

各報道機関 御中

## 多連続反応を利用した多彩なトリアゾール化合物群の構築法の開発に成功

～医薬品などの効率的合成への応用に期待～

神戸薬科大学 薬品化学研究室 上田昌史教授、武田紀彦講師、安井基博助教らは、多連続反応を利用した新たなトリアゾール環の合成法の開発に成功しました（図1）。1,2,4-トリアゾールは様々な医薬品に含まれる重要骨格であり、その効率的合成法の開発は現在でも精力的に行われています。今回は、出発原料として合成容易なヒドラゾンと入手容易なニトリルを用いると、1,2,4-トリアゾール環が合成できることを明らかにしました。この合成法は一度の操作で5つの反応が順次連続的に進行する優れた操作性をもちます。本研究の成功のカギは反応性と安定性を兼ね備えた反応中間体を効率的に発生できた点となります。本成果により、これまで合成が簡単ではなかったアルキル基を有するトリアゾール誘導体が系統的に合成可能になりましたので、医薬品創製だけでなく、農薬や材料科学の開発にも繋がる基盤技術として、今後の更なる発展が期待できます。本研究成果は、2021年11月3日に、英国王立化学会の *Chemical Communications* 誌への掲載に先立ち WEB 上で掲載されました。

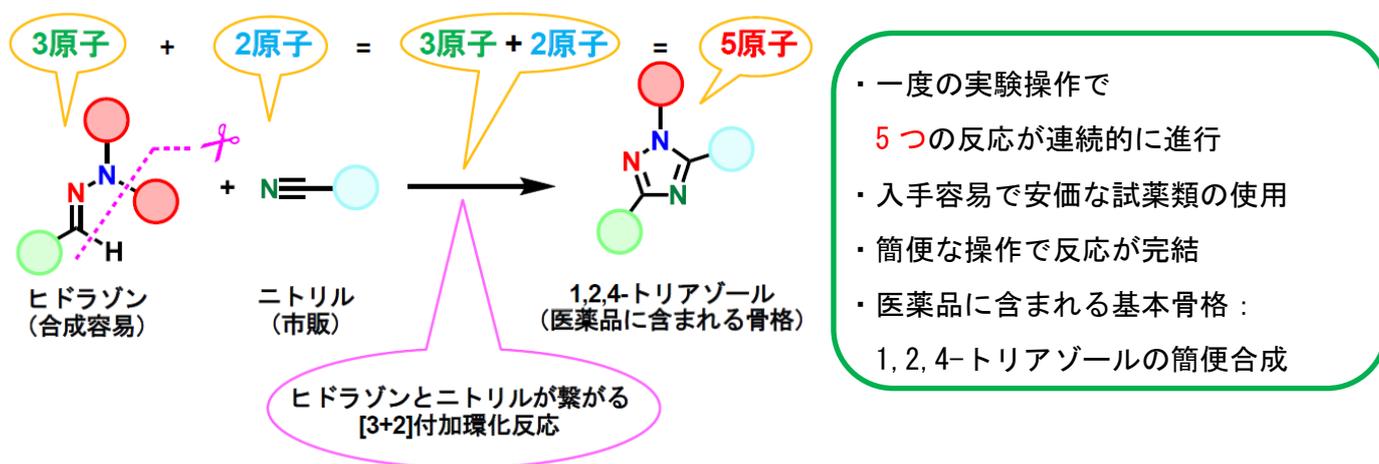


図1 多連続反応によるトリアゾール合成法

### <研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 薬品化学研究室  
上田昌史教授、武田紀彦講師、安井基博助教  
〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1  
TEL: 078-441-7554 FAX: 078-441-7556  
E-mail: masa-u@kobepharmaceutical-u.ac.jp  
URL: <https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp/medchem/>

### <報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 企画・広報課  
〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1  
TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081  
E-mail: kikaku@kobepharmaceutical-u.ac.jp  
URL: <https://www.kobepharmaceutical-u.ac.jp>

## ・ 研究背景

1,2,4-トリアゾール\*は窒素原子が3つ含まれる五員環のヘテロ芳香族化合物であり、糖尿病治療薬や抗ウイルス薬、抗真菌薬などに含まれている重要な構造単位です(右図)。約10年前から1,2,4-トリアゾールの合成法の開発は急速に進み、様々な合成法が開発されてきましたが、未だなお「窒素原子(青色)上にアルキル基をもつトリアゾールの効率的合成法の開発」は未解決課題であり、



その実用的な合成法の開発は強く望

まれています。そこで今回我々は、アルキル基を有する1,2,4-トリアゾールの合成法を開発する目的で、ヒドラゾン\*(C=N-N)とニトリル\*(C≡N)を用いた[3+2]付加環化反応を計画しました(図2)。これはト

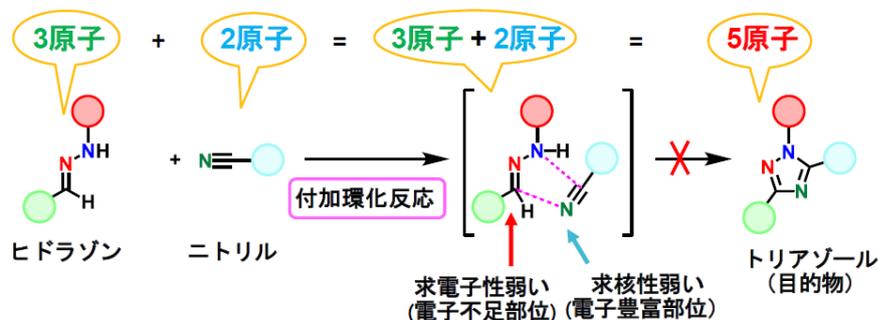


図2 本研究における合成アプローチ

リアゾール環を形成する5つの原子のうち、3原子をヒドラゾンから、2原子をニトリルから構成する効率的な合成アプローチです。しかし、ヒドラゾンとニトリルはそれぞれの反応性が低いため、二つの成分を混合するだけでは何も起こりません。望みの付加環化反応を進行させるためには、ヒドラゾンの求電子性(電子不足な性質)が向上した反応中間体の調製が必要となります。その候補の一つとして、ヒドラズノイルハライド\*が挙げられます(図3)。しかし、炭素原子上にハロゲン(X)が導入されたヒドラズノイルハライドの求電子性は向上しますが、空気中のわずかな水分と反応する不安定な反応中間体であるという欠点ももちます(図3:①)。そこで、不安定な反応中間体の高い求電子性を維持したまま安定性を向上する目的で、窒素原子(青色)上にもう一つの置換基としてアルキル基(赤丸)を導入した反応中間体を考案しました(図3:②)。考案した反応中間体であれば、新たに導入した置換基(赤丸)の効果により周辺部位が立体的にかさ高くなるため、空気中のわずかな水分との反応(接触)を物理的に防ぐことが可能となり、発生したヒドラズノイルハライドの失活を防げると考えました。また発生したヒドラズノイルハライドが望みのニトリルと速やかに反応できる環境(反応場)を整備するために、過剰量のニトリルを使用しました(図3:③)。このようにすれば、望みの反応性と安定性を兼ね備えたヒドラズノイルハライドが発生すると、その周りを常にニトリルが取り囲んだ反応場となるため、ニトリルと優先的に望みの求核付加反応ができることとなります。続いて、期待通り環化反応が進行

すれば、目的のトリアゾールが合成できると考えました。本手法の開発が成功すれば、アルキル基を有する多様なトリアゾールの合成が可能になり、さらには有用な医薬品候補化合物の迅速合成・早期発見に繋がり、創薬研究の加速の一助になると考えました。

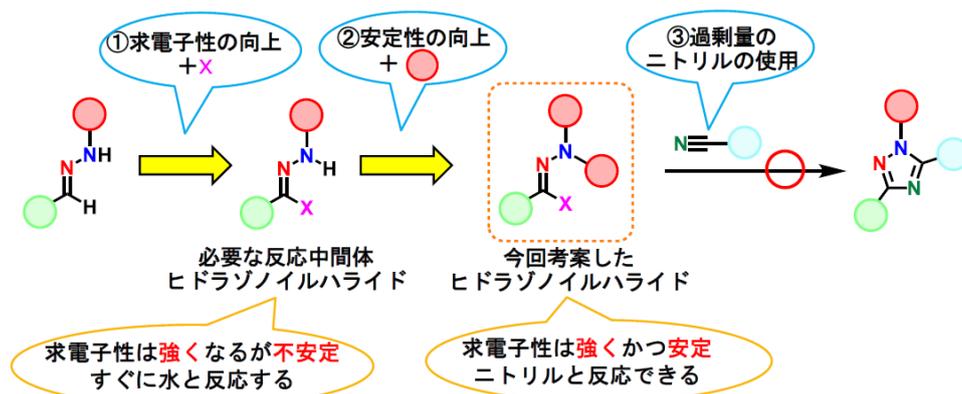


図3 合成アプローチを実現するための本研究計画

## ・研究成果

上記計画を達成するためには、克服すべき問題があります。考案したヒドラゾノイルハライドをどのように効率的に発生させるかが本研究の成功のカギとなります。考案した反応中間体は「ヒドラゾンの潜在的反応性 (KPUnews202005 参照)」を利用すれば効率的に発生できると考えました。一般的にヒドラゾンのイミノ炭素 (図4: オレンジ丸部分)

は求電子性 (電子不足な性質) を示しますが、その一方で求核性 (電子豊富な性質) を示すことも知られています (図4)。しかしながら、ヒドラゾンの求核性を有効利用している研究報告はまだ少なく、「ものづくり」である有機合成反応には積極的に利用されていないため、トリアゾール合成に応用した研究例はありません。そこで、この「ヒドラゾンの潜在的反応性」を有効利用して、考案した反応中間体を効率的に発生させることを考えました。ここで図3: ②の考案したヒドラゾノイルハライドにおいて、窒素原子 (青色) 上に導入したもう一つの置換基 (赤丸) が絶大な効果を発揮します。すなわち、ヒドラゾンに導入した置換基 (赤丸) は考案した反応中間体の安定化だけでなく、アルキル置換基 (赤丸) の電子供与能によりヒドラゾンのイミノ炭素 (図4: オレンジ丸部分) の求核性が向上することを期待しました。このようにすれば、考案したヒドラゾノイルハライドが効率的に生成し、ハロゲンの脱離反応後、ニトリルの求核付加し、続いて閉環反応および脱アルキル化反応が順次進行し、望みのトリアゾールが簡単に合成できると考えました。この「ヒドラゾンの潜在的反応性」を巧みに利用した新たなトリアゾール合成計画は、従来法にはない新しいアプローチであるため、全ての置換基がアルキル置換基であるトリアゾールの合成も可能であると考えました。

詳細な反応条件の検討の結果、ヒドラゾンとニトリルの溶液に塩素化剤である NCS (N-クロロスクシンイミド) と Lewis 酸である  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体) を加えて、遮光条件下加熱すると、期待通りの連続反応\*が進行し、アルキル基を有する 1,2,4-トリアゾールが合成できることが明らかになりました (図5)。この一連の反応の達成はヒドラゾンの潜在的反応

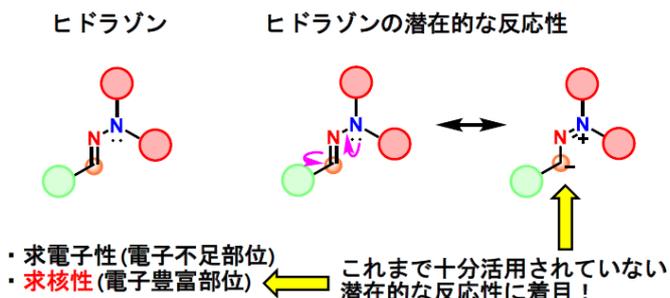


図4 ヒドラゾンの潜在的反応性

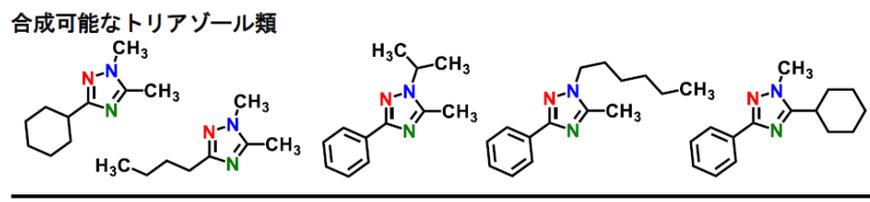
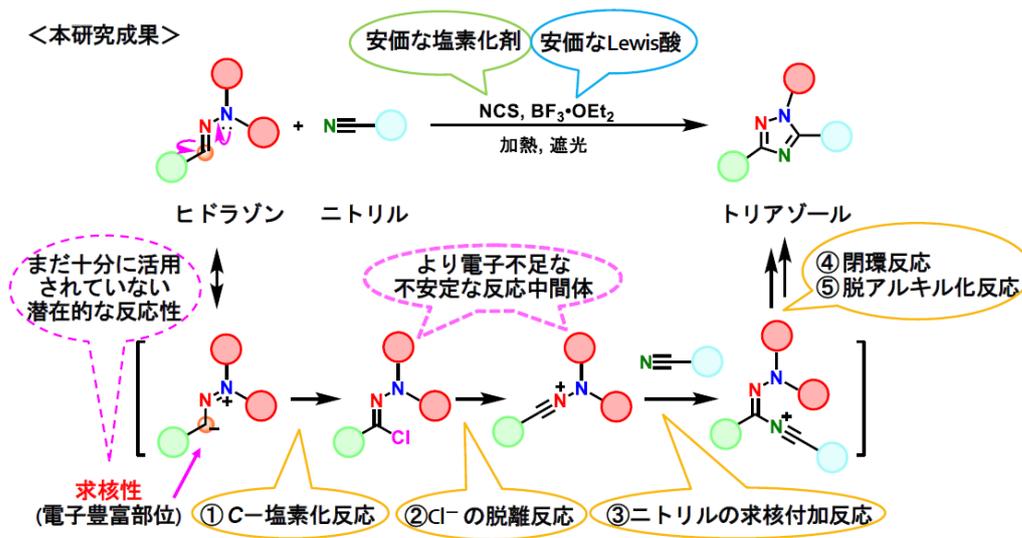


図5 本研究成果

性と特性を深く考察することにより得られた結果であると言えます。また従来法では全ての置換基がアルキル基であるトリアゾールを合成することは困難ですが、本反応ではヒドラゾンやニトリルの置換基を変更することで望みの位置に望みのアルキル基を有するトリアゾールが構築できる多様性に優れた合成手段であり、医薬品候補化合物を創出する次世代の基盤技術として、更なる発展が期待できます。

なお、本研究の一部は JSPS 科研費 JP21K06465、JP19K05467、JP19K23815 の助成により行われました。

#### ・掲載論文

雑誌名: *Chemical Communications*, **2021**, 57, 12187-12190 (doi: org/10.1039/d1cc05326d).

題目: Synthesis of multi-substituted 1,2,4-triazoles utilising the ambiphilic reactivity of hydrazones

著者: Haruo Matsuzaki, Norihiko Takeda, Motohiro Yasui, Mayuko Okazaki, Seishin Suzuki, Masafumi Ueda

URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/CC/D1CC05326D>

#### ・用語説明

**\*トリアゾール**: 3つの窒素原子を含む芳香族五員環化合物の総称。窒素原子の位置が異なる1,2,3-トリアゾールと1,2,4-トリアゾールの2つの構造異性体が存在する(右図)。1,2,3-トリアゾールは十分に研究されているが、その一方で1,2,4-トリアゾールの合成法および有用性は発展途上である。



1,2,3-トリアゾール  
(よく研究されている)



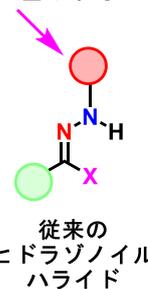
1,2,4-トリアゾール  
(今回の研究対象)

**\*ヒドラゾン**:  $R_2C=N-NR_2$  で表される有機化合物の総称。市販のアルデヒドやケトンとヒドラジンから1工程で簡単に合成できる有用な化合物である (KPUnews202005 参照)。

**\*ニトリル**:  $RC\equiv N$  で表される有機化合物の総称。現在では多種多様なニトリル類が購入可能である。

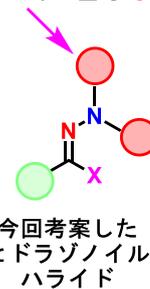
**\*ヒドラゾノイルハライド**: ヒドラゾンのイミノ炭素にハロゲン(X)が導入された化合物のこと(右図)。ハロゲンの誘起効果によってヒドラゾンよりも求電子性が向上している。これまでのヒドラゾノイルハライドは窒素原子(青色)上に芳香族性の置換基や電子求引基がないと不安定であるため、適用できる置換基が限定されていた。今回考案した2つのアルキル基をもつヒドラゾノイルハライドは、その欠点を克服した好例であり、今回の研究によってその有用性を証明し、アルキル基を有するトリアゾール合成を可能にした。

アルキル基は不可



従来の  
ヒドラゾノイル  
ハライド

アルキル基も可能!



今回考案した  
ヒドラゾノイル  
ハライド

**\*連続反応**: 複数の化学反応が段階的に進行すること。連続反応の利点は、合成反応に使用する有機溶媒や試薬を削減できるだけでなく、各反応工程に必要な抽出や精製の操作を省くことができるため、コストや環境に優しく、時間効率に優れた点である (KPUnews202005 参照)。

以上