

各報道機関 御中

## 転位反応を利用した新たな分子変換技術の開発

～異なる二種の分子を同一の原料から効率的に合成する～

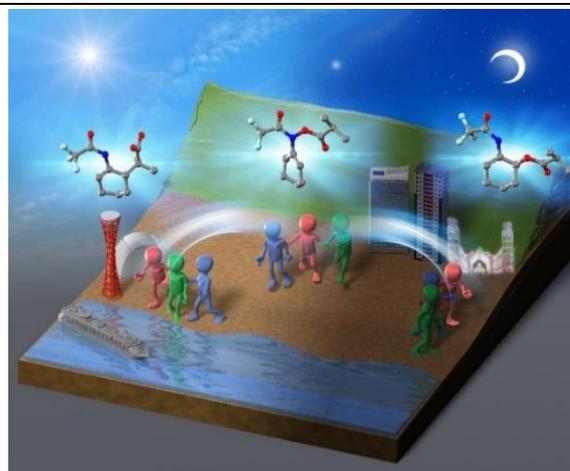
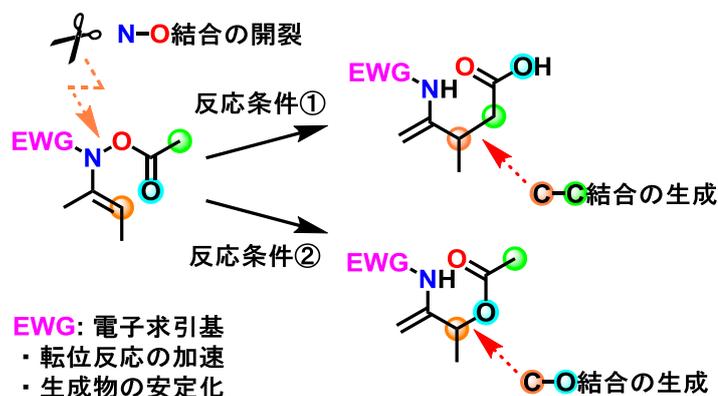
神戸薬科大学（学長：宮田興子）薬品化学研究室 教授 上田昌史、講師 武田紀彦らは、転位反応の反応条件を選択することで、同一の原料から分子骨格の異なる二種類の生成物を作り分ける合成手段を開発しました。本合成手段は、出発原料に含まれる原子がすべて目的生成物に組み込まれるため、「原子の無駄」がありません。本成果により、様々な酸素原子や窒素原子を含んだ生成物が合成できるため、次世代の医薬品合成の開発に繋がる基盤技術として、今後の更なる発展が期待できます。

本研究成果は、英国王立化学会 *Organic Chemistry Frontier* 誌に掲載されるのに先立ち、10月4日にWEB上で掲載されました。さらに本研究のイメージ図がFront cover（表紙）に選ばれました。

URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2019/qo/c9qo90101a?page=search>

題目: Reagent-controlled regiodivergence in the [3,3]-sigmatropic rearrangement of *N*-(acyloxy)enamides

雑誌情報: *Organic Chemistry Frontier*, **2019**, 6 (22), 3721-3724. (DOI: 10.1039/C9QO01109A)



左図：開発した転位反応の概略（反応条件の選択によって分子内で様々なパーツの組み替えが行われる。）

右図：イメージ図（三人組が左右に移動することによって、位置関係が変わる。昼と夜、神戸の山と海は対照的な反応条件の違いを示す。）

### <研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 薬品化学研究室  
 教授 上田昌史、講師 武田紀彦  
 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1  
 TEL: 078-441-7554 FAX: 078-441-7556  
 E-mail: masa-u@kobepharma-u.ac.jp  
 URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp/medchem/>

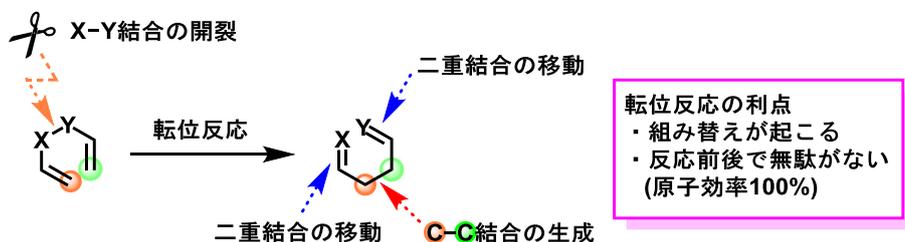
### <報道に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 企画・広報課  
 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1  
 TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081  
 E-mail: kikaku@kobepharma-u.ac.jp  
 URL: <https://www.kobepharma-u.ac.jp>

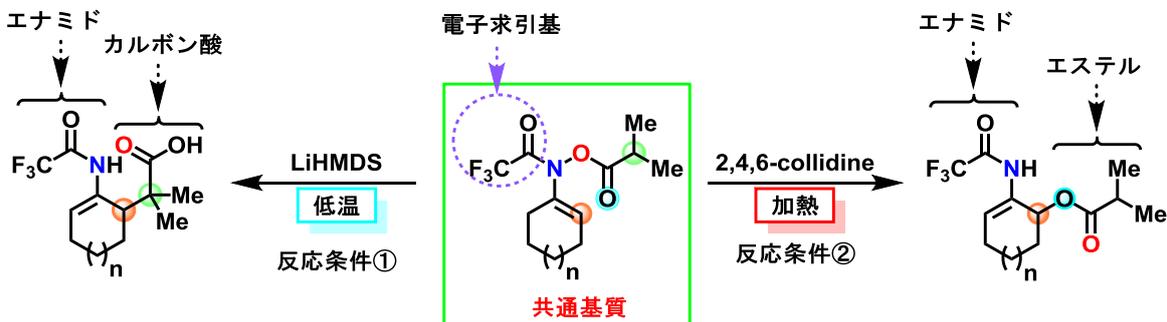
## ・研究背景と問題点

精密有機合成化学の進歩に伴い、分子設計した望みの化合物が自在合成できる時代が着実に近づいています。しかしながら、医薬品開発においては、画期的な新薬の登場が停滞しています。その原因の一つとして、化合物創製における有効な合成手段の開発が未発達であることが挙げられます。すなわち、「ある出発原料に順次化学反応を起こし、複数工程を経て望みの化合物を合成する」という従来の合成手段では、合成可能な化合物とその多様性に限界があります。この問題を解決する目的で、我々は一つの解決策として、「分岐型合成」に着目しました。「分岐型合成」とは同一の出発原料に異なる反応条件を任意に選択することによって、分子骨格の異なる二種の生成物をそれぞれ選択的に合成することです。この分岐型合成法が完成すれば、多様な化合物合成が加速され、有用な医薬品候補化合物の迅速合成・早期発見に繋がり、創薬研究の加速の一助になると考えました。このような合成方法論は実践するにあたって、どのような共通基質を分子設計し、どの反応を利用するか、その選定が非常に重要になります。

### <利用した転位反応>



### <研究成果>



## ・研究成果

本研究では、分子構造の組み替えができ、さらに反応前後で原子効率の無駄がない**転位反応**に着目し、共通基質の反応点を制御することによって、異なる二つの生成物の選択的合成法の開拓を目指しました。本研究で得られる生成物は窒素官能基(エナミド)や酸素官能基(カルボン酸やエステル)を含むため、更なる分子変換が可能であり、医薬品候補化合物の迅速合成・早期発見に繋がることを期待できます。本研究の達成への重要なポイントは共通基質の分子設計です。すなわち、転位反応における結合開裂部位には開裂容易な窒素-酸素結合を組み込み、さらにエナミド窒素原子上には**電子求引基**を導入し、転位反応の加速効果と生成物の安定化効果を期待しました。詳細な反応条件の検討の結果、異なる二種の生成物を作り分けることが可能な**反応条件①**(低温条件下 LiHMDS (強塩基)との反応)および**反応条件②**(加熱条件下 2,4,6-collidine (弱塩基)との反応)を見出すことができました。現時点では、共通基質を用いる反応条件によって**系統的に転位反応を制御**して、分子構造の異なる2つの生成物を作り分ける合成プロセスは極めて限定的であり、医薬品候補化合物を創出する次世代の基盤技術として、更なる発展が期待できます。なお、本研究の一部は科学研究費補助費基盤研究 (C) 17K08216 の助成により行われました。

## <用語説明>

**転位反応**：分子構造の組み換えが行える反応であり、出発原料の原子団が全て生成物に組み込まれ反応前後で無駄がないのが大きな特徴である。有機合成化学において、代表的な反応（置換反応、付加反応、脱離反応、転位反応）の一つである。

**窒素官能基、酸素官能基**：窒素原子や酸素原子が含まれる官能基（置換基）の総称。代表的な窒素官能基にはアミン類、酸素官能基にはカルボン酸類やエステル類などが含まれる。特にアミンやカルボン酸は生体内構成成分のアミノ酸だけでなく多くの医薬品に含まれるため、生体内で極めて重要な役割を果たす官能基である。またアミンやカルボン酸を足掛かりとして、更なる官能基変換や置換基導入が行える。

**電子求引基**：近傍の原子・構造単位から電子を引き寄せる性質を有する置換基のこと。この性質により、望みの反応を加速したり、遅くしたり、あるいは望まない反応が進行しないようにすることができる。

**LiHMDS**：Lithium 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazide の略。一般的に強塩基として用いられ、カルボニル化合物から反応性の高い活性種（エノラート）を調製するために使用。

以 上