

## 論文内容の要旨

### 博士論文題目 Study on Development and Application of Synthetic Method For Fully Substituted 1,2,3-Triazoles by Way of Carbocation-Mediated Azide-Alkyne Cyclization

(カルボカチオンを利用したアジド-アルキン環化による全置換トリアゾール合成法と応用に関する研究)

氏名 Huan Zhang

(論文内容の要旨)

第一章では Huisgen 反応を軸としたトリアゾール合成法と有機アジドの利用例について述べ、ケミカルバイオロジーへの応用と現反応の問題点を挙げた。この問題を解決すべく、有機アジドとアリルカチオンを用いた先行研究に着目し、プロパルギルカチオンを利用したアジドとの反応による迅速な多置換トリアゾール合成法の開発を計画した。本反応はプロパルギルアルコールに対し、有機アジドが位置選択的に反応することが重要な鍵となることから、反応の位置選択性並びに副反応による不飽和ケトンの抑制を課題として挙げた。

第二章では、本反応設計によるトリアゾールの生成を確認するため、分子内反応による検討から開始した。アジ化プロパルギルアルコールに対し酸を作用させることで、2環性トリアゾールが室温以下にて速やかに得られることを見出した。本結果は、酸類及びアルコール部位の置換基が反応性及び反応の位置選択性に重要であることを示唆した。これらの知見をもとに分子間反応へと適用することで、室温または低温下での多様な嵩高い全置換トリアゾールの高収率かつ迅速な合成を達成した。

第三章では、反応における中間体の構造に着目し、ワンポットでの多成分連結反応へと展開した。プロパルギルアルコールと有機アジドを用いてトリアゾールを形成させたのち、系内に多様な求核剤を添加することで、より官能基化された多置換トリアゾールを効率的に合成できることを実証した。本手法により炭素求核剤をはじめとした求核剤による3成分連結反応、ならびにダブル[3+2]反応を経た4成分連結反応にも成功した。

第四章では、これまでに確立した手法を用い、アルツハイマー病をはじめとした様々な病気の治療に期待されているセリン加水分解酵素阻害活性を有するトリアゾールウレア分子の合成、並びにそれらの誘導体合成へと展開した。本手法を活用して合成した既知の酵素阻害活性分子の各種分析データを先行論文データと比較したところ、データの不一致が見られた。より詳細な構造データ解析の結果、本論文で合成した分子の構造に間違いがないことを確認するとともに、先行研究の分析データに不純物に由来する不備があることを明らかにした。さらに本手法を用いることにより、既存の手法では合成が困難な各種誘導体を、不純物のない純粋な形で簡便に合成できることを実証した。

第五章では、以上の実験データをまとめたのち、結論部にて本研究成果を総括し、確立した新規トリアゾール合成法が、既存の手法では合成困難な嵩高い複素環骨格の構築の重要な手法として創薬合成や材料合成に展開できることを展望した。

(論文審査結果の要旨)

トリアゾール骨格は近年 Huisgen 反応を駆使した click chemistry に代表されるように、ケミカルバイオロジーや材料、医薬分子骨格としての幅広い利用がされている一方で、置換可能な 3 箇所すべてが置換された嵩高い全置換トリアゾールの合成はいまだ困難であり、迅速かつ多様な官能基化を可能にできる新しい手法が強く望まれている。本博士論文では、カルボカチオン、特にプロパルギルカチオンを活性種とした迅速な多置換トリアゾール合成法の確立とその応用について研究を行い、以下の成果を得た。

1. プロパルギルアルコールを有機アジド存在下、酸類にて処理することによって、2 置換および 3 置換トリアゾールへの極めて迅速に変換できることを見出した。本反応は 5 分以内で完結し、既存の手法では合成困難である 4 置換炭素を複数持つトリアゾール分子も高収率で得た。さらに本手法を分子内反応だけでなく、分子間反応に展開するとともに反応機構を提唱した。
2. 想定される反応機構に基づき 3 成分連結反応へと応用し、4 級炭素構築や様々な極性官能基の導入した多置換トリアゾールを合成するとともに、さらにダブル[3+2]環化を経る 4 成分連結反応を達成した。
3. 本手法を活用することにより、様々な難病治療に効果が期待されているセリン加水分解酵素阻害活性を有する創薬分子とその誘導体の創出が簡便に行えることを実証した。セリン加水分解酵素阻害活性が知られている既知分子を、本合成法を用いて合成した結果、先行研究の分子データに大きな誤りがあることを明らかにし、正しい化合物データを提示した。

以上のように、本論文ではプロパルギルカチオンの反応性を活用することで、高度に置換されたトリアゾールを迅速かつ高い収率にて得る手法の開発に成功した。本手法の有用性は、ワンポットでの多成分連結や生物活性分子合成への応用展開によって実証された。このように本成果は、医薬品・材料合成等の有機合成化学分野に新しい効率的な手法を提供するものであり、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士（工学）の学位論文として価値あるものと認めた。