

令和元年5月22日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08160

研究課題名(和文) トリアジニルアンモニウム塩を基盤とする光励起ラジカル発生法の開発

研究課題名(英文) Development of photo-induced radical generation based on triazinylammonium salt

研究代表者

山田 耕平 (Yamada, Kohei)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：40583232

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：トリアジニルアンモニウム塩を基盤とする光励起型アルキルラジカル発生法を開発した。トリアジニルアンモニウム塩に対するUV照射による直接的なラジカル発生は種々検討した結果、困難であることが明らかになった。一方で、ある種の金属光レドックス触媒と還元剤存在下、可視光を照射すると、トリアジニルアンモニウム塩からアルキルラジカルが発生し、共存するマイケルアクセプターと反応し目的の付加体を収率73%で与えることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化学において、あらゆる官能基を自在に操り合成することは究極的な目標の一つである。水酸基やカルボキシ基、アミノ基は自然界に多く存在する官能基である。水酸基やカルボキシ基は数多くの官能基変換法が開発されている一方で、アミノ基を他の官能基に置換する実用的な方法は極めて少ない。そのため、種々の官能基存在下、自在にアミノ基を他の官能基に変換できるようになれば、多様な有機合成の局面において、極めて有効な手法となり得る。

研究成果の概要(英文)：I have developed a method for photo-induced alkyl radical generation based on triazinylammonium salt. Direct radical generation by UV irradiation to triazinylammonium salt has proved to be difficult. On the other hand, the reaction of triazinylammonium salt in the presence of a metal photoredox catalyst and a reducing agent under visible light irradiation allowed to generate the alkyl radical, which subsequently reacted with the coexisting Michael acceptor to give the desired adduct in a 73% yield

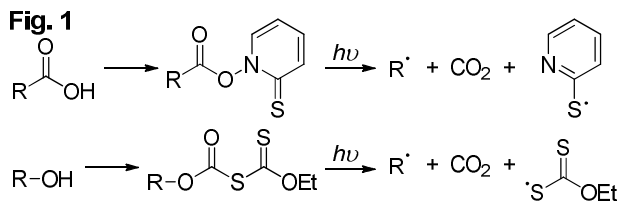
研究分野：生物有機化学

キーワード：トリアジニルアンモニウム塩 光レドックス触媒

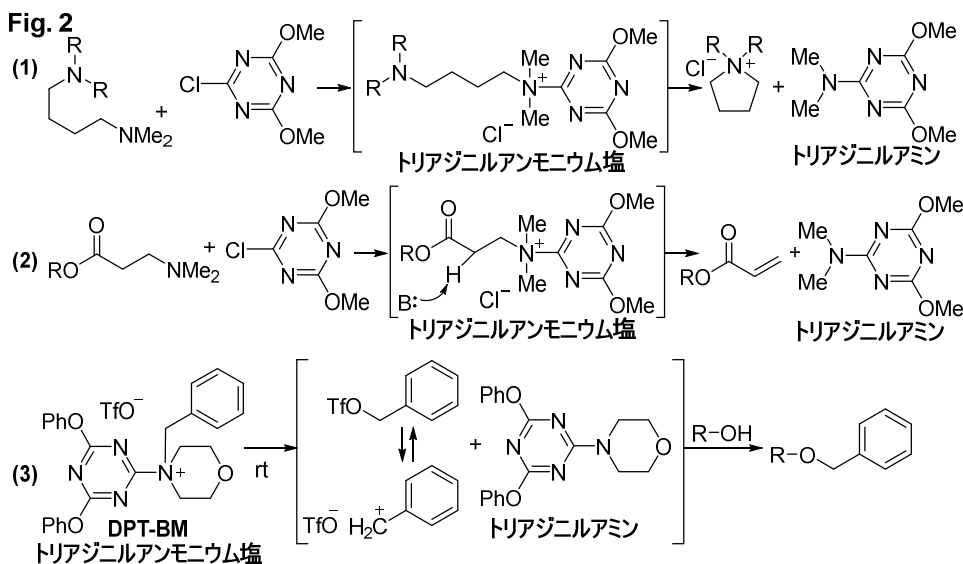
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カルボキシ基や水酸基は Barton 法に代表されるように、光で励起可能なラジカル等価体へと変換が可能である (Fig. 1)。しかしアミノ基に関しては、イソニトリルへの変換に続くスラジカルによる炭素ラジカル発生法が開発されているが、光励起による実用的な炭素ラジカル発生法は知られておらず、その開発が望まれる。



申請者らはトリアジニルアンモニウム塩のトリアジニルアミン部位が優れた脱離能を有することを利用して、数種の反応・反応剤を開発している。即ち、選択的ピロリジニウム塩の合成法 (Fig. 2(1))、Eschenmoser メチレン化反応における簡便な脱離反応(2)、そしてベンジルカチオン種を発生するベンジル化剤 DPT-BM(3)である。これらはアミノ基をトリアジニルアンモニウム基へと変換し活性化することで C-N 結合を切断しており、アミノ基を優れた脱離基に変換する有効な手法であると言える。しかしながら、この優れた脱離能は、極性反応 (ヘテロリシス) のみに展開しており、ホモリシスへの応用は未開拓であった。これが可能になれば有機合成上、極めて実用的な反応になり得ると考え研究を開始した。



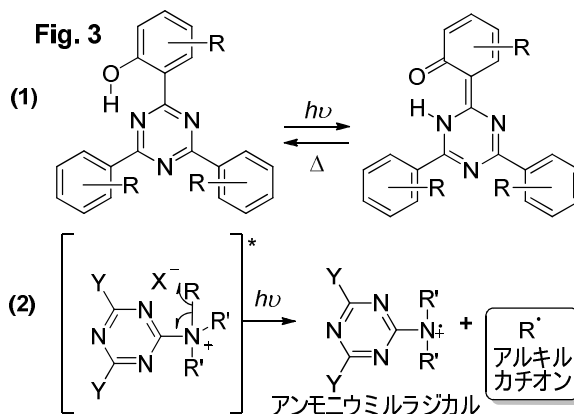
2. 研究の目的

トリアジニルアンモニウム塩の光励起によるアルキルラジカル発生法の開発を行う。

3. 研究の方法

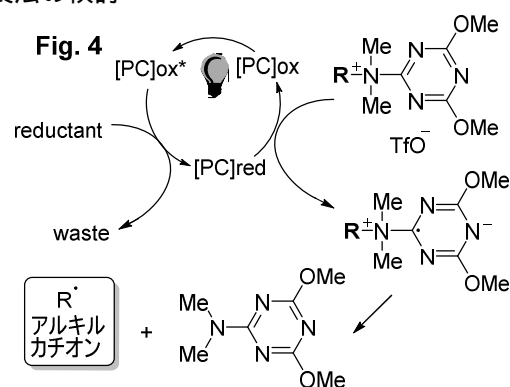
(1) UV 励起による炭素 窒素結合の開裂法の検討

市販されているトリアジン型紫外線吸収剤は、置換基に応じて 200~400nm 程度の波長領域に吸収帯を有し、励起したエネルギーは光異性化により、熱エネルギーとして放出される (Fig. 3(1))。200~350 nm の UV 領域は芳香環やカルボニルなど様々な官能基が吸収帯を有するため、比較的長波長な 350~450 nm の光で励起できれば、これらの官能基を有するアミンでも選択的なラジカル開裂が可能になる。トリアジニルアンモニウム塩を基盤として光励起可能な官能基を設計すれば、トリアジン環のベンジル位に当たる窒素上のアルキル基から容易に炭素ラジカルを発生できると考えた (Fig. 3(2))。脱離基として生成するアンモニウムラジカルは、capto-dative 効果、共鳴効果から非常に安定なラジカル種であるので、これを起点とする副反応の併発の恐れは低いと考えられる。C-N 結合の結合エネルギーは 64 kcal/mol 程度であり、およそ 450 nm の光がこのエネルギーに相当するため、トリアジン環上の置換基を検討することで、350 nm~450 nm の光 (約 88~64 kcal/mol) で反応が進行する分子を設計することとした。



## (2) 光レドックス触媒による炭素 窒素結合の開裂法の検討

近年、可視光により励起し電子移動による酸化還元反応を起こす光レドックス触媒を用いた反応の開発が隆盛している。このレドックスサイクルを利用すれば、トリアジニルアンモニウム塩からアルキルラジカルが生成すると考えた (Fig.4)。すなわち、可視光により励起した光レドックス触媒 [PC]ox\* が還元剤により [PC]red となり、このものがトリアジニルアンモニウム塩に一電子与えることで、最終的にトリアジニルアミンとアルキルラジカルが生成すると考えた。

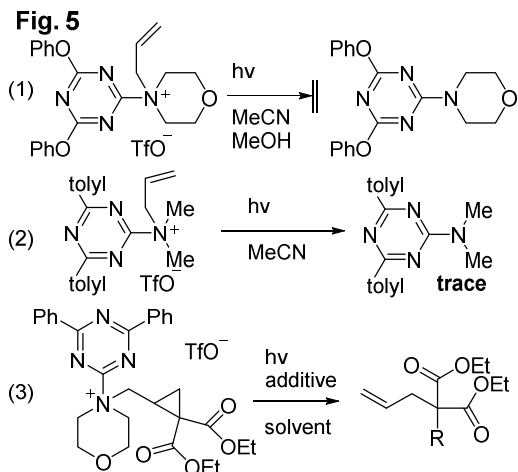


## 4. 研究成果

### (1) UV 励起による炭素 窒素結合の開裂法の検討

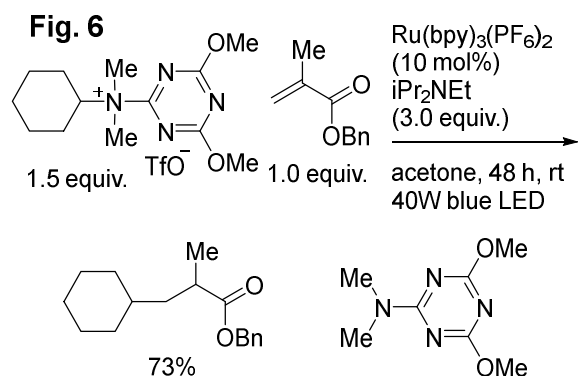
トリアジンの置換基にフェノキシ基を有するトリアジニルアンモニウム塩に対して UV 照射を行ったが全く反応が進行しなかったのに対して (Fig.5(1))、トリル基を有するものでは、痕跡量ながら反応は進行した (Fig.5(2))。これは、芳香族を導入することで、吸収スペクトルが拡がり、効率が向上したためだと考えられる。しかしながら、その後の種々の検討 (置換基、アルキル基の種類、温度、添加剤、溶媒など) にも関わらず、効率よく反応が進行する反応系の構築には至らなかった (Fig.5(3))。

そこで、以下に示す光レドックス触媒を用いた反応系に構築を行うこととした。



### (2) 光レドックス触媒による炭素 窒素結合の開裂法の検討

種々検討の結果、光レドックス触媒として Ru(bpy)<sub>3</sub>(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>、還元剤としてジイソプロピルエチルアミンを用いて、可視光を照射したところ、トリアジニルアンモニウム塩からアルキルラジカルが発生して、共存させたメタクリル酸エステルへとマイケル反応が進行し目的の付加体が収率 73% で得られた (Fig. 6)。脱離体としてトリアジニルアミンが観察された。イリジウムなどの他の触媒や、ハンチュエステルなどの他の還元剤は収率の低下を招いた。また、光レドックス触媒、還元剤、可視光、いずれが欠けても反応は全く進行しなかった。現在、様々なトリアジニルアンモニウム塩やマイケルアクセプターの組み合わせを試しており、論文作成中である。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

1. Yusuke Masuo, Yuri Ohba, Kohei Yamada, Aya Hasan Al-Shammari, Natsumi Seba, Noritaka Nakamichi, Takuo Ogihara, Munetaka Kunishima, Yukio Kato\*, Combination Metabolomics Approach for Identifying Endogenous Substrates of Carnitine/Organic Cation Transporter OCTN1 *Pharm. Res.* **2018**, *35*, 224. 査読有 DOI: 10.1007/s11095-018-2507-1
2. Kohei Yamada, Jie Liu, Munetaka Kunishima\*, Development of triazine-based esterifying reagents containing pyridines as a nucleophilic catalyst, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 6569-6575. 査読有 DOI: 10.1039/C8OB01660G
3. Masanori Kitamura, Suguru Sasaki, Riho Nishikawa, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima\*, Imido-substituted triazines as dehydrative condensing reagents for the chemoselective formation of amides in the presence of free hydroxy groups, *RSC Advances* **2018**, *8*, 22482-22489. 査読有

DOI: 10.1039/C8RA03057J

4. Kohei Yamada, Yuki Igarashi, Tatsuki Betsuyaku, Masanori Kitamura, Koki Hirata, Kazuhito Hioki, Munetaka Kunishima\*, An isolable and bench-stable epoxidizing reagent based on triazine: Triazox *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2015-2019. 査読有, DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00560
5. Wen Jing Zhu, Masato Kobayashi\*, Kohei Yamada, Kodai Nishi, Kotaro Takahashi, Asuka Mizutani, Ryuichi Nishii, Leo G Flores II, Naoto Shikano, Munetaka Kunishima, Keiichi Kawai, Development of radioiodine-labeled acetaminophen for specific, high-contrast imaging of malignant melanoma *Nucl. Med. Biol.* **2018**, *59*, 16-21. 査読有, DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.12.008
6. Yukiko Karuo, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima\*, Development of triazine-based benzylating reagents possessing t-butyl group on the triazine core: thermally controllable reagents for the initiation of reaction, *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 303-308. 査読有, DOI: 10.1248/cpb.c17-00897
7. 国嶋崇隆, 山田耕平, 藤田光, 北村正典、トリアジンの特性を活用した新規アルキル化剤有機合成化学協会誌 **2017**, *75*, 1023-1034. 査読有、DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.75.1023
8. Kohei Yamada, Naoto Kamimura, Munetaka Kunishima\*, Development of a method for the synthesis of 2,4,5-trisubstituted oxazoles composed of carboxylic acid, amino acid, and boronic acid *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1478-1485. 査読有, DOI: 10.3762/bjoc.13.146
9. Kohei Yamada, Naoko Hayakawa, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima\*, Study of O-Allylation using Triazine-based Reagents, *Chem. Pharm. Bull.* **2017**, *65*, 112-115. 査読有 DOI: 10.1248/cpb.c16-00744
10. Munetaka Kunishima\*, Daiki Kato, Nobu Kimura, Masanori Kitamura, Kohei Yamada, Kazuhito Hioki, Potent triazine-based dehydrocondensing reagents substituted by an amido group, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1897-1903. 査読有, DOI: 10.3762/bjoc.12.179
11. Munetaka Kunishima\*, Ryohei Asao, Kohei Yamada, Masanori Kitamura, Hikaru Fujita, Development of Acid-Catalyzed Fluorous Benzylating Reagents Based on a Triazinedione Core, *J. Fluorine Chem.* **2016**, *190*, 68-74. 査読有, DOI: 10.1016/j.jfluchem.2016.09.003
12. Masanori Kitamura, Seina Yamamura, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima\*, Hydroxy and Amino Group-Tolerant Synthesis of Six-Membered Cyclic Quaternary Ammonium Salts Using a Triazine-Based Reagent, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1508-1517. 査読有, DOI: 10.1002/ajoc.201600429
13. Kohei Yamada, Yukiko Karuo, Yuichi Tsukada, Munetaka Kunishima\*, Mild Amide-Cleavage Reaction Mediated by Electrophilic Benzylation, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14042-14047. 査読有 DOI: 10.1002/chem.201603120
14. Kohei Yamada, Naoko Hayakawa, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima\*, Development of a Triazine-based *tert*-Butylating Reagent, TriAT-*t*Bu, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 4093-4098. 査読有, DOI: 10.1002/ejoc.201600663

〔学会発表〕(計 22 件)

1. 2019年 3月 22日 第139年会日本薬学会 千葉 幕張メッセ 一般口頭 ○藤井崇徳, 山下莉奈, 藤田光, 角山哲史, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆 トリアジンジオン骨格を基盤としたアルキル化剤の置換基効果
2. 2018年 12月 7日 日本プロセス化学会 2018 ウィンターシンポジウム 京都 京都テルサ 招待口頭 別役樹, 五十嵐佑貴, 山田耕平, 北村正典, 平田紘基, 日置和人, 国嶋崇隆 トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤 Triazox の開発
3. 2018年 11月 29日 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム 京都 京都テルサ ポスター 山下莉奈, 藤井崇徳, 藤田光, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆 トリア

- ジンジオン骨格を基盤とした種々アルキル化剤の開発
4. 2018年 11月 6日 第44回反応と合成の進歩シンポジウム 熊本 市民会館シアーズホーム夢ホール(熊本市市民会館) ポスター 廣澤翔太, 夏俊卿, 山田耕平, 国嶋崇隆 親水性ポリアクリルアミドゲルを担体とする脱水縮合剤の開発
  5. 2018年 7月 27日 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム 東京 タワーホール船堀 ポスター 別役樹, 五十嵐佑貴, 山田耕平, 北村正典, 平田紘基, 日置和人, 国嶋崇隆 トリアジンを基盤とした単離可能なエポキシ化剤 Triazox の開発
  6. 2017年 11月 6日 第43回反応と合成の進歩シンポジウム 富山 富山国際会議場 刘杰 ポスター ○刘杰, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆 求核触媒を内包した新規エステル化剤の開発
  7. 2017年 10月 25日 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム 名古屋 名古屋大学豊田講堂 ポスター 山田耕平, 上村直人, 国嶋崇隆 カルボン酸、アミノ酸、ボロン酸からなる多様性志向型三置換オキサゾール合成法の開発
  8. 2017年 10月 17日 第2回分子触媒 若手セミナー～有機分子触媒の動向と将来展望～ 東京 東京農工大 口頭 山田耕平, 国嶋崇隆 トリアジン化学を基盤とした新規アルキル化剤の開発
  9. 2017年 10月 13日 フルオラス科学研究会第10回シンポジウム 東京 公益財団法人野口研究所 ポスター 山田耕平, 藤井崇徳, 山下莉奈, 国嶋崇隆 酸触媒ジアリルトリアジンジオン型フルオラスベンジル化剤の開発
  10. 2017年 8月 3日 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム 大阪 大阪国際交流センター ポスター 角山哲史, 藤田光, ○寺崎博満, 山田耕平, 国嶋崇隆 実用的な酸触媒アルキル化剤の開発
  11. 2017年 3月 25日 日本薬学会第137年会 仙台 仙台国際センター 軽尾友紀子 ポスター 古田美佳, 軽尾友紀子, 李政洙, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆 トリアジンジオンを基盤とする新規アシル化剤の開発
  12. 2017年 3月 25日 日本薬学会第137年会 仙台 仙台国際センター ポスター 金沢大学医薬保 ○劉杰, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆 トリアジニルピリジニウム塩を用いたエステル化反応の開発
  13. 2017年 3月 25日 日本薬学会第137年会 仙台 仙台国際センター ポスター 五十嵐佑貴, ○別役樹, 山田耕平, 国嶋崇隆 新規トリアジン型酸化剤の開発と反応
  14. 2016年 11月 30日 第34回メディシナルケミストリーシンポジウム つくば つくば国際会議場 ポスター 北村正典, 山村聖奈, 山田耕平, 国嶋崇隆 塩化トリアジンをを用いた六員環状第四級アンモニウム塩合成法の開発
  15. 2016年 11月 27日 日本薬学会北陸支部第128回例会 金沢 北陸大学 口頭 五十嵐佑貴, 山田耕平, 平田紘基, 国嶋崇隆 互変異性を駆動力とした新規トリアジン型酸化剤の開発
  16. 2016年 9月 27日 第46回複素環化学討論会 金沢 歌劇座 ポスター 上村直人, 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆 カルボン酸・アミノ酸・アリアルボロン酸からなる三置換オキサゾールの短工程合成法の開発
  17. 2016年 9月 27日 第46回複素環化学討論会 金沢 歌劇座 ポスター 古田美佳, 高橋 健輔, 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆 新規トリアジノン型脱水縮合剤の開発
  18. 2016年 7月 4日 XXVII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (EHC 2016) Amsterdam, Netherlands Beurs van berlage Daiki Kato, Nobu Kimura, Kohei Yamada, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Development of triazine-type dehydrocondensing reagents having an amido group
  19. 2016年 3月 29日 日本薬学会第136年会 横浜 パシフィコ横浜 口頭 瀧澤祐美佳, 山田耕平, 国嶋崇隆 サイト 特異的な薬物タンパク結合を検出する蛍光標識化アルブミンの開発
  20. 2016年 3月 29日 日本薬学会第136年会 横浜 パシフィコ横浜 口頭 加藤大輝, 矢内秀, 木村円, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆 アミド基を置換基に有するトリアジニルアンモニウム型脱水縮合剤の開発
  21. 2016年 3月 28日 日本薬学会第136年会 横浜 パシフィコ横浜 口頭 夏俊卿, 山田耕平, 国嶋崇隆 ポリアクリルアミドを担体とする親水性固定化脱水縮合剤の開発
  22. 2016年 3月 29日 日本薬学会第136年会 横浜 パシフィコ横浜 口頭 古田美佳, 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆 トリアジノン骨格を基盤とする新規脱水縮合剤の開発

〔その他〕

ホームページ等 <http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bioorg/>

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。