

令和 3 年 5 月 7 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17H03970

研究課題名(和文)電子欠乏性含窒素芳香環の特性を活用した新反応剤の開発

研究課題名(英文) Development of novel reagents taking the advantage of the electron deficient nitrogen-containing heterocycles

研究代表者

国嶋 崇隆 (KUNISHIMA, MUNETAKA)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：10214975

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、申請者らが長年に亘って解明・蓄積してきたトリアジンははじめとする電子欠乏性含窒素複素環化合物の構築法、構造と反応特性の相関性などの知見に基づいて、そのポテンシャルを最大限に引き出した次世代の新反応剤の開発を目的とする。具体的には脱水縮合剤、アルキル化剤、酸化剤を中心に、重金属を使用せずC、N、Oの第2周期元素からなり、反応性、化学選択性、安全性、安定性、経済性などの点で従来より優れた反応剤の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リード最適化などの創薬研究においては、短期間に多数の低分子化合物の合成が求められるため、反応条件のチューニングを必要とせず、基質適用性が広く、官能基許容性が高い信頼のおける反応が多用される。報告によれば、アルキル化反応、縮合反応、パラジウムカップリング反応だけで全体の半数を占め、保護基の導入、酸化反応などがそれに続く。本研究課題で開発した反応剤は、こうしたニーズに応えうる優れた特長を有しており、創薬はもちろん生命科学の推進などに広く貢献しうる点で学術的、社会的に大きな意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：In this project, we aim to develop new reagents by maximizing the potential of π -electron deficient nitrogen-containing heterocyclic compounds such as triazines. This research was carried out based on the knowledge of the preparation methods and the correlation between the structure and the reactivities of these heterocycles, which we have elucidated and accumulated over the years. Specifically, we have developed reagents such as dehydrating condensing agents, alkylating agents, and oxidizing agents, which are composed of second period elements (C, N, O) without the use of heavy metals, and are superior to conventional agents in terms of reactivity, chemoselectivity, safety, stability, and cost.

研究分野：化学系薬学

キーワード：トリアジン 含窒素芳香族化合物 縮合剤 アルキル化剤 エポキシ化剤

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1,3,5-トリアジン化合物(以下トリアジン)は100年以上前から知られた有機化合物であり、代表的なシアヌル酸、塩化シアヌル、メラミンなどは現在でも工業原料として広く製造利用されている¹。製造コストが低く、急性毒性も低いとされており、芳香環を形成する元素のうち半分の3個が窒素でありながら爆発性などもなく安定な化合物である。窒素を多く含む構造のため高度に電子欠乏性で²、通常の電子リッチな芳香環とは全く異なる物性を示す。

塩化シアヌルはトリアジン環の3個の炭素に全て塩素が置換した構造で、塩素の誘起効果により電子欠乏性が更に助長され、炭素上での求核置換反応が容易に進行する。その際、3個の塩素それぞれの置換速度は温度により容易に制御でき³、多様な官能基を導入した様々な誘導体を自在に合成することが可能である。こうした多くの特長を有しているにも拘わらず、トリアジンを有機合成化学における反応剤として利用した例は非常に少ない。申請者が1999年に報告した脱水縮合剤 DMT-MM は、このトリアジンの特性を活かした反応剤で、特に水中やアルコール中でもカルボン酸とアミンとの脱水縮合によるアミド形成反応が効率的に進行することが特長である⁴。この研究に端を発して、種々のトリアジニルアンモニウム化合物を用いた生命科学分野への応用研究を展開し、さらに最近ではトリアジン上の置換基効果などの研究を重ねた結果、種々の新しい脱水縮合剤の開発に成功している⁵。トリアジンの反応剤としてのもう一つの特長はその高い脱離性にある。脱離基は、結合の形成や開裂反応など、様々な有機合成の鍵段階を担っていることから、脱水縮合反応にとどまらず種々の反応や反応剤への利用が期待できる。こうした考えから申請者は酸触媒ベンジル化剤 TriBOT の開発にも成功している⁶。

創薬研究のリード最適化においては短期間に多数の低分子化合物の合成が求められる。そのため、反応条件のチューニングを必要とせず、基質適用性が広く、官能基許容性が高い信頼のおける反応が多用される。報告によれば、アルキル化反応、縮合反応、パラジウムカップリング反応で全体の半数を占め、保護基の導入、酸化反応などがそれに続く⁷。従って、こうした反応を可能にする反応剤に関するニーズは依然として高い。なかでも重金属を使用せず、C、N、Oの第2周期元素のみからなる反応剤は、毒性低減の点から創薬科学や生命科学における需要が高く、とりわけ新たな官能基変換を可能にし、化学・位置・立体選択性に優れ、安全性・安定性・経済性などの点で従前の反応剤を凌駕するものが求められている。

2. 研究の目的

本研究では上述のとおり申請者がこれまでに解明・蓄積してきたトリアジン環をはじめとする電子欠乏性含窒素複素環化合物の合成法、物性、構造と反応特性の相関性などの様々な知見に基づいて、そのポテンシャルを最大限に引き出すことにより様々な次世代の反応剤を開発することを目的とする。なかでも、創薬や生命科学分野における学術研究や産業面での利用を可能とする実用的な反応剤の開発を目指す。

3. 研究の方法

反応剤は主に(1)脱水縮合剤、(2)アルキル化剤、(3)酸化剤、(4)その他の反応剤に分けて、各反応剤において想定されるニーズに基づいた複数のテーマ設定を行い、研究分担者ごとに複数の担当テーマを割り振り、年度毎の計画に沿って学生の協力を得ながら研究を実施した。また、各研究をとおして得られたデータや知見を随時共有することにより、研究効率の向上を図った。申請者はジメトキシトリアジン化合物を標準的に使用してきたことから、トリアジン環上に導入したメトキシ基の置換基効果について経験的な知見を有している。従ってこのメトキシ基を基準に Hammett 置換基定数を指標として種々の電子求引性や供与性の官能基に変換することによりトリアジン環の電子密度を様々な調節し、反応剤としての活性(特に脱離性)の制御を試みることにした。また、アルコキシ基は強い求核剤や酸を作用させると分解反応を起こすことも分かっていたので、こうした副反応を抑制する意味でも置換基交換は有効であると考えた。トリアジンの脱離能は、置換基効果の他にラクタム-ラクチム型互変異性化エネルギーを起動力としていると考えられ、シアヌル酸-イソシアヌル酸間の段階的相互変換のなかで平衡がイソシアヌル酸側へ寄るほど、このエネルギー差が大きくなるとされている⁸。こうした知見に基づいて、トリアジンジオン骨格を基盤とするベンジル化剤(DMBOT)が弱酸性触媒で反応することを示した⁹。そこで、トリアジンの骨格変換についても広く検討することとした。

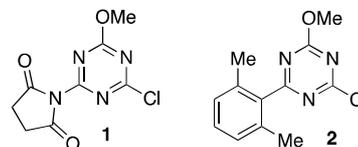
4. 研究成果

以下、上記に計画の(1)～(4)の項目毎に成果を述べる。5. 主な発表論文の項に記載の文献は引用しない。

(1) 脱水縮合剤の開発

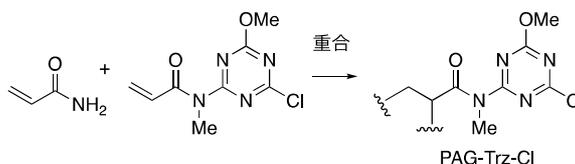
置換基効果：() イミド置換型 1: 既に報告したアミド置換基の結果に基づいて、2-クロロ-4,6-ジメトキシトリアジン(CDMT)の1つのメトキシ基を更に電子求引性のイミド型の置換

基で置換し、その反応性を検討した。その結果、アミド型および CDMT と比べ更に反応活性が向上することが分かった。特に塩化トリアジン / 3級アミン系を用いた *in situ* での縮合剤形成法において、立体的因子のために CDMT の活性化には全く機能しなかった 3級アミン類を用いても縮合剤の形成と引き続く縮合反応が進行することを明らかにした。



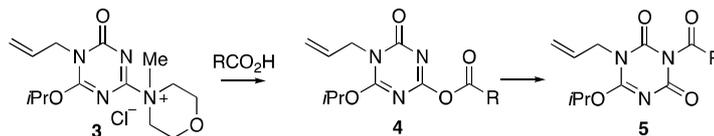
() 炭素置換型 2: ()と同様に CDMT のメトキシ基を 1つまたは2つともアルキル、アリール、アルキニル基に置換した誘導体について反応性や物性について詳細な検討を行った結果、2,6-ジメチルフェニル基を有するものが最も優れた反応性を示すことを明らかにし、置換基の立体因子と置換している炭素の混成状態が鍵であることを示した。

() アミド置換型に基づく親水性ポリマー縮合剤: DMT-MM の利点である水系溶媒中でのアミド化反応では、コプロダクトのトリアジノンが水溶性のため、唯一問題となるのは目的のアミド化合物も水溶性の場合に単離精製が困難になる点である。この問題を解決するためにこれまでトリアジンをモノマーとする各種ポリマー縮合剤を開発してきたが、何れも水中ではポリマーがほとんど膨潤せず、水中でのアミド収率が十分ではなかった。アミド置換されたトリアジン型縮合剤の活性は DMT-MM と同等または若干高いことに着目し、アクリルアミド基を導入した塩化トリアジンをモノマーの 1つとするポリアクリルアミドゲルを調製した結果、水での膨潤性が極めて高い親水性ポリマー縮合剤 PAG-Trz-Cl の開発に成功した。縮合する基質の片方が水溶性で他方が難水溶性の反応ではアルコールまたはアルコール-水混合溶媒の使用が好ましいが、PAG-Trz-Cl はこれらの溶媒中でも十分に膨潤し、反応が収率良く進行することを明らかにした。



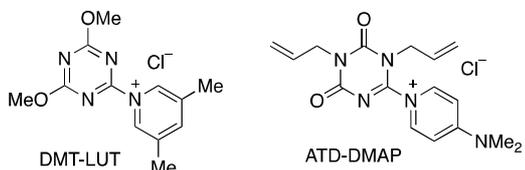
骨格変換トリアジノン縮合剤: () ジアルコキシトリアジンの 1つの *O*-アルキルラクチム構造を互変異性体である *N*-アルキルラクタム構造に変えたトリアジノン骨格は、より大きな互変異性化エネルギーによって高い脱離性の発現が期待できる。まず *N*-アルキルトリアジノン骨格の合成法を検討した結果、アリルオキシ基のシグマトロピー転位を利用することにより 6 位の置換基を多様に導入可能な効率的合成法の開発に成功した。得られた縮合剤 3 は、期待通り DMT-MM より高い反応活性を有することが明らかとなった。

() () で開発した縮合剤において、カルボン酸との反応で生じた *O*-アシル中間体 4 は、アミン非存在下において *O*-*N* アシル転位を起こして単離可能な *N*-アシルトリアジンジオン 5 へと変換されることを見出した。この化合物はアミン類のアシル化剤として作用し、アミド生成が可能であることを示した。



求核触媒を構成成分に有する縮合剤: DMT-MM をはじめとする 4級アンモニウム塩構造を有するトリアジン縮合剤は、塩素イオンによるアンモニウム上の炭素原子への求核攻撃により分解することが分かっており、この反応は低極性有機溶媒中で特に顕著である。そこでトリアジン環の活性化基のうち、こうした分解反応が起きないと期待されるピリジニウム塩について詳細に検討した。ピリジニウムは塩素の攻撃を受けにくく、カルボン酸との反応で遊離後に求核触媒として引き続く反応を加速することが期待できる。以上の考察にもとづいて検討した結果、次のような縮合剤を開発することができた。

() 3,5-ルチジン型縮合剤: CDMT にピリジンを導入した化合物はピリジンの電子供与性が不十分で加水分解しやすいために単離できなかった。そこで電子供与性のアルキル基を有するピリジン類を検討した結果 3,5-ルチジンを導入した DMT-3,5-LUT が期待する安定性と反応性を示すことが分かった。この反応剤はエステル化反応に有効で、化学量論量のアルコールとの縮合反応が収率良く進行する。



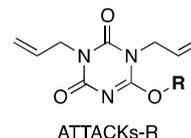
() DMAP 型縮合剤: ()で電子供与性が強い DMAP を CDMT に作用させた場合、生じたトリアジニルピリジニウム塩は極めて安定化され縮合活性を示さなかった。そこで上記の骨格変換での知見に基づいてトリアジンジオンと DMAP を結合させたと、最適な組合せとなり、高い縮合活性を示すことが明らかとなった。ATD-DMAP を用いればアミド合成はもちろんエステル合成も室温短時間に高収率で進行することから、DMAP の求核触媒作用と連動した反応機構であると考えられる。

(2) アルキル化剤の開発: アルキルカチオン種を活性種とするアルキル化剤においては同じ活性種でも脱離基の性能により反応性が大きく変わる。そのためより優れた反応剤の開発には、脱離基の設計が重要となる。温和なアルキル化剤開発を目指して研究を行った結果、以下の成果を上げることができた。

トリアジン脱離基の機構的考察: 酸触媒アルキル化反応は塩基性の Williamson 合成の相補

の方法としてニーズがある。申請者らが開発してきた酸触媒アルキル化剤の反応機構について詳細な検討を行った結果、従来の酸触媒アルキル化剤と比ベトリアジン型脱離基の場合は互変異性化エネルギーに加えカチオン性脱離基の静電反発からの解消という相乗効果によって反応が格段に加速されることを明らかにした。さらに、TriBOT からのベンジルカチオン種の生成反応における終盤での大幅加速はこのメカニズムに基づくことを示した。

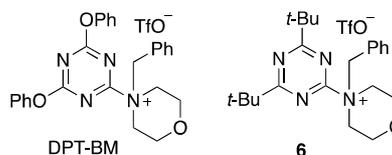
温和な弱酸性アルキル化剤の開発： ピリジニウム塩の弱酸性で進行するベンジル化剤 DMBOT に基づいて、種々の温和なアルキル化剤の開発を行った。多様なアルキル化剤を効率的に合成するためにジアルキルトリアジンジオン骨格構築法を再検討し、アリルオキシ基のシグマトロピー転位を利用した合成法を見出し、アルコールから単工程で高収率に誘導できる酸触媒アルキル化剤 ATTACKs-R の開発に成功した。これにより種々のアルコールを原料として多様なアルキル基の導入が可能となった。



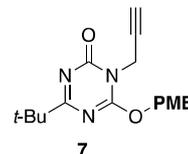
本研究からカルボカチオン種の可逆的な捕捉現象を見出し、これに基づいた新しい研究課題を提案した結果、挑戦的研究（萌芽）に採択され、研究を実施することとなった。

温和な加熱型中性アルキル化剤： 酸や塩基を必要としないよりマイルドな中性条件下での反応を実現するために、穏やかな加温条件で進行する反応剤を開発した。

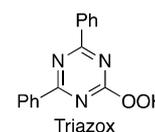
(i) *t*-Bu 置換中性ベンジル化剤： 既に報告している DPT-BM の改良版として、トリアジン上のフェノキシ基を立体障害のある *t*-Bu 基に置換した化合物 **6** に変換することにより、脱離したトリアジンの窒素原子を介したベンジル基との再結合という副反応を抑制することに成功した。また、トリアジン環の電子欠乏性が低下したことにより、40 という僅かな加温により反応を促進できることが分かった。



() 熱的 PMB 化剤： パラメトキシベンジルエーテル (PMB エーテル) は酸性条件下で分解するため酸触媒 PMB 化剤を用いる場合には生成物の分解にも注意が必要である。そこで温和な加熱のみで進行する中性の PMB 化剤を開発した。これまで当研究室で蓄積してきた知見に基づいて設計した **7** が期待通り 50 の加温でアルコールの *o*-PMB 化反応を起こすことを明らかにした。



(3) 酸化剤： トリアジンの優れた脱離能を利用すれば酸素の活性化能を適切に調節することが可能となると考え、新しい酸化剤の開発を検討した結果、トリアジンの過酸化物である Triazox が優れた酸化剤となり、アルケンのエポキシ化や Baeyer-Villiger 酸化が進行することを示した。Triazox は高純度の固体として安定に単離・保存できるため、取り扱い容易で精密な秤量も可能となる点で、従来のエポキシ化剤より有用と考えられる。



また、この知見に基づいて更に安価に合成できる改良型 Triazox も開発した。

(4) その他の研究成果

上記以外の研究成果として、トリアジンの電子欠乏性を活かした新しいホスフィンリガンドの開発、アミノ基の活性化能を利用したグラミンの官能基変換反応、カルボン酸、アミノ酸、ポロン酸の三成分カップリングによる三置換オキサゾール合成などについて論文発表した。

参考論文

- 1) (a) Senier, A. *J. Chem. Soc., Trans.*, **1886**, 49, 311; (b) Fries, H. H. *J. Chem. Soc., Trans.*, **1886**, 49, 314.
- 2) Wang, K.; Duan, D.; Zhou, M.; Li, S.; Cui, T.; Liu, B.; Liu, J.; Zou, B.; Zou, G. *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 4639
- 3) Hoog, P.; Gamez, P.; Driessen, W. L.; Reedijk, J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6783.
- 4) (a) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Iwasaki, F.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.* 1999, *40*, 5327. (b) Kunishima, M.; Kawachi, C.; Hioki, K.; Terao, K.; Tani, S. *Tetrahedron* 2001, *57*, 1551.
- 5) 国嶋崇隆, 薬誌, **2008**, *128*, 425.
- 6) Yamada, K.; Fujita, H.; Kunishima, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5026.
- 7) Cooper, T. W. J.; Campbell, I. B.; Macdonald, S. J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, 8082.
- 8) Liang, X.; Zheng, W.; Wong, N.-B.; Li, J.; Tian, A. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **2004**, *672*, 151.
- 9) Fujita, H.; Kakuyama, S.; Kunishima, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 833.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Jie Liu, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Daichi Shimada, Munetaka Kunishima	4. 巻 19
2. 論文標題 Development of a triazinedione-based dehydrative condensing reagent containing 4-(dimethylamino)pyridine as an acyl transfer catalyst	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem.	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kohei Yamada, Jeongsu Lee, Mika Kota, Yukiko Karuo, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima	4. 巻 69
2. 論文標題 N-Acyltriazinedione; a Novel Acylating Reagent Synthesized from a Triazinone-Type Condensing Reagent	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 498 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00952	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kitamura Masanori, Komine Sayaka, Yamada Kohei, Kunishima Munetaka	4. 巻 76
2. 論文標題 Triazine-based dehydrative condensation reagents bearing carbon-substituents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 130900 ~ 130900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.130900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamada Kohei, Hirozawa Shota, Xia Junqing, Kunishima Munetaka	4. 巻 68
2. 論文標題 Development of Hydrophilic Polyacrylamide Gel-Based Condensing Reagents Comprised of Chlorotriazine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 534 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kohei, Hirozawa Shota, Xia Junqing, Kunishima Munetaka	4. 巻 68
2. 論文標題 Development of Hydrophilic Polyacrylamide Gel-Based Condensing Reagents Comprised of Chlorotriazine	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 534 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00074	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura Masanori, Komine Sayaka, Yamada Kohei, Kunishima Munetaka	4. 巻 76
2. 論文標題 Trizaine-based dehydrative condensation reagents bearing carbon-substituents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 130900 ~ 130900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2019.130900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kohei, Kota Mika, Takahashi Kensuke, Fujita Hikaru, Kitamura Masanori, Kunishima Munetaka	4. 巻 84
2. 論文標題 Development of Triazinone-Based Condensing Reagents for Amide Formation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15042 ~ 15051
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b01261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Hikaru, Yamashita Rina, Fujii Takanori, Yamada Kohei, Kitamura Masanori, Kunishima Munetaka	4. 巻 2019
2. 論文標題 Preparation of Alkyl Ethers with Dialkyltriazinedione-Type Alkylating Agents (ATTACKs-R) Under Acid Catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4436 ~ 4446
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900607	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Hikaru, Nishikawa Riho, Sasamoto Ozora, Kitamura Masanori, Kunishima Munetaka	4. 巻 84
2. 論文標題 Substitution of the Dimethylamino Group in Gramines and One-Pot Cyclization to Tetrahydro- carbolines Using a Triazine-Based Activating Agent	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 8380 ~ 8391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b00039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Hikaru, Terasaki Hiromitsu, Kakuyama Satoshi, Hioki Kazuhito, Kunishima Munetaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Development of a Storable Triazinone-Based Reagent for O-p-Methoxybenzylation under Mild Heating Conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3093 ~ 3097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b00732	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kohei, Igarashi Yuki, Betsuyaku Tatsuki, Kitamura Masanori, Hirata Koki, Hioki Kazuhito, Kunishima Munetaka	4. 巻 20
2. 論文標題 An Isolable and Bench-Stable Epoxidizing Reagent Based on Triazine: Triazox	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2015 ~ 2019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b00560	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Hikaru, Kakuyama Satoshi, Fukuyoshi Shuichi, Hayakawa Naoko, Oda Akifumi, Kunishima Munetaka	4. 巻 83
2. 論文標題 Triazine-Based Cationic Leaving Group: Synergistic Driving Forces for Rapid Formation of Carbocation Species	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 4568 ~ 4580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b00331	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura Masanori, Sasaki Suguru, Nishikawa Riho, Yamada Kohei, Kunishima Munetaka	4. 巻 8
2. 論文標題 Imido-substituted triazines as dehydrative condensing reagents for the chemoselective formation of amides in the presence of free hydroxy?groups	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 RSC Advances	6. 最初と最後の頁 22482 ~ 22489
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ra03057j	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Hikaru, Hayakawa Naoko, Kunishima Munetaka	4. 巻 83
2. 論文標題 Cooperation of the Neutral and the Cationic Leaving Group Pathways in Acid-Catalyzed O-Benzoylation of TriBOT	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10684 ~ 10687
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01505	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kohei, Liu Jie, Kunishima Munetaka	4. 巻 16
2. 論文標題 Development of triazine-based esterifying reagents containing pyridines as a nucleophilic catalyst	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6569 ~ 6575
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8OB01660G	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Kohei, Kamimura Naoto, Kunishima Munetaka	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of a method for the synthesis of 2,4,5-trisubstituted oxazoles composed of carboxylic acid, amino acid, and boronic acid	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Beilstein J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 1478 ~ 1485
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.13.146	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Abe Kazumi, Kitamura Masanori, Fujita Hikaru, Kunishima Munetaka	4. 巻 445
2. 論文標題 Development of highly electron-deficient and less sterically-hindered phosphine ligands possessing 1,3,5-triazinyl groups	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mol Cat.	6. 最初と最後の頁 87 ~ 93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mcat.2017.11.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Karuo Yukiko, Yamada Kohei, Kunishima Munetaka	4. 巻 66
2. 論文標題 Development of Triazine-Based Benzylating Reagents Possessing <i>t</i> -Butyl Group on the Triazine Core: Thermally Controllable Reagents for the Initiation of Reaction	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 303 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c17-00897	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 国嶋崇隆, 山田耕平, 藤田光, 北村正典	4. 巻 75
2. 論文標題 トリアジンの特性を活用した新規アルキル化剤	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 1023 ~ 1034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 加藤 利幸, 別役 樹, 藤田 光, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 簡便に合成できる新規トリアジン型エポキシ化剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北岡 佑紀, 藤田 光, 工藤 丈太郎, 寺崎 博満, 角山 哲史, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 含窒素複素環を脱離基とするカルボカチオンの可逆的発生法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北岡 佑紀, 藤田 光, 工藤 丈太郎, 寺崎 博満, 角山 哲史, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 含窒素複素環を脱離基とするカルボカチオンの可逆的発生法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤 利幸, 別役 樹, 藤田 光, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 簡単に合成できる新規トリアジン型エポキシ化剤の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hikaru Fujita, Hiromitsu Terasaki, Satoshi Kakuyama, Kazuhito Hioki, and Munetaka Kunishima
2. 発表標題 Stable Triazinone-Based Reagent for O-p-Methoxybenzylation under Mild Heating Conditions
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masanori Kitamura, Sayaka Komine, Kohei Yamada and Munetaka Kunishima
2. 発表標題 Triazine-Based Dehydrative Condensing Reagents Bearing Carbon-Substituents
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 国嶋崇隆
2. 発表標題 含窒素芳香環の特性を活用したアルキル化剤の開発
3. 学会等名 フルオラス科学研究会 第12回シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田光, 西川理穂, 笹本大空, 北村正典, 国嶋崇隆
2. 発表標題 クロロトリアジンによるインドールアルカロイドの変換反応: テトラヒドロ-β-カルボリン誘導体の簡便合成法の開発
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小林葉月、山田耕平、国嶋崇隆
2. 発表標題 光レドックス触媒によるトリアジニルアンモニウム塩のC-N結合開裂反応の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 李 政洙、軽尾 有紀子、古田 美佳、山田 耕平、北村 正典、国嶋 崇隆
2. 発表標題 トリアジンジオン型アシル化剤の反応性に関する研究
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 脊戸 里々佳、藤田 光、国嶋 崇隆
2. 発表標題 トリアジンジオン型アルキル化剤を用いたアミドの酸触媒N-パラメトキシベンジル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 工藤 丈太郎、藤田 光、寺崎 博、角山 哲史、国嶋 崇隆
2. 発表標題 含窒素複素環化合物を用いたカルボカチオンの安定化及び反応性の制御
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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. 学会等名 日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 廣澤翔太, 夏俊卿, 山田耕平, 国嶋崇隆
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村 武史, 三代 憲司, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 光増感触媒を用いたイナミンの生成及びそれを利用した光活性化型脱水縮合反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第130回例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下莉奈, 藤井崇徳, 藤田光, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第36回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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. 学会等名 日本プロセス化学会 2018 ウィンターシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北岡 佑紀, 北村 正典, 藤田 光, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 アミノ基を脱離基とした温和なアルキル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazumi Abe, Masanori Kitamura, Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan
2. 発表標題 Development of Electron-Poor Phosphine Ligands Having 1,3,5-Triazinyl Groups
3. 学会等名 26th International Society of Heterocyclic Chemistry
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 角山哲史、藤田光、寺崎博満、山田耕平、国嶋崇隆
2. 発表標題 実用的な酸触媒アルキル化剤の開発
3. 学会等名 日本プロセス化学会 2017 サマーシンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田 耕平, 藤井 崇徳, 山下 莉奈, 国嶋 崇隆
2. 発表標題 酸触媒ジアルキルトリアジンジオン型フルオラスベンジル化剤の開発
3. 学会等名 フルオラス科学研究会第10回シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田耕平, 上村直人, 国嶋崇隆
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第35回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 劉杰、山田耕平、北村正典、国嶋崇隆
2. 発表標題 求核触媒を内包した新規エステル化剤の開発
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 北村正典、国嶋崇隆	4. 発行年 2017年
2. 出版社 シーエムシー	5. 総ページ数 315
3. 書名 医療・診断をささえるペプチド化学 - 再生医療・DDS・診断への応用 -	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 トリアジンジオン化合物	発明者 國嶋崇隆	権利者 国立大学法人 金沢大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-118568	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

KUNISHIMA LABORATORY RESEARCH PAPER
<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bioorg/paper.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	三代 憲司 (Mishi ro Kenji) (60776079)	金沢大学・新学術創成研究機構・准教授 (13301)	
研究 分担者	藤田 光 (Fujita Hikaru) (40782850)	金沢大学・薬学系・助教 (13301)	2020年5月1日付で研究分担者に追加
研究 分担者	北村 正典 (Kitamura Masanori) (80453835)	金沢大学・薬学系・准教授 (13301)	2020年3月31日付で研究分担者から削除
研究 分担者	山田 耕平 (Yamada Kohei) (40583232)	金沢大学・薬学系・助教 (13301)	2020年3月31日付で研究分担者から削除

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------