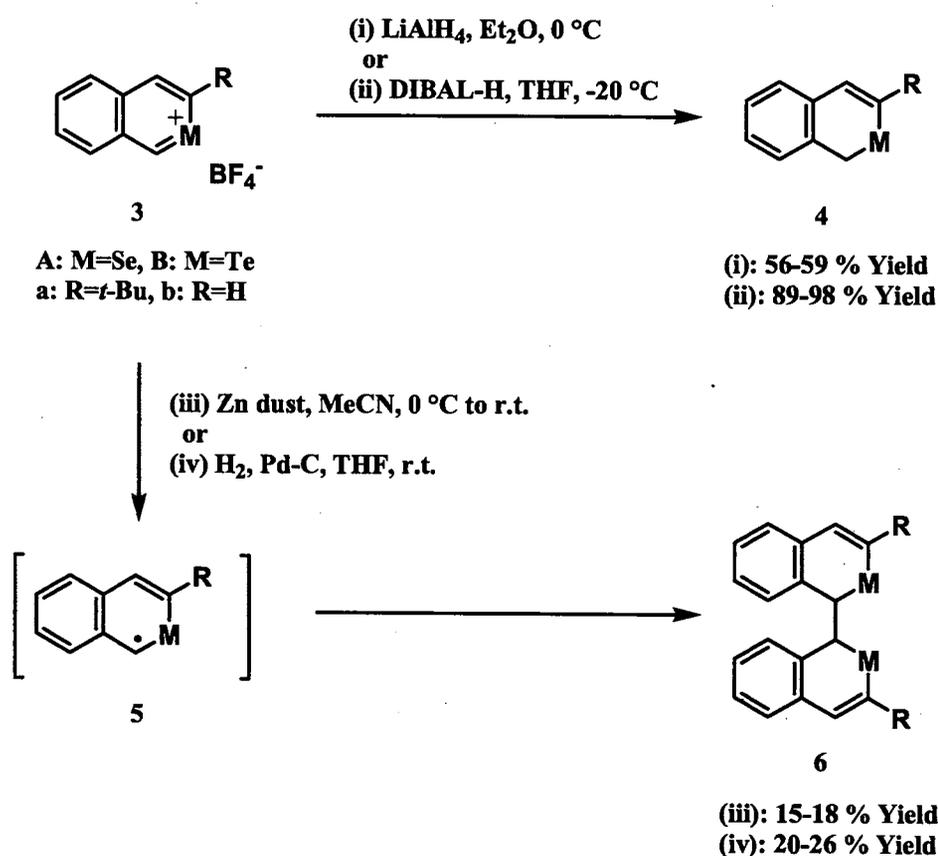


Chart 2

次に、酸素求核剤として各種アルコール類および水、窒素求核剤として1級アミンである *n*-ブチルアミンおよび2級アミンのジエチルアミンとの反応をそれぞれ検討したところ、用いた求核剤やピリリウム塩のカルコゲン原子の違いにより、その挙動はやや異なった。いずれの場合も、まず求核剤が2-BSP(3A)および2-BTP(3B)の1位にのみ付加し、1位が官能基化された対応するイソカルコゲノクロメン類(7-10)を高収率で与えた。これ

に対して、付加したヘテロ求核剤が水や *n*-ブチルアミンのようにヘテロ原子上に水素原子を持つイソカルコゲノクロメン類(8, 9B)においては、求核剤の1位への付加後、ジカルコゲニド類(12, 14B)を成績体として与えることがわかった(Chart 3).

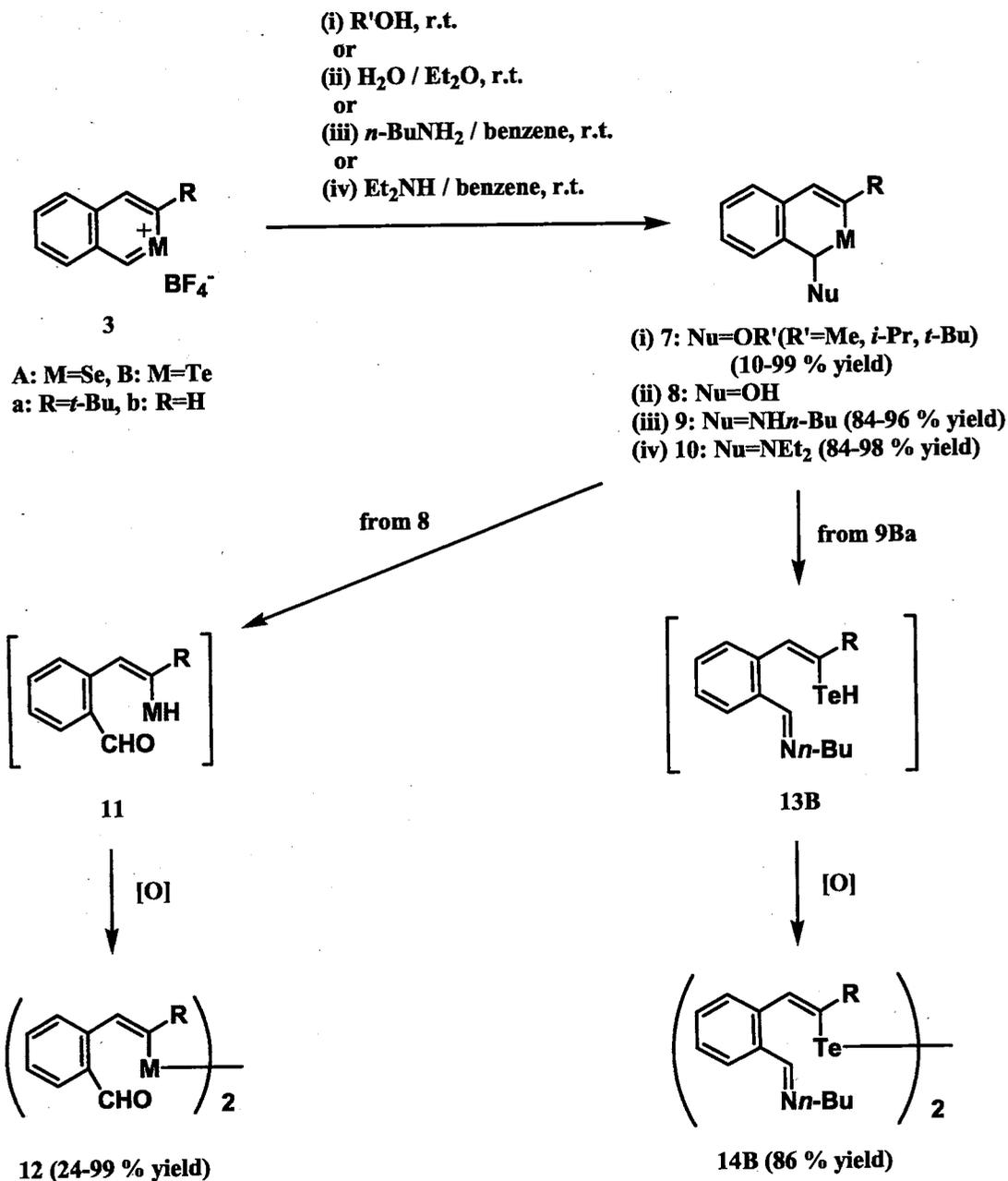


Chart 3

さらに、2-BSP(3A)とヒドラジンとの反応では、3Aへのヒドラジン付加後、環拡大した5*H*-2,3-ベンゾジアゼピン類(17)が得られることがわかり、17の簡便な合成法を見出すことができた(Chart 4).

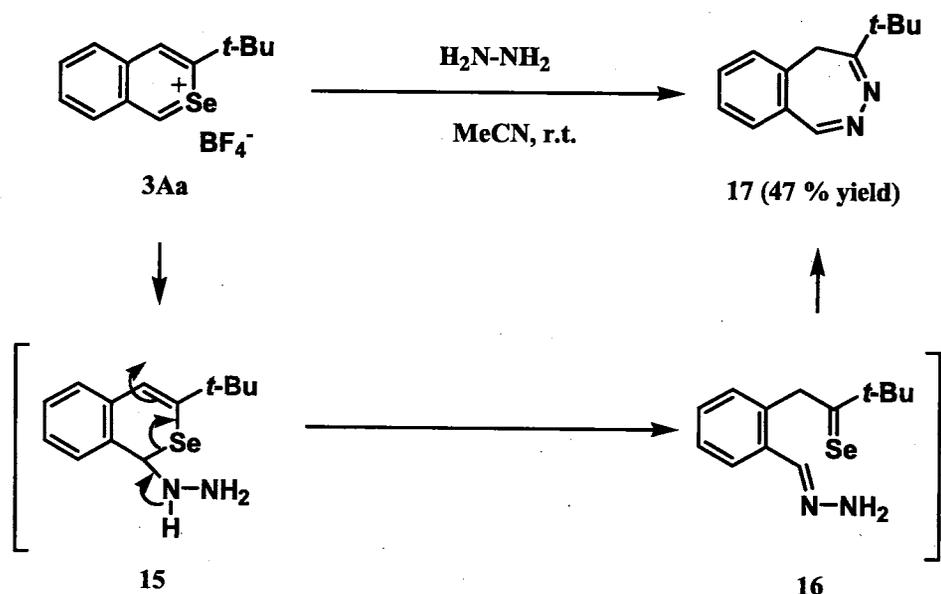


Chart 4

ピリリウム塩(3A、3B)とヘテロ求核剤との反応において、一部骨格変換が起こった機構を以下のように考察した。すなわち、化合物(8、9B)のように水あるいは1級アミンが1位に付加したイソカルコゲノクロメン類は、その酸素や窒素原子に水素原子が存在するために、開環した互変異性体であるカルコゲノール体(11、13B)との平衡が存在する。そのため11や13Bは、空気中の酸素により容易に酸化されて、ジカルコゲニド類(12、14B)を生成したものと推定した。これに対して、ヒドラジン付加物(15)は、さらにセレノケトン体(16)に異性化し、セレノカルボニル基とアミノ基との間で再閉環し、5H-2,3-ベンゾジアゼピン類(17)を与えたものと思われる。

## 2. 炭素求核剤との反応

2-BSP(3A)および2-BTP(3B)は、ヘテロ求核剤に対して極めて高い反応性を示し、1位が官能基化された各種のイソカルコゲノクロメン類(7-10)を高収率で与えた。そこで次に、1位に炭素官能基を有するイソカルコゲノクロメン類を得ることを目的に、炭素求核剤との反応を検討した。2-BSP(3A)および2-BTP(3B)とシアニ化カリウム(i)との反応では、ヘテロ求核剤の場合と同様に1-シアノイソカルコゲノクロメン類(18)が得られた。また、これらのピリリウム塩と各種の求核剤との反応を検討する中で、溶媒として使用したアセトン(ii)とも反応し、1位にアセトニル基を有するイソカルコゲノクロメン類(19)が生成することも判明した。文献上、3位に電子求引基を持つ2-ベンゾチオピリリウム塩が活性メチレン(メチル)としてアセトンと反応することは知られており、今回、ピリリウム環上に電子求引基を持たない2-BSP(3A)および2-BTP(3B)がアセトンと容易に反応したことは、3Aおよび3Bが求核剤に対して2-ベンゾチオピリリウム塩よりもさらに高い反応性を持つ化合物群であることを示すものである(Chart 5)。

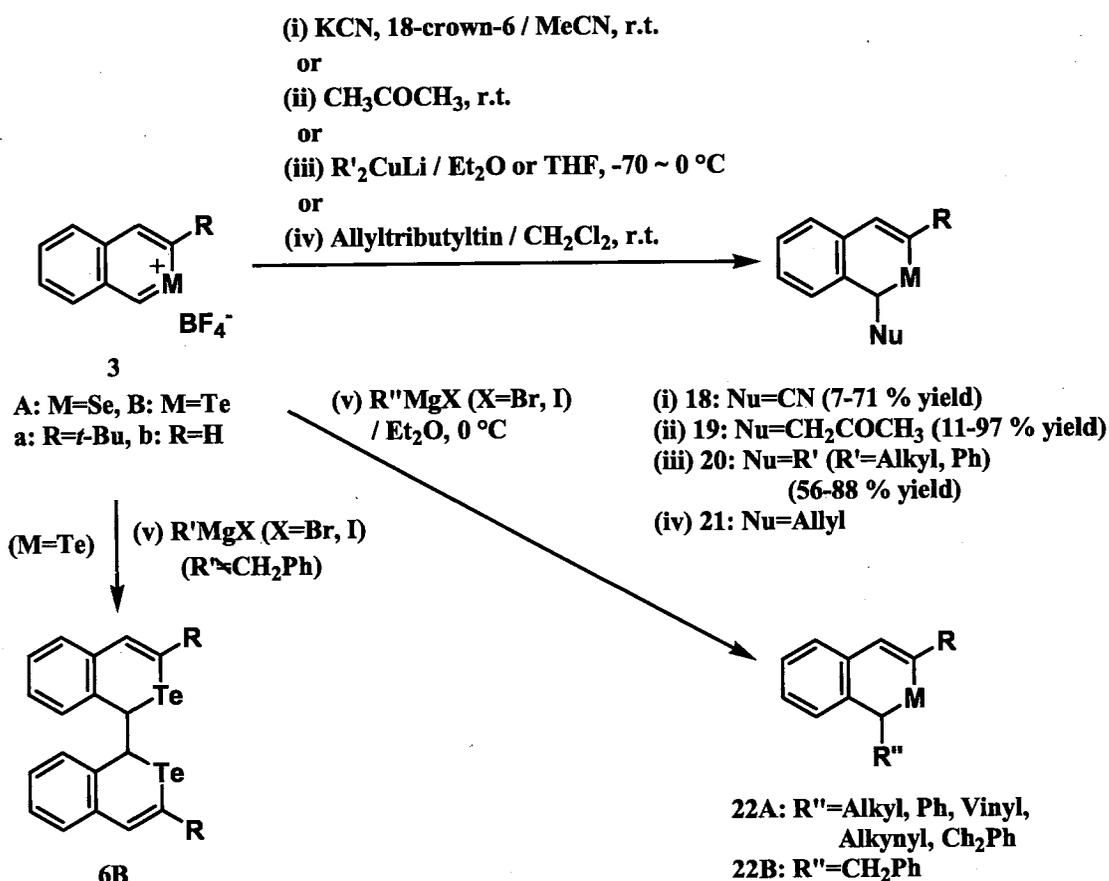


Chart 5

次に、有機金属試薬を用いて一般的な炭素官能基の導入を検討した。2-BSP (3A) および 2-BTP (3B) と Grignard 試薬との反応 (v) において、カルコゲン原子がセレンである 2-BSP (3A) からは 1-アルキル、1-フェニル、1-ビニル、1-アルキニル、1-ベンジルイソセレンクロメン類 (22A) が生成した。これに対して、2-BTP (3B) と Grignard 試薬との反応では、ベンジル基以外の炭素官能基は導入できず、ホモカップリング体 (6B) のみが得られた。そこで、有機銅試薬 (R'<sub>2</sub>CuLi) (iii) による炭素官能基導入を検討した結果、カルコゲン原子の違いによる反応の挙動に差はなく、2-BTP (3B) においても種々の炭素官能基を導入することに成功した。なお、この場合にはホモカップリング体 (6B) は生成しなかった (Chart 5)。この有機銅試薬を使用することにより 2-BTP (3B) にもアルキルおよびフェニル基などの炭素官能基が導入できたことについては、以下のように推定した。すなわち、有機銅試薬は Grignard 試薬に比べてその求核性が高く、銅原子はマグネシウムに比べて嵩高いため、よりソフトなアルキル化試薬である。そこで、ソフトな酸であるテルルカチオンを有するテルロピリリウム塩は、Grignard 試薬との反応ではホモカップリング体 (6B) を生成したが、有機銅試薬とは Grignard 試薬よりも有利に反応し、その結果、有機銅試薬由来の炭素官能基を有するイソテルロクロメン類 (20B) が生成したものと思われる。しかしながら、有機銅試薬はその試薬調製がやや煩雑であるため、導入できる炭素官能基には制約があり、アルキル基およびフェニル基以外の炭素官能基を持つイソクロメン類は合成することができなかった。そこで、不飽和炭素官能基を導入するべく、種々検討を行ったところ、アリルスズ試薬 (iv) を用いることにより 2-BSP (3A) および 2-BTP (3B) の双方にアリル基が導入できることがわかった (Chart 5)。このスズ試薬を使用するアリル化は、先の Grignard 試薬や有機銅試薬の場合とややその反応機構が異なり、スズ試薬の σ-π 共役による強力な電子供与効果により、アリル基が導入できたものと考えられる。今回検討した Grignard 試薬、有機銅試薬およびアリルスズ試薬を使い分けることにより、2-BSP (3A) および 2-BTP (3B) の 1 位にある程度任意に飽和および不飽和炭素官能基を導入することに成功した。

### 3. 1,3-ジエン類との[2<sup>+</sup>+4]極性環化付加反応とその付加物の反応

2-BSP(3A)および2-BTP(3B)は、それらのX線結晶構造解析によって、ほぼ平面構造を有する芳香族化合物であることが判明し、ピリリウム環 1 位の炭素原子とセレン(C-Se)あるいはテルル原子(C-Te)との結合長はかなり短く、二重結合性が強くなっていることがわかった。この事実は、共役ジエン類とのヘテロDiels-Alder反応が進行することを示唆するものであり、以下、共役ジエン類との反応(i)を検討した。その結果、ヘテロDiels-Alder反応が極めて容易に進行し、カルコゲン原子を橋頭位に持つ[2<sup>+</sup>+4]極性環化付加物カルコゲノニアフェナンスレン類(23)が単一の生成物として得られ、2-BSPおよび2-BTPの新たな反応性を見出すことができた(Chart 6)。

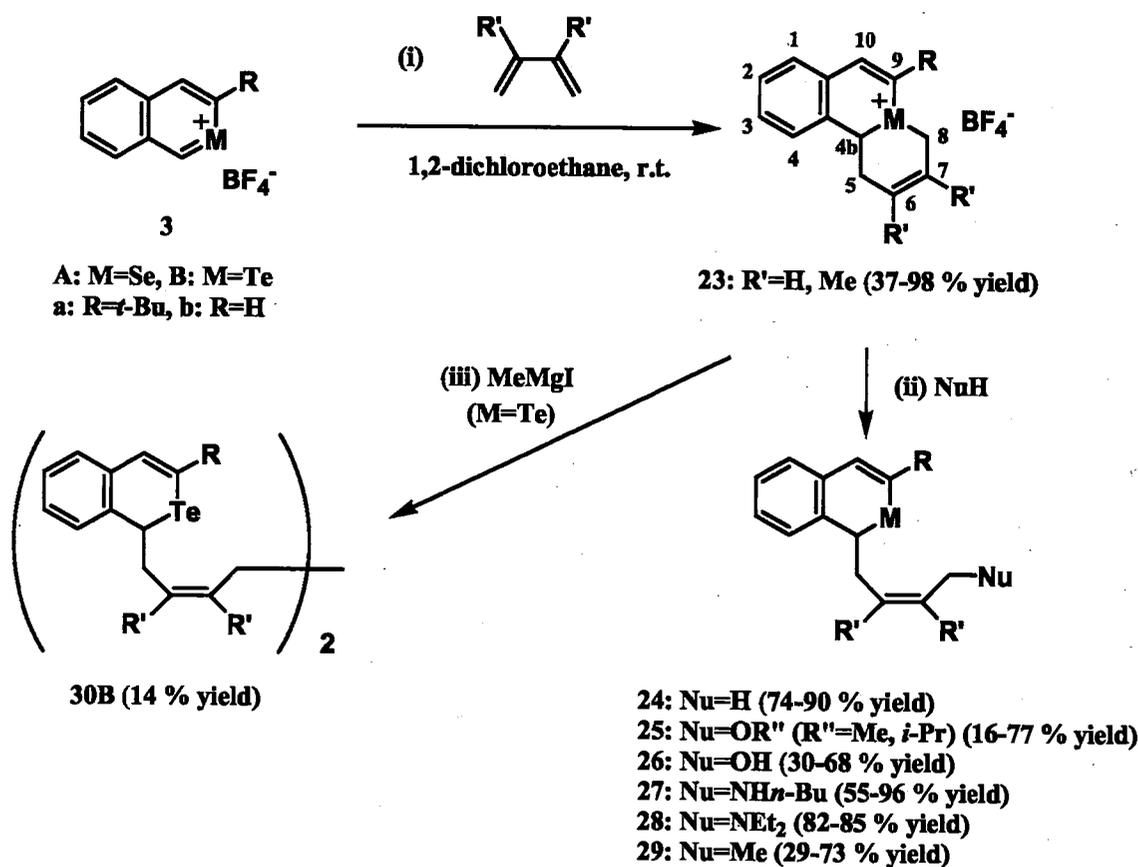


Chart 6

この23は、母化合物である2-BSP(3A)および2-BTP(3B)同様、カルコゲン原子がカチオンの塩構造であることから、先のピリリウム塩(3A、3B)と同様、還元反応および各種求核剤との反応(ii)を検討した。還元反応では、橋頭位のカルコゲン原子およびα位である8位のみが還元されて開環成績体(24)を与え、ヘテロ求核剤との反応では、求核剤が8位に付加し、対応する開環成績体(25-28)が得られた。また、有機銅試薬との反応からも、8位にメチル基が付加して開環した29が得られたが、Grignard試薬との反応からは、カルコゲン原子がテルルの場合には、8位でホモカップリングした化合物(30B)のみが得られ、セレンからのみ対応する開環成績体(29)が得られるなど、各求核剤に対する反応性は2-BSP(3A)および2-BTP(3B)に比べやや低いものの、その反応挙動に類似性が見られた(Chart 6)。これら反応で得られた開環成績体(24-29)は1位に不飽和炭素官能基を有するイソカルコゲノクロメン類であり、用いる共役ジエンやその付加体であるフェナンスレン類に作用させる求核剤の種類を変えることで、1位に様々なアリル基を持つイソカルコゲノクロメン類が合成できることがわかった。2-BSP(3A)および2-BTP(3B)からカルコゲノフェナンスレン類を経由するこのルートは、各種1-アリルイソカルコゲノクロメン類の合成ルートとしても有用と考えられ、2-BSP(3A)および2-BTP(3B)とアリル

スズ試薬との直接反応による 1-アリルイソカルコゲノクロメン類の合成を補うものと考えられる。

23 の求核剤に対する反応(活性)部位は, 4b, 6 および 8 位の 3 箇所が考えられるが, いずれの求核剤との反応においても, 生成物は 8 位のみが求核攻撃を受けたものであった。そこで, その理由をフロンティア軌道論から考察したところ, 8 位の LUMO density が最も高い値を示し, 求核攻撃を受け易く, これは実際の実験結果を良く支持するものであった。

## 結論

2-BSP および 2-BTP は, 非常に反応性に富む化合物群であり, これまでに知られる硫黄アナログである 2-ベンゾチオピリリウム塩よりも各種求核剤に対して高い反応性を示し, いずれの求核剤もピリリウム環の 1 位にのみ付加したイソカルコゲノクロメン類を与えることを明らかにした。ヘテロ求核剤との反応においては, 生成した付加体より二次的に開環あるいは 7 員環に骨格変換した化合物も得られ, それらについての考察を加えた。また, 炭素求核剤による 1 位への炭素官能基の導入については, Grignard 試薬, 有機銅試薬およびアリルスズ試薬を使い分けることで, 2-BSP および 2-BTP の双方にある程度任意に種々の炭素官能基を導入することに成功した。さらに, 共役ジエン類との反応を検討し, カルコゲン原子を橋頭位に持つ  $[2^+4]$  極性環化付加物を得, 新たな反応性を見出した。また, その付加物の反応性は, 2-BSP および 2-BTP にやや劣るものの, 類似の反応挙動を示すことがわかった。本反応により得られた開環成績体は 1 位不飽和炭素官能基置換イソカルコゲノクロメン類であることから, 2-BSP および 2-BTP からカルコゲノニアフェナンスレン類を経由するこのルートは, 2-BSP および 2-BTP とアリルスズ試薬との反応を補い, 1-アリルイソカルコゲノクロメン類合成の新たなルートを提供するものと考えられる。

本検討で得られた知見は, 2-BSP および 2-BTP の化学のみならず, イソカルコゲノクロメンやカルコゲノニアフェナンスレンの化学, さらには複素環化学並びに有機セレン・テルル化学に少なからず寄与できたものと考えている。

## 学位論文審査結果の要旨

近年, カルコゲン原子を含む有機分子を電導性分子錯体やがんの光化学治療に応用するための基礎的研究が盛んに行われている。このような背景のもと, 本学位申請者らが数年前に初めて合成に成功した 2-ベンゾテルロピリリウム塩 (2-BTP), および, これまで唯一無置換体のみが合成されていた 2-ベンゾセレンピリリウム塩 (2-BSP) の化学を明らかにするため, その反応性の検討を行った。

2-BSP および 2-BTP は, 各種求核剤に対して既存の 2-ベンゾチオピリリウム塩よりも高い反応性を示し, いずれの場合も 1 位にのみ求核剤が付加したイソカルコゲノクロメン類を主成績体として与えることを明らかにした。また, 6 員環 2-BSP から 7 員環化合物 5*H*-2,3-ベンゾジアゼピン類への骨格変換にも成功した。さらに, 2-BSP および 2-BTP の 1 位への一般的な炭素官能基の導入を検討し, Grignard 試薬, 有機銅試薬およびアリルスズ試薬を適宜使い分けることで, 2-BTP に対してもある程度任意に種々の炭素官能基を導入することに成功した。加えて, 共役ジエン類との反応により, カルコゲン原子を橋頭位に持つ新規な三環性  $[2^+4]$  極性環化付加物カルコゲノニアフェナンスレン類を得るとともに得られた付加物の反応性についても検討を加えた。

このように, 本研究は, 2-BSP および 2-BTP の化学のみならず, イソカルコゲノクロメンやカルコゲノニアフェナンスレンの化学, さらには複素環化学並びに有機セレン・テルル化学に少なからず寄与したと考えられ, 博士(薬学)を授与するに値すると評価された。