

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590106

研究課題名（和文） 立体構造変換による動的機能制御を指向した新規芳香族アミドの創製

研究課題名（英文） Syntheses and conformational analyses of external stimuli responsive aromatic amides

研究代表者

岡本 巖 (OKAMOTO IWAO)

昭和薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：80307074

研究成果の概要（和文）：薬などの機能性分子は、その立体的な構造、即ち分子の形によって、働きが調節される場合があります。本研究では、芳香族アミド化合物という一連の化合物の中で、周りの環境によって立体的な形を変化させる新しい分子を創り出し、その性質を明らかにしてまいりました。このような構造が薬などの分子に組み込まれていると、周りの環境に応じて効き方が変わる可能性があり、デザイン次第では機能を制御できると考えられます。

研究成果の概要（英文）：In nature, a functional molecule, such as a drug, changes its activity according to its shape called as sterical structure. In this study, we designed and synthesized a series of new aromatic amides, especially external stimuli responsive amides. It is expected that these amide structures can be employed as the external stimuli responsive switching unit in designing a functional molecule.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：医薬分子設計、芳香族アミド、環境応答、機能性分子、立体構造、酸化還元

## 1. 研究開始当初の背景

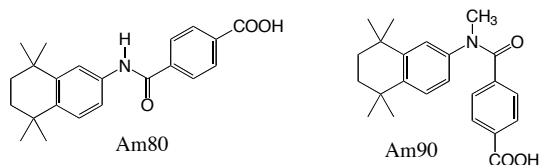
生理活性物質が構造変換によって活性をコントロールするという事は、天然にはタンパク質などにおいて普通に行われているが、合成医薬品でこれを行うことは容易ではない。しかし工学の分野ではナノデバイスと呼ばれる分子スイッチや分子装置が研究されている。光応答型をはじめとしたこのような分子スイッチは概ね相互変換のエネルギー障壁が高く、外からの刺激によって初めて構造が切り替わる。

我々が興味を持ち、骨格として採用しているアミド化合物はこれらと異なり、よりエネル

ギー障壁の低い柔軟なスイッチである。アミド結合はC-N結合の回転が束縛されているために cis 型と trans 型の2つの構造をとっているが、室温付近では平衡となっている。そして通常は trans 型が主構造であるために立体構造は伸びた形をとっているが、アミド窒素をメチル化すると cis 型が主構造となり、折れ曲がった形となる。

このようなエネルギー障壁の低い平衡タイプの構造変換は分子スイッチにはなり得ないというのが従来の考えであった。しかし実際に生体反応というアウトプットの変化からこの構造変換は見いだされているので

る。影近・首藤らは、合成ビタミンAの構造活性相関研究から、以下のことを見いだした。Am80は強力なレチノイドアゴニストであり、後に白血病治療薬として承認されるに至ったが、この*N*-メチル化体であるAm90は全く活性を示さず、この原因が後に *trans* 型から *cis* 型への構造変換であったことが種々の構造化学研究から明らかとなった。



我々はこの柔軟な構造変換が、化学として研究を要するものであり、また薬学における化学としてこのような分子構造の制御と機能発現を重要課題として取り組むべきであるとの発想に至った。

一方でアミド結合の *cis-trans* 立体構造の相互変換を化学合成的に発生させるのではなく、外部の環境をわずかに変化させただけで可逆的に起こすことはほとんどなされていなかった。我々は既にピリジン環を有する芳香族 *N*-メチルアミド化合物が、環境因子によって特徴的な構造変換が生じることを見いだしていた。これらの特徴的な構造変換は、*cis* 型を示す芳香族 *N*-メチルアミド特有の現象であるが、その起源は *N* 上の芳香環  $\pi$  電子に起因していると考え、芳香環の  $\pi$  電子密度をコントロールすることによって、立体構造を制御することに思い至った。

## 2. 研究の目的

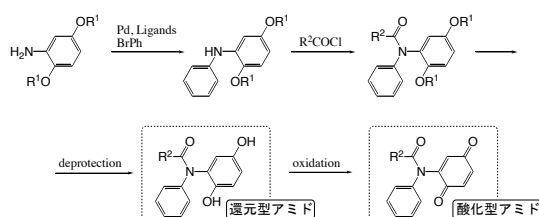
有機分子の立体構造は大変に基本的な事項でありながら、構造式から立体構造を予測することは実は容易ではない。特にタンパク質などの生体内高分子や医薬品など、生命の働きをつかさどるものは、多くの場合に立体構造の変化によって不活性なものが活性型となったり、あるいは全く別の機能を発現したりするので、その立体構造の予測と制御は大変重要な課題となる。本研究ではこのような分子の立体構造を予測し、そして制御することを目的としている。

## 3. 研究の方法

本研究における大きな流れは、以下の通りである。

### (1) 基本構造の合成

基本構造の合成ルートの一例を下に示す。酸化還元応答型芳香族 *N*-メチルアミドは、先に酸化還元応答部分構造である *N,N*-ジアリール構造部分をカップリングにより合成する。その後、カルボン酸塩化物と反応させることにより、一般性を持つ合成ルートとして利用できる。



脱アルキル化によって還元型アミドを得、これを酸化することで酸化型アミドが得られる。後述の含ピリジル型アミド構造も、先に *N,N*-ジアリール型部分構造を構築することで、一般的なルートとして合成が可能になる。

### (2) 溶液中および結晶構造の解析

これらの合成した一連のアミド化合物について、溶液中での立体構造を検討した。特にアミド平面に関する立体構造が、*cis/trans* のどちらを向いているのかが重要である。通常のベンズアニリドのような芳香族アミド化合物は、*cis-trans* 相互変換の活性化エネルギーが 10–20 kcal/mol と予想され、 $-60$ – $-90$  °C 程度の低温にて  $^1\text{H-NMR}$  を測定すると両方の立体配座を持つ異性体が分離して観測される。この場合にも本方法は有効である。また、X線結晶構造解析によって結晶中の構造を得ることにより、溶液中の立体構造との関連から分子の挙動を更に詳しく調べることができる。

### (3) 相互変換の条件検討

酸化還元応答部分構造は、一連の応答型アミド化合物を作ることができる。即ち、一般的に多くのベンゾキノン誘導体がそうであるように、これらのヒドロキノン・キノン化合物は比較的安定な電子供与体・受容体であり、サイクリック・ボルタメトリーによって電気化学的特性が容易に得られる。これを基に、反応条件や試薬を的確に適用することが可能である。

含ピリジル型アミドは塩基として種々の酸と反応し、言い換えると周辺の酸性度によってプロトン化の状態が変化する。この場合にも環境変化によって構造の変化を可逆的に検討することが可能であり、立体構造の相互変換を検討することが有効である。

### (4) 応答性部分構造の導入

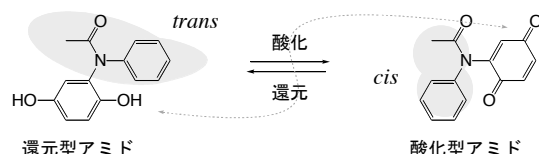
以上のような立体構造変換が外部環境の変化によって引き起こされる系を確立すると、分子内の位置関係が相互変換によって変化する。その部分に分子内で相互作用しうる構造単位を導入することで、直接的な環境応答型の分子が設計できる。

## 4. 研究成果

上述の研究方法に従って、先ず酸化還元応答型芳香族アミド化合物群を合成した。一連の

アミド化合物は、酸化還元応答型ユニットであるヒドロキノン・キノン構造を有し、酸化還元によって相互変換する。

以前にその構造的特徴の一部を報告している基本骨格・アセトアミド誘導体について、溶液中の構造および結晶中の構造を解析した結果、還元型アミドはカルボニル基とヒドロキノンが *E* 型配置を示し、結果として分子構造は *trans* 型となるのに対し、酸化型アミドではカルボニル基とキノンが *Z* 型配置を示し、結果として分子は *cis* 型構造になるということが明らかとなった。



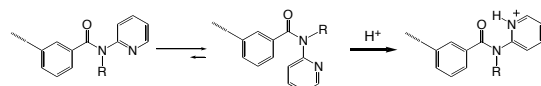
この基本構造においては、電気化学的な性質も詳細に明らかになり、酸化還元電位を適切に設定することで、可逆的・反復的に酸化還元状態を入れ替えることができ、結果として構造変換を自在に行うことができることを見いだしている。

次にこのシステムの一般化および直接的な応答を取り出すために、分子の中で互いに相互作用しうる置換基を導入した。これらの特徴は、カルボン酸側置換基に  $\pi$  電子密度の異なる部分構造を導入し、分子内相互作用から光学的な応答を期待できることであった。

その結果、カルボン酸側置換基によらず、酸化還元応答型構造変換は有効であることが明らかとなった。また、分子内の構造変換によって光学応答が得られることも明らかとなった。

これら一連の構造化学的研究の中で、X 線によって構造が明らかとなっている単結晶を低温で溶解させて経時的に観測することで溶液中の主構造を観測する直接的な方法が有効であることも見いだされた。

一方で酸・塩基応答型の芳香族アミド化合物についても重要な知見が得られた。骨格中にピリジンを含む含ピリジル型芳香族アミドは、従来の *N*-メチル型芳香族アミドと同様の立体構造を示している。ここに適度な強さの酸を添加することで、構造を *cis* 型から *trans* 型へと変換することができた。



この基本構造における構造変換は、より大きな含ピリジル型アミドにおいても特徴的な構造として受け継がれ、分子骨格の末端にこの構造単位を配置することで同様の構造変換が認められた。

分子骨格の内部にこれらの構造単位があると、立体構造変換に要する酸度などを変化さ

せる必要があるが、やはり同様の制御が可能であることが見いだされた。

以上のように、本研究においては酸化還元応答型および酸塩基応答型の立体構造変換を示す、新規な環境応答型芳香族アミドが見いだされた。

これらの構造は、生理活性物質の基本骨格となりうるような基本的な分子構造であり、その特性を明らかにしたことは、既知および新規の活性物質に対する構造的な知見をもたらすものである。

また同時に、環境によって活性などの機能を制御するという新しいタイプの分子をデザインする上で、重要な知見となる。

## 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 10 件)

① Iwao Okamoto, Yusuke Takahashi, Mika Sawamura, Mio Matsumura, Hyuma Masu, Kosuke Katagiri, Isao Azumaya, Masanori Nishino, Yukari Kohama, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, Hiroyuki Kagechika, Aya Tanatani  
"Redox-Responsive Conformational Alteration of Aromatic Amides Bearing *N*-Quinonyl System."  
*Tetrahedron* (査読有), **2012**, *68*, 5346–5355. DOI: 10.1016/j.tet.2012.04.114

② Misae Kanai, Tomoya Hirano, Isao Azumaya, Iwao Okamoto, Hiroyuki Kagechika, Aya Tanatani  
"Solvent-dependent Conformational and Fluorescence Change of an *N*-Phenylbenzohydroxamic Acid Derivative Bearing Two Pyrene Moieties."  
*Tetrahedron* (査読有), **2012**, *68*, 2778–2783. DOI: 10.1016/j.tet.2012.02.012

③ Iwao Okamoto, Masayuki Terashima, Hyuma Masu, Mayumi Nabeta, Kaori Ono, Nobuyoshi Morita, Kosuke Katagiri, Isao Azumaya, Osamu Tamura  
"Acid-Induced Conformational Alteration of *cis*-Preferential Aromatic Amides Bearing *N*-Methyl-*N*-(2-pyridyl) Moiety."  
*Tetrahedron* (査読有), **2011**, *67*, 8536–8543. DOI: 10.1016/j.tet.2011.08.085

④ Iwao Okamoto, Masayuki Terashima, Rempei Yoshioka, Tomonori Muramatsu, Satomi Kojima, Haruka Inoue, Mio

Takahashi, Nobuyoshi Morita, and Osamu Tamura  
"Convenient Synthesis of Aminopyridinecarboxylic Acids."  
*Heterocycles* (査読有), **2011**, *83*, 2343–2352. DOI: 10.3987/COM-11-12290

⑤ Osamu Tamura, Kodai Takeda, NakaMita, Masanori Sakamoto, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hiroyuki Ishibashi  
"Stereoselective vinylogous Mannich reaction of 2-trimethylsilyloxyfuran with *N*-gulosyl nitrones."  
*Organic & Biomolecular Chemistry* (査読有), **2011**, *9*, 7411–7419. DOI: 10.1039/c1ob06067h

⑥ Kenichi Kobayashi, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Tamiko Kiyotani, Osamu Tamura  
"Synthesis of the proposed structure of phaeosphaeride A."  
*Organic & Biomolecular Chemistry* (査読有), **2011**, *9*, 5825–5832. DOI: 10.1039/c1ob05612c

⑦ Taku Shibue, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hiroshi Morita, Yusuke Hirasawa, Takahiro Hosoya, Osamu Tamura  
"Synthesis and Biological Evaluation of Tubulysin D Analogues Related to Stereoisomers of Tubovaline."  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (査読有), **2011**, *21*, 431–434. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.10.118

⑧ Taku Shibue, Toshihiro Hirai, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hyuma Masu, Isao Azumaya, Osamu Tamura  
"Total Syntheses of Tubulysins."  
*Chemistry - A European Journal* (査読有), **2010**, *16*, 11678–11688. DOI: 10.1002/chem.201000963

⑨ Haruaki Kurasaki, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura  
"Synthesis and evaluation of opioid receptor-binding affinity of elaeocarpenine and its analogs."  
*Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (査読有), **2010**, *20*, 1601–1603. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.01.062

⑩ Tetsuya Takeya, Yusuke Takahashi, Iwao Okamoto, and Osamu Tamura

"Oxidative Dimerization of 4-Methoxynaphthylamines in the Presence of Semiconductors."  
*Heterocycles* (査読有), **2010**, *80*, 1479–1488. DOI: 10.3987/COM-09-S(S)107

[学会発表] (計 17 件)

① 岡本 巖、○渋谷 恵佑、高橋 優介、森田 延嘉、田村 修：酸化還元応答型 *N*-メチル芳香族アミドの立体構造変換  
日本薬学会第 133 年会 (横浜) 2013 年 3 月 28 日

② 岡本 巖、○藤野 大人、丑山 恵子、山中 恵理子、鈴木 めぐみ、加藤 美沙、高橋 優介、森田 延嘉、田村 修：*N,N*-ジアリール型芳香族アミドの立体構造特性  
日本薬学会第 133 年会 (横浜) 2013 年 3 月 28 日

③ ○Iwao Okamoto, Keiko Ushiyama, Eriko Yamanaka, Megumi Suzuki, Misa Kato, Yusuke Takahashi, Hiroto Fujino, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura : Conformational analyses and external stimuli induced conformational alteration of *N,N*-diaryl amides  
244th American Chemical Society National Meeting & Exposition, Philadelphia, PA, USA 2012 年 8 月 21 日

④ 岡本 巖、○藤掛紗織、寺島正幸、森田延嘉、田村 修：2,6-ピリジル基を有する *N*-メチル-*N*-ピリジル芳香族アミドの立体構造特性と構造変換  
日本薬学会第 132 年会 (札幌) 2012 年 3 月 30 日

⑤ 岡本 巖、○小島絵美、吉岡廉平、森田延嘉、田村 修、榎飛雄真、片桐幸輔、東屋 功：3,5-置換ピリジンによって構築される大環状 *N*-アルキルアミドの合成と立体特性  
日本薬学会第 132 年会 (札幌) 2012 年 3 月 30 日

⑥ ○Taku Shibue, Iwao Okamoto, Nobuyoshi Morita, Hiroshi Morita, Yusuke Hirasawa, Takahiro Hosoya, Osamu Tamura : Synthesis and Biological Evaluation of Tubulysins and Their Analogues  
AIMECS 11 (Tokyo) 2011 年 12 月 1 日

⑦ 小林健一、岡本 巖、森田延嘉、○田村 修：Phaeosphaeride A の合成研究  
第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム (徳島) 2011 年 11 月 7 日

⑧ ○岡本 巖、吉岡廉平、寺島正幸、森田延嘉、田村 修、榊飛雄真、片桐幸輔、東屋 功：含ピリジル型大環状 *N*-メチルアミドの合成と立体特性  
第 2 2 回基礎有機化学討論会（筑波） 2011 年 9 月 22 日

⑨ ○金井美紗衣、平野智也、東屋 功、岡本 巖、影近弘之、棚谷 綾：環境応答型アミドの立体特性を基盤とした蛍光センサー分子の創製  
第 2 2 回基礎有機化学討論会（筑波） 2011 年 9 月 21 日

⑩ ○Iwao Okamoto, Rempei Yoshioka, Masayuki Terashima, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, Hyuma Masu, Isao Azumaya : Synthesis and conformational analysis of macrocyclic cis-amides bearing pyridines  
6th International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry (Brighton, UK) 2011 年 7 月 3, 5 日

⑪ 岡本 巖, ○寺島正幸, 鍋田真弓, 森田延嘉, 田村 修 : *N*-メチル-*N*-ピリジル芳香族アミドの立体構造特性と酸応答型の構造変換  
日本薬学会第 131 年会（要旨上にて発表）  
2011 年 3 月

⑫ 岡本 巖, ○佐久間優子, 廣瀬良嗣, 杉木雄一, 森田延嘉, 田村 修, 榊 飛雄真, 片桐幸輔, 東屋 功 : 含ピリジル・ピリミジル型芳香族 *N*-メチルアミドの自然分晶  
日本薬学会第 131 年会（要旨上にて発表）  
2011 年 3 月

⑬ ○倉崎晴彰, 岡本 巖, 森田延嘉, 田村 修 : Elaeocarpus アルカロイドの全合成とオピオイド受容体結合能の評価  
第 2 9 回メディシナルケミストリーシンポジウム（京都）2010 年 11 月 17 日

⑭ ○岡本 巖, 高橋優介, 澤村美香, 森田延嘉, 田村 修, 榊飛雄真, 東屋 功, 影近弘之, 松村実生, 棚谷綾 : 酸化還元による環境応答を利用した *N,N*-ジアリアル型芳香族アミドの立体構造変換と機能発現  
第 3 6 回反応と合成の進歩シンポジウム（名古屋）2010 年 11 月 1 日

⑮ ○岡本 巖, 高橋優介, 澤村美香, 森田延嘉, 田村 修, 榊飛雄真, 東屋 功, 影近弘之, 松村実生, 棚谷 綾 : *N,N*-ジアリアル型芳香族アミドの酸化還元による立体構造変換と光学特性  
第 2 1 回基礎有機化学討論会（名古屋）2010

年 9 月 9 日

⑯ ○ Iwao Okamoto, Yuko Sakuma, Yoshitsugu Hirose, Yuichi Sugiki, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, Hyuma Masu, Kosuke Katagiri, Isao Azumaya : Structural Analyses and Spontaneous Chirality of *N*-Methyl Aromatic Amides Bearing Pyridines  
Symposium on Molecular Chirality 2010, Sapporo, Japan 2010 年 7 月 11 日

⑰ ○ Iwao Okamoto, Rempei Yoshioka, Terashima Masayuki, Satomi Kojima, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, Kato Takako, Hyuma Masu, Isao Azumaya : Synthesis and Conformational Analysis of Cyclic *N*-Methyl Aromatic Amides Bearing Pyridines  
5th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry, Nara, Japan 2010 年 6 月 9 日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡本 巖 (OKAMOTO IWAO)

昭和薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号 : 8 0 3 0 7 0 7 4