

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790009

研究課題名（和文） 温和な条件で進行するベンジル化剤 DMT-BM の開発

研究課題名（英文） Development of a new benzylating reagent, DMT-BM

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

研究成果の概要（和文）：ベンジル化剤 DMT-BM に対して種々の構造変換を行った結果、反応性・溶解性が向上し、室温、2 時間で反応が進行する優れたベンジル化剤が開発できた。反応条件については、共存する塩基と溶媒の組み合わせが重要であることがわかった。これにより、ほぼ中性条件で反応を行うことができ、酸性条件や塩基性条件に対して脆弱な官能基を有する基質への適用範囲の拡大が可能となった。また、この反応剤を基盤として、種々の新規反応剤や新規反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：A New benzylating reagent, which can make alcohols benzylated at room temperature within 2 hours, was developed. The specified combinations of the solvents and the coexisting bases are effective for the improvement of the yields of the benzyl ethers. These conditions can be applied to alcohols possessing highly functionalized compounds. Based on these results, we developed another new reagents and a reaction.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、ベンジル化剤

1. 研究開始当初の背景

ベンジル基は、水酸基の保護基として汎用される。それは、酸性条件・塩基性条件をはじめ、種々の反応条件に耐える堅牢性を持ちながら、金属触媒を用いた温和な接触水素還元により、容易に脱保護が可能だからである。このように、非常に汎用性の高い保護基ではあるが、その導入法に問題がある。

従来法は、強塩基条件（臭化ベンジル・NaH）、または強酸条件（ベンジルトリクロアセトイミダート・TfOH）を必要とするため、基質の適用範囲が狭く、加えて試薬の

安定性や毒性・催涙性等の問題もあり、使い勝手が悪い。

一方、中性条件で進行するベンジル化剤として Dudley 試薬とベンジルトリフラートが開発されている。Dudley 試薬は吸湿性のない固体で取り扱いが容易である。無機塩基存在下長時間の加熱（24 時間、83℃）で、ベンジルエーテルが得られる。ベンジルトリフラートはベンジルアルコールから用時調製が必要で、基質と-60℃・5 日間の反応でようやく目的物が得られる。

このように、汎用される反応にも関わらず、理想的な『反応性・操作性』をすべて満たす

反応剤はない。

そこで代表者は、トリアジンの化学を活用した新規のベンジル化剤 DMT-BM を合成し、その改良と反応性を研究し、理想的な『反応性・操作性』を有するベンジル化剤の開発を目指すこととした。

2. 研究の目的

(1) 独自に開発した、中性条件下でも進行する温和なベンジル化剤 DMT-BM の性質の研究と改良・発展を行う。

(2) その反応性を利用した、新しい形式の反応の開発や、コンセプトの異なる新規反応剤の開発も合わせて行う。

目標としては、各々の反応に関して、理想的な『反応性・操作性』を持たせることである。

3. 研究の方法

(1) ベンジル化剤 DMT-BM の構造変換による反応性の向上

置換基の求電子性や疎水性を考慮し、最適な反応性を有するようにチューニングを行う。

(2) 様々なアルコールに対する反応性の調査と反応機構の解明

第一、二、三級水酸基は、その立体障害の違いによって、反応性が異なる。また、様々な官能基との反応性の違いにより、その選択性を制御することが可能である。これらについて、一つ一つ調査を行う。

(3) その他の官能基に対する反応性の調査

本反応の反応形式から、反応しうる官能基と、反応しない官能基がある。反応する官能基に対して、新しい形式の反応を開発する。

(4) 本反応剤から派生した新規ベンジル化剤と新規反応の開発

本反応剤の構造的特徴であるトリアジン環の特性を利用した、異なるコンセプトの反応剤の開発を合わせて行う。また、反応機構が類似した、全く異なる目的の反応の開発も行い、本反応剤の設計コンセプトの有用性を実証する。

4. 研究成果

(1) ベンジル化剤 DMT-BM の構造の最適化を行った結果、電子求引性基を導入すると反応性の向上が見られ、疎水性基を導入すると溶解性の向上が見られた。こうして、最適化した反応剤を用いてベンジル化を行うと室温、2 時間でベンジル化が進行した。これらの反応性は、従来法に比べて最も優れたベンジル化剤と言える。

(2) 反応条件についても最適化を行った結果、共存する塩基と溶媒の組み合わせが重要であることがわかった。これにより、ほぼ中性条件で反応を行うことができ、酸性条件や塩基性条件に脆弱な官能基を有する基質への適用範囲の拡大ができた。これらの条件は、酸や塩基を用いた従来法や Dudley 試薬、ベンジルトリフラートなどに比べて、より温和であると言える。

さらに本反応剤の速度論解析も行い、その反応形式を明らかにした。今後はより多くのアルコールに対してベンジル化を行い、その有用性を示し、論文にまとめる予定である。

(3) 水酸基のみならず、他の官能基に対して反応を行った結果、非常に興味深い結果が得られた。これらに関しては、学会で発表を行った。今後これらの成果について、発展していくことが期待できる。

(4) ①この反応剤の構造的特徴であるトリアジン環の性質を利用し、最小のイミダート構造のみで構成された、安定性・アトムエコノミーに優れた酸触媒ベンジル化剤 TriBOT を開発した (Figure 1)。

Figure 1

TriBOT は従来法であるベンジルトリクロロアセトイミダートの問題点である、①コストがかかる②熱や湿気に不安定③反応条件が限定されている。といった事柄を克服した優れた反応剤である。この結果に関しては論文に掲載された (*Organic letters* 誌)。この反応剤の性質・反応性は従来の酸触媒アルキル化剤にはないもので、一般的なアルキル化剤への拡張が期待される。

現在この反応剤は、市販されている。

②本反応剤と同様に、トリアジニルアミンの脱離能を利用して、Eschenmoser メチレン化における三級アミンの活性化・脱離を同時に行える手法を開発した (Figure 2)。

Figure 2

本手法は温和な条件下、簡便・短時間で反応が進行し、従来法では適用が難しい他の三級アミンやスルフィドを有する基質においても、これらの損なうことなく収率よく反応が進行する。この結果に関しては論文に掲載された (*Tetrahedron letters* 誌)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Kohei Yamada, Kazumasa Masaki, Yuri Hagimoto, Seina Kamiya and Munetaka Kunishima
A New Method Using 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine for Facile Elimination of Dimethylamino Group in Eschenmoser's Methylenation for Synthesis of α,β -Unsaturated Esters
Tetrahedron Lett. **2013**, 54, 1758-1760. 査読有, DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.01.092
- ② Kohei Yamada, Hikaru Fujita, and Munetaka Kunishima

A Novel Acid-Catalyzed *O*-Benzylating Reagent with the Smallest Unit of Imidate Structure

Org. Lett. **2012**, 14, 5026-5029. 査読有,
DOI: 10.1021/ol302222p

[学会発表] (計 11 件)

- ① 山田 耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, 最小のイミダート構造のみで構成される酸触媒ベンジル化剤の開発, 第 103 回有機合成シンポジウム 2013 【春】, 2013. 06. 06, 慶応義塾大学 (東京都)
- ② 軽尾友紀子, 山田耕平, 国嶋崇隆, ベンジルイミダートを経由する温和なアミド結合切断反応の開発, 日本薬学会第 133 年会, 2013. 03. 29, パフィシコ横浜 (神奈川県)
- ③ 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, 新規酸触媒パラメトキシベンジル化剤 (TriPMBOT) の開発, 日本薬学会第 133 年会, 2013. 03. 30, パフィシコ横浜 (神奈川県)
- ④ Hikaru Fujita, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, A New Acid-Catalyzed Benzylating Reagent with the Ultimately Miniaturized Imidate, 第 6 回武田科学振興財団薬科学シンポジウム, 2012. 09. 13, 武田薬品工業 (株) 研修所 (大阪府)
- ⑤ 山田耕平, 塚田裕以智, 国嶋崇隆, 温和な条件下で進行するトリアジン型ベンジル化剤の開発, 第 10 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2012. 05. 11, 大阪大学 (大阪府)
- ⑥ 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, トリベンジルオキシトリアジン (TriBOT) を用いた新規酸触媒 *O*-ベンジル化反応, 日本薬学会第 132 年会, 2012. 03. 29, 北海道大学 (北海道)
- ⑦ 山田耕平, 塚田裕以智, 国嶋崇隆, 温和な条件下で進行するトリアジン型新規 *O*-ベンジル化剤の開発, 日本薬学会第 132 年会, 2012. 03. 29, 北海道大学 (北海道)
- ⑧ 藤田光, 山田耕平, 国嶋崇隆, 究極的に簡素化されたイミダート等価構造を持つ新規ベンジル化剤: TriBOT, 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012. 11. 06, タワーホール船堀 (東京都)
- ⑨ 山田耕平, 正木一将, 国嶋崇隆, Eschenmoser メチレン化における新規 E1cB 脱離反応: 塩化トリアジンの特性を用いた新規手法の開発, 日本薬学会第 132 年会, 2012. 03. 29, 北海道大学 (北海道)
- ⑩ 山田耕平, 塚田裕以智, 国嶋崇隆, トリアジン化学を基盤とする高反応性ベンジル化剤の開発, 金沢大学 薬学シンポジウム, 2012. 02. 10, 金沢大学 (石川県)

- ⑪藤田 光, 山田 耕平, 国嶋 崇隆, 新規
酸触媒 0-ベンジル化反応の開発, 日本薬学
会北陸支部 123 回例会, 2011. 11. 27, 金沢
大学 (石川県)

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 水酸基保護化剤及び水酸基保護方法

発明者: 國嶋崇隆、山田耕平、藤田光

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 2011-253002

出願年月日: 2011 年 11 月 18 日

国内外の別: 国内

名称: トリアジン化合物

発明者: 國嶋崇隆、山田耕平、塚田裕以智

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 2012-016433

出願年月日: 2012 年 01 月 30 日

国内外の別: 国内

[その他]

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bioorg/>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし