

学術交流・研究推進プロジェクト 成果報告書

研究代表者 所属 有機薬化学研究室
職・氏名 助教 米山弘樹

研究テーマ：

有機スズ試薬を活用したアゾール新規合成法の開発

研究期間：

2019年4月1日～2021年3月31日

研究担当者：

<本学>

研究代表者 米山 弘樹 (大阪薬科大学・薬学部・助教)

研究目的：

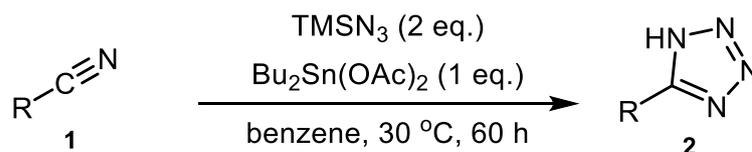
五員複素環化合物の中で窒素原子を含むものは、アゾールと呼ばれ、特に窒素を4つ持つテトラゾールは酸性の複素環であり、カルボン酸の生物学的等価体として創薬化学では広く研究されている。しかし、テトラゾールは爆発性を有するにも関わらず、合成するためには加熱が必用であるとされていた。

また、窒素と酸素を合わせ持つ2,4-二置換オキサゾールはペプチドのセリン残基が分子内環化-脱水-酸化反応により、容易に生成することから、多くの生物活性を持つ天然物の中に見られる構造である。オキサゾール合成は多くの合成法が報告されている。しかし、その原料の合成が容易ではないという問題や、報告例の多くは天然物とは置換様式の異なる2,5-二置換オキサゾールである等の課題があった。

本研究は、従来、ポリマーの安定化剤や商業的には抗菌塗料として広く用いられている有機スズ化合物が、アジドとの相性が良い点に着目し、これを新しいスズ-アジド試薬として用いることにより、緩和なテトラゾール合成法、及び、簡便な2,4-二置換オキサゾール合成法の開発を行い、新規合成法として確立する事を目的とした。さらに、本合成法を活用し、オキサゾール中間鎖を有する乳がん細胞増殖抑制化合物の開発という、新たな生物活性物質のシード化合物探索への展開を目指した。

研究内容および研究成果：

一般的にテトラゾール **2** はニトリル **1** とアジドから合成される。ニトリル **1** に対し、有機スズ試薬として、 Bu_2SnO を用いる方法は知られていたが、 Bu_2SnO が非常に難溶性であり、溶解させるために 110°C 以上の加熱が必要であった。そこで、室温でも液体の有機スズ試薬を種々検討した結果、 $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OAc})_2$ が利用できることを見出し、一般的に高温条件を必要とするテトラゾール合成において、 $\text{TMSN}_3\text{-Bu}_2\text{SnO}(\text{OAc})_2$ という新しい組み合わせ試薬により、 30°C という低温でも反応させることのできる緩和な新規合成法として確立させることに成功した(Scheme 1.)。

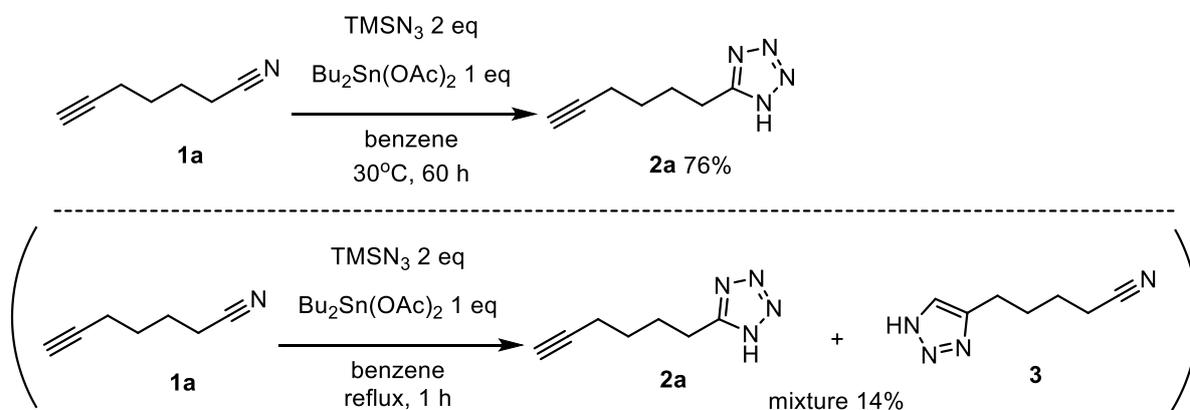


Scheme 1. TMSN₃/Bu₂Sn(OAc)₂の組み合わせ試薬による新規テトラゾール合成法

これまでの加熱合成法では、研究室においてグラムスケールのテトラゾール化合物を合成する場合に、爆発の危険から一度での大量合成を避け、回数を重ねて必要量を合成する必要があったが、本合成法では低温で合成できるため、より安全にグラムスケールでの合成が出来るようになった。

さらに、本反応の大きな特徴として、官能基選択性がある。通常、アルキンは反応性が高いため、アジドと共存させると容易に環化しトリアゾール化合物 **3** が得られてくるのだが、本反応は低温で反応出来ることから、ニトリル選択的に環化反応することも分かり、アルキンを含めた様々な官能基が共存するテトラゾールの合成にも成功した。これらの成果を 2020 年 *Tetrahedron Letter* 誌(原著論文①)に投稿した。

実際に、Scheme 2. に示す様なアルキンを有するニトリル **1a** に対し、従来のように加熱条件で反応を行うと目的のテトラゾール **2a** と副生成物のトリアゾール **3** の混合物として得られてくるものが、本反応を用いるとアルキンに対して反応せず、目的のテトラゾール **2** のみを綺麗に合成することが出来た。



Scheme 2. アルキンを有する基質への適応

次に、TMSN₃/Bu₂Sn(OAc)₂ を、アルキン **5** に対し適応すると、2-メチル-4-置換オキサゾールが得られた。Bu₂Sn(OAc)₂ が Bu₂SnO と酢酸を還流することで合成できることから、酢酸の代わりに様々なカルボン酸 **4** と Bu₂SnO とを反応させて調製した Bu₂Sn(OCOR)₂ を用いて TMSN₃ と共にアルキン **5** に対し反応させたところ、同様にオキサゾール **6** を形成することが分かった。

そこで、反応を精査し、新規 2,4-二置換オキサゾール合成法として確立させ、2020 年 *Tetrahedron Letter* 誌(原著論文②)に投稿した(Scheme 3.)。

成果発表：

<原著論文>

① TMSN₃-Bu₂Sn(OAc)₂: A modified and mild reagent system for Wittenberger tetrazole-synthesis., Yoneyama, H., Oka, N., Usami, Y., Harusawa, S., *Tetrahedron Letters*, **61**, 151517, (2020): DOI: 10.1016/j.tetlet.2019.151517.

② A novel synthetic method of 2,4-disubstituted oxazoles using carboxylic acid-derived Bu₂Sn[OC(O)R]₂, Yoneyama, H., Oka, N., Usami, Y., Harusawa, S., *Tetrahedron Letters*, **61**, 151983, (2020): DOI: 10.1016/j.tetlet.2020.151983.

<学会発表>

① TMSN₃ / Bu₂Sn(OAc)₂: 緩和な 5-置換テトラゾール合成のための新しい組み合わせ試薬、米山弘樹、岡直輝、吉井萌、春沢信哉、宇佐美吉英、第 45 回反応と合成の進歩シンポジウム 倉敷芸文館 2019 年 10 月 28 日～29 日

② アルキンからジブチルチンジエステルを用いる 2,4-二置換オキサゾールの新規合成法、米山弘樹、岡直輝、吉井萌、春沢信哉、宇佐美吉英、第 45 回反応と合成の進歩シンポジウム 倉敷芸文館 2019 年 10 月 28 日～29 日

③ ジブチルチンジエステルを用いる 2,4-二置換オキサゾールの新規合成反応、岡直輝、吉井萌、森田蒼、米山弘樹、春沢信哉、宇佐美吉英、第 69 回日本薬学会関西支部会総会・大会、神戸薬科大学、2019 年 10 月 12 日

④ 乳がん細胞増殖抑制を目指したオキサゾール中間鎖を持つ OUP-186 誘導体の合成研究、吉井萌、岡直輝、西堂美砂、日野公美子、森田蒼、米山弘樹、田中智、坂口実、春沢信哉、宇佐美吉英、第 69 回日本薬学会関西支部会総会・大会、神戸薬科大学、2019 年 10 月 12 日

⑤ アルキンから 2,4-二置換オキサゾールへの変換反応を用いた乳がん細胞増殖抑制物質への応用、岡直輝、吉井萌、森田蒼、北川みどり、上田一輝、西堂美砂、日野公美子、生熊あかね、月岡知嘉子、米山弘樹、田中智、坂口実、春沢信哉、宇佐美吉英、日本薬学会 140 年会、京都、2020 年 3 月 25-28 日

⑥ 2,4-二置換オキサゾールを中間鎖とする乳癌細胞増殖抑制物質の合成、森田蒼、吉井萌、岡直輝、西堂美砂、日野久美子、米山弘樹、田中智、坂口実、春沢信哉、宇佐美吉英、第 70 回日本薬学会関西支部大会、オンライン@立命館大学、2020 年 10 月 10 日