

クリックケミストリーによる 1,2,3-トリアゾール置換インジゴ前駆体の合成

山崎達郎[‡], 浅野陽佑[†], 古橋昂大[†],
原口亮介[†], 所雄一郎[§], 福澤信一[†]

Preparation of Precursors of 1,2,3-Triazole-substituted Indigos

Tatsuro Yamazaki[‡], Yosuke Asano[†], Kodai Furuhashi[†],
Ryosuke Haraguchi[†], Yuichiro Tokoro[§], Shin-ichi Fukuzawa[†]

Abstract

The copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) reaction of 5-ethynylindol and Boc-5-ethynylindol with aryl azide successfully to give the 1,2,3-triazole-substituted indols (precursors of indigos). However, the transformation of these compounds to the corresponding indigos by hydrolysis was not successful. While, transformation of Boc-5-ethynylindol to the corresponding Boc-indigo by hydrolysis was achieved, but CuAAC reaction with phenyl azide hardly proceed to give the 5,5'-ditriazoleindigo.

1. 緒言

インジゴおよびその誘導体は古代より植物由来の藍色の染料として利用され、近年では有機半導体や有機太陽電池の分野においてその利用が注目されている [1]。これは、インジゴは紫外・可視光、および近赤外の範囲に広い吸収波長をもち、またHOMO（最高被占軌道）-LUMO（最低空軌道）間におけるエネルギーのバンドギャップが小さいことに由来する。インジゴを置換基導入などの化学修飾することでπ電子系を変化させることが出来るので、目的にかなった分子を合成することが可能である。インジゴのπ電子系の拡張の方法として、5,5'-または6,6'-ジプロモインジゴとアリールボランとの鈴木-宮浦カップリング反応やアリールアルキンとの菌頭カップリング反応によりアリール置換インジゴの合成が提案されている [2]。一方、アジド-アルキン環化付加反応による1,2,3-トリアゾール環合成は代表的なクリックケミストリーで二つの分子を容易に結合することができ、また二つの分子の組み合わせが多様であるために、機能性物質の探索に応用されている [3]。例えば、クリックケミストリーによるクマリンやキサントレン系の蛍光色素の合成例が報告されている [4]。著者らは、インジゴにクリックケミストリーを応用することにより1,2,3-トリアゾールが導入でき、インジゴのπ電子系の拡張ができると着想した。

本研究では、入手可能な市販の5-プロモインドールを出発化合物として用いて、これを菌頭カップリングによりアルキンへ変換し、アジド化合物とのクリックケミストリーで1,2,3-トリアゾール環をインジゴ骨格に導入することを目的とした。また、インジゴは分子内に水素結合を有しており結晶性が高い反面、溶媒への溶解性が低く、化学修飾や核磁気共鳴法 (NMR) による同定が困難であった。本

[†] 中央大学理工学部応用化学科 〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27

[‡] 中央大学理工学研究科応用化学専攻 〒112-8551 東京都文京区春日 1-13-27

[§] 横浜国立大学理工学部化学・生命系 〒240-8501 神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台 79-5

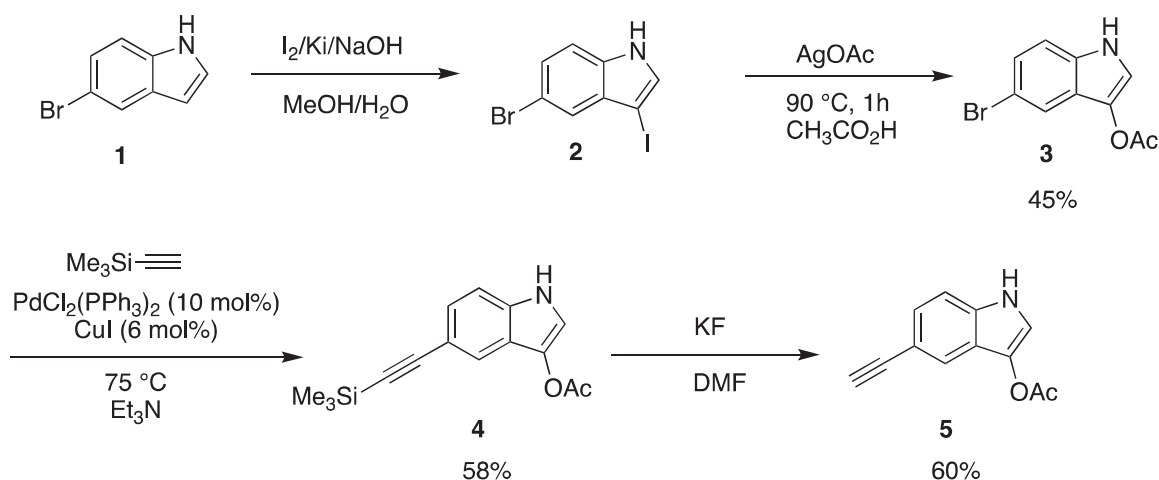
研究では、有機溶媒に溶解させるためにアミド基の化学的修飾について合わせて検討した。

2. 結果と検討

2.1. 5-エチニルインドールの合成

市販の5-ブロモインドール**1**をヨウ素化し、5-ブロモ-3-ヨードインドール**2**を合成した。これを、単離することなく、続いて1.5当量の酢酸銀で処理すると5-ブロモ-3-アセトキシインドール**3**を収率45%で得た [5]。これと、ビストリフェニルホスフィン塩化パラジウム / ヨウ化銅を触媒として用いて、トリメチルシリルアセチレンとの菌頭カップリング反応を75℃で一昼夜行ったところ、目的の5-トリメチルシリルエチニル-3-アセトキシインドール**4**を収率58%で合成することが出来た。フッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム (TBAF) を用いて脱シリル化を試みたが、アセトキシ基の加水分解反応も同時に進行し、対応するインジゴへと二量化した。これは有機溶媒に対する溶解度が低く、抽出できなかった。脱シリル化剤を種々検討した結果、フッ化カリウムを用いることで、二量化することなくトリメチルシリル基の脱保護を行い、5-エチニル-3-アセトキシインドール**5**が収率60%で合成出来た。

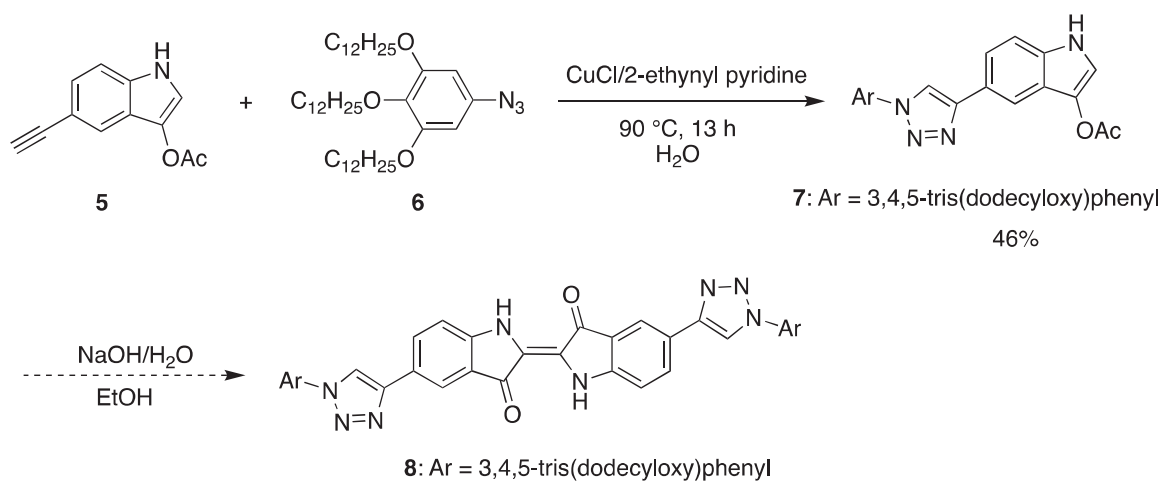
Scheme 1. 5-エチニルインドール**5**の合成



2.2. アジド-アルキン環化付加反応によるトリアゾールインドールおよびトリアゾールインジゴの合成の試み

有機溶媒への溶解性を考慮し、長鎖アルキルが結合した3,4,5-トリス(ドデシルオキシ)フェニルアジド**6**をアジド化合物として選び、5-エチニル-3-アセトキシインドール**5**とのアジド-アルキン環化付加反応を検討した。当研究室で開発した塩化銅(I)/2-エチニルピリジン触媒系 [6] を用いて90℃で反応を行うと、環化付加反応は進行し、対応する1,2,3-トリアゾール**7**が収率46%で生成した。これを、水酸化ナトリウム水溶液でアセトキシ基の加水分解を行うと青色の沈殿が生じたので、インジゴ誘導体**8**が生成したと思われる。この沈殿はクロロホルムや塩化メチレンへの溶解度が期待したよりも低く¹H NMR測定は困難であり、構造決定には至っていない。しかし、塩化メチレン中で紫外-可視スペクトルの測定は行うことができ、 λ_{\max} が635nmに観察された。これはインジゴ骨格に基づく吸収であると考えられる。

Scheme 2. アジド-アルキン環化付加反応による 1,2,3- トリアゾールインドールの合成

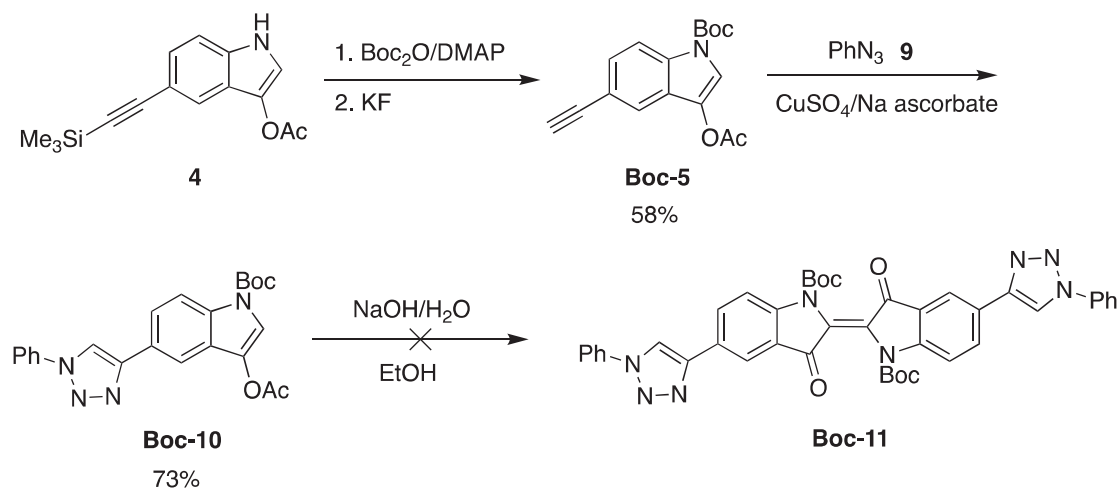


2.3. N-Boc 保護 5,5'- (1,2,3- トリアゾール) インジゴの合成の試み

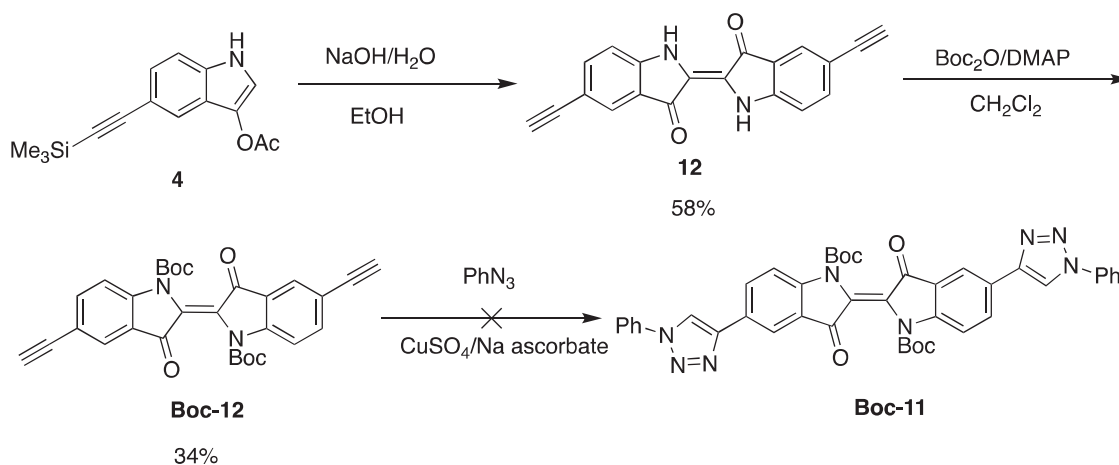
アジド化合物に長鎖アルキル基を導入することでインジゴ誘導体の有機溶媒への溶解性の低さを克服しようと試みたが、期待したほどの溶解性の向上は見られなかった。やはり、カルボニル基とインドールの N-H の水素結合が大きく、インジゴ分子が会合していることが溶解度を低下させていると考えられる。そこで、インドール 4 のアミノ基を、二炭酸ジ *tert*-ブチル (Boc_2O)/4- (*N,N*-ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) で処理をして、*tert*-ブトキシカルボニル (Boc) 基で保護し、これをフッ化カリウムで脱シリル化して Boc-5 を得た (収率 60%) (Scheme 3) [7]。Boc-5 とフェニルアジド 9 との環化付加反応を硫酸銅 (II)/アスコルビン酸ナトリウム触媒系を用いて反応を行ったところ、N-Boc トリアゾール 10 を得ることができた (収率 73%)。しかし、これを、水酸化ナトリウム水溶液で加水分解したが、青色化合物 (インジゴ誘導体) の生成が観察されなかった (Scheme 3)。Boc 基が結合していないと加水分解反応は進行することから (Scheme 2), Boc 基の立体障害が原因で反応が進行しなかったと思われる。

アジド-アルキン環化付加反応を行う前に 5,5'- ジエチニルインジゴ 12 を合成し、そのアミノ基を Boc 保護して Boc-12 を合成し、これをアジド化合物と反応させる Boc-11 の合成ルートを検討した

Scheme 3. Boc- 保護 1,2,3- トリアゾールインジゴの合成

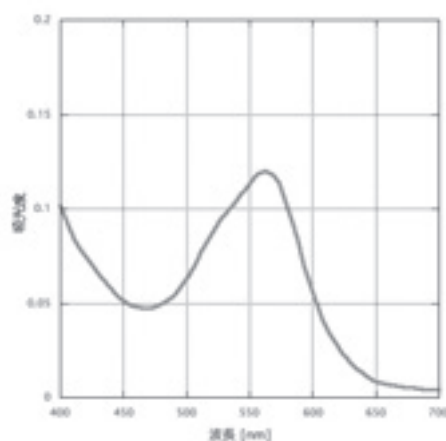


Scheme 4. 5,5'-ジエチルインジゴ12およびBoc-12の合成



(Scheme 4)。化合物 4 を水酸化ナトリウム水溶液で処理をすると、脱シリル化とアセトキシ基の加水分解反応が進行し、5,5'-ジエチルインジゴ12が得られた(収率45%)。これを、Boc化し、 ^1H NMRでBoc-12が生成していることを確認した(収率34%)。これを、銅触媒を用いてフェニルアジド9と反応させたけれど、 ^1H NMRでトリアゾール環の生成は確認できなかった。

Boc-12の紫外・可視スペクトルを測定した(図1)ところ、 λ_{max} が563 nmに観察され、Boc-インジゴの吸収波長(540 nm)に比べて長波長にシフトしており、5,5'-臭素置換Boc-インジゴの吸収波長(560 nm)に近い[5, 7]。こちらは、エチニル基の電子吸引性に由来すると考えられる。

Fig.1. Boc-12の紫外・可視スペクトル (CHCl₃)

3. 結論

5-エチニルインドール(5)を5-ブロモインドールとシリルアセチレンとの菌頭カップリングにより合成した。また、有機溶媒への溶解度を向上させるためにN-Boc保護5-エチニルインドール(Boc-5)の合成も行った。これらとアリアルアジドとのアジド-アルキン環化付加反応によりトリアゾール環を持つインドール誘導体(インジゴ前駆体)の合成に成功した。しかし、これらの加水分解を経てイ

ンジゴへと変換することは成功していない。一方, Boc-5 から 5,5'-ジエチルインジゴ (Boc-12) の合成は達成できたが, これとフェニルアジドとのアジド-アルキン環化付加反応は進行せず, 5,5'-ジトリアゾールインジゴの合成は達成できなかった。

4. 実験

4.1. 一般的注意事項

^1H および ^{13}C -NMR スペクトルは, Varian Mercury 300 装置を用い, 重水素化クロロホルム溶媒中, テトラメチルシランを内部標準として測定した。UV-vis スペクトルは, HITACHI U-2900 装置により測定した。生成物の単離精製はカラムクロマトグラフィー (Silica Gel PSQ 60B, 富士シリシア) を用いて行った。

4.2. 5-ブロモ-3-アセトキシインドール3の合成 [5]

文献記載の方法により 5-ブロモ-3-アセトキシインドール 3 を合成した。300 mL なす型フラスコにメタノール (200 mL) と水 (50 mL) を入れた。1 (3.00 g, 15.3 mmol), 水酸化ナトリウム (0.60 g, 15.3 mmol), ヨウ化カリウム (2.54 g, 15.3 mmol), ヨウ素 (3.88 g, 15.3 mmol) の順に加えて3時間かくはんした。水を 400 mL 加えて反応をクエンチすると固体が析出したので, ろ過し固体を水 (100 mL) で3回洗浄した。固体を減圧下で乾燥した (収量 4.40 g, 13.7 mmol, 89%)。還流管を備えた 300 mL なす型フラスコにこの固体を入れ, 酢酸銀 (3.42 g, 20.4 mmol) と酢酸 (150 mL) を加え, 90°C で1時間かくはんした。沈殿物をろ過し, 溶媒をエバポレーターにより減圧除去すると白色の固体が残った。これをカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, CHCl_3) で精製すると, 3 が得られた。

収量, 1.42 g (5.6 mmol), 収率 41%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (br s, 1H), 7.68 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), ppm.

4.3. 菌頭カップリングによる 5-エチル-3-アセトキシインドール5の合成

窒素雰囲気下で, 100 mL 3つ口フラスコ, トリエチルアミン (60 mL), 3 (1.42 g, 5.6 mmol), ヨウ化銅 (65 mg, 0.34 mmol, 6 mol%), ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) (0.39 g, 10 mol%), トリメチルシリルアセチレン (1.10 g, 11.2 mmol) を順次加えて19時間加熱還流した。酢酸エチルで反応をクエンチし, セライトを通して沈殿物をろ過し, エバポレーターでろ液の溶媒を除去した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル, CHCl_3) で褐色の残渣を精製して4を得た。

収量 1.08 g (4.0 mmol), 収率 71%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

100 mL のなす型フラスコに, 4 (0.90 g, 3.32 mmol), フッ化カリウム (0.77 g, 13.2 mmol), ジメチルホルムアミド (60 mL), および水 (6.0 mL) を入れて16時間室温でかくはんした。塩化メチレン (15 mL \times 3) で抽出し, 有機層を食塩水で洗い MgSO_4 で乾燥した。ろ過後, ろ液をエバポレーターで濃縮し, 残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) で精製して5を得た。

収量 0.33 g (1.62 mmol), 収率 49%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.35 (s, 3H).

4.4. アジド-アルキン環化付加反応による 1,2,3- トリアゾールインドール7の合成

20 mL シュレンク菅に, 5 (0.20 g, 1.0 mmol), 6 (0.67 g), 塩化銅 (I) (3 mg, 3.0 mol%), 2-エチルピリジン (3 mg, 3.0 mol%), および水 (3.0 mL) を加えて90°C で13時間かくはんした。アンモニア水 (10 mL)

を加えて反応をクエンチし、塩化メチレン (3 × 10 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩で洗い、MgSO₄ で乾燥させた後、エバポレーターで溶媒を除去し、7を粗生成物として得た。

収量 0.40 g (0.46 mmol), 収率 46%; ¹H NMR δ 8.11(s, 2H), 7.94(s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 6.97(s, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.4 Hz, 4H), 4.00 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 1.27-1.87 (m, 60H), , 0.85-0.90 (m, 9H).

4.5. Boc-5の合成とこれとフェニルアジドとの環化付加反応による Boc-10の合成

50 mL 二口フラスコ中、4 (0.70 g, 2.6 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液に室温で DMAP (0.42 g, 4.1 mmol), Boc₂O (1.00 g, 5.4 mmol) を加え、同じ温度で24時間かくはんした。溶媒をエバポレーターで除去すると固体が残った。この固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, hexane/EtOAc = 9/1) で生成すると、Boc-4が得られた。

収量 0.78 g (2.1 mmol), 収率 81 %; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.65 (s, 9H), 0.28 (s, 9H).

この固体 (0.78 g, 2.1 mmol) を 50 mL なす型フラスコに入れ、DMF (25 mL) に溶解させ、続いて KF (0.33 g, 5.6 mmol) を加えて室温で16 h かくはんした。水 (10 mL) を加えて反応をクエンチし、CH₂Cl₂ (20 mL × 3) で抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥した。MgSO₄ をろ過し、ろ液の溶媒をエバポレーターで除去すると茶褐色の固体が残った。この固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, hexane/EtOAc = 1/1) で精製すると、Boc-5が得られた。

収量 0.45 g (1.50 mmol), 収率 71 %; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.66 (s, 9H).

50 mL なす型フラスコに、CuSO₄·5H₂O (0.250 g, 2.0 mmol) とアスコルビン酸ナトリウム (0.352 g, 2.0 mmol) を *tert*-BuOH (1.0 mL), 水 (1.0 mL) に溶かし、ここに、Boc-5 (50 mg, 0.17 mmol), フェニルアジド 9 (20 mg, 0.17 mmol) を加えて室温で12 h かくはんした。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で反応をクエンチし、酢酸エチル (10 mL × 3) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、MgSO₄ で乾燥し、ろ過後、溶媒をエバポレーターで除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, hexane/EtOAc = 4/1) で精製すると Boc-10が得られた。

収量 51 mg (0.12 mmol), 収率 73%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78-7.86 (m, 4H), 7.26-7.60 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.68 (s, 9H).

4.6. Boc-5,5'-ジエチルインジゴ12の合成

化合物 4 (0.89 g, 3.3 mmol) を 50 mL なす型フラスコに入れ、エタノール (100 mL) に溶解させ、ここに1Mの水酸化ナトリウム水溶液 (100 mL) を加えて、室温でかくはんすると、青色の沈殿として12が生成した。これをろ過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥した。収量 0.30 g (0.97 mmol), 収率 58%。重水素化クロロホルムなどに不溶のため¹H NMRの測定はできなかった。IR (KBr) 3279 (ν_{=C-H}), 2104 (ν_{C=C}), 1634 (ν_{C=O}), 1615 (ν_{C=O}) cm⁻¹.

50 mL 二口フラスコ中、12 (0.30 g, 0.97 mmol) の CH₂Cl₂ (15 mL) 溶液に室温で DMAP (0.42 g, 4.1 mmol, 1.5 equiv), Boc₂O (1.00 g, 5.4 mmol) を加え、同じ温度で24時間かくはんした。溶媒をエバポレーターで除去すると固体が残った。この固体をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, hexane/EtOAc = 9/1) で生成すると、Boc-12が得られた。

収量 0.17 g (0.33 mmol), 収率 34 %; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 1.65 (s, 18 H).

5. 参考文献

- [1] E. D. Głowacki, G. Voss, N. S. Sariciftci, *Adv. Mater.* **25**, 6783-6800, 2013.
- [2] E. D. Głowacki, D. H. Apaydin, Z. Bozkurt, U. Monkowius, K. Demirak, E. Tordin, M. Himmelsbach, C. Schwarzinger, M. Burian, R. T. Lechner, N. Demitri, G. Vossa, N. S. Sariciftci, *J. Mater. Chem. C*, **2**, 8089-8097, 2014.
- [3] (a) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **40**, 2004-2021, 2001. (b) V. Aragão-Leoneti, V. L. Campo, A. S. Gomes, R. A. Field, I. Carvalho, *Tetrahedron*, **66**, 9475-9492, 2010.
- [4] (a) J. Li, M. Hu, S. Q. Yao, *Org. Lett.* **11**, 3008-3011, 2009. (b) Z. Zhou, C. J. Fahrni, *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 8862-8863, 2004. (c) K. Sivakumar, F. Xie, B. M. Cash, S. Long, H. N. Barhill, Q. Wang, *Org. Lett.* **6**, 4603-4606, 2004. (d) J. Qi, C.-H. Tung, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21**, 320-323, 2011.
- [5] (a) C. Liu, W. Xu, Q. Xue, P. C. L. Ying, F. Huang, Y. Cao, *Dyes and Pigments*, **125**, 54-63, 2016. (b) Y. Tanoue, K. Sakata, M. Hashimoto, M. Harada, N. Kai, T. Nagai, *Dyes and Pigments*, **62**, 101-105, 2004.
- [6] H. Hiroki, K. Ogata, S.-i. Fukuzawa, *Synlett*, **24**, 843-846, 2013.
- [7] E. D. Głowacki, G. Voss, K. Demirak, M. Havlicek, N. Sünger, A. C. Okur, U. Monkowius, J. Gąsiorowski, L. Leonat, N. S. Sariciftci, *Chem. Comm.* **49**, 6063-6065, 2013.

6. 謝辞

本研究は中央大学理工学研究所共同研究費の補助を受けて行った。