

2025 年 8 月 27 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

反応性の低い有機分子のシンプルな結合方法の開発 ～スルホキシイミンとカルボン酸の直接アミド化反応～

【発表のポイント】

- スルホキシイミンは、医薬品の候補として近年注目を集めている重要な有機化合物群です。
- アミドは生体分子や天然物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。
- 独自に開発した反応条件を用いて、スルホキシイミンとカルボン酸のアミド化反応を実現しました。
- 本手法は、反応性の低い有機分子をシンプルな方法で結合させる強力な手法であり、創薬化学研究の発展への貢献が期待できます。

【概要】

アミドは、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。そのためアミド結合形成のための新しい方法がこれまで数多く開発されてきました。スルホキシイミンとカルボン酸とのアミド結合形成反応も報告例はありますが、その数は限定的です。この反応で合成できる有機化合物の中には、医薬品候補として期待されている有用な化合物群が知られています。そのため、スルホキシイミンとカルボン酸を用いた直接的なアミド形成反応の優れた新技術の開発が求められています。

東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授は、反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸を簡便に結合させる新規のアミド結合形成反応を独自に開発してきました（参考文献 1）。今回、この方法を応用して、スルホキシイミンとカルボン酸のアミド形成反応を実現しました。この成果は、スルホキシイミンとカルボン酸を簡便かつシンプルにつなぐことができる強力な方法を提供するものであり、創薬化学研究の貢献に大きく期待できます。

本研究成果は、2025 年 8 月 25 日付で有機化学の専門誌 European Journal of Organic Chemistry にオンライン掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

スルホキシイミンは、硫黄原子と窒素原子および酸素原子がそれぞれ二重結合を介して直接結合した特異な構造を有する有機化合物です(図1のA)。有機合成の研究分野においては、複素環化合物の合成のための試薬や有機分子触媒^(注1)として使用されてきました。最近、スルホキシイミンを医薬品及びその候補化合物とする研究が活発に進められており、実際に様々な有望な候補化合物が現在までに発見されています。例えば、*N*-アシルスルホキシイミン²は、急性骨髄背白血病の治療薬として期待されています。

一方アミドは、生体分子や天然有機化合物、医薬品などの構造中に普遍的に存在する極めて重要な化学結合です。そのため、アミド結合形成の方法はこれまで数多く開発されてきました。アミド結合形成の最も一般的な方法は、アミンとカルボン酸存在下に脱水型縮合剤を作用させる方法です。最近では、さらに効率的で環境負荷の少ない触媒的アミド結合形成反応の開発も世界中で盛んに行われています。スルホキシイミンとカルボン酸とのアミド結合形成反応もこれまでに報告例はありますが、その数と反応条件のバリエーションは非常に限定的です。また、既存の方法では120℃以上の高い反応温度が必要であり、この過酷な反応条件には改善の余地を残していました。

2023年、東北大学大学院生命科学研究科の梅原厚志助教と佐々木誠教授は、DMAPO/Boc₂O 反応条件^(注2)を新たに見出しました。本手法を用いて、反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の高効率化学選択的アミド結合形成反応の開発に成功しました(参考文献1)。この反応条件は、様々な基質に適応可能であり、室温以下の温和な反応温度で効率よく進行しました。

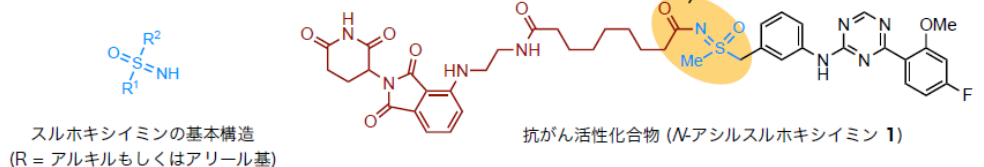
今回の取り組み

本研究では、我々が独自に見出したDMAPO/Boc₂O 反応条件を応用して、スルホキシイミンとカルボン酸の直接的なアミド結合形成反応の開発に取り組みました(図1のB)。実験の結果、様々なスルホキシイミンと構造の異なる様々なカルボン酸との反応が室温という非常に穏和な反応温度でも円滑に進行して高収率で目的のアミド化合物を与えることがわかりました(図1のC)。開発した反応の特徴は、スルホキシイミンとカルボン酸のモル比が1:1でも効率よく反応が進行すること、室温以下の穏和な反応温度で進行すること、基質の事前活性化が不要な簡便な反応条件であること、基質の適応範囲が広範であること、シンプルな実験操作で特別な反応装置や技術が不要であること、用いる試薬が全て市販品であることの6つです。上記の特性から、開発した反応の利便性と応用性は極めて高いと考えられます。また、図1のAで示したように、生成物である*N*-アシルスルホキシイミンの中には、有用な生物活性を有するものが知られています。そのため、今回開発したスルホキシイミンのアミド化反応は、医薬品開発研究の重要なツールになると期待できます。

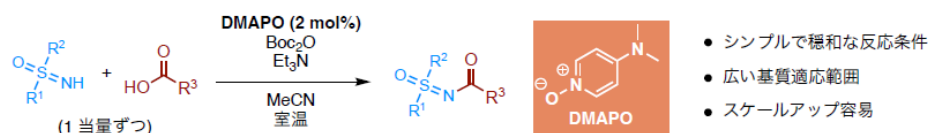
今後の展開

本研究では、スルホキシイミンとカルボン酸の高効率直接的アミド結合形成反応の開発に成功しました。これは、医薬品構造として重要であるスルホキシイミン誘導体の合成を容易にする重要な研究結果です。上記の優れた特色と獨創性から、創薬化学研究の発展に大きく貢献すると期待できます。

A. スルホキシイミンの構造



B. 本研究で開発した反応



C. 上記の反応で合成したアミド化合物 (N-アシルスルホキシイミン)

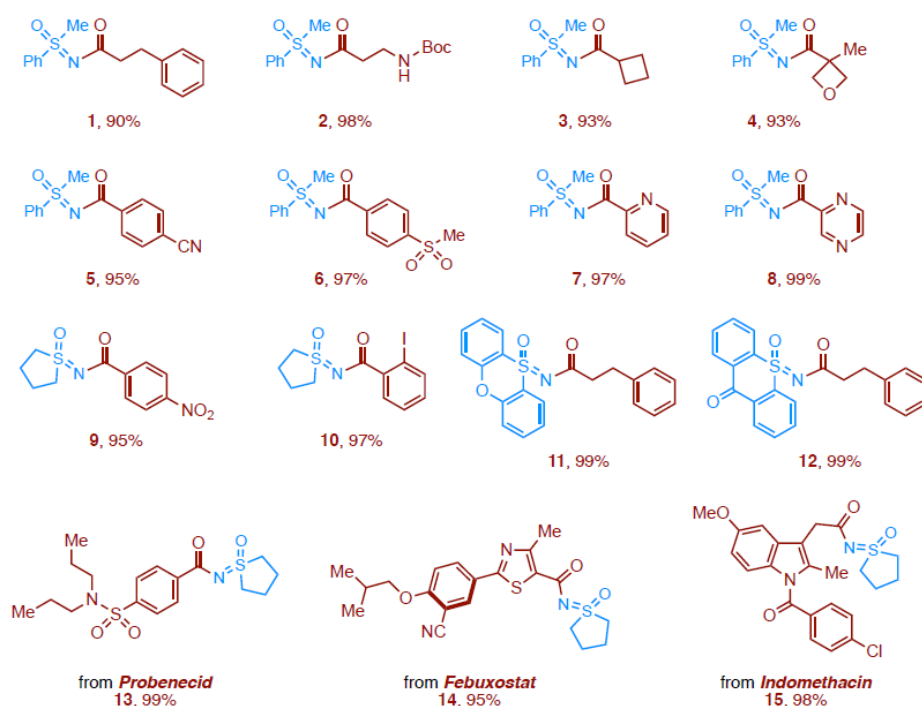


図1 スルホキシイミンとカルボン酸の直接的アミド化反応

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費 若手研究(JP23K14314) の支援のもとで行われました。掲載論文は『東北大学 2025 年度オープンアクセス推進のための APC 支援事業』の支援を受け Open Access となっています。

【参考文献】

1. 2023 年 2 月 7 日付東北大学プレスリリース

『反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸の高効率化学選択的 one-pot 縮合反応の開発 ～創薬化学研究に貢献する新たな一手～』

<https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2023/02/press20230207-01-onepot.html>

Atsushi Umehara,* Soma Shimizu, Makoto Sasaki (2023) DMAPO/Boc₂O-Mediated One-Pot Direct N-Acylation of Less Nucleophilic N-Heterocycles with Carboxylic Acids. ChemCatChem 2023, 15, e202201596.

DOI : 10.1002/cctc.202201596

【用語説明】

注1. 有機分子触媒: 金属元素を含まず、炭素・水素・酸素・窒素・硫黄などの元素から成る、触媒作用を持つ低分子化合物のこと。単に「有機触媒」と呼ばれることもある。一般には精密な分子デザインによって、エナンチオ選択的反応(不斉合成)など高度な反応制御を行う触媒を指すケースが多い。

注2. DMAPO/Boc₂O 反応条件: DMAPO = 4-ジメチルアミノピリジン N-オキシド、Boc₂O = 二炭酸ジ-*tert*-ブチルの略。反応性の低い窒素求核剤とカルボン酸を one-pot で簡便に結合させる新規のアミド結合形成反応である。本反応は、反応性の低い求核剤の求核的な活性化とカルボン酸の求電子的な活性化を一つのフラスコ内で同時に効率よく行っている。

【論文情報】

タイトル : DMAPO/Boc₂O-Mediated One-Pot Direct Acylation of Sulfoximines with Carboxylic Acids

著者 : 梅原厚志*、河合佑直、佐々木誠

*責任著者 : 東北大学大学院生命科学研究科 助教 梅原厚志

掲載誌 : European Journal of Organic Chemistry

DOI : 10.1002/ejoc.202500488

URL : <https://doi.org/10.1002/ejoc.202500488>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科

助教 梅原厚志

TEL: 022-217-6214

Email: atsushi.umehara.e3@tohoku.ac.jp

<http://sasaki-umehara-lab.moon.bindcloud.jp/>

(報道に関すること)

東北大学大学院生命科学研究科広報室

高橋さやか

TEL: 022-217-6193

Email: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp