

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15283

研究課題名(和文) アルコール放出型高速ナザロフ反応を基盤とした分子放出反応の開発

研究課題名(英文) Development of Molecular Release Reaction based on Nazarov Reaction

研究代表者

岩田 隆幸 (Iwata, Takayuki)

九州大学・先端物質化学研究所・助教

研究者番号：00781973

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではナザロフ反応を基盤として、生体環境で利用可能な「分子放出反応」の開発を目的とした。一般的なナザロフ反応では塩酸などの強酸を作用させる必要があり、これが分子放出反応へと応用する際の課題であった。そこで、弱酸応答性の向上のため、ジビニルケトンのルイス塩基性の向上、環化の活性化エネルギーの低下、脱フェノールによる反応の不可逆化を鍵とした「高度活性化ジビニルケトン」を設計し、その反応性を評価した。その結果、この基質は弱酸のみならず、メタノールや水などの中性プロトン性溶媒中、室温にてナザロフ反応が進行することを見出し、前例のない中性ナザロフ反応の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では開発したナザロフ反応は、従来未解決であった強酸の使用というナザロフ反応の課題を解決しただけでなく、細胞内外の酸性環境で利用可能な「分子放出反応」への利用が期待できる。「分子放出反応」は結合切断に伴って分子が放出される反応であり、その開発は、結合形成反応だけでは達成の難しい新たな分子制御技術、例えば、センシング分子、分子標的薬、ドラッグデリバリーシステムなどの創製へと繋がる。

研究成果の概要(英文)：In this study, development of a "molecular release reaction," that can be used in biological environment, was investigated on the basis of Nazarov reaction. The conventional Nazarov reaction requires strong acids such as hydrochloric acid and this was a difficulty in applying the reaction to molecular release reactions. In order to improve the reactivity in the presence of weak acid, we designed a "highly activated divinyl ketone" based on the key concept of improving the Lewis basicity of divinyl ketone, lowering the activation energy for cyclization, and making the reaction irreversible by release of phenol. As a result, it was found that the Nazarov reaction proceeds not only in the presence of weak acid but also in neutral protic solvents such as methanol and water at room temperature. Thus, we successfully developed an unprecedented neutral Nazarov reaction.

研究分野：有機合成化学

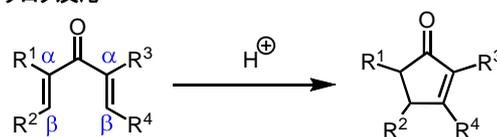
キーワード：ナザロフ反応 分子放出反応 弱酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

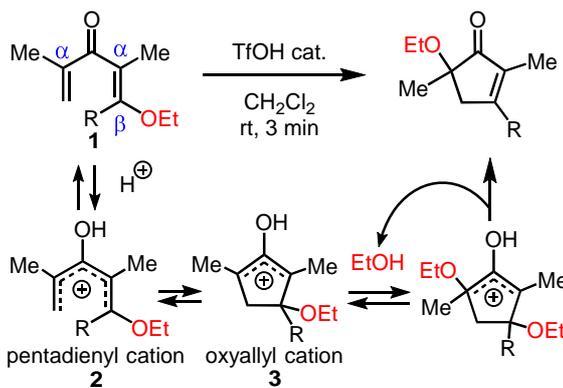
1. 研究開始当初の背景

「分子放出反応」は結合切断に伴って分子が放出される反応であり、その開発は、結合形成反応だけでは達成が難しい新たな分子制御技術(例えば、センシング分子、分子標的薬、ドラッグデリバリーシステムなど)の創製へと繋がる。一方、既存の分子放出反応の多くでは生体内酸性環境を標的として、酸を反応のきっかけとしているが、通常の生体条件である pH=7.4 においても進行してしまうなど、酸環境への特異性の低さが指摘されていた(Wagner, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 4794.)。そこで、本研究では、反応の進行に酸が必須であるナザロフ反応に注目した。所属研究室では、 β -アルコキシジビニルケトンが強酸存在下において数分以内に環化する高速ナザロフ反応を独自に開発していた(Shindo, *Synlett*, **2007**, 1096)。この反応では、環化の進行に伴って、 β 位からアルコールが脱離する。そのため、このアルコール脱離型高速ナザロフ反応を基盤として、分子放出反応の開発に取り組むことにした。

○ナザロフ反応



○高速ナザロフ反応



2. 研究の目的

本研究では、アルコール脱離型高速ナザロフ反応を基盤として、新たな酸性環境特異的な分子放出反応の開発を目的とした。ナザロフ反応では一般的に塩酸などの強酸を必要とする点が分子放出反応への応用の最大の課題であった。そのため、弱酸に反応するナザロフ反応の開発を第一の目的とした。

3. 研究の方法

ジビニルケトンの弱酸中での反応性を向上させるためには、ペンタジエニルカチオン **2** の安定化、すなわち、ジビニルケトンの Lewis 塩基性の向上が重要である。これはジビニルケトンの β 位への電子供与性基の導入により達成できる。しかし、ペンタジエニルカチオンの安定化は、逆反応を有利にすることが知られており、これだけでは弱酸存在下でナザロフ反応を進行させるのは難しく、環化をより有利にする必要がある。それには、ジビニルケトンの α 位に電子供与性基を導入し、オキシアリルカチオン **3** も安定化すればよい。以上の指針に基づき、 α 位および β 位の両方に電子供与性基をもつジビニルケトン **A** を設計し、その合成と反応について検討した。

4. 研究成果

上記のように設計したジビニルケトン **A** をヨードニウムイリドの Smiles 型転位反応、鈴木カップリング、Liebeskind-Srogl カップリングを用いて合成した。次に、得られたジビニルケトンのメタノール中での反応性について調べた。その結果、塩酸 (pKa = -7) だけでなく、酢酸 (pKa = 4.8) 存在下においても良好な収率で環化体を与えた。さらに、酸を添加せずメタノール中に **A** を溶解させるだけでナザロフ反応が進行することが分かった。これに対して、溶媒を非プロトン性のベンゼンとすると、反応は全く進まなかった。これらの結果は、メタノール (pKa = 15.5) が少なくとも反応初期においては、プロトン源として働くことを示唆している。一方で、反応の進行に伴い脱離したフェノール (pKa = 10.0) が酸として働くと考えられるので、その中和のため、メタノール中プロトンスポンジ (pKa = 12.3) を添加したが、ナザロフ反応は円滑に進行し高収率で環化体を得られた。以上の結果から、基質 **A** は高度に活性化されており、水素結合による活性化でもナザロフ反応が進行することを明らかにし、前例のない中性ナザロフ反応の開発に成功した。

さらに、本法を機能性分子の放出に展開するため、蛍光基であるピレノールを導入したジビニルケトン **B** を同様の手法で調製した。この基質もメタノール中でナザロフ反応が進行し、蛍光分子であるピレノールを放出させることができた。また、この検討では反応の進行に伴って、蛍光強度が増大する様子が観察された。

以上のように、本研究では、独自の高速ナザロフ反応を基盤として、中性ナザロフ反応の開発に成功した。その鍵となったのは、 β 位への電子供与性基の導入によるジビニルケトンの Lewis 塩基性の向上に加えて、 α 位への電子供与性基の導入による環化段階の高速化である。 α 位アリール基の置換基効果によって反応速度を調整可能であることもわかった。さらに、本法を応用して、蛍光分子の放出にも成功し、反応進行の様子を蛍光強度の経時変化から追跡できた。これらの成果はナザロフ反応における新たな設計指針を与えるとともに、本反応を基盤としたガン組織やリソソーム、エンドソームなどの生体内酸性環境を標的とした生体内分子放出反応の開発が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 T. Iwata, S. Kumagai, T. Yoshinaga, M. Hanada, Y. Shiota, K. Yoshizawa, M. Shindo	4. 巻 27
2. 論文標題 Quadruple Role of Pd Catalyst in Domino Reaction Involving Aryl to Alkyl 1,5-Pd Migration to Access 1,9-Bridged Triptycenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Euro. J	6. 最初と最後の頁 11548-11553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202101728	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 T. Iwata, R. Kawano, T. Fukami, M. Shindo	4. 巻 28
2. 論文標題 Retro-Friedel-Crafts-type Acidic Ring-Opening of Triptycenes: A New Synthetic Approach to Acenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Euro. J	6. 最初と最後の頁 e202104160
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202104160	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 T. Iwata, M. Hyodo, T. Fukami, Y. Shiota, K. Yoshizawa, M. Shindo	4. 巻 26
2. 論文標題 Anthranoxides as Highly Reactive Arynophiles for Synthesis of Triptycenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Euro. J	6. 最初と最後の頁 8506-8510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202002065	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 T. Iwata, T. Yoshinaga, M. Shindo	4. 巻 31
2. 論文標題 Flow synthesis of triptycene via triple cycloaddition of ynolate to benzyne	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1903-1906
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1706417	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 J. Sun, T. Iwata, M. Shindo	4. 巻 49
2. 論文標題 Synthesis of 9-hydroxytriptycenes bearing a functionalized substituent at the C-10 position through a triple cycloaddition reaction of ynolates derived from 2,6-di-tert-butylphenyl esters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 1084-1087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200412	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 M. Shindo, S. Makigawa, K. Kodama, H. Sugiyama, K. Matsumoto, T. Iwata, N. Wasano, A. Kano, M. T. Morita, Y. Fujii	4. 巻 179
2. 論文標題 Design and chemical synthesis of root gravitropism inhibitors: Bridged analogues of ku-76 have more potent activity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phytochemistry	6. 最初と最後の頁 112508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phytochem.2020.112508	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 T. Iwata, M. Shindo	4. 巻 50
2. 論文標題 Synthesis of 1,8,13-substituted triptycenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 39-51
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200600	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 Takayuki Iwata, Mizuki Hyodo, Takumi Fujiwara, Ryusei Kawano, Leah Kuhn, Igor V. Alabugin, Mitsuru Shindo	4. 巻 54
2. 論文標題 3-Trifluoromethylbenzynes: Precise Orientation in Cycloaddition Reaction Enabled Regioselective Synthesis of Trifluoromethylated Triptycenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 4971-4978
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1818-0576	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 該当する

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 花田将人, 熊谷智, 岩田隆幸, 新藤充
2. 発表標題 近接効果による分子内活性化を利用した機能性トリプチセンの合成
3. 学会等名 第58回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 花田将人, 熊谷智, 岩田隆幸, 新藤充
2. 発表標題 近接効果による分子内活性化を利用した機能性トリプチセンの合成
3. 学会等名 第33回若手研究者のためのセミナー
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 兵頭 瑞樹, 深見 拓人, 岩田 隆幸, 塩田 淑仁, 吉澤 一成, 新藤 充
2. 発表標題 高反応性アントラセンを利用した置換トリプチセンの効率合成
3. 学会等名 第31回福岡万有シンポジウム
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 兵頭 瑞樹, 深見 拓人, 岩田 隆幸, 塩田 淑仁, 吉澤 一成, 新藤 充
2. 発表標題 高反応性アントラセンを利用した置換トリプチセンの効率合成
3. 学会等名 第33回若手研究者のためのセミナー
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 花田将人、熊谷智、吉永達郎、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 檜山カップリングを用いた1,8,13 位異種置換トリプチセンの 合成
3. 学会等名 第38 回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 川野隆生、深見拓人、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 9-ヒドロキシトリプチセンのretro-Friedel-Crafts 型開環
3. 学会等名 第38 回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Takayuki Iwata, Tatsuro Yoshinaga, Yusuke Maehata, Takumi Fujiwara, Mitsuru Shindo
2. 発表標題 Regioselective synthesis of 1,8,13-syn-substituted triptycenes using triple cycloaddition of ynolates to 3-silylbenzynes
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 川野 隆生、岩田 隆幸、新藤 充
2. 発表標題 トリプチセンのレトロFriedel-Crafts 型開環とそのアセン合成への 応用
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岩田 隆幸、藤原 匠、兵 頭 瑞樹、川野 隆生、Leah Kuhn、Igor Alabugin、新藤 充
2. 発表標題 3-トリフルオロメチルベンザインを用いたトリプチセンの合成
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 花田 将人、熊谷 智、岩田 隆幸、新藤 充
2. 発表標題 分子内檜山カップリングを基盤とした1,8,13 位異種置換トリプチ センの合成
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Mizuki Hyodo, Takayuki Iwata, Shindo Mitsuru
2. 発表標題 Synthesis of Iptycenes Using Ambident Anthracene
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 船津 心吾、岩田 隆幸、新藤 充
2. 発表標題 高活性化ジビニルケトンの中性ナザロフ反応における置換基効果
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 兵頭瑞樹、深見拓人、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 活性化アントラセンを利用したトリプチセンの合成
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 前畑勇介、吉永達郎、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 1,8,13-syn置換トリプチセンをテンプレートとした環状分子の合成
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 船津心吾、梶原康平、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 -アルコキシジビニルケトンを基質とした 低プロトン濃度条件で進行するナザロフ反応の開発
3. 学会等名 第11回CSJ化学フェスタ2021
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 孫軍、吉岩俊也、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 2,6-ジ-tert-ブチルフェノールエステルのだブル脱プロトンに經由したイノラートの合成
3. 学会等名 第30回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 岩田隆幸、熊谷智、吉永達郎、新藤充
2. 発表標題 1,5-パラジウム移動を経由する 1,9-架橋トリブチセンの合成
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 船津心吾、梶原康平、岩田隆幸、新藤 充
2. 発表標題 高度活性化ジビニルケトンの 中性条件下でのナザロフ反応
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岩田隆幸、熊谷智、吉永達郎、塩田淑仁、吉澤一成、新藤充
2. 発表標題 1,5-Pd移動を鍵としたトリブチセンの 連続的還元-環化-鈴木カップリング反応
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 前畑勇介、吉永達郎、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 1,8,13位置換トリブチセンを土台とした大環状分子の合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 川野隆生、深見拓人、岩田隆幸、新藤 充
2. 発表標題 酸による9-ヒドロキシ トリプチセンの開環
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 兵頭瑞樹、深見拓人、岩田隆幸、塩田淑仁、吉澤一成、新藤充
2. 発表標題 活性化アントラセンを利用した トリプチセンの合成
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Takayuki Iwata, Yusuke Maehata, Tatsuro Yoshinaga, Mitsuru Shindo
2. 発表標題 Synthesis of macrocyclic compounds using 1,8,13-substituted triptycenes as a foundation
3. 学会等名 The 4th IRCCS International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 岩田 隆幸
2. 発表標題 syn 置換トリプチセンを基盤とした分子空間の創出
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 川野隆生、深見拓人、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 トリプチセンのretro-Friedel-Crafts型開環とそのアセン合成への展開
3. 学会等名 第32回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 川野隆生、深見拓人、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 トリプチセンのレトロFriedel-Crafts型開環と機能性芳香族分子の合成
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 船津心吾、梶原康平、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 ジビニルケトンのルイス塩基性向上に基づく中性ナザロフ反応の開発
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 兵頭瑞樹、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 アンビデントアントラセン法を用いたイプチセンの合成
3. 学会等名 第38回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 兵頭瑞樹、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 アンビデントアントラセンを利用した高次イプチセンの合成
3. 学会等名 第121回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 川野隆生、兵頭瑞樹、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 Ambidentアントラセンを用いた官能基化イプチセンの合成
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会(2023)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 兵頭瑞樹、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 環状イプチセンの合成研究
3. 学会等名 日本化学会 第103春季年会(2023)
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 船津心吾、梶原康平、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 ジビニルケトンの高度活性化による中性ナザロフ反応の開発
3. 学会等名 第20回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 船津心吾、岩田隆幸、新藤充
2. 発表標題 リチウムイオンを介した 高度活性化ジピニルケトンの ナザロフ反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2022年～2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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

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		
米国	Florida State University		