

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 30 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460154

研究課題名(和文) 環境応答型新規N-アルキル含ピリジルアミドの立体構造と動的機能制御

研究課題名(英文) Sterical structure and transformations of outer stimuli responsive N-alkyl pyridylamides

研究代表者

岡本 巖 (Okamoto, Iwao)

昭和薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80307074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：周辺の酸性度という外部環境の変化に応じて形を変化させる、環境応答型分子として、ピリジンという窒素を含有する芳香環を持ったものをデザインした。この分子中には、特異的な立体構造を作り出すN-メチルアミド結合という部分構造が含まれている。新たに作り出したアミド化合物として、直鎖状のオリゴマーおよび大環状のオリゴマーが得られた。またN,N-ジアリール型分子スイッチへの展開も行った。これらの新規化合物は、酸性度を変化させると立体構造を変化させることが明らかとなり、更に一部のものは、大きな構造となって初めて生じるような立体構造変換を示した。

研究成果の概要(英文)：We have designed a series of pyridyl amides as outer stimuli responsive molecules, especially acidity of surroundings. These amides have N-methyl amide functionality, which has characteristic cis-structure. According to these designs, we have synthesized linear type aromatic oligo amides, macrocyclic oligo amides, and N,N-diaryl type molecular switches. We found that these novel amides showed sterical transformation according to change of acidity, and some of them showed dynamic transformation, which is different from change of small unit itself.

研究分野：有機構造化学

キーワード：立体構造変換 環境応答

1. 研究開始当初の背景

生理活性物質の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。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が、分子スイッチは一般的に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。

申請者が興味を持ち、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。通常は trans 型が主構造であるが、アミド窒素をメチル化すると cis 型優位へと変換される。

このような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。即ち、合成ビタミン A の構造活性相関研究から、以下のことが見いだされている。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 (タミパロテン) 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、その原因が後に 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。

この柔軟な構造変換が更に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に重要課題として取り組むべきであるとの発想に申請者は至った。

2. 研究の目的

背景で述べたとおり、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た。

研究開始までに得られていた知見より、周辺の環境変化への応答型芳香族アミドをデザインした。芳香環としてピリジン環を採用し、直接的な環境応答と、それに伴う芳香環の電子状態変化、及びそれによって生じる立体構造変換、これらを制御しうる新規物質の創製を目的として設定した。

3. 研究の方法

(1) 基本構造の合成

デザインした含ピリジル芳香族アミドは既存のルートで合成できる。まず直鎖型アミドは、対応するアミノピリジンカルボン酸から保護基を用いた段階的合成による。ピリジン化合物は構造の単純さにかかわらず単離生成が困難な場合が多いが、これらの手法は我々が既に確立済みである。

同様のアミノピリジンカルボン酸を縮合させてから分離する方法で、大環状型の化合物を得ることができる。通常クロマトグラフィーでは分離困難であるが、リサイクル分取型のサイズ排除クロマトグラフィーによって環員数の差で分離することが可能である。

(2) 立体構造解析

合成した新規アミド化合物の結晶中および溶液中における立体構造をまず明らかにする。

結晶中の構造は、単結晶を得ることで X 線結晶構造解析により明らかにできる。必ずしも溶液中の構造と一致しない場合もあるが、分子としてどのような立体構造を取り得るのかという情報は、結晶構造解析に勝る物は無く、一つ一つ明らかにしていく必要がある。

溶液中の構造は、温度可変核磁気共鳴により解析することができる。アミド結合は自由回転が可能ではあるが、通常はエネルギー障壁が 15kcal/mol 程度であるために、低温で測定を行うことでアミド結合由来の配座異性体は区別して観測することができる。これによって溶液中の立体構造を解明する。

(3) 構造変換の検討

今回デザインした新規アミド化合物は、芳香環にピリジンを組み込んであるために、一般的な酸に対しては塩基として働く。その為に酸性度によって化合物の電子状態を変化させることができ、これによる構造変換が生じるようにデザインされている。各種の構造解析手法により、立体構造変換について明らかにする。

4. 研究成果

(1) 直鎖状 N-メチルピリジルアミドオリゴマーの立体構造特性

ピリジン環の 2,6-位にアミド結合がある構造のオリゴマーを合成した。これらは従来の合成法を用いて、段階的に伸張することでピリジン環としての 3 量体、4 量体、5 量体を合成することができた。

立体構造を解析したところ、これらは特徴的な cis 型構造をとり、分子全体をみるとジグザグ型のコンフォメーションをとっていることが分かった。このような巨視的な立体構造は、実は予測が困難であり、興味深い統一的な傾向である。

これらにトリフルオロ酢酸を酸として添加することで、酸性条件下においた場合の構造変換を検討した。どの長さの場合にも、両末端のピリジン環にプロトン化されており、長さが短い 3 量体の場合には、それぞれのア

ミド結合周辺でピリジルアミド特有の構造変換を生じることのみが確認された。長さを伸張した4量体, 5量体の場合には、この構造変換に加えて分子内で水素結合を形成することによるフォールディングが確認された。ピリジン有するオリゴアミドのフォールディングは一般的にも取り上げられることが多いが、ほとんどの場合にはアミド N-H とピリジン N との間で形成する水素結合が主体であり、このような形でフォールディングを示す例は我々の研究結果に特異的であり、海外でも注目されている。

(2)大環状 N-アルキルピリジルアミドの立体構造特性

大環状アミドの最小のものは3量体である。ピリジン環の2,6-位にアミド結合がある場合には芳香環が上下にねじれた形をとっているが、3,5-位がアミド結合で繋がっている場合には杯型の整った形をとっていた。これによって3,5-置換型大環状アミドを主として検討した。

合成はアミノピリジンカルボン酸から一段階で縮合することができるが、その分離は困難を極めた。しかしながら、高分子充填材を用いた GPC カラムを採用することで、3量体から10量体まで幅広い大きさを持つ大環状アミドの単離に成功した。

この中で3量体と4量体の立体構造について検討した。3量体は前述の通り杯型をとっている一方で、4量体は閉じた小さな空間を持つマイクロカプセル型の構造を有していた。これらを酸性条件下におくと、ピリジン環がプロトン化されることで互いに反発力が生じる。そのため、3量体では杯型を保ったまま間口が広がるような変換がおき、4量体はカプセルが完全に開くようなダイナミックな変化が生じた。これらはN-アルキルピリジルアミド構造に特有の立体構造、かつ環境応答であると考えられる。

(3)N,N-ジアリール型分子スイッチへの応用

N,N-ジアリール型芳香族アミドの立体化学では、立体反発的な要因よりもN-芳香環における電子密度差によって構造を制御できるということを見出している。このN,N-ジアリール型分子スイッチにN-ピリジルアミドを組み込むことによって、周囲のpH変化という動的的要因に対して構造変換を生じることができるようになった。即ち、本来電子不足のピリジン環であるが、もう一つの芳香環として電子不足のベンゼン環を導入することでピリジン環との相対値が拮抗し、その結果ピリジン環へのプロトン化によって電子状態を相対的に逆転させることが可能となる。このようなN,N-ジアリール型アミドの創製によって、周囲の酸性度に応答する構造単位を創り出すことに成功した。

(4)総括

以上のように、新たにデザインした環境応答型新規芳香族アミドを種々合成し、その立体構造を明らかにした。

同時に周囲の酸性度変化によって生じる構造変換を検討し、これまでの知見から予測できたものもある一方で、全く新しい動きをするような分子も見出すことができた。

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3件)

Ai Ito, Hiroto Fujino, Keiko Ushiyama, Eriko Yamanaka, Ryu Yamasaki, Iwao Okamoto: Acid-controlled switching of conformational preference of N,N-diarylamides bearing pyridine. *Tetrahedron Lett.*, 57, 4737-4741 (2016) DOI:10.1016/j.tetlet.2016.09.035 査読有り

Ai Ito, Masanori Sato, Ryu Yamasaki, Iwao Okamoto: Acid- and base-induced conformational alterations of N-aryl-N-troponyl amides. *Tetrahedron Lett.*, 57, 438-441 (2016) DOI:10.1016/j.tetlet.2015.12.048 査読有り

Ryu Yamasaki, Saori Fujikake, Ai Ito, Kentaro Migita, Nobuyoshi Morita, Osamu Tamura, Iwao Okamoto: Acid-induced molecular-structural transformation of N-methyl aromatic oligoamides bearing pyridine-2-carboxamide. *Tetrahedron Lett.*, 57, 56-59 (2016) DOI:10.1016/j.tetlet.2015.11.058 査読有り

[学会発表](計11件)

天木 崇真、伊藤 愛、福田 和男、山崎 龍、岡本 巖: N-アリール-N-(2-アズレニル)型芳香族アミドの立体構造特性. 日本薬学会第137年会 平成29年3月24日-27日 東北大学川内北キャンパス(宮城県, 仙台市)

浅見 優希、伊藤 愛、天木 崇真、福田 和男、山崎 龍、岡本 巖: N-(3-チエニル)型芳香族アミドの立体構造特性. 日本薬学会第137年会 平成29年3月24日-27日 仙台国際センター(宮城県, 仙台市)

Ai Ito, Masanori Sato, Hiroto Fujino, Ryu Yamasaki, Iwao Okamoto: pH-dependent conformational alternation of N,N-diarylamides bearing pyridine and tropolone. 252nd American Chemical Society National Meeting 平成28年8月21日-25日 Pennsylvania Convention Center (Philadelphia, PA, USA)

濱松 朱音、伊藤 愛、佐久間 優子、廣瀬 良

嗣、山崎 龍、榎 飛雄真、東屋 功、岡本 巖：
ピリミジンを含む N-アルキルピリジン
-2,6-ジカルボン酸アミドの不斉結晶化。日
本薬学会第 136 年会 平成 28 年 3 月 26-29 日
パシフィコ横浜（神奈川県，横浜市）

伊藤 愛、児玉 大樹、張谷 香奈恵、小島 絵
美、山崎 龍、榎 飛雄真、東屋 功、岡本 巖：
大環状 N-アルキルピリジルアミド三量体を
ホスト分子とした共結晶化。第 26 回基礎
有機化学討論会 平成 27 年 9 月 24-26 日 愛
媛大学城北キャンパス（愛媛県，松山市）

志村 佳恵、張谷 香奈恵、伊藤 愛、山崎 龍、
岡本 巖：N-アルキルニコチン酸アミドと m-
ハロピリジンとのカップリング反応による
3,5-置換型ピリジン含有アミドの合成と構
造解析。第 59 回日本薬学会関東支部会 平
成 27 年 9 月 12 日 日本大学薬学部（千葉県，
船橋市）

Kanae Hariya, Emi Kojima, Rempei Yoshioka,
Ai Ito, Ryu Yamasaki, Iwao Okamoto: pH
Dependent molecular folding and unfolding
of macrocyclic N-alkyl
pyridinecarboxamides. 10th International
Symposium on Macrocyclic and
Supramolecular Chemistry, Palais des
Congres Place de Bordeaux (Strasbourg,
France) 平成 27 年 6 月 28 日-7 月 2 日

佐藤 正規，伊藤 愛，山崎 龍，岡本 巖：
N-アリール-N-トロポニル型芳香族アミドの
立体構造特性と酸塩基応答型の構造変換。
日本薬学会第 135 年会 平成 27 年 3 月 25
日-28 日 神戸学院大学（兵庫県，神戸市）

佐藤 正規，伊藤 愛，藤野 大人，山崎 龍，
岡本 巖：N-ピリジル型および N-トロポニル
型芳香族アミドの立体構造特性と構造変換。
第 44 回 複素環化学討論会 平成 26 年 9 月
10 日-12 日 札幌市民ホール（北海道，札幌
市）

Saori Fujikake, Ai Ito, Masayuki Terashima,
Iwao Okamoto: Acid-induced folding of
aromatic N-methyl amides bearing
pyridine-2-carboxamide. 248th ACS
National Meeting 平成 26 年 8 月 10-14 日
Moscone Center (San Francisco, CA, USA)

Ai Ito, Masanori Sato, Hiroto Fujino,
Iwao Okamoto: Conformational preferences
and alteration of N,N-diaryl amides
bearing tropolone and pyridine. 248th ACS
National Meeting 平成 26 年 8 月 10-14 日
Moscone Center (San Francisco, CA, USA)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕(計 0 件)

〔その他〕(計 0 件)

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・教授
研究者番号：80307074

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()