

自己評価報告書

平成 23 年 5 月 10 日現在

機関番号：33905

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2012

課題番号：20550102

研究課題名（和文）アザビシクロ型高歪み小員環の合成とその反応性の解明

研究課題名（英文）Synthesis and Reaction of Strained Azabicyclic Compounds

研究代表者

林 一彦 (HAYASHI KAZUHIKO)

金城学院大学・薬学部・准教授

研究者番号：80410603

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：ファインケミカルズ、高歪み小員環

1. 研究計画の概要

(1) Ni および Pd 触媒によるクロスカップリング反応を用いて、未だ報告例のない、1-azabicyclo[1.1.0]butane (ABB) の 3 位での炭素-炭素結合反応を見出すことを目的としている。この反応の開発に先立ち、ABB の反応性を解明するため、各種求電子試薬との反応を確認する。この結果を参考に目的のクロスカップリング反応を実施することになるが、もし反応が進行しない場合は、その理由と副生物の生成機構を解明し歪んだ環状化合物でのクロスカップリング反応における反応形式を解明する。

(2) アルキルリチウムを用いた閉環方法で、2-bromomethylpyrrolidine 臭素酸塩もしくは 3,4-dibromobutylamine 塩酸塩から効率的に 1-azabicyclo[3.1.0]hexane (ABH) を合成する方法を確立することが目的である。収率等、従来法との比較も重要で、これも実際に行って確認する。

(3) アルキルリチウムを用いた閉環方法で 1-azabicyclo[2.1.0]pentane (ABP) を合成することが目的である。ABP は現在までに合成されていないことから、かなり困難であることが予想される。閉環反応が進行しない場合は、その理由と副生物の単離同定までを行う。

(4) ABH の反応性についての報告は少なく、ABP の報告例は全くない。これら化合物の反応性を系統的に比較し、ABB との反応性の違いを確認することが目的である。

2. 研究の進捗状況

(1) 現在、ABB の反応性を解明する目的で実施している活性アミドと ABB との反応を検討中である。本反応で得られた生成物は、現在市販されているオラペネム (L-084) へと応用可能である。クロスカップリング反応については、まだ未検討である。なお、すでに本研究の成果の一部を論文として投稿した。

(2) アルキルリチウムを用いた 2-bromomethylpyrrolidine 臭素酸塩の閉環反応は、目的どおり確立できた。また、ABB への閉環反応と同様、本反応においてもリチウムの効果を確認できた。本内容についても、すでに論文に投稿済みである。3,4-dibromobutylamine 塩酸塩からの閉環反応は、現のところ成功していない。

(3) 現在、原料の合成まで合成した。閉環反応は検討中である。

(4) ABH と酸塩化物、ハロゲン化アルキルについての検討は完了した。本結果については、既に論文に投稿済みである。現在、酸無水物、

スルホニルクロライド、スルホン酸無水物との反応を検討中である。ABPの反応性は未検討である。

3. 現在までの達成度

①当初の計画通りは進んでいない。

(理由)

目的の反応が未検討であるためである。しかし本検討から、オラペネム (L-084) の効率的合成法の開発へと繋がる新たな知見が得られ、論文も投稿した。本検討が有益であり、ABBの反応性を解明するという目的も一部達成された。

②当初の計画以上に進展している。

(理由)

本項目は、論文へも投稿し、ほぼ最終目的は達成された。まだ達成されていない検討項目としては、3,4-dibromobutylamine 塩酸塩を用いた閉環反応のみである。

③当初の計画通りは進んでいない。

(理由)

現在、反応検討のための原料を合成したところであり、予定通りである。これから最終目標の反応を検討する。

④当初の計画通りに進展している。

(理由)

当初の計画通り、ハロゲン化アルキルや酸塩化物との反応は完了し、論文にも投稿した。現在、ABH と各種求核剤との反応を検討中である。

4. 今後の研究の推進方策

(1) まず、ABBのオラペネム (L-084) 合成への応用法を確立する。ある程度目処がついた時点で、クロスカップリング反応の検討を実施する。

(2) 本項目はほぼ達成され、今年度をもって完了とする。

(3) 得られた原料を用いて ABP への閉環反応を検討するとともに、2-bromomethylaniline から benzoazetine への閉環反応も検討する。

benzoazetine は ABP と同様、極めて歪みの大きい化合物である。

(4) 引き続き、まだ未検討の各種求核剤と ABH との反応性を検討する。ABP については、単離に成功し次第、ABP と各種求核剤との反応を検討する。

5. 代表的な研究成果

(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4件)

① 林一彦、久次米永子、片山肇、佐野茂樹、城始勇、長尾善光、*Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **57**, 1142-1146, 2009、査読有り

② 林一彦、久次米永子、片山肇、佐野茂樹、城始勇、長尾善光、*Heterocycles*, **78**, 1777-1786, 2009、査読有り

③ 林一彦、小川志穂、佐野茂樹、城始勇、山口健太郎、長尾善光、*Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **56**, 802-806, 2008、査読有り

④ 池江克文、橋本佳奈、神野舞、中島正晃、林一彦、佐野茂樹、城始勇、長尾義光、*Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, **56**, 346-356, 2008、査読有り

[学会発表] (計3件)

① 林一彦、広兼綾乃、久次米永子、片山肇、1-Azabicyclo[1.1.0]butane を活用したカルバペネム系経口抗菌剤 tebipenem pivoxil の合成、日本薬学会第131年会、2011/3/31、静岡

② 久次米永子、片山肇、林一彦、高歪み小員環化合物 1-azabicyclo[3.1.0]hexane と求電子試薬との反応、日本薬学会第130年会、2010/3/28、岡山

③ 久次米永子、片山肇、林一彦、高歪み小員環化合物 1-azabicyclo[3.1.0]hexane の合成、日本薬学会第129年会 (京都)