

平成29年度

愛知学院大学薬学会 奨励賞

受賞者：山田瑞希

薬化学研究室

受賞論文：“Copper-catalyzed [3+2] cycloaddition of  
(phenylethynyl)-di-*p*-tolylstibane with organic azides.”

## = 総説 2 =

銅触媒下での5位にヘテロ原子を含む  
1,4,5-三置換-1,2,3-トリアゾール誘導体の合成と化学反応性

山田 瑞希

愛知学院大学大学院 薬学研究科 医療薬学専攻 薬化学研究室

銅触媒下でのアジド-アルキン環化付加(CuAAC)  
反応

1,2,3-トリアゾールは、1961年に R. Huisgen がアジドとアルキンを利用した[3+2]環化付加反応により合成できることを発見している<sup>1)</sup>。しかし、高温下での長時間の加熱を必要とし、異性体も生成してしまうという問題点があった。その後、2001年に B. Sharpless や Meldal らの報告により、触媒量の銅を添加することで、反応は100万倍も加速され、より穏やかな条件下で位置選択的に1,4-二置換体が得られることがわかった<sup>2,3)</sup>。この銅触媒下でのアジド-アルキン環化付加(Copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition, CuAAC)反応はクリック反応の代表例として広く知られるようになり、その合成研究が盛んに行われるようになった。最近では抗がん作用や抗真菌作用などの薬理活性<sup>4,5)</sup>を持つ化合物群の構成成分に利用されるなど創薬分野での研究が進められているほか、蛍光プローブなどの機能性材料素子としても着目されている<sup>6)</sup>(Fig. 1)。しかしながら報告例の多くは末端アルキンを利用した1,4-二置換体であり、1,4,5-三置換体の位置選択的な合成はまだまだ重要な課題となっている。

5位に高周期典型元素を含む三置換トリアゾール  
誘導体の合成法

これまでに5位に高周期典型元素を含む三置換トリアゾール誘導体の合成例としては14族ではスズ(Sn)、15族ではリン(P)、ビスマス(Bi)、16族ではセレン(Se)、テルル(Te)などが知られている。さらにそれらを鍵化合物とした化学変換工程への応用も報告され始めている。

G.-J. Boons や E. R. T. Tiekink らにより、TMS

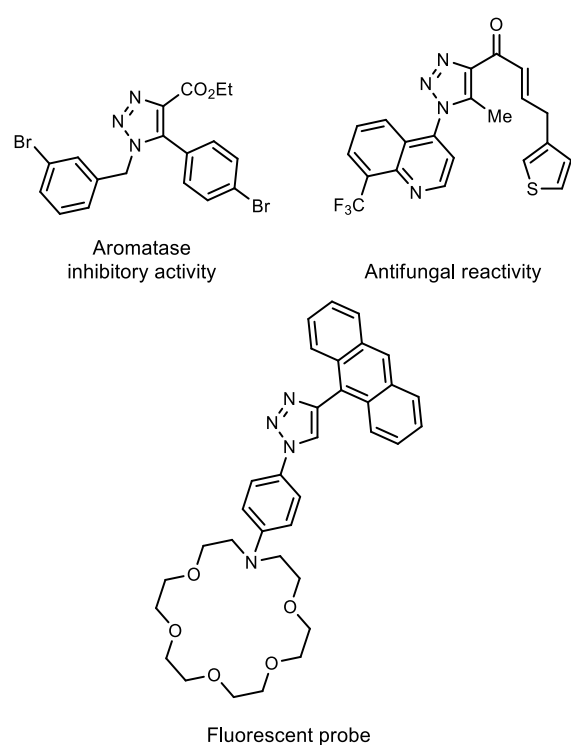
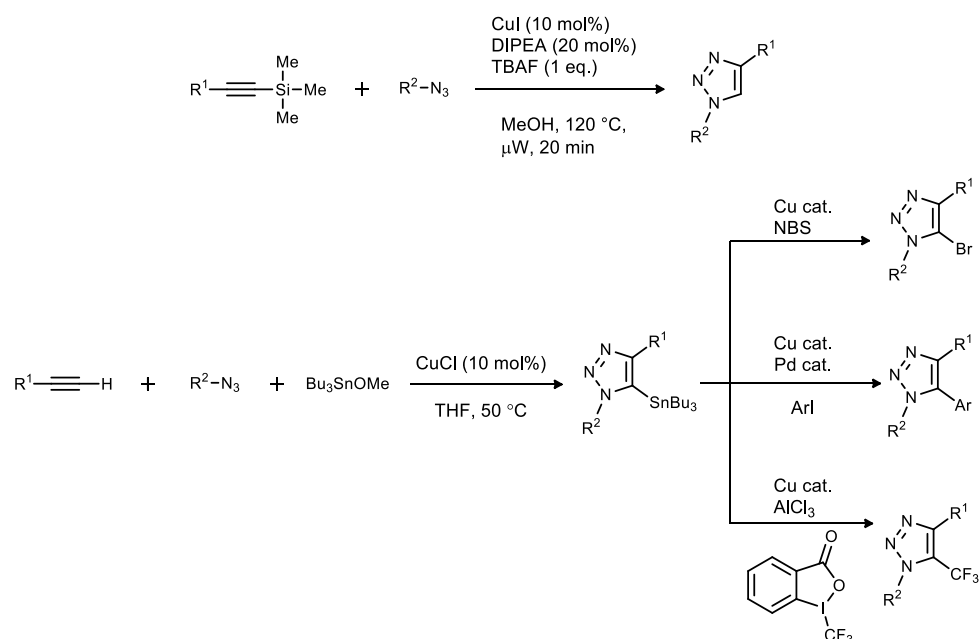


Fig. 1

基を持つアセチレンを利用した環化付加反応は報告されているが、生成物では TMS 基が脱離し、1,4-二置換体のみが得られている<sup>7,8)</sup>。Sn を利用した環化反応はこれまで4位選択的に Sn が導入された三置換体が得られていたが、2017年に Xu らが、触媒量の CuCl 存在下で、末端アセチレン、アジド類、トリブチルスズメトキシドの三成分反応を行うことで5位選択的に Sn を含む三置換トリアゾールの一般合成を報告している。さらに、得られた5-Sn トリアゾールの Sn 側鎖を基点としてハロゲン化やフェニル化、CF<sub>3</sub> 基の導入なども検討している<sup>9)</sup>(Scheme 1)。

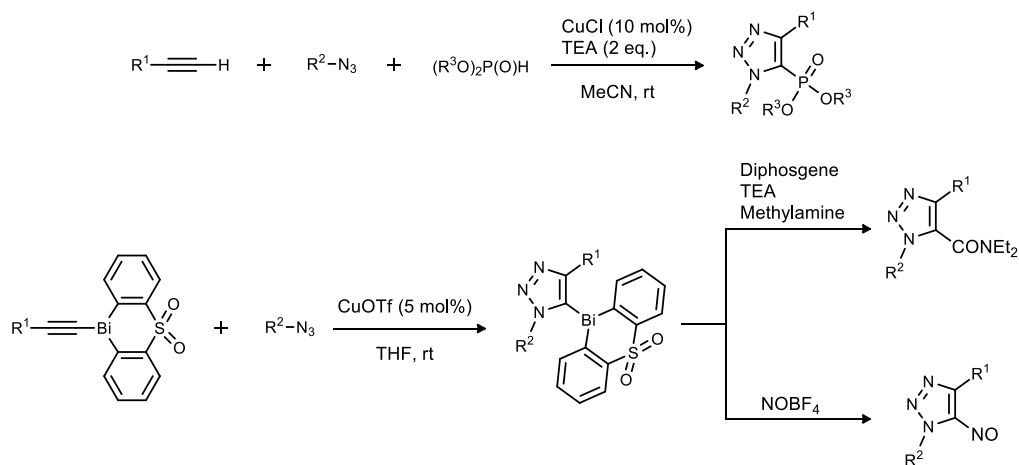


Scheme 1

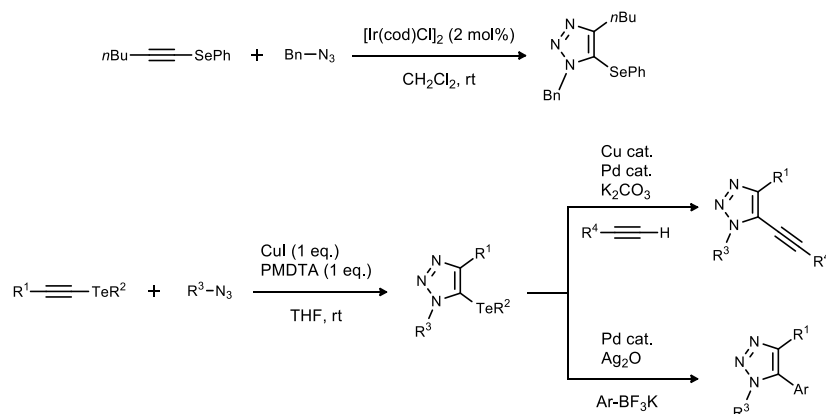
15 族元素では P と Bi がこれまでに報告されている。2013 年、L. Zhang らは触媒量の CuCl と塩基を利用して 5-ホスホトリアゾールの合成を達成している<sup>10)</sup>。この反応はエチニルホスホネートとアジドとの間で環化反応が起こるのではなく、系内で生じた銅アセチリドとベンジルアジドの環化により生成した 5-Cu トリアゾールに対しリン試薬が攻撃することにより目的物が得られている。Fokin らはアジド類に対し、スルホンを持たせることで安定化させた Bi を含むアセチレンを 5 mol% の CuOTf 存在下で反応させることにより、

高収率で 5-Bi トリアゾールを合成している<sup>11)</sup>。種々の置換基を持つアセチレンやアジドからも対応するトリアゾールが得られ、その Bi 側鎖を利用して、5 位にアミノ基やニトロ基を導入することも可能である。しかしながら原料の安定化のためにスルホンが必須となっている(Scheme 2)。

5 位に Se を含む三置換トリアゾールはこれまでに数例しか報告はなく、2014 年に J. Sun らがイリジウム触媒を用いてエチニルセレニドとベンジルアジドから合成しているが、低収率に留まっている<sup>12)</sup>。また最近、L. Ackermann らが銅触媒下で行うトリアゾール環の C-H 活性化を利用したジセレ



Scheme 2



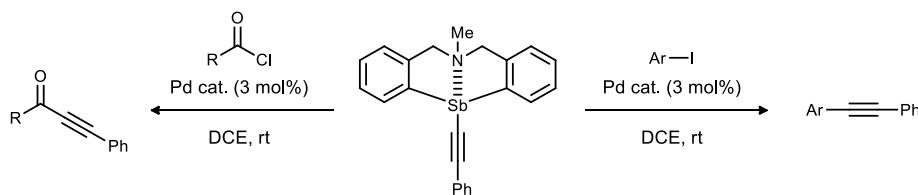
Scheme 3

ニドとの反応を報告している<sup>13)</sup>。しかしながら、この場合はC-H活性化のために4位の amid が必須となっている。それに対し同族の Te では、2013年に H. A. Stefani らにより、当量の銅試薬と塩基の存在下、エチニルテルリドとアジド類からの合成が行われている<sup>14)</sup>。さらに、得られたトリアゾールの Te 側鎖を基軸とした鈴木カップリングや菌頭カップリングが進行し、さらなる官能基化が検討されている(Scheme 3)。

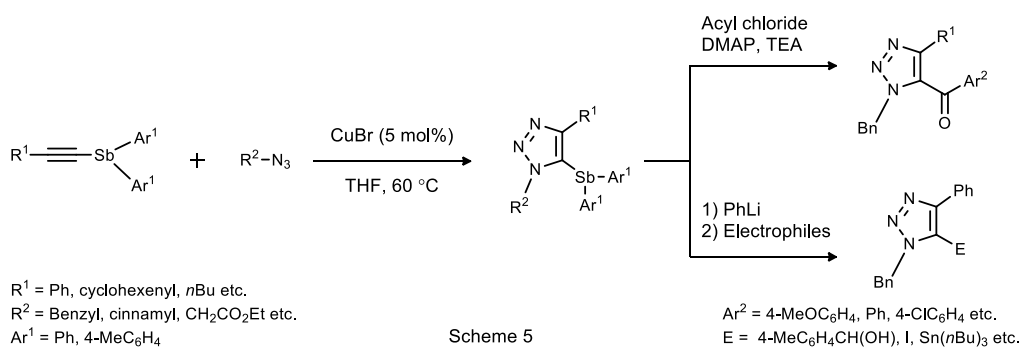
### 5-スチバノトリアゾールの合成と化学反応性

芳香環のすべての位置に異なる置換基を適切に導入することは非常に難しい。近年、Sb を含むアセチレン化合物の化学反応性の解明が行われ始め、これまでに Pd 触媒下で酸塩化物やハロゲン化アリールとのクロスカップリング反応を行うと対応するエチニルケトンや内部アルキンが得られることが報告されている<sup>15,16)</sup>(Scheme 4)。そこで、著者は Sb を含むアセチレンの新しい化学反応性の解明と三置換トリアゾールの新しい合成法の提案を目的に、アジドとの位置選択的[3+2]環化付加反応に取り組んだ。この反応系では、CuAAC 反応を利用することで、まず1位と4位の置換基を固定した後、5位の Sb 側鎖の化学反応性を利用しながら5位に任意の置換基の導入を行うことができれば、

1,2,3-トリアゾールの自在合成ができるのではないかと考えた。まず、エチニルスチバンとベンジルアジドとの反応をモデル反応とし、反応条件の検討を行った。各種の銅触媒、溶媒、気体の影響などについて調べたところ、空気雰囲気下、5 mol% の CuBr(I)を用いてエチニルスチバンとベンジルアジドを THF 溶液中、60°C で6時間加熱することで、目的とする三置換トリアゾールが93%と高収率で得ることができた。得られた最適条件をもとに、各種のエチニルスチバンとアジド類を利用して環化付加反応を検討した。その結果、ベンゼン環上に電子供与基、電子求引基をもつもの、ビニル基、アルキル基を持ついずれの場合も良好な収率で5-スチバノトリアゾールが得られた。アジド類の検討により、メチレン鎖を持つアジド類では、エステル基、シンナミル基、ヘテロ原子を含む置換基を持つ場合に目的物を満足のいく収率で得ることができた。アルキル基やピリジン環を含むアジド類では収率の低下が認められた。また芳香族アジドでは反応が進行しなかった<sup>17)</sup>(Scheme 5)。次いで、得られた三置換5-スチバノトリアゾール誘導体の化学反応性として、酸塩化物を利用したアシル化反応および、フェニルリチウムによる Sb-Li 交換反応とつづく親電子試薬との反応を検討した<sup>18,19)</sup>。いずれの反応も良好に進



Scheme 4



Scheme 5

行し、今回得られた 5-スチバノトリアゾールの Sb 側鎖を基軸に官能基変換が可能であることが明らかとなった(Scheme 5)。

### まとめ

今回は 5 位に高周期典型元素を含む 1,2,3-トリアゾール誘導体の合成法に関して、著者の研究を中心に概説した。これまで報告例のなかった Sb 側鎖を含む三置換トリアゾール誘導体の簡便な一般合成法を確立するとともに、Sb 側鎖を基軸とした化学変換が可能であることを一部明らかとした。今後も Sb 側鎖を利用した化学反応性の拡大や生理活性について研究を進めていきたいと考えている。

### Reference

- 1) Padwa, A. 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry; Wiley: New York, **1984**.
- 2) Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V., Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596–2599.
- 3) Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057–3064.
- 4) McNulty, J., Keskar, K., Crankshaw, D. J., Holloway, A. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 4586-4589.
- 5) Stefani, H. A., Silva, N. C. S., Vasconcelos, S. N. S., Manarin, F., Souza, F. B. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2809-2812.
- 6) Ast, S., Fischer, T., Muller, H., Mickler, W. *et al. Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 2990-3005.
- 7) Friscourt, F., Boons, G.-J. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4936-4939.
- 8) Stefani, H. A., Silva, N. C. S., Manarin, F., Lüdtkke, D. S., Zukerman-Schpector, J., Madureira, L. S., Tiekink, E. R. T. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1742-1747.
- 9) Wei, F., Zhou, T., Ma, Y., Tung, C.-H., Xu, Z. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2098–2101.
- 10) Li, L., Hao, G., Zhu, A., Fan, X., Zhang, G., Zhang, L. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 14403-14406.
- 11) Worrell, B. T., Ellery, S. P., Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 13037-13041.
- 12) Ding, S., Jia, G., Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 1877-1880.
- 13) Cera, G., Ackermann, L. *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 8475-8478.
- 14) Stefani, H. A., Vasconcelos, S. N. S. Manarin, F., Leal, D. M., Souza, F. B., Madureira, L. S., Zukerman-Schpector, J., Eberlin, M. N., Godoi, M. N., Galaverna, R. S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 3780-3785.
- 15) Kakusawa, N., Tobiyasu, Y., Yasuike, S., Yamaguchi, K., Seki, H., Kurita, J. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8589-8592.
- 16) Kakusawa, N., Tobiyasu, Y., Yasuike, S., Yamaguchi, K., Seki, H., Kurita, J. *J. Organomet. Chem.*, **2006**, *691*, 2953-2968.
- 17) Yamada, M., Matsumura, M., Uchida, Y., Kawahata, M., Murata, Y., Kakusawa, N., Yamaguchi, K., Yasuike, S. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2016**, *12*, 1309-1313.
- 18) Yamada, M., Matsumura, M., Kawahata, M., Murata, Y., Kakusawa, N., Yamaguchi, K., Yasuike, S. *J. Organomet. Chem.*, **2017**, *834*, 83-87.

- 19) Yamada, M., Matsumura, M., Murata, Y., Kawahata, M., Saito, K., Kakusawa, N., Yamaguchi, K., Yasuike, S. *Tetrahedron*, **2017**, 73, 2614-2622.