

平成 29 年 5 月 24 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293003

研究課題名(和文)脱水縮合反応を志向した新規骨格を有する電子欠乏性含窒素芳香環の開発

研究課題名(英文) Development of novel pi-electron deficient nitrogen-containing heterocycles for dehydrocondensations

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) 8,700,000円

研究成果の概要(和文)：脱水縮合剤DMT-MMは、水中やアルコール中でもカルボン酸とアミンの脱水縮合反応が選択的に進行し、アミドを高収率に与える優れた縮合剤である。今回、DMT-MMを構成する電子欠乏性トリアジン環の置換基検討と骨格変換を行うことで、複数の新規高反応性脱水縮合剤及び機能性脱水縮合剤を開発した。これらの知見を基に、同様にトリアジンを基盤とする新規アルキル化剤及び新規反応の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：We have developed novel dehydrocondensing reagents related to DMT-MM, which enables us to conduct reactions between carboxylic acids and amines in aqueous or alcoholic solvents to give amides. In this research project, we succeeded in synthesizing highly activated and/or functionalized dehydrocondensing reagents by the detailed study on the substituent effect and the skeletal transformation of pi-electron-deficient triazines. Moreover, based on the obtained results, novel alkylating reagents and methods for chemical transformation were also developed.

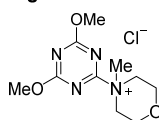
研究分野：化学系薬学

キーワード：脱水縮合剤 トリアジン 電子欠乏性含窒素芳香環 アルキル化剤

1. 研究開始当初の背景

カルボン酸とアミンからアミドを構築する脱水縮合反応は、創薬科学研究並びに生命科学に欠かせない汎用性の高い技術であり、中でも報告者が開発した 1,3,5-トリアジンを基本骨格とする脱水縮合剤 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride (DMT-MM) (Figure 1) は、水中やアルコール中でもカルボン酸とアミンの脱水縮合反応が選択的に進行し、アミドを高収率に与えることから、広く用いられている。しかしながら、DMT-MM も万能ではなく、改良すべき課題がある。例えば、化学量論量のアルコールとのエステル化が遅いこと、アミンとの置換反応による分解、N-アシルアミノ酸の極性溶媒中でのラセミ化、当然ながら立体障害のある化合物では遅いこと、リン酸やスルホン酸の脱水縮合が進行しないこと等がある。これらの課題を解決するには DMT-MM と比べて、より反応性の高いものや低いもの、あるいは新たな反応性を付与した新しい縮合剤が必要である。しかし、これまで母核となるトリアジン環に関する体系的な構造活性相関の検討はほとんど行われておらず、例えば、トリアジン環上のメトキシ基については、報告者を含む複数のグループが異なる置換基をいくつか導入した例を報告しているのみであった。

Figure 1 DMT-MM



2. 研究の目的

(1) 置換基と縮合能の相関と評価および新規トリアジン骨格の開発

トリアジン環上に種々の置換基を導入し、置換基の種類と縮合活性の相関を様々なパラメーターを用いて評価し、更に物性面も考慮して、より優れた縮合剤の開発を行う。更にトリアジン骨格の改変による反応性制御、物性改良を行う。

(2) トリアジン型アルキル化剤の開発と新規反応の開発

我々は、トリアジン化学を基盤としたアルキル化剤の研究も行っているが、双方の反応剤は、共にトリアジンの電子欠乏性に基づく点で相互に密接に関連している。そこで、(1) で得られた知見を新規アルキル化剤の開発にも適用する。

(1) (2) で得られた知見を互いの反応剤開発研究にフィードバックできるため、その相乗効果により、さらに優れた反応剤の開発が見込まれる。

3. 研究の方法

(1) 縮合剤の前駆体である塩化シアヌルに対して酸素原子を含む種々の元素由来の置換基を導入し、クロロトリアジン類を合成した。また、トリアジン骨格から改変した新規複素環骨格の合成を行った。これらの反応剤

に対して、三級アミン存在下、アミド化反応およびエステル化反応を行なうことで、その縮合活性と置換基効果を検証した。また、真の活性種であるトリアジニルアンモニウム塩の合成・単離を行い、それぞれの物性の検証を行った。

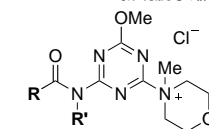
(2) アルキル化剤に関しては、トリアジン及び新規複素環骨格を有する温和な条件下で進行する反応剤の合成を行い、従来のアルキル化剤との比較を行った。

4. 研究成果

(1) 新規脱水縮合剤の開発

種々の置換基を有するトリアジン類を合成し、脱水縮合反応の検討を行った。その結果、置換基としてのアミド基は、これを構成するアシル基側置換基と窒素側置換基の多様な組み合わせにより縮合剤の反応性の調整が可能であることを明らかにし、特に N-置換ベンズアミド基が優れた反応性と物性を示すことを見出し

Figure 2 アミド置換基を有する新規脱水縮合剤



(Figure 2) 論文発表を行った。他の置換基においても、有用なものが複数見出されており、特許出願と学会発表を終えたので、順次論文投稿予定である。

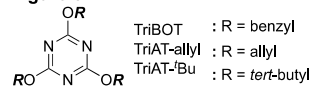
骨格変換についても検討し、計画書に示した新規複素環骨格が期待通り高反応性を示すことを見出し、その骨格の最適化と効率的合成法を見出した。研究成果に関しては既に、特許を出願し、学会発表を行い、現在論文作成中である。

これらの知見に基づいて、親水性ポリマー縮合剤の開発を行った。詳細な検討の結果、従来のポリマー縮合剤とは異なる物性と優れた縮合能を有することを明らかとした。本研究に関しては、特許を出願し、学会発表を済ませ、現在論文投稿準備中である。

(2) アルキル化剤及び新規反応の開発

電子欠乏性トリアジンを基盤としたアルキル化剤の研究から、酸触媒アリル化剤、*t*-ブチル化剤を開発し (Figure 3) さらに酸性条件または加熱条件下で進行する TriBOT を用いたベンジルエステル化も開発した。これらの成果については、学会及び論文発表を行った。

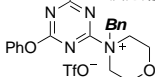
Figure 3 TriBOT型アルキル化剤



アミノトリアジンの脱離性の高さに着目し、室温下、溶媒に溶かすだけで半減期 20 分でベンジルカチオン等価体を放出するベンジル化剤

DPT-BM の開発を行ない

Figure 4 溶媒に溶かすだけで、室温下ベンジルカチオンを放出する反応剤 DPT-BM

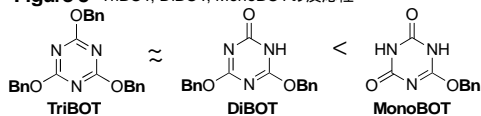


(Figure 4) 論文発表した。

新規骨格研究の一端として、TriBOT を用

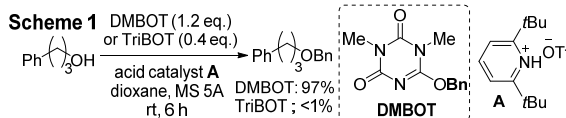
いたベンジル化の反応中間体である DiBOT、MonoBOT の反応性について詳細な研究を行った。その結果、トリアジンジオン型の

Figure 5 TriBOT, DiBOT, MonoBOTの反応性



MonoBOTがTriBOTより高い反応性を有することを明らかにし、論文発表を行った (Figure 5)。

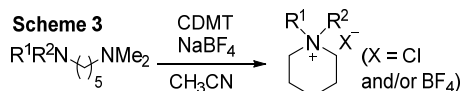
この知見を基に新規高活性アルキル化剤として、MonoBOT 型フルオラスベンジル化剤を開発した (Figure 6)、さらに実用的な高活性ベンジル化剤として、MonoBOT の骨格固定と溶解性改善を目的にメチル基を導入した DMBOT を開発することに成功した (Scheme 1)。弱酸のピリジニウム塩である A を触媒としても、DMBOT を用いたベンジル化は、速やかに進行する。同様の条件下において TriBOT では全く反応が進行しなかったことから、DMBOT は相当に高活性であることが示された。これらの成果についても論文発表を行った。



(3) 上記知見に基づく新規反応開発

アミド結合は非常に安定性が高いことから、その合成よりも開裂の方が一般的に困難である。アミド基のカルボニル酸素の求核性が他のカルボニル化合物の酸素より高いことを利用し、ベンジル化剤 DPT-BM から放出されるベンジルカチオン等価体の求電子的付加に基づくアミド開裂反応を開発した。本反応を用いれば、エステル存在下、アミドをカルボン酸とアミンに開裂することができる。この成果について、論文発表を行った (Scheme 2)。

DPT-BM の合成と同様にアミノトリアジンの脱離性の高さを利用した 6 員環アンモニウム塩の新規合成法を開発し、論文発表を行った (Scheme 3)。



期間内にすべての成果を論文発表するには至らなかったものの、トリアジンの電子欠乏性を利用した新規縮合剤の開発のみならず、それを通して得られた知見を基に、アルキル化剤の開発および新規反応の開発へと大きく展開するに至った。以上の成果は創薬研究に多大な貢献が期待される。

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 12 件)

Hikaru Fujita, Satoshi Kakuyama, Munetaka Kunishima

N,N'-Dimethylated Benzyloxytriazinedione: A Stable Solid Reagent for Acid-Catalyzed *O*-Benzylation

Eur. J. Org. Chem. **2017**, 2017, 833-839.

査読有, DOI: 10.1002/ejoc.201601387

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

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

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

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

Kohei Yamada, Yukiko Karuo, Yuichi

Tsukada, Munetaka Kunishima

Mild Amide-Cleavage Reaction Mediated by Electrophilic Benzoylation

Chem. Eur. J. **2016**, 22, 14042-14047.

査読有, DOI: 10.1002/chem.201603120
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
Study of the Reactivities of Acid-Catalyzed *O*-Benzylating Reagents Based on Structural Isomers of 1,3,5-Triazine
Hikaru Fujita, Naoko Hayakawa, Munetaka Kunishima

J. Org. Chem. **2015**, 80, 11200-11205.

査読有, DOI: 10.1021/acs.joc.5b02059
Kohei Yamada, Saki Yoshida, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima
O-Benzylation of Carboxylic Acids Using 2,4,6-Tris(benzyloxy)-1,3,5-triazine (TriBOT) under Acidic or Thermal Conditions
Eur. J. Org. Chem. **2015**, 7997-8002.

査読有, DOI: 10.1002/ejoc.201501172
Munetaka Kunishima, Daiki Kato, Shuichi Nakanishi, Masanori Kitamura, Kohei Yamada, Keiji Terao, Tomoya Asano
Specific Labeling of Streptavidin for Better Understanding of Ligand Modification in MoAL

Chem. Pharm. Bull. **2014**, 62, 1146-1150.

査読有, DOI:10.1248/cpb.c14-00468
Masanori Kitamura, Seina Yamamura, Hiroko Kobayashi, Mariko Yamamoto, Kayo Tada, Kazuhito Hioki, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima

Synthesis of Pyrrolidinium Salts using a Triazine-based Reagent under Mild Conditions

Chem. Lett. **2014**, 43, 1593-1595.

査読有, DOI:10.1246/cl.140503
Kohei Yamada, Yuichi Tsukada, Yukiko Karuo, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima

Development of a New Benzylating Reagent Spontaneously Releasing Benzyl Cation Equivalents at Room Temperature
Chem. Eur. J. **2014**, 20, 12274-12278.

査読有, DOI: 10.1002/chem.201403158

[学会発表](計 32 件)

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, 日本薬学会第 137 年会, 2017.3.25, 仙台国際センター(仙台)

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, 日本薬学会第 137 年会, 2017.3.25, 仙台国際センター(仙台)
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, 日

本薬学会第 137 年会, 2017.3.25, 仙台国際センター(仙台)

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, 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2016.11.30, つくば国際会議場(つくば)
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, 日本薬学会北陸支部第 128 回例会, 2014.10.27, 北陸大学(金沢)

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, 第 46 回複素環化学討論会, 2016.9.27, 歌劇座(金沢)

上村直人, 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, カルボン酸・アミノ酸・アリアルポ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, 第 46 回複素環化学討論会, 2016.9.27, 歌劇座(金沢)

Daiki Kato, Nobu Kimura, Kohei Yamada, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Development of triazine-type dehydrocondensing reagents having an amido group, XXVII European Colloquium on Heterocyclic Chemistry (EHC 2016), 2016.7.4, Amsterdam (Netherlands)

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, 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.28, パシフィコ横浜(横浜)

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, 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.29, パシフィコ横浜(横浜)

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, 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.29, パシフィコ横浜(横浜)

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, 日本薬学会第 136 年会, 2016.3.29, パシフィコ横浜(横浜)

Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima, Study of the reactivity of benzyloxytriazine derivatives (BOTs) for acid catalyzed *O*-benzylation, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.16, Honolulu (Hawaii)

Yukiko Karuo, Kohei Yamada, Munetaka Kunishima, Quick and mild methods for cleavage of amide-bonds by using a triazine-based benzylating reagent, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.16, Honolulu (Hawaii)

Sayaka Komine, Masanori Kitamura,

Munetaka Kunishima, Effect of carbon substituents on the reactivity of triazine-based dehydrocondensing reagents, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2015.12.16, Honolulu (Hawaii)

Munetaka Kunishima, Development of HSA Sensor for Detection of Site II Drug Binding, Asian Chemical Biology Initiative (ACBI) 2016 Jakarta Meeting, 2016.1, Jakarta (Indonesia)

角山哲史, 藤田光, 北村正典, 山田耕平, 国嶋崇隆, 新規酸触媒トリアジン型ベンジル化剤の開発, 第45回複素環化学討論会, 2015.11.20, 早稲田大学(東京)

巻口真穂, 木野徹平, 山田耕平, 浅野智哉, 国嶋崇隆, 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, 日本薬学会北陸支部第127回例会, 2015.11.15, 富山大学(富山)

Naoko Hayakawa, Kohei Yamada, Hikaru Fujita, Masanori Kitamura, Kazuma Yoshimura, Munetaka Kunishima, Development of acid-catalyzed alkylating reagents based on triazine chemistry, The 3rd International Symposium on Process Chemistry, 2015.7.15, 京都国際会館(京都)

Kohei Yamada, Naoto Kamimura, Hikaru Fujita, Munetaka Kunishima, Development of a method for the synthesis of trisubstituted oxazoles by Suzuki-Miyaura Coupling, the 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, 2015.6.29, Sitges (Barcelona)

②① 早川奈緒子, 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, トリアジン骨格を基盤とする酸触媒 *tert*-ブチル化剤の開発, 日本薬学会第135年会, 2015.3.26, 神戸学院大学(神戸)

②② 軽尾友紀子, 小峰彩, 北村正典, 国嶋崇隆, アミノトリアジンを脱離基とするベンジル化剤の開発: 置換基効果に基づく分解反応の制御, 日本薬学会第135年会, 2015.3.26, 神戸学院大学(神戸)

②③ 木村円, 矢内秀, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, π 電子欠乏性新規トリアジン型脱水縮合剤の開発, 日本薬学会第135年会, 2015.3.26, 神戸学院大学(神戸)

②④ 安倍一実, 北村正典, 国嶋崇隆, 電子欠乏性トリアジニルホスフィン配位子の開発, 日本薬学会第135年会, 2015.3.27, クリエイティブセンター神戸(神戸)

②⑤ 上村直人, 山田耕平, 藤田光, 国嶋崇隆, カルボン酸・アミノ酸・アリールボロン酸からなる三置換オキサゾール合成法の開発, 日本薬学会第135年会, 2015.3.28, 神戸学院大学(神戸)

②⑥ 小峰彩, 北村正典, 岡田有加里, 国嶋崇隆, 電子的効果の軽微な置換基を有するトリアジン型縮合剤の反応性に関する研究,

日本薬学会第135年会, 2015.3.28, 神戸学院大学(神戸)

②⑦ 山村聖奈, 北村正典, 小林比呂子, 山本真理子, 多田佳世, 日置和人, 山田耕平, 国嶋崇隆, トリアジニルアミンを脱離基とした分子内閉環反応によるピロリジニウム塩の合成, 第40回反応と合成の進歩シンポジウム, 2014.11.11, 東北大学川内萩ホール(仙台)

②⑧ Kohei Yamada, Yukiko Karuo, Yuichi Tsukada, Masanori Kitamura, Munetaka Kunishima, Development of a new benzylating reagent which releases benzyl cation-like species at room temperature, 14th Tetrahedron Symposium asia edition, 2014.10.30, EXPO Convention and Exhibition Centre (Singapore)

②⑨ 軽尾友紀子, 塚田裕以智, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, 電子欠乏性アミノトリアジンを脱離基としたベンジル化剤の開発, 第44回複素環化学討論会, 2014.9.11, 札幌市民ホール(北海道)

③⑩ 山田耕平, 吉田紗季, 吉村和真, 藤田光, 北村正典, 河合伸高, 国嶋崇隆, 酸触媒ベンジル化剤 TriBOT を用いた低環境負荷型エステル化反応の開発, 日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム, 2014.8.1, タワーホール船堀(東京)

③⑪ 加藤大輝, 北村正典, 山田耕平, 浅野智哉, 国嶋崇隆, 未知の薬物標的タンパク質の探索を志向した親和標識化法, 創薬懇話会 2014 in 岐阜, 2014.7.9, 岐阜長良川温泉ホテルパーク(岐阜)

③⑫ 軽尾友紀子, 山田耕平, 北村正典, 国嶋崇隆, ベンジルカチオン種の求電子付加に基づくアミド結合開裂反応の開発, 創薬懇話会 2014 in 岐阜, 2014.7.9, 岐阜長良川温泉ホテルパーク(岐阜)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計7件)

名称: 酸化剤

発明者: 国嶋崇隆

権利者: 国立大学法人金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2016-210433

出願年月日: 2016/10/27

国内外の別: 国内

名称: トリアジン含有ポリマー、その製造方法、及びその脱水縮合剤としての用途

発明者: 国嶋崇隆

権利者: 国立大学法人金沢大学

種類: 特許

番号: 特願 2016-034723

出願年月日: 2016/2/25

国内外の別: 国内

名称：トリアジノン化合物
発明者：国嶋崇隆
権利者：国立大学法人金沢大学
種類：特許
番号：特願 2016-034845
出願年月日：2016/2/25
国内外の別：国内
名称：トリアジンジオン化合物
発明者：国嶋崇隆
権利者：国立大学法人金沢大学
種類：特許
番号：特願 2015-208908
出願年月日：2015/10/23
国内外の別：国内
名称：脱水縮合剤
発明者：国嶋崇隆
権利者：国立大学法人金沢大学
種類：特許
番号：特願 2015-016112
出願年月日：2015/1/29
国内外の別：国内
名称：脱水縮合剤
発明者：国嶋崇隆
権利者：国立大学法人金沢大学
種類：特許
番号：特願 2015-016113
出願年月日：2015/1/29
国内外の別：国内
名称：トリアジン化合物
発明者：国嶋崇隆
権利者：国立大学法人金沢大学
種類：特許
番号：特願 2015-037118
出願年月日：2015/2/26
国内外の別：国内

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1)研究代表者

国嶋 崇隆 (KUNISHIMA, Munetaka)
金沢大学医薬保健研究域薬学系・教授
研究者番号：10214975

(2)研究分担者

北村 正典 (KITAMURA, Masanori)
金沢大学医薬保健研究域薬学系・准教授
研究者番号：80453835

山田 耕平 (YAMADA, Kohei)

金沢大学医薬保健研究域薬学系・助教
研究者番号：40583232