

## 学位論文内容の要約

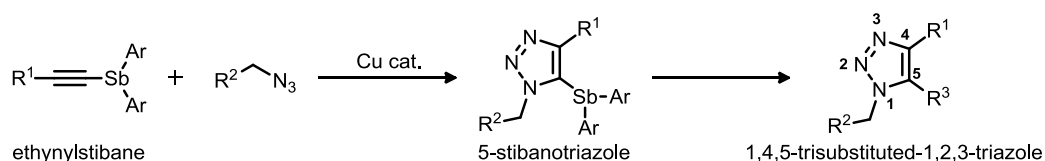
愛知学院大学

甲 第 4号	論文提出者 山田 瑞希
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】

複素環化合物とは、環を構成する原子に酸素、窒素、硫黄など炭素以外の原子が含まれる環式化合物のことである。そのなかで、五員環に三つの窒素原子を持つ1,2,3-トリアゾールは、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬のタゾバクタムや抗てんかん薬のルフィナミドなどの医療用医薬品の基本骨格として利用され、創薬を指向した合成研究が活発に行われている。これまで生理活性の探索や機能性分子への応用が試みられているトリアゾール誘導体のほとんどが1,4-二置換体であり、1,4,5-三置換体に関する報告は極端に少なくなっている。これは1,4-二置換体が末端アセチレンと有機アジドを利用した[3+2]環化付加反応によって合成されるのに対して、1,4,5-三置換体は内部アセチレンを利用するため、反応の制御が難しくなり、位置異性体が生成してしまうことが大きな原因となっている。そこで、位置選択的な[3+2]環化付加による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。近年では、高周期典型元素を持つアセチレン誘導体と有機アジドを利用して、5位に高周期典型元素を持つ三置換トリアゾールが合成され、それらを起点とした化学修飾により、各種の三置換体への誘導が報告されている。一方、アンチモン(Sb)はレアメタルの一種で、周期表15族第5周期に位置している。無機化合物を中心に、古くは顔料として利用されて、現在は半導体や難燃性材料として広く用いられている。また、有機Sb化合物はリーシュマニア症の第一選択薬として用いられ、細胞増殖阻害活性を持つことも知られている。しかしながら、ケイ素(Si)、スズ(Sn)、リン(P)などの他の高周期典型元素に比べると、その性質や機能性についてはほとんど明らかにされていない。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研究に取り組んだ。まず、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た位置選択的な[3+2]環

化付加反応により、5-スチバノトリアゾールの合成を検討した。また、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を合成中間体とした各種の三置換体への誘導にも取り組んだ。さらに、これらの応用として、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も行い、5位にセレン(Se)官能基を持つトリアゾール誘導体の合成も行った。



Scheme 1

## 【結果・考察】

### 第 1 章 銅触媒下で行うエチニルスチバンとアジドを利用した[3+2]環化付加反応による 5-スチバノトリアゾールの合成<sup>1-3)</sup>

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、各種反応条件を検討した。その結果、空気雰囲気下、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 5-スチバノトリアゾール(**3a**)を 93%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 <sup>1</sup>H NMR と X 線結晶構造解析を利用して決定した(Fig. 1)。

次いで、反応の一般性を知る目的で、各種のエチニルスチバンおよび有機アジドを用いて反応を行った(Table 1)。その結果、**R**<sup>1</sup> にアリール基、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** を得ることができた(Entries 1-5)。また、**R**<sup>2</sup> 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)。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)。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。本反応はエチニルスチバ

ンを利用することで、これまでの Bi や Te 化合物<sup>4,5)</sup>のように不活性ガスや塩基を必要せず、空気雰囲気下で簡単に環化付加が行えることが明らかとなった。

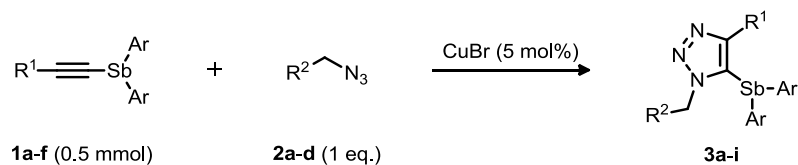


Table 1

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

a) Isolated yield.

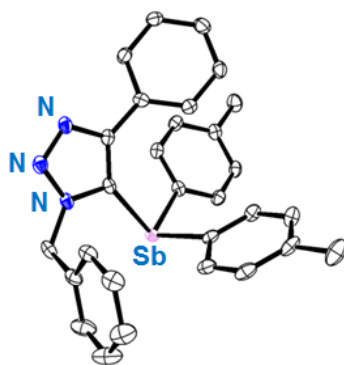


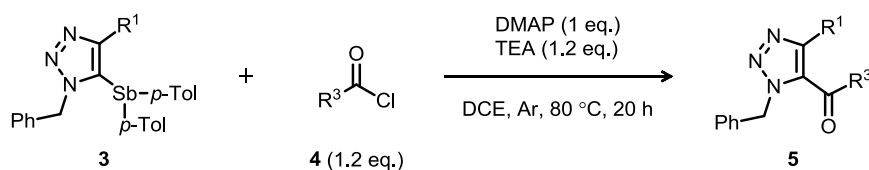
Fig. 1

## 第2章 5-スチバノトリアゾールの化学反応性と生物活性<sup>2,3,6,7)</sup>

第1章で得られた5-スチバノトリアゾールの化学反応性を知るために、種々の誘導体への変換を試みた。

### <酸塩化物を利用した5位のアシル化反応>

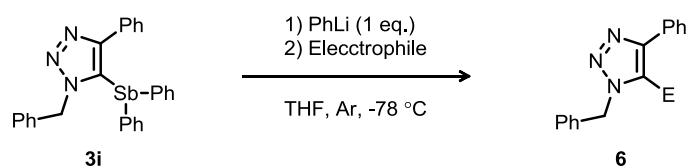
はじめに、各種ルイス酸存在下で、5-スチバノトリアゾール(**3a**:  $R^1 = \text{Ph}$ )と塩化ベンゾイル(**4a**:  $R^3 = \text{Ph}$ )との反応を行ったが、複雑な混合物しか得られなかった。そこで、*N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン(DMAP)とトリエチルアミン(TEA)を用いて、**3a**と**4a**を80 °Cで加熱したところ、Sb側鎖の脱離を伴うアシル化が効率よく進行し、目的とするケトン体(**5**)を得ることができた。



Scheme 2

### <アンチモン-リチウム交換反応による5位の官能基化>

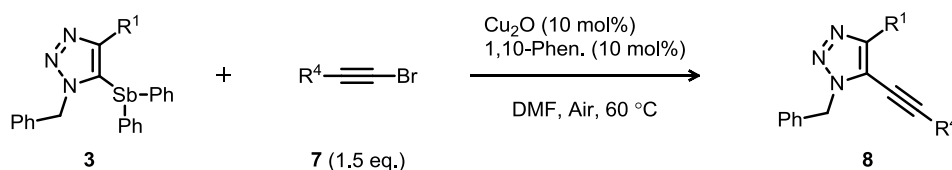
5-スチバノトリアゾール **3i** に対して、THF 溶液中、-78 °C で各種リチウム試薬を1当量作用させた後、ヨードメタンで処理を行ったところ、フェニルリチウムの場合にのみ、Sb-Li 交換反応が進行することが明らかとなった。そこで、THF 溶液中、-78 °C でフェニルリチウムを作用させ、5-リチオ化体を発生させた後、各種親電子試薬との反応を検討した。その結果、対応するアルコール類をはじめとした各種の三置換体(**6**)を良好な収率で得ることができた。



Scheme 3

＜銅触媒下で行うブロモアセチレンとのクロスカップリング反応を用いた 5-アルキニルトリアゾールの合成＞

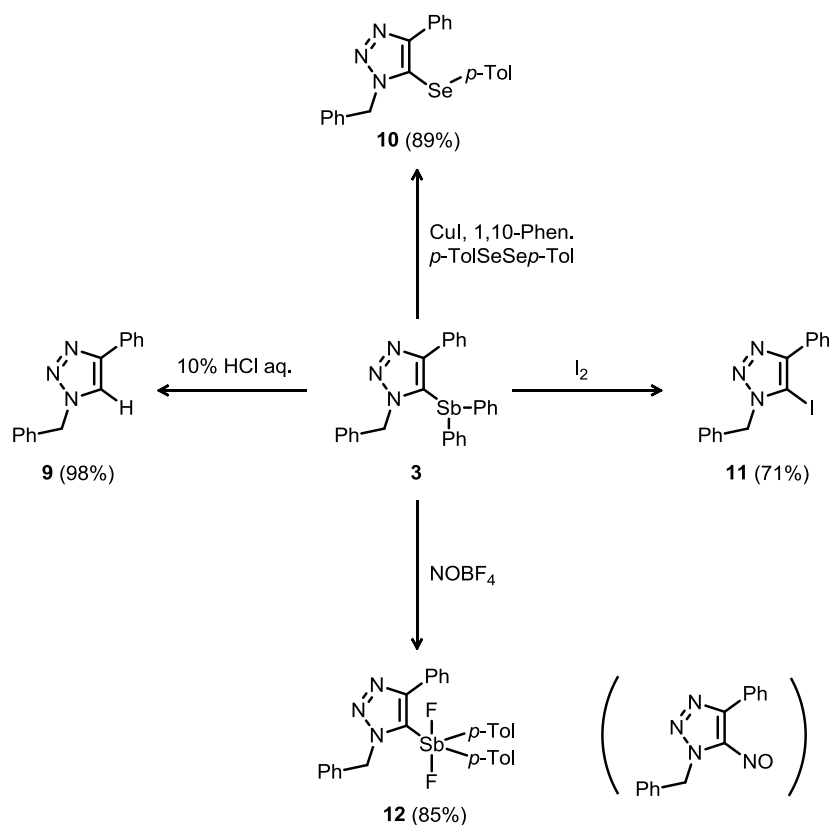
近年、5-アルキニルトリアゾールには抗白血病作用や抗がん作用などの生理活性が見出され、医薬品の基本骨格としての利用が期待されている。一方、アリールアンチモン化合物のクロスカップリング反応はパラジウム触媒下での例があるのみで、銅触媒を用いた反応は報告されていなかった。そこでより安価な銅触媒を利用した反応の開発を目指して 5-アルキニルトリアゾールの合成を試みた。その結果、DMF 溶液中、酸化銅(I)を触媒、1,10-フェナントロリンを配位子として用いることで、5-スチバノトリアゾール **3** とブロモアセチレン **7** とのクロスカップリング反応が進行し、5 位にアルキル基を持つトリアゾール誘導体(**8**)へと変換できることがわかった。



Scheme 4

＜その他の化学反応性＞

これまでに明らかにした化学反応性に加えて、5-スチバノトリアゾール **3a** に対して、10%塩酸水溶液を作用させたところ、わずか 10 分で Sb 側鎖の脱離した **9** が得られた。また、炭素-ヘテロ原子結合形成反応として、ヨウ化銅と 1,10-フェナントロリン存在下でジ-*p*-トリルジセレニドとの反応を行ったところ、アンチモン-セレン交換反応が進行し、5-セラニルトリアゾール(**10**)を得ることができた。ヨウ素との反応では、5 位がヨウ素化された **11** が得られた。さらに、ニトロシルテトラフルオロボレート(NOBF<sub>4</sub>)との反応では、当初予想したニトロソ体は生成せず、Sb がフッ素化された 5 価化合物 **12** を得ることができた。



Scheme 5

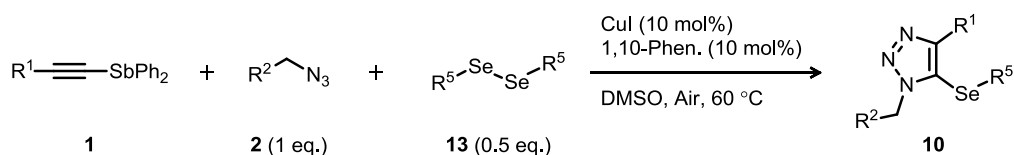
<生物活性>

得られた 5-スチバノトリアゾール **3** の生物活性についても興味を持たれ、5 位無置換体(**9**)と併せて、抗腫瘍活性および正常細胞に対する傷害性を調査した。その結果、Sb 側鎖を持つ場合により強い抗腫瘍活性を持つことが一部明らかとなった。

第 3 章 銅触媒下で行うエチニルスチバン、有機アジド、ジセレニドを用いた三成分反応による 5-セラニルトリアゾールの合成<sup>8)</sup>

セレン(Se)を含む複素環化合物には AT<sub>1</sub> 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。そのなかで、5-セラニルトリアゾールの合成法は数例報告されている。しかしながら、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。これまでに述べ

てきたように [3+2]環化付加反応およびアンチモン-セレン交換反応はいずれも銅触媒下で進行していた。そこで、エチニルスチバン、有機アジド、ジセレニドの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 6

#### 第 4 章 銅触媒下で行うエチニルスチバン、有機アジド、セレン末を用いた三成分反応によるビストリアゾイルセレニドおよびジセレニドの合成

第 3 章の三成分反応の応用として、セレン源をジセレニドから Se 末に変えて反応を行えば、これまでに報告例の全くない、トリアゾール環を二つもつ Se 化合物が得られるのではないかと考えた。そこで、先とほぼ同様の条件下で **1** と **2** に対して 0.5 当量の Se 末を作用させたところ、対応するトリアゾール環を持つモノセレニドが得られることがわかった。さらに、反応に用いる Se 末を 1 当量に増やすことで、Se 原子を二つもつジセレニドが得られることも判明した。

#### 【まとめ】

以上、著者は銅触媒下でエチニルスチバンと有機アジドとの[3+2]環化付加反応を行うことで、5 位にアンチモンを含む 1,2,3-トリアゾールが得られることを新たに見出した。また、得られた化合物の Sb 側鎖を起点とした化学修飾により、ケトンやアルコールをはじめとした各種の誘導体を合成することができた。さらに、エチニルスチバン、有機アジド、セレン試薬を用いた三成分反応により、一挙に 5 位に Se 官能基を持つトリアゾール誘導体が得られることも明らか



かとした。これらの反応はトリアゾール環の5位をアニオン等価体として主に利用していることが明らかとなった。本研究は、Sb化合物を合成中間体とすることで、これまで位置選択的な合成が困難とされていた各種の三置換体を合成でき、未開拓とされていたSbの化学反応性を一部明らかにすることができた。本研究により、105種の新規化合物を含む130種のトリアゾール誘導体が得られ、三置換トリアゾールの一般合成法を確立することができた。

#### 【参考文献】

- 1) M. Yamada, M. Matsumura, Y. Uchida, M. Kawahata, Y. Murata, N. Kakusawa, K. Yamaguchi, S. Yasuike. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1309-1313.
- 2) M. Yamada, M. Matsumura, Y. Murata, M. Kawahata, K. Saito, N. Kakusawa, K. Yamaguchi, S. Yasuike. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2614-2622.
- 3) M. Yamada, M. Matsumura, M. Kawahata, Y. Murata, N. Kakusawa, K. Yamaguchi, S. Yasuike. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *834*, 83-87.
- 4) B. T. Worrell, S. P. Ellery, V. V. Fokin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13037-13041.
- 5) 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.
- 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.