

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K06978

研究課題名(和文) 環境応答型含窒素芳香族アミドを基盤とした新機能性分子の創製

研究課題名(英文) Conformational analyses and stimuli-responsive functionalization of aromatic amides bearing nitrogen containing aromatic groups

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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：新規な立体構造と、外部刺激による構造変換を目指し、一連の新規な芳香族アミド化合物を合成した。結晶中での構造を解明することで直接的に立体構造を調べ、そして溶液中における挙動を検討することで、その立体構造をどのように変換させることができるかという知見を得た。当初変化を予定していた部分とは異なる置換基が、その立体構造に与える影響を見出すこともできた。また、これらの新規化合物を効率的に合成するのは困難であったが、新たな手法を検討した結果、収率の向上が見られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低分子医薬の開発過程において、その活性を検討する上では立体構造を考慮することが避けて通れないものとなっている。そしてこれを見通しよいものとし、自在に形を操ることは、いまだ完全にできるにはなっていない。分子全体の立体構造と、その変化・変換をコントロールする指針があれば、見通しの良い創薬展開ができるはずである。

本課題は一連の芳香族アミド化合物をモデルとして取り上げ、分子設計における指針となるような、立体構造の予測と制御に関する知見を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：In order to investigate new type of steric structures and outer stimuli responsive sterical interconversion, new series of aromatic amides were designed and synthesized. X-ray crystallography gave sterical structures directly, and NMR experiment gave information about behavior in solution. Substituent effect exists in controlling the size of cavity, which was not expected in the original plan.

Syntheses of these compounds were not simple, however our modification in coupling reaction improve the yields.

研究分野：有機構造化学

キーワード：立体構造変換 フォールディング フォールダマー 大環状化合物 conformational switching folding foldamer macrocyclic compound

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

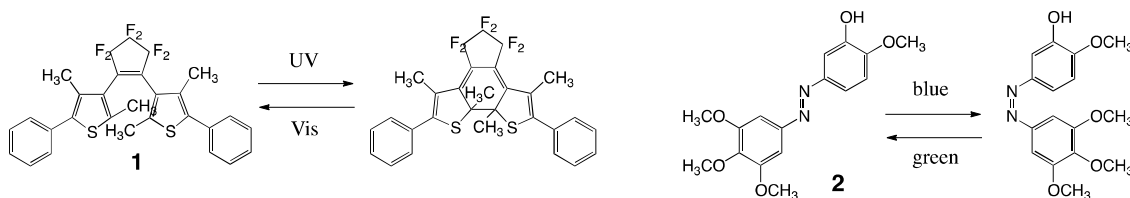
## 1. 研究開始当初の背景

低分子医薬の開発過程において、その化学構造に基づいて活性を検討することは勿論であるが、そこには立体構造を考慮することが避けて通れないものとなっている。特定の官能基群を配置するのが分子構造であると考え、これを見通しよいものとし、自在に形を操ることは、いまだ完全にできるようにはなっていない。

例えば、リード化合物が得られたとしても、官能基変換によって類縁体の構造を提起することは素早く考えられるが、骨格を変化させて類似の化合物へ展開することは難易度が上がる。この時、分子全体の立体構造と、その変化・変換をコントロールする指針があれば、切り込みの異なる創薬展開ができるはずである。

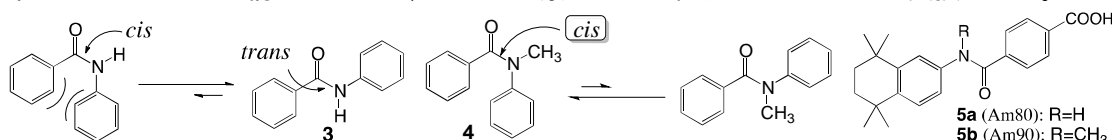
本課題はそのような、分子設計における指針となるような、立体構造の予測と制御を目的とした、一連の芳香族アミド化合物の立体構造に関する研究である。

医薬品開発において、分子の立体構造を予測し、また制御することは、各官能基群の配置をコントロールすることであり、また同時に溶解性や動態等を制御することでもある。ステロイド等骨格が強固な場合には元々立体構造も固定されているため、立体構造についての理解は難しくなく、小さな官能基修飾で物性などが大きく変化することもあまりない。しかし構造の一部、特に活性発現に関して目が行きがちな官能基ではなく、骨格を形成している部分に自由度が高い場合、その立体構造を予測することは実は難しく、そして制御することによって大きく活性をコントロールすることができる場合がある。



通常、応用化学分野において、このような発想の基で分子の機能を発現させ、制御することがある。例えば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、1をはじめとした分子スイッチは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。近年ではこのような動きをするジアゾ基を導入した化合物 2 が生理活性を示すこと、及び外部からの刺激によってその機能を ON/OFF にする試みが行われており、外部刺激応答型の医薬品開発が期待されている。

一方で申請者らが興味を持ち、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、室温付近では速い平衡となっている。通常は trans 型 3 が主構造であるが、アミド窒素をメチル化すると cis 型 4 へ変換される。



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。後にタミバロテンとして白血病治療薬となる 5a は、その開発過程でこれらのアミド立体構造によって活性が左右されることが明らかとなった。即ち、N-メチル化された誘導体である 5b は不活性であるが、これらは cis-trans 平衡にあり、その優先配座の変換によって活性が変わっていることになる。このことから従来研究されてきた分子スイッチとは異なり、平衡状態を左右させることで機能のスイッチングを行うスイッチが可能であるのではないかとこの研究課題に取り組みこととした。

このように将来的には医薬品の立体構造に関する指針となるような知見を目指しているが、本計画の中では応答を単純化することで、平衡移動型分子スイッチともいえる環境応答型分子を開発することを目的としている。

## 2. 研究の目的

本研究は創薬化学から発した分子構造化学の研究である。このような柔軟な分子の構造変換は薬学の化学ならではの発想であり、そして再び構造化学的知見を薬学にフィードバックできると考えられる。即ち、芳香族アミド化合物における立体構造を決定する要因を明らかにし、外部環境の応答によって構造を自在に制御できる骨格を構築する。そして分子の機能や特性をコントロールすることを目指し、それらの知見が創薬開発における分子設計の「骨組み」として適用できることを目指す。

### 3. 研究の方法

本研究における具体的な流れは、以下の通りである

#### (1) 基本構造の合成

直鎖型アミドのうち、Cs 対称型のアミドオリゴマーは我々が報告済みの既存のルートで合成できる。head-to-tail 型のアミドオリゴマーは、対応するアミノピリジンカルボン酸を、保護基を用いて段階的に伸長する。このアミノピリジンカルボン酸を効率的に合成する方法は、既に我々が開発済みであるが、実は収率が向上せず、改善を検討しなければならない。

一方でアミノピリジンカルボン酸を縮合させると、大環状型の化合物群を得ることができる。モノマー単位から縮合させると各大きさのものが得られ、2量体単位を縮合させると、偶数量体のオリゴマーが得られると考えられる。これらの大環状アミドは大きさにより極性があまり変わらないことが予想されるが、リサイクル分収型のサイズ排除クロマトグラフィーを用いて、分子量の差で分離することで対応する。

#### (2) 溶液中および結晶構造の解析

新規に合成した化合物について、溶液中および結晶中での立体構造を明らかにする。アミド結合の cis / trans 相互変換の活性化エネルギーが 10~20 kcal/mol と予想されるので、-60 から -90 程度の低温で <sup>1</sup>H-NMR を測定すると、主たる立体構造を観測できると予想される。また、X線結晶構造解析によって結晶中での構造を明らかにすることで、より直接的な分子設計を更に行う。

#### (3) 包接能と構造変化の検討

大環状化合物の一部が、金属イオンを包接して安定構造をとることを、分子軌道計算によって確認している。また質量分析からも一部のイオンに対してその傾向が示唆されているが、未だ構造は明らかになっていない。NMR を中心とした溶液中の構造解析および結晶構造によって、本アミド化合物系の立体構造について明らかにし、その包接機能の発現場所となる内部空間の構造と大きさを検討する。

### 4. 研究成果

最初に基本構造の合成過程を検討した。いわゆるアミンとカルボン酸の縮合反応でこれらのアミド化合物は合成できるように見えるが、ピリジンカルボン酸の不安定な反応性と、アルキルアミンの反応困難さが共存しているために、実は効率的な合成は困難な点がある。その為、これまで用いてこなかった縮合剤を検討したところ、旧来法に比べて改善が見られ、合成の効率化を進めることが出来た。未だ十分な合成経路の完成には至っていないが、必要とされる化合物群を入手可能とすることができた。

2量体を基本構造とすると、大環状化合物を合成する時に偶数量体のみを入手することができると予想し、その反応についても検討した。一見当然のことに見えるこの戦略は、ベンゼン環を構成要素とする場合と異なり、既存のアミド結合が強固で無い為に簡単ではなく、例えば直鎖状4量体を環化させると大環状3量体が主生成物で得られることもある。種々の条件を検討した結果、ある程度この方法が有効であることが示唆され、収率は低いものの合成が可能であることが判明し、基本的な合成戦略としては有効であるという知見が得られた。

得られた新規芳香族アミドオリゴマーについて立体構造特性の検討を行い、それぞれ特徴有る性質、また外的要因によって制御できることを見出した。更に一部の大環状オリゴマーでは、これまでは変化させてこなかった置換基部分の検討を行ったところ、それによって包接空間の大きさが変化することを見出した(論文未発表)。この置換基部分を動的に変化させることは可能であり、将来的にはここをトリガーとして包接能を制御すること等、構造と機能を変化させることが可能であるという展望を得ている。

しかし一方で含窒素複素環特有の不安定さと副反応性もあり、多種多様な化合物を合成して検討する上では効率化が困難であるという課題が引き続いて存在している。これらについて比較検討する為、他の芳香環を有する場合についても検討を行ったところ、立体構造及び安定性についての知見が得られ、芳香環を種々展開することへの可能性が見出された。また、通常は安定で変化が乏しいと考えられるアミド官能基自体の反応性を見直し、これらを基質とした場合の反応について検討を行ったところ、いくつかの置換基を有する場合に於いては予想外に反応性が高いことが判明した。ここから得た知見を再び含窒素型複素環を有するアミド化合物合成へ適用できると期待される。

新型感染症の感染拡大による影響により、研究期間の延長を行ってきた。当初は研究自体の遅延のためであり、また続いて海外渡航が困難になったことに伴い、成果発表の時期を再考した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ito Ai, Watanabe Mayuko, Ishii Ayako, Yamasaki Ryu, Okamoto Iwao	4. 巻 86
2. 論文標題 Synthesis and crystal structures of N,N-diarylacetamides bearing two azulene rings	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153523 ~ 153523
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153523	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Ai, Asato Marino, Asami Yuki, Fukuda Kazuo, Yamasaki Ryu, Okamoto Iwao	4. 巻 88
2. 論文標題 Synthesis and Conformational Analysis of <i>N</i> -Aromatic Acetamides Bearing Thiophene: Effect of Intramolecular Chalcogen-Chalcogen Interaction on Amide Conformational Stability	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 7075 ~ 7087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c00345	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山崎 龍、伊藤 愛、岡本 巖	4. 巻 57
2. 論文標題 芳香族アミド化合物の立体構造の予測と制御を目指した構造展開	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 746 ~ 750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.57.8_746	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 伊藤 愛、渡邊 万由子、柚木 雅志、天木 崇真、石井 亜椰子、浅見 優希、山崎 龍、岡本 巖
2. 発表標題 二つのアズレン環を有する芳香族アミドの結晶構造特性
3. 学会等名 第30回有機結晶シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柚木 雅志、伊藤 愛、唐澤 寛和、安里 まりの、浅見 優希、石井 亜椰子、天木 崇真、山崎 龍、岡本 巖
2. 発表標題 N-(1-アズレニル)型芳香族アミドの構造特性と立体優先性
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柚木 雅志、伊藤 愛、渡邊 万由子、石井 亜椰子、天木 崇真、山崎 龍、岡本 巖
2. 発表標題 アズレンを有するN,N-ジアリール型アセトアミドの合成と立体構造特性
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ai Ito, Daiki Kodama, Kanae Hariya, Kazuo Fukuda, Ryu Yamasaki, Iwao Okamoto
2. 発表標題 Crystal structure of macrocyclic N-alkyl cis-amide bearing 3,5-disubstituted pyridine and mounting guests on both sides
3. 学会等名 14th International Symposium on Macrocyclic and Supramolecular Chemistry (Lecce, Italy) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruka Arai, Ryu Yamasaki, Kazuo Fukuda, Ai Ito, Iwao Okamoto
2. 発表標題 Calix[4]arene Analogue Bearing Carbonyl and Nitrogen Atom
3. 学会等名 18th International Symposium on Novel Aromatic Compounds (札幌) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岸 泰佑、福田 和男、志村 佳恵、伊藤 愛、山崎 龍、岡本 巖
2. 発表標題 3,5-置換型大環状N-アルキルピリジンカルボン酸アミドの効率的合成検討
3. 学会等名 第63回日本薬学会関東支部大会(白金)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡本 巖
2. 発表標題 含ピリジル型N-アルキル芳香族アミドの環境応答によるフォールディング
3. 学会等名 日本薬学会第140年会(要旨上にて)(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 龍, 小野 真梨子, 森田 健人, 福田 和男, 伊藤 愛, 岡本 巖
2. 発表標題 N-アルケニルアセトアニリドへのマジックメチル効果
3. 学会等名 第33回基礎有機化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 伊藤 愛, 安里 まりの, 浅見 優希, 福田 和男, 山崎 龍, 岡本 巖
2. 発表標題 N-(チエニル)型アミドの立体構造特性とコンフォメーションにおける分子内S-O相互作用の効果
3. 学会等名 第52回複素環化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 柚木雅志, 伊藤愛, 山崎龍, 岡本 巖
2. 発表標題 1,3-置換型アズレンを有するN-メチルアミド類の合成と立体構造特性
3. 学会等名 第49回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 富田 真由子, 伊藤 愛, 柚木 雅志, 土田 あい, 渡邊 万由子, 石井 亜椰子, 天木 崇真, 山崎 龍, 岡本 巖
2. 発表標題 芳香族アミドにおけるN-(2-アズレニル)構造の立体特性と立体優先性
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関