

各報道機関 御中

環状構造を組み換える新たな分子変換技術の開発

～環縮小反応を利用した新たなピロリジン合成法の開発～

神戸薬科大学 薬品化学研究室 上田昌史教授、武田紀彦講師、安井基博助教らは、電子豊富な構造単位 (Nu) を導入し、さらに環状構造を組み換える独創的な分子変換技術の開発に成功しました (図 1)。アミドは生体内に広く存在する重要な構造単位ですが、精密有機合成化学が進歩した現在でもなお、アミドの分子変換反応は容易ではありません。今回は、環状のアミドであるラクタムを出発原料とし、有機金属試薬 (Grignard 試薬および有機リチウム試薬) を反応させると、有用なピロリジン誘導体が合成できることを明らかにしました。この反応は、ベンゼン環に代表される芳香環が導入できるだけでなく、環の大きさを小さくする「環縮小反応」を組み込んだ独創的なアプローチです。本成果により、様々なピロリジン誘導体が系統的に合成できるため、医薬品創製だけでなく、農薬や材料科学の開発にも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、2020年12月3日に、アメリカ化学会の有機化学専門誌 *Organic Letters* 誌への掲載に先立ち WEB 上で掲載されました。

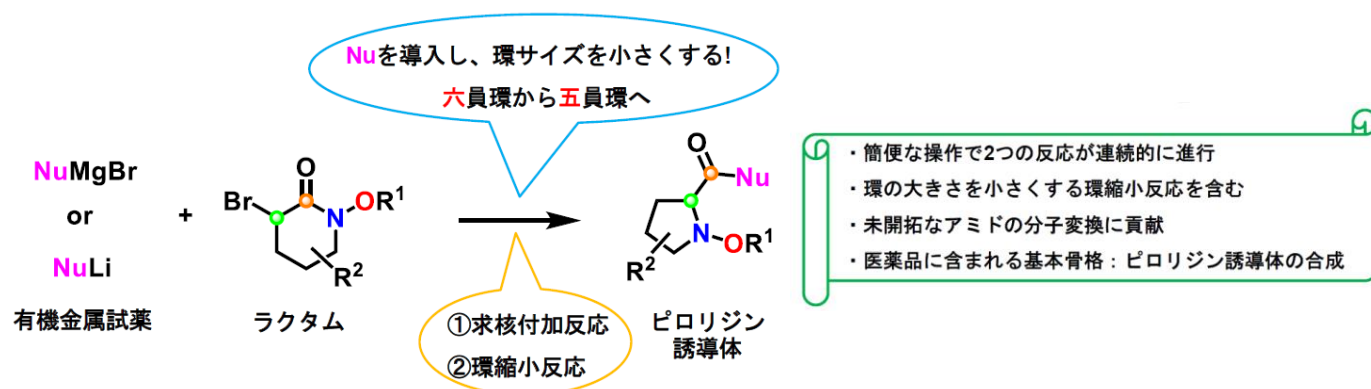


図 1 ラクタムを用いた求核付加-環縮小反応によるピロリジン誘導体合成法

<研究に関する問い合わせ>

神戸薬科大学 薬品化学研究室

上田昌史教授、武田紀彦講師、安井基博助教

〒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@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-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

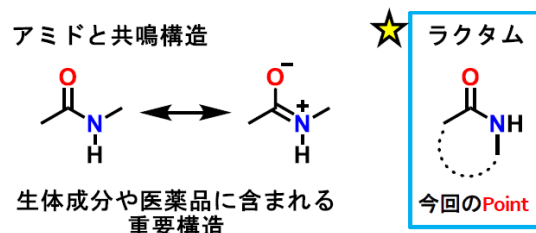
TEL: 078-441-7505 FAX: 078-414-8081

E-mail: kikaku@kobepharm-u.ac.jp

URL: <https://www.kobepharm-u.ac.jp>

・研究背景

アミドは約 25%の医薬品に含まれる基本構造であるだけでなく、生体内成分の重要な構成単位です(右図)。しかしながら、アミドの合成は容易である一方、アミドの分子変換法の開発は有機合成化学が進歩した現在でも容易ではありません。これはアミドの共鳴効果のためアミドの反応性が十分ではないことが原因です。そのため、アミドを起点とする新たな分子変換法を開拓することができれば、**望みの分子を合成するために必要な選択肢を増やす**ことが期待できます。そこで今回はアミドの新たな分子変換法を開発を目指して、環状アミドであるラクタムに着目し、ベンゼン環構造の導入と環のサイズを小さくする環縮小反応を連続的に行う新たな合成反応を開発することを計画しました(図 2 左)。



望みの分子を合成するために必要な選択肢を増やすことが期待できます。そこで今回はアミドの新たな分子変換法を開発を目指して、環状アミドであるラクタムに着目し、ベンゼン環構造の導入と環のサイズを小さくする環縮小反応を連続的に行う新たな合成反応を開発することを計画しました(図 2 左)。

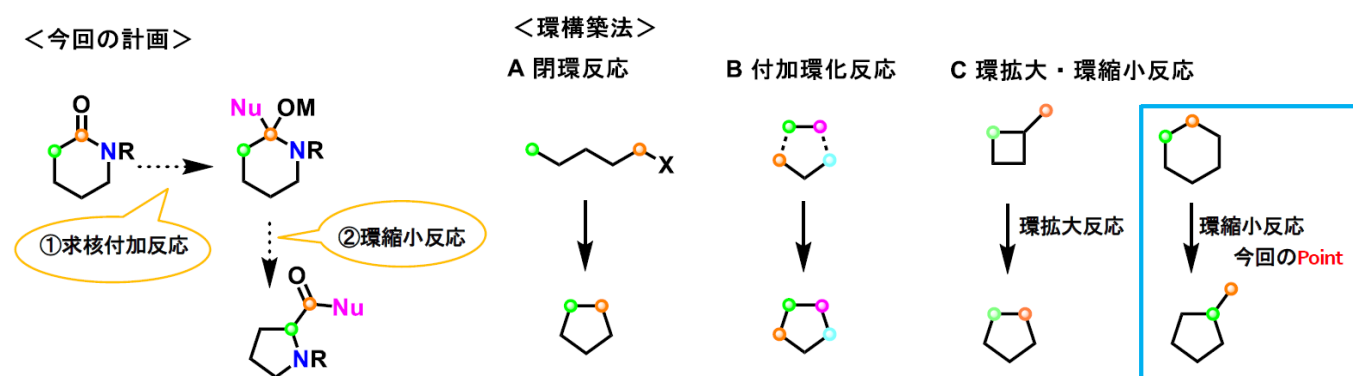
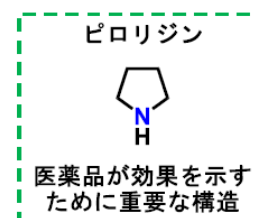


図 2 本研究計画および一般的な環構築法

一般的に環構造を構築するためには、A 直鎖状の原料を用いて環化する(閉環反応)、B 複数の部分構造をつなげる(付加環化反応)、または C あらかじめ構築した環の大きさを拡大・縮小する(環拡大・環縮小反応)など、大きく3つの戦略に分類されます(図 2 右)。実際に環構築を行う場合、A または B の合成戦略がほとんど適用されており、これらの環構築法は十分に研究されています。一方で、環の大きさを小さくする環縮小反応は発展途上分野であり、「ものづくり」である有機合成反応には積極的に利用されていません。特にラクタムを用いた環縮小反応は研究報告が極めて少なく、ベンゼン環などの炭素求核種の導入と環縮小反応が進行している連続反応の開発は皆無でした。そこで、この「ラクタムの環縮小反応」を有効に活用すれば、従来法とは全く異なる独創的なアプローチによってピロリジン誘導体が構築できると考えました。本計画で得られるピロリジンは五員環の脂肪族ヘテロ環であり、高血圧治療薬や糖尿病治療薬などの様々な医薬品に含まれている重要な構成単位です(右図)。本手法の開発が成功すれば、様々なピロリジン誘導体の系統的な合成が可能となり、さらには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。



・研究成果

上記計画を達成するためには、克服すべき問題があります。具体的には、反応性の低いラクタムへどのように炭素求核剤を導入するのか、また望みの環縮小反応をどのように進行させるのか、これら二点です。この問題を解決するために、本研究では出発原料として α 位に脱離基であるブロモ基を導入し、さらにラクタム窒素原子上にアルコキシ基を導入した N-アルコキシラクタムを選択しました(図 3)。すなわ

ち反応性の向上が期待できるアルコキシ基はカルボニル基(オレンジ丸印)への炭素求核種の求核付加反応を可能にし、また脱離基であるブロモ基は環縮小反応を促進することを期待しました。詳細な反応条件の検討の結果、有機マグネシウム試薬(Grignard 試薬)や有機リチウム試薬を低温下に加え、反応終了後に酸を加えると、期待通りの連続反応が進行し、芳香環が導入されたピロリジンが合成できることが明らかになりました。この一連の反応はラクタムおよびハロゲンの特性を精巧に組み合わせた好結果であると言えます。さらに合成されたピロリジン誘導体は化学変換を行うことで、いくつかの化学修飾体へ変換することにも成功しました。従来法では一度構築したラクタムの環サイズを小さくすることは困難ですが、本反応は構築した後に環のサイズを小さくすることができる有用な合成手段であり、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 JSPS 科研費 JP19K05467、JP18K06590、JP19K23815 および有機合成化学協会 2016 年度田辺三菱製薬研究企画賞の助成により行われました。

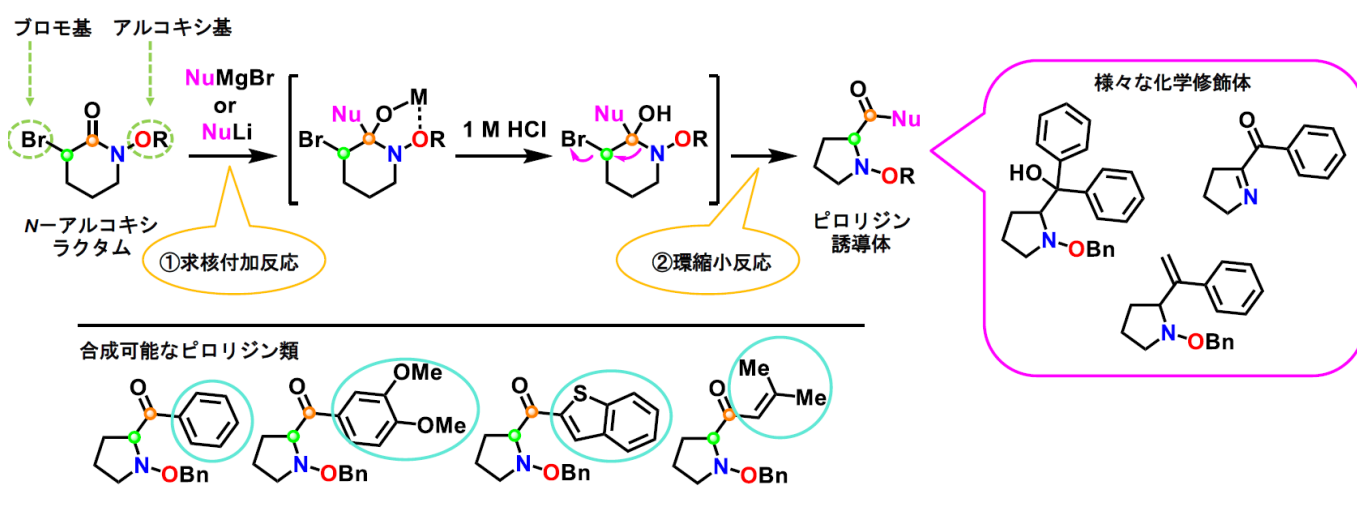


図3 本研究成果 ラクタムを用いた求核付加-環縮小反応を利用したピロリジン合成およびその化学修飾体

・掲載論文

雑誌名: *Organic Letters*, **2020**, 22 (24), 9740-9744 (DOI: 10.1021/acs.orglett.0c03821).

題目: Sequential Nucleophilic Arylation/Ring-Contractive Rearrangement of *N*-Alkoxylactams

著者: Norihiko Takeda, Yukiko Kobori, Kohei Okamura, Motohiro Yasui, Masafumi Ueda

URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c03821>

・用語説明

アミド: $RC(=O)NR_2$ で表される官能基のこと。カルボン酸とアミンの脱水縮合によって得られる有用化合物。ペプチド、タンパク、酵素などの生体内成分にも広く含まれる極めて重要な構造単位である。

有機金属試薬: RM で表される求核試薬のこと。R 部分は一般的に求核部位として働き、求電子部位と新たな結合を形成し、R の構造単位をつなげることができる。特に $RMgX$ の場合は Grignard 試薬、 RLi の場合は有機リチウム試薬と呼ばれる。

環縮小反応: 環の大きさを小さくすることができる珍しい分子変換反応。分子設計次第で複雑な構造の化合物を一挙に変換できる可能性がある。