

Title	創薬化学的視点からのフェニルウラシル系C-N軸不斉の化学的研究
Author(s)	長谷川, 太志
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/67109
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨

氏名 (長谷川 太志)

論文題名

創薬化学的視点からのフェニルウラシル系C-N軸不斉の化学的研究

論文内容の要旨

本研究では、C-N軸不斉化合物に関するアトロプ異性の安定性と光学活性体の選択的合成に主に取り組んだ。C-N軸不斉化合物の中でも、フェニルウラシル構造は創薬化学的視点からも興味を持たれた。特に、1-フェニル-6-アミノウラシル系化合物は様々な薬理活性を示す基本構造として知られていたが、軸不斉についてほとんど検討されていなかった。筆者はまず、本構造において1-フェニル基上のオルト位に種々の置換基を導入することにより、C-N軸不斉が生じることをキラルHPLCにて確認した。つづいて、これら一連のラセミ化合物に対して、市販の光学分割剤である(*R*)-5-Allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-ene (ALBO)を用いた光学分割によって十分な試料量を得ることができたので、軸不斉の安定性に関する熱力学的検討を行った。得られた各光学活性体について3点の温度にて経時的な鏡像体過剰率の低下を観測することで、速度定数 k_{racem} をそれぞれ求めた。Eyringプロットにより、 ΔH 、 ΔS および ΔG_{357} を算出したところ、いずれの化合物も25 kcal/mol以上の ΔG_{357} 値を有することが分かり、これらC-N軸不斉化合物は化学的に安定なアトロプ異性体として存在することを明らかにした。さらに、オルト位の置換基のファンデルワールス半径と ΔG_{357} の間に強い相関関係が存在することを見出した($R^2=0.87$)。メトキシ基やニトロ基などの極性官能基を含めても高い相関を示したため、次に構造類似性の高い薬理活性物質への適用を試み、フェニルウラシル構造を有する既知のホスホジエステラーゼ(PDE)4阻害剤に着目した。本化合物は、C-N軸不斉の存在は報告されていないが、1-フェニル-6-アミノウラシルとの構造類似性の高さから、C-N軸不斉が存在する可能性が高いと推測された。本化合物を合成した後、キラルHPLCにより2つの独立したピークを観測したことから、C-N軸不斉が存在することを初めて確認した。つづいて、キラル分取カラムによってラセミ体の光学分割を行い、両アトロプ異性体を単一物として各々取得した。得られたアトロプ異性体の回転障壁を求めたところ、 ΔG_{357} 値は27.7 kcal/molであり、同種のオルト置換基を擁する1-フェニル-6-アミノウラシル誘導体での値(27.8 kcal/mol)と極めて近いことから、構造類似性の高い化合物であれば、オルト位の置換基のファンデルワールス半径によって、ある程度C-N軸不斉の安定性を予測できると考えられた。なお、PDE4阻害剤のアトロプ異性体間でPDE4阻害活性に大きな差はなかったが、ヒトおよびラット肝ミクロソームによる代謝安定性に顕著な違いが認められた。これは、C-N軸不斉が薬物動態の改善において有用な知見となりうることを示唆している。上記結果より、C-N軸不斉化合物のアトロプ異性体を効率的に調製することが応用的にも興味をもたれたので、C-N結合アトロプ異性体の立体選択的合成法の開発を試みた。不斉補助基や溶媒、塩基、塩基の当量、反応基質の濃度などの条件を詳細に検討した結果、1-フェニル基上オルト位のヒドロキシ基に、(*R*)-ALBO基を導入した基質において、クロロホルム中、室温で触媒量のキニジンを用いると、ウラシル環化反応が高ジアステレオ選択的に進行することを見出した。本反応は温和な条件でグラムスケールでも再現良く進行することから、高温を必要とする既知のC-N軸不斉環化反応に比べてラセミ化の可能性が低く、有用であると考えられる。

本研究では、1-フェニル-6-アミノウラシルにおけるC-N軸不斉の化学的研究を行い、当該アトロプ異性体が化学的に安定に存在すること、構造類似性の高いPDE4阻害剤においてアトロプ異性体が存在することを確認するとともに、アトロプ異性体間で *in vitro*代謝安定性に顕著な差があることを見出した。さらに、フェニルウラシル系C-N軸不斉の高立体選択的なウラシル環化反応を見出すことに成功した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (長 谷 川 太 志)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査 教 授	村田道雄
	副 査 教 授	深瀬浩一
	副 査 教 授	高尾敏文
論文審査の結果の要旨		
<p>有機化合物のキラリティーについては、長い研究の歴史があるが、現在でも有機合成化学の重要な研究テーマであることに変わりはない。そのなかで、長谷川太志氏は軸不斉を有する生物活性有機化合物を研究対象として、以下に述べる成果を挙げた。</p> <p>長谷川氏が着目した化合物である <i>N</i>-フェニルウラシル誘導体については、ウラシルの 1 位とフェニル基間の C-N 結合が軸性キラリティーを有することが知られていたが、フェニル基上の置換基とキラリティーの安定性の関係については詳しい検討は行われていなかった。そこで、長谷川氏はフェニル基の 2 位に導入した置換基の高さ (Van del Waals 半径) とキラリティーの安定性 (回転障壁) を、ハロゲン系列を含む 10 種類の置換体について、Eyring プロットより求めた自由エネルギーによって比較した。その結果、ハロゲン置換体のみならず、メトキシ基やニトロ基などの多原子官能基の置換体についても、Van del Waals 半径と回転障壁の間に比較的高い相関が認められた。次に、この予測則を構造類似性の高い生物活性フェニルウラシル誘導体に適用し、それら化合物に安定な軸性キラリティーが存在することを示すことができた。そのなかのフォスフォジエステラーゼ 4 (PDE4) の阻害剤を合成し、光学分割によって得た軸不斉異性体について結晶 X 線回折による構造解析を行い、絶対立体配置を決定した。また、各々の異性体について生物活性を調べた結果、両軸不斉化合物間で PDE4 の阻害活性に大きな差はないものの、代謝安定性に顕著な差異があることを明らかにした。</p> <p>以上の結果より、生物活性化合物の創製という面でも光学活性 C-N 軸不斉化合物の選択的合成手法に対する必要性が再確認できたので、薬理活性化合物について、不斉合成法の開発を試みた。種々の検討の結果、不斉補助基と不斉触媒の組み合わせを用いるジアステレオ選択的環化反応が有効であることを見出した。これを踏まえて、塩基性有機不斉触媒、溶媒や濃度などの反応条件などを詳細に検討した結果、1-フェニル基上オルト位のフェノール基に、市販の光学活性 5-allyl-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-8-ene (ALBO) 基を導入した基質において、クロロホルム中、室温で塩基性触媒・キニジンを作用させると、ウラシル環化反応が高ジアステレオ選択的に進行することを見出した (選択性は約 94%)。また、不斉選択性向上のために導入した ALBO 基は、ラセミ化を伴うことなく除去可能であることも示した。本合成法は温和な条件でグラムスケールでも再現性良く実施可能であり、また、高温を必要とする既知の C-N 軸不斉環化反応に比べてラセミ化の可能性が低い点、選択性および実用性を考慮しても優れた手法であるといえる。</p> <p>このように長谷川太志氏は、C-N 軸不斉化合物について化学的研究を行い、置換基と回転障壁の関係を明らかにし、さらに、フェニルウラシル誘導体の効率的な不斉合成法の確立に成功した。したがって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。</p>		