

学位論文内容の要旨

愛知学院大学

論文提出者 山田 瑞希

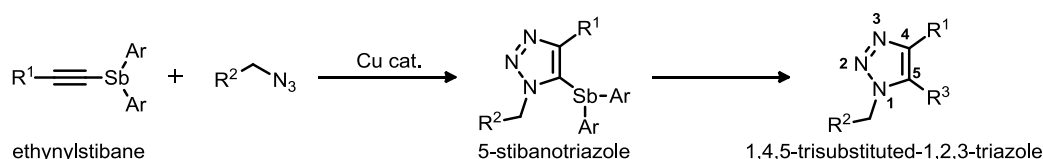
所属研究室 薬化学研究室

論文題目

アンチモンを含むアセチレン誘導体を利用した
三置換トリアゾールの一般合成法の開発と化学反応性の解明

【目的】

1,2,3-トリアゾールはタゾバクタム(抗生物質)やルフィナミド(抗てんかん薬)などに含まれる重要な基本骨格のひとつであり、創薬を指向した合成研究が活発に行われている。その中で1,4-二置換トリアゾールは銅触媒下でアセチレン誘導体とアジド化合物を用いた[3+2]環化付加反応を利用した合成例が多く報告され、生理活性の探索や機能性分子への応用など幅広い分野で研究されている。これに対して、1,4,5-三置換トリアゾールは反応の位置選択性の制御が難しいことから合成例が極端に少なくなる。そのため、この三置換トリアゾールの一般合成法を開発することができれば生理活性物質や機能性材料の新しい素材の提案につながるのではないかと考えた。近年、5位に高周期典型元素を持つトリアゾールの合成とそれを起点とした三置換体への誘導体化が報告され始めている。例えば、Stefaniらは銅試薬と塩基存在下でテルル(Te)を含むアセチレンとアジド化合物から5位にTeを持つトリアゾール誘導体を合成するとともに、得られた化合物に対してクロスカップリング反応を行うことで三置換トリアゾールを得ている¹⁾。一方、高周期典型元素の一つであるアンチモン(Sb)は難燃性材料やバッテリーの電極などに利用されるとともに、リーシュマニア症の第一選択薬にも含まれている。しかしながら、有機アンチモン化合物の系統的な一般合成法は少なく、他の高周期典型元素に比べてほとんど利用されていない。そこで、三置換トリアゾールの一般合成法の開発と有機Sb化合物の新しい化学反応性の解明を目的に、Sbを含むアセチレン誘導体(エチニルスチバン)と有機アジドを利用して位置選択的な5-スチバノトリアゾールの合成を検討した。また、得られた化合物を起点とした化学反応性の解明を行いながら、各種の三置換体への誘導にも取り組んだ。さらに、エチニルスチバン、有機アジド、セレン試薬を利用した三成分反応への応用も行い、5-セラニルトリアゾールの合成を行った。

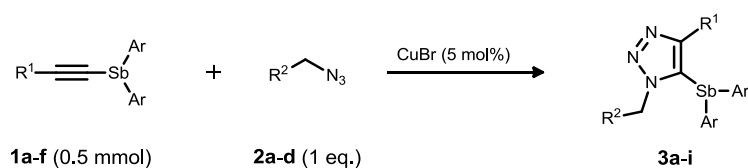


Scheme 1

【結果・考察】

1. エチニルスチバンと有機アジドを利用した[3+2]環化付加反応^{2,3,4)}

まず、エチニルスチバン(**1a**)とベンジルアジド(**2a**)との反応をモデル反応として、空気雰囲気下、THF 溶液中、5 mol%の銅触媒を用いて反応を行い、5-スチバノトリアゾール(**3a**)の収率を比較した。その結果、5 mol%の臭化銅(I)を用いて **1a** と **2a** を 60°C で加熱すると効率よく環化が進行し、対応する **3a** を 93%の収率で得ることができた。得られた化合物と反応の位置選択性は ¹H NMR と X 線結晶構造解析を利用して決定した(Fig. 1)。



Scheme 2

Table 1

En.	1 : R ¹	Ar	2 : R ²	Yield (%) ^{a)}
1	1a : Ph	<i>p</i> -Tol	2a : Ph	3a : 93
2	1b : 4-MeOC ₆ H ₄	<i>p</i> -Tol	2a : Ph	3b : 92
3	1c : 4-CF ₃ C ₆ H ₄	<i>p</i> -Tol	2a : Ph	3c : 84
4	1d : Cyclohexenyl	<i>p</i> -Tol	2a : Ph	3d : 77
5	1e : <i>n</i> Bu	<i>p</i> -Tol	2a : Ph	3e : 87
6	1a : Ph	<i>p</i> -Tol	2b : CO ₂ Et	3f : 78
7	1a : Ph	<i>p</i> -Tol	2c : SC ₆ H ₅	3g : 72
8	1a : Ph	<i>p</i> -Tol	2d : 1-Naphthyl	3h : 78
9	1f : Ph	Ph	2a : Ph	3i : 80

a) Isolated yield.

ついで、反応の一般性や置換基効果を知る目的で最適条件下、各種のエチニルスチバン(**1**)とアジド化合物(**2**)との反応を行った(Scheme 2, Table 1)。その結果、R¹にアリール基やビニル基、アルキル基を持つ **1a-e** の場合、77-93%と高収率で目的物とする **3a-e** を得ることが

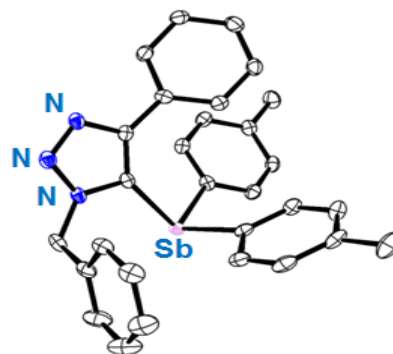
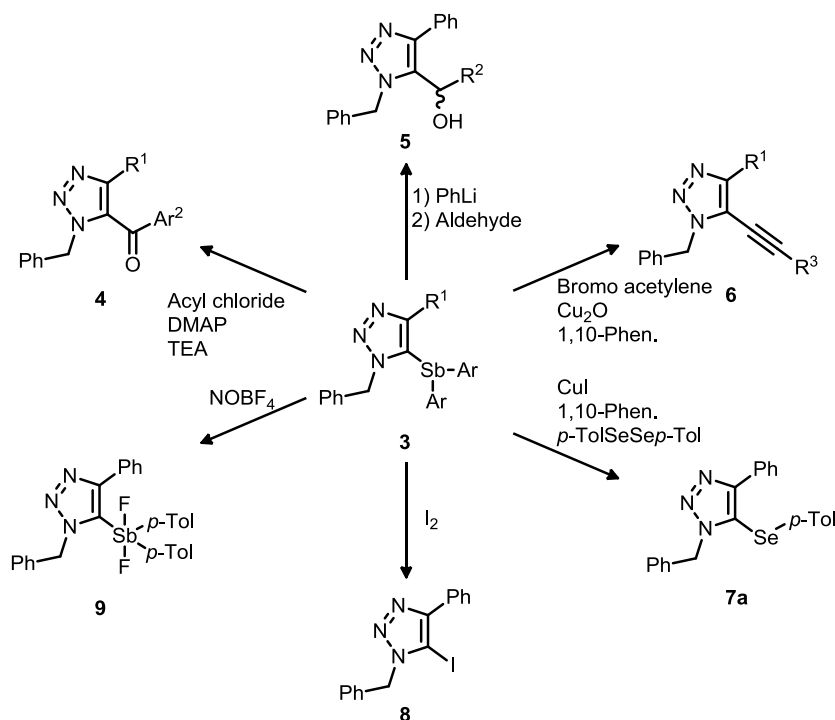


Fig. 1

できた(entries 1-5)。また、 R^2 にエステルやヘテロ元素を含むアジド化合物 **2b-d** を利用した場合も対応する **3f-h** が得られた(entries 6-8)。しかし、芳香族アジドを利用した場合、反応は進行しなかった。さらに、Sb 上の置換基をフェニル基に変えた **1f** でも同様に **3i** が得られた(entry 9)。従来の 5 位に高周期典型元素(Bi・Te)を持つトリアゾールの合成では、特殊な置換基による安定化、不活性ガス気流下での反応ならびに等量以上の銅試薬や塩基の添加などを必要としていた^{1,5)}。本反応系ではエチニルスチバンを利用することで空気雰囲気下、塩基を加えず簡単に反応を行える位置選択的[3+2]環化付加反応を確立した。

2.5-スチバノトリアゾールの化学反応性^{3,4,6)}



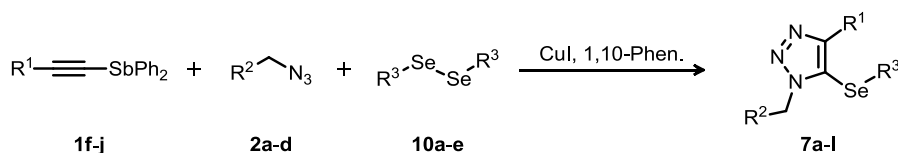
Scheme 3

得られた化合物群の化学反応性を明らかにするために 5-スチバノトリアゾールに対して、親電子試薬との反応や、遷移金属触媒下でのクロスカップリング反応などを検討した(Scheme 3)。はじめに室温下で各種のルイス酸を用いて 5-スチバノトリアゾール(**3**)と酸塩化物との反応を検討したが、目的とするケトン体(**4**)は得られなかった。そこで、ジメチルアミノピリジン(DMAP)とトリエチルアミ

ン(TEA)を用いて 80°C で加熱したところ、Sb 側鎖の脱離を伴いながら 5 位のアシル化反応が進行し、ケトン体(4)が効率よく得られた。次に、有機リチウム試薬との反応では、フェニルリチウムの場合にのみ Sb-Li 交換反応が進行することが明らかとなった。そこで、THF 溶液中、-78°C でフェニルリチウムを作用させ、5-リチオ化体を発生させた後、各種親電子試薬との反応を検討した。その結果、対応するアルコール類をはじめとした各種の三置換体(5)を良好な収率で得ることができた。また、5-アルキニルトリアゾールには抗白血病作用や抗がん作用などの生理活性が見出され、医薬品の基本骨格としての利用が期待されている。これまで、Sb 化合物のカップリング反応ではパラジウム触媒が利用されており、銅触媒を用いた例は報告されていなかった。そこでより安価な銅触媒を利用した反応の開発を目指して 5-アルキニルトリアゾールの合成を試みた。その結果、DMF 溶液中、酸化銅(I)を触媒、1,10-フェナントロリンを配位子として用いることで、円滑にカップリング反応が進行し、5 位にアルキル基を持つトリアゾール誘導体(6)へと変換できることがわかった。次に、炭素-ヘテロ元素結合形成反応として銅触媒下での炭素-セレン(Se)結合形成反応を検討した。反応は 3a とジ-*p*-トリルジセレニドを用いて空気雰囲気下、DMSO 溶液中で、10 mol% のヨウ化銅(I)と 1,10-フェナントロリンを用いて 60°C で行った。その結果、Sb-Se 交換反応を伴うクロスカップリング反応が効率よく進行し、目的とする 5-セラニルトリアゾール(7a)を高収率で得ることができた。さらに、5-スチバノトリアゾールに対してヨウ素を作用させたところ、トリアゾール環の 5 位で求電子置換反応が進行し、ヨウ素化体(8)が得られた。そこで、類似の反応としてニトロシルテトラフルオロボレート(NOBF₄)との反応を検討したが、期待したニトロソ化ではなく Sb 上での酸化的フッ素化が進行し、5 価 Sb 化合物(9)が生成した。得られた 5-スチバノトリアゾールの生理活性にも興味を持たれ、共同研究を行うことで、Sb 側鎖の有無による抗がん活性の違いなどを一部明らかとした⁷⁾。

3. エチニルスチバン、アジド化合物、セレン試薬を利用した三成分反応⁸⁾

セレン(Se)を含む複素環化合物には AT₁ 受容体阻害活性や抗酸化作用などの生理活性が見出され、さまざまな誘導体が合成されている。しかしながら、これまで 5 位に Se を持つトリアゾール誘導体の合成法は数例しか報告されておらず、いずれも位置異性体の生成や収率が低いなど改善が必要となっていた。先に述べた[3+2]環化付加反応と Sb-Se 交換反応はいずれも銅触媒下で進行した。そこで、著者はエチニルスチバン、アジド化合物、ジセレニド類を用いた三成分反応を行えば、一挙に 5-セラニルトリアゾールが得られるのではないかと考えた。



Scheme 4

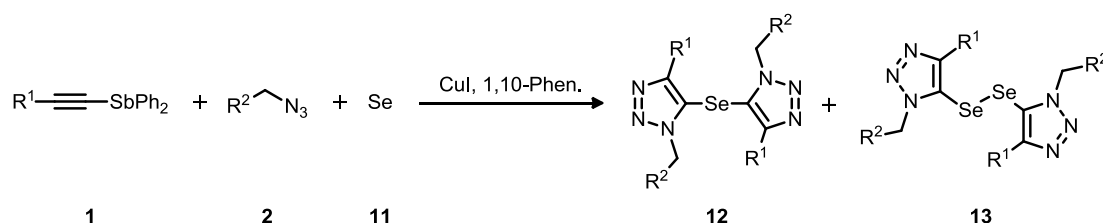
Table 2

En.	R ¹	R ²	R ³	Yield (%) ^{a)}
1	1f : Ph	2a : Ph	10a : <i>p</i> -Tol	7a : 87
2	1g : 4-MeOC ₆ H ₄	2a : Ph	10a : <i>p</i> -Tol	7b : 75
3	1h : 4-CF ₃ C ₆ H ₄	2a : Ph	10a : <i>p</i> -Tol	7c : 73
4	1i : Cyclohexenyl	2a : Ph	10a : <i>p</i> -Tol	7d : 74
5	1j : <i>n</i> Bu	2a : Ph	10a : <i>p</i> -Tol	7e : 83
6	1f : Ph	2b : CO ₂ Et	10a : <i>p</i> -Tol	7f : 52
7	1f : Ph	2c : SC ₆ H ₅	10a : <i>p</i> -Tol	7g : 59
8	1f : Ph	2d : 1-Naphthyl	10a : <i>p</i> -Tol	7h : 62
9	1f : Ph	2a : Ph	10b : Ph	7i : 65
10	1f : Ph	2a : Ph	10c : 4-ClC ₆ H ₄	7j : 71
11	1f : Ph	2a : Ph	10d : 1-Naphthyl	7k : 84
12	1f : Ph	2a : Ph	10e : 2-Thienyl	7l : 67

a) Isolated yield

まず、空気雰囲気下、触媒量のヨウ化銅(I)、1,10-フェナントロリン存在下、Si, Sn, Sb, Te などを含む各種アセチレン、ベンジルアジド、ジ-*p*-トリルジセレニドとの反応を行った。その結果、Sb を持つアセチレンの場合にのみ高収率で **7a** が得られ、Si, Sn, Te が置換したアセチレン誘導体では収率が低下した。得られた

7a は X 線結晶構造解析により、生成物の構造と反応の位置選択性を確認した。次に各種のエチニルスチバン、アジド化合物、ジセレニド類を用いてこの三成分反応の一般性を確認した。アリール基、ビニル基、アルキル基を持ついずれのエチニルスチバンでも良好な収率で対応する 5-セラニルトリアゾール **7a-l** を得ることができた。また本反応は立体的な影響も少なく、ナフチル基のような嵩高い置換基を持つジセレニド類 **10d** でも円滑に反応が進行した。各種のアジド類 **2b-d** との反応は他の誘導体比べて収率は低下するものの、目的物を得ることができた(Scheme 4, Table 2)。本反応は空気雰囲気下、穏和な条件で行える簡単な反応であり、二つのセラニル基を効率よく使えることを特徴としている。



Scheme 5

本反応の応用としてセレン源をジセレニド類からセレン末にかえて三成分反応を行った。この場合もほぼ同様の条件下で反応が進行し、対応するビストリアゾールセレニド **12** を得ることができた。本反応はセレン末の添加量を変えるのみでモノセレニド **12** とジセレニド **13** を作り分けられることも明らかとした(Scheme 5)。

【まとめ】

以上、著者は銅触媒下で **Sb** を含むアセチレン誘導体と有機アジドとの反応を行い、位置選択的[3+2]環化付加反応が効率よく進行することを新たに見出した。また得られた 5-スチバノトリアゾールの化学反応性の解明にも取り組み、トリアゾール環の 5 位をアニオン等価体として利用できること、銅触媒下での Csp^2-Csp ならびに $C-Se$ 結合形成反応が進行することなどを明らかとした。さらに、エチニルスチバン、有機アジド、セレン試薬を利用した三成分反応への応用

も可能で 5 位に Se 官能基を持つトリアゾール誘導体の新しい合成法も確立した。本研究で利用した遷移金属触媒反応は、安価な銅試薬を利用すること、従来法よりも穏和な条件で行えること、不活性気体を用いることなく、空気雰囲気下で行える簡単な反応であることなどを特徴としている。本研究により 105 種の新規化合物を含む 1,4,5-三置換-1,2,3-トリアゾール類の一般合成法を確立することができた。

【参考文献】

- 1) H. A. Stefani, S. N. S. Vasconcelos, F. Manarin, D. M. Leal, F. B. Souza, L. S. Madureira, J. Zukerman-Schpector, M. N. Eberlin, M. N. Godoi, R. S. Galaverna. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3780-3785.
- 2) M. Yamada, M. Matsumura, Y. Uchida, M. Kawahata, Y. Murata, N. Kakusawa, K. Yamaguchi, S. Yasuike. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1309-1313.
- 3) M. Yamada, M. Matsumura, Y. Murata, M. Kawahata, K. Saito, N. Kakusawa, K. Yamaguchi, S. Yasuike. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2614-2622.
- 4) M. Yamada, M. Matsumura, M. Kawahata, Y. Murata, N. Kakusawa, K. Yamaguchi, S. Yasuike. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *834*, 83-87.
- 5) B. T. Worrell, S. P. Ellery, V. V. Fokin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13037-13041.
- 6) M. Yamada, D. Matsuura, M. Hasegawa, Y. Murata, N. Kakusawa, M. Matsumura, S. Yasuike. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *871*, 79-85.
- 7) M. Yamada, T. Takahashi, M. Hasegawa, M. Matsumura, K. Ono, R. Fujimoto, Y. Kitamura, Y. Murata, N. Kakusawa, M. Tanaka, T. Obata, Y. Fujiwara, S. Yasuike. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 152-154.
- 8) M. Yamada, M. Matsumura, F. Takino, Y. Murata, Y. Kurata, M. Kawahata, K. Yamaguchi, N. Kakusawa, S. Yasuike. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 170-177.