

氏 名 宇 多 正 行  
 学位の種類 薬 学 博 士  
 学位記番号 論 薬 博 第 176 号  
 学位授与の日付 昭 和 52 年 5 月 23 日  
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当  
 学位論文題目 **1, 2, 4-Triazole 類の互変異性とメチル化に関する研究**

論文調査委員 (主査) 教授 藤田 栄一 教授 犬伏 康夫 教授 井上 博之

論 文 内 容 の 要 旨

1, 2, 4-triazole 類は環上のイミノ水素の転位に基く 3 種の互変異性体を取り得る (chart 1)。3 または 5 位に hydroxyl 基や mercapto 基が置換するとさらにこれらの基が関与する kets-enol 及び thioketo-thioenol 互変異性に基く異性体の存在が可能である (chart 3)。一般に、この種の prototropic tautomerism はほとんどの含窒素複素環化合物にみられる現象であるので、その構造、反応性等の物理化学的性質や生化学的挙動を論じる際に必ず考慮を要する問題である。

従来、1, 2, 4-triazole 類の mobile プロトンの位置は任意に表示されることが多く、1, 2, 4-triazole 類全体にあてはまる互変異性の一般則は確立されていない。著者は各種の置換基を有する 1, 2, 4-triazole 類を合成し、その構造について NMR, UV, IR の各スペクトロスコピーで検討した結果、それらの互変異性に関する規則性を見出した。

また、各種の 1, 2, 4-triazole 類をメチル化し、その成績体の割合に及ぼす母体化合物の互変異性、

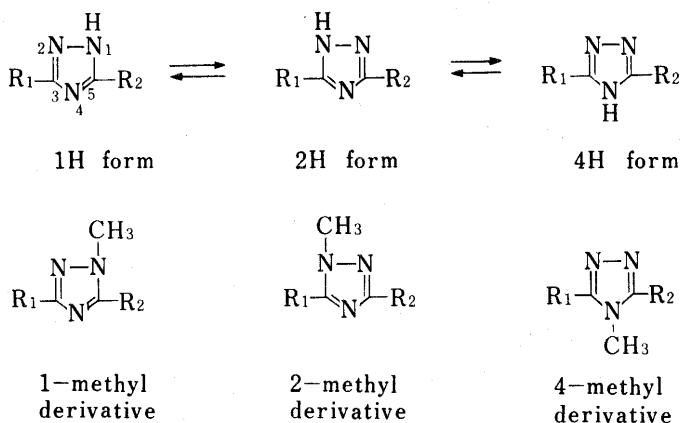


Chart 1

置換基等の構造因子の影響や、メチル化剤、反応溶媒等の反応条件の影響を検討した。

### 1) 1,2,4-Triazole 類の Annular Tautomerism

3,5位の置換基を系統的に選んだ10種の 3,5-disubstituted 1,2,4-triazole 類を合成し、その互変異性に対する3,5位の置換基の影響を検討した結果、次の結論を得た。

1位と2位が等価な symmetrically 3,5-disubstituted 1,2,4-triazole 類は vicinal N原子にプロトンが結合した IH 型で存在する。unsymmetrically 3,5-disubstituted 1,2,4-triazole 類では相対的に電子供与性の大きい置換基に近い vicinal N原子にプロトンが結合した異性体が優位に存在する。

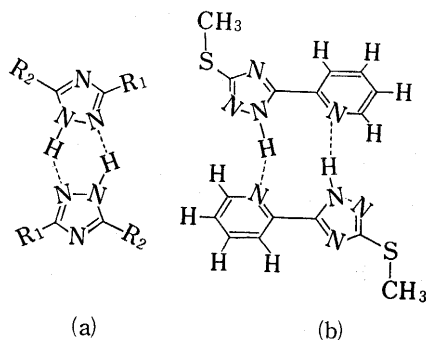


Chart 2

以上の現象は 1,2,4-triazole 類相互の 1,2 位間の環状分子間水素結合によるプロトン交換機構で説明できる (chart 2(a))。ただし、3- $\alpha$ -pyridyl 誘導体は上記の規則に反し、電子吸引性の  $\alpha$ -pyridyl 基に近い vicinal N 原子にプロトンが結合する型で圧倒的優位に存在する。これは  $\alpha$ -pyridyl 基の強い配位効果によりこの基が関与する別種の分子間水素結合を形成するためであると考えられる (chart 2(b))。

### 2) 3(or 5) 位に Hydroxyl 基または Mercapto 基を有する 1,2,4-Triazole 類の互変異性

chart 3 に示した 5-hydroxy-3-phenyl-1,2,4-triazole (I) 及びそのN-モノメチル誘導体では2-メチル体が enol 型で存在する以外他の化合物は全て keto 型で存在することがわかった。特に、従来構造表示が混乱していた N-未置換体 (I) は可能な5種の互変異性体のうち 1H,4H-keto 型で優位に存在することが判明したので、3-phenyl-1H, 4H-1,2,4-triazolin-5-one (Id) と表示するのが適当である。

5-mercapto-3-phenyl-1,2,4-triazole (II) 及びそのN-モノメチル誘導体ではN-未置換体 (IId) も3種の N-メチル体も全て thioketo 型で優位に存在することがわかった。

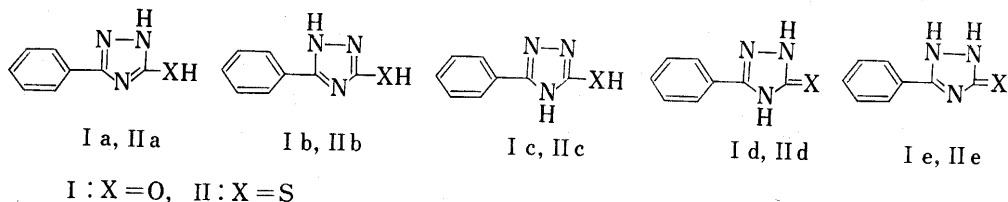


Chart 3

### 3) 1,2,4-Triazole 類のメチル化

33種の 1,2,4-triazole 類をヨウ化メチル及びジアゾメタンでメチル化し、その成績体の生成比を NMR 定量法で検討した結果、次の結論を得た。

3,5位に hydroxyl 基や mercapto 基等の官能基を持たない 1,2,4-triazole 類のメチル化では生成物の割合は母体化合物の互変異性体の型や反応条件よりむしろ3,5位の置換基の影響を強く受ける。

symmetrically 3,5-disubstituted 1,2,4-triazole 類は反応条件の如何にかかわらず vicinal N原子が優先的にメチル化される。これは vicinal N原子の  $\alpha$ -効果に基因すると考えられる。3-substituted 1,2,4-triazole 類では置換基の立体効果が電子の効果に優先し、N-1原子が優先的にメチル化されるが、unsymmetrically 3,5-disubstituted 1,2,4-triazole 類では相対的に電子供与性の大きな基に近い vicinal N原子がややメチル化され易い。しかし、3- $\alpha$ -pyridyl 誘導体は例外であり、 $\alpha$ -pyridyl 基の分子内隣接基関与によって電子吸引性の  $\alpha$ -pyridyl 基の隣接位の N-2 原子が優先的にメチル化される。

上記の結果は1)で述べた互変異性の優位性とほぼ平行的であるが、3-置換体がこの傾向に反することや反応機構の考察から両者に本質的な関係はないと考えられる。

一方、3位に hydroxyl 基や mercapto 基を有する 1,2,4-triazole 類のメチル化では N, O, S 原子の反応性は母体化合物の互変異性や置換基の影響よりむしろメチル化剤や反応溶媒等の反応条件によって左右されることがわかった。

#### 4) 1,2,4-Triazole 類の N-メチル基の化学シフトに対する3,5-位の置換基効果

3)のメチル化の研究において各成績体 (N-メチル体) の同定の一部はメチル基の化学シフトを基にして行った。その際、環N-メチルプロトンのシグナル (化学シフト) が3,5位の置換基の影響を受けてシフトし、その効果に加成性が認められることを見出した。その結果、3-置換体の3位の各置換基による単独の効果 ( $\Delta\delta$ 値) を基にして種々の3,5-二置換体のN-メチルプロトンの化学シフトを計算で予測することができ、3種の N-メチル体の識別に有効であった。

### 論文審査の結果の要旨

1,2,4-triazole 誘導体の互変異性については、従来組織的な研究はなされていなかった。本論文は種々の1,2,4-triazole 誘導体の prototropic tautomerism を、NMR, UV, および IR スペクトルにより検討した結果と、各種の1,2,4-triazole 類をヨウ化メチルおよびジアゾメタンでメチル化し、その成績体を検討した結果とを述べたものである。

まず3,5-位の置換基を系統的に選んだ10種の3,5-二置換 1,2,4-triazole 類を合成し、それらの NMR および UV スペクトルを各モデル体のスペクトルと比較して互変異性の検討を行なった。その結果3,5-位の置換基と、優位の互変異性体の水素の位置との関係を明らかにした。

次いで 5-hydroxy-3-phenyl-1,2,4-triazole につき、各互変異性体 (計5種) のジメチル体を合成し、これらをモデル化合物としてそれらの NMR, IR, UV スペクトルを上記化合物のそれらと比較検討し、結局 3-phenyl-1H, 4H-1,2,4-triazolin-5-one すなわちケト型の1種として優勢に存在することを明らかにした。同様に 5-mercapto-3-phenyl-1,2,4-triazole につき検討の結果、3-phenyl-1H, 4H-1,2,4-triazoline-5-thione として優勢に存在することを明らかにした。同化合物のN-モノメチル誘導体3種についても検討した結果、いずれもチオケト型で優位に存在することがわかった。

さらに 1,2,4-triazole 類の3種の N-メチル誘導体の N-メチル基の化学シフトに対する3,5-位の置換基効果に加成性のあることを見出した。それにより、3位および5位の置換基の性質を知ることによってN-メチル基の化学シフトを予測でき、また逆にメチル基の化学シフト値よりそのN-メチル基の置

換位置の推定，延いては異性体の同定が可能になった。

最後に対称的に 3,5-位二置換基された 1,2,4-triazole 類，3-置換-1,2,4-triazole 類，非対称 3,5-二置換 1,2,4-triazole 類につき，ヨウ化メチルおよびジアゾメタンによるメチル化反応を研究し，それらの反応形式を明らかにし，反応機構について考察を行なった。

以上の研究は，生物活性の面で関心のもたれている 1,2,4-triazole 類の基礎化学的研究であり，その互変異性について系統的，組織的に検討して従来不明であった幾多の問題点を解明し，またそれらのメチル化反応に対する挙動を明らかにしたもので，複素環化学の進歩に寄与するものといえる。

よって，本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。