

# 論文の内容の要旨

論文題目 芳香族アミド・ウレアの構造特性を利用した新規機能性分子の創製

氏名 山崎 龍

## 【序章】

アミド結合は蛋白質の基本構造であり、ウレア結合とともに医薬品、生理活性物質の骨格としてよく用いられる非常に重要な官能基である。当研究室では芳香族二級アミドやウレアの結晶、溶液中での立体構造が *N*-メチル化によりトランス型からシス型へと変化する現象を見出し、その一般性や構造特性に関する研究をおこなってきた (Figure 1)。その結果、これまでにこの現象は芳香族グアニジン、アミジン、チオアミド、チオウレアなどにもみられることを明らかにした。また、シス型構造の芳香環が向かいあう立体特性の利用により、キラルキャビティを有する環状分子や芳香族多層構造といったユニークな立体構造の構築が可能であることも示した (Figure 2)。

私は適度な柔軟性と堅固性を持ち、また「*N*-メチル化に伴うシス型優先性」により立体制御が可能な芳香族アミド、ウレアの構造特性を活かした幅広い機能性分子創製への展開を試みた。具体的には、アミドの柔軟性を利用した立体転換可能な分子スイッチへの展開、ウレア結合の立体特性に水素結合や芳香環-芳香環相互作用などの特性を併せて利用した結晶工学への応用、および医薬化学におけるファーマコフォアへの応用を検討した。本研究は構造特性を機能や新たな理論と結びつけるというコンセプトのもと行われた。

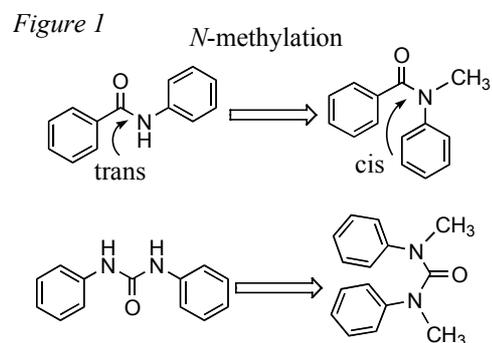
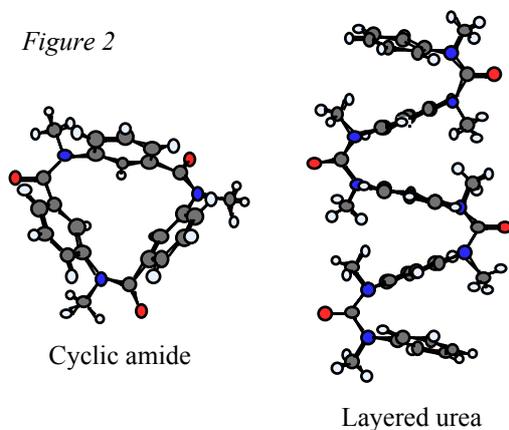


Figure 2



## 【第1章 分子スイッチへの展開】

第1節、pH 依存的アミド立体転換分子の創製

共同研究者の板井らは *ab initio* 計算より、*N*-メチルアセトアニドのシス型優先性の要因としてトランス型構造におけるベンゼン環とカルボニル酸素間の電子的反発による不安定化が関与していることを提唱している。この仮説を実験的に証明するため、まず私は *N*-メチルアセトアニドのベンゼン環上に各種置換基をもつ誘導体を合成し、<sup>1</sup>H-NMR により CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 213K でのシス/トランスの比率を算出した。その結果、ハメットの置換基定数 ( $\sigma$ ) とシス-トランスの自由エネルギー差 ( $\Delta G^\circ$ ) の間に正の相関関係が成り立ち、置換基の電子吸引性の増大によりトランス型の比率が増加することがわかった (Graph 1)。先の仮説をもとにすると、この関係は電子吸引性の置換基導入によりベンゼン環の電子密度が低下してトランス型コンフォメーションにおけるカルボニル酸素とベンゼン環の間の電子的反発が弱まったため生じると解釈できる。しかし、*N*-メチルベンズアニドにおいては同様の置換基効果は認められず、こ

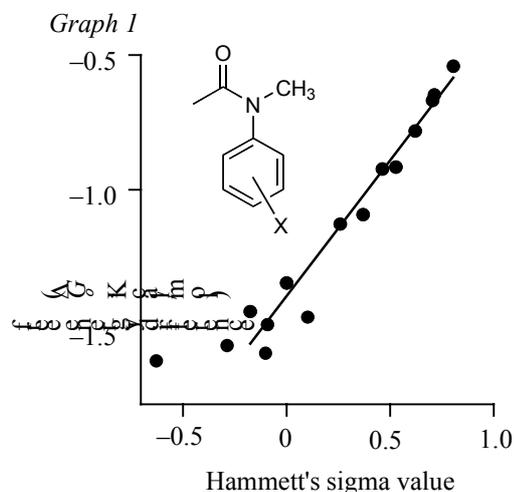
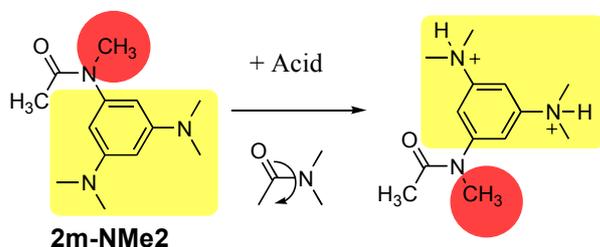


Figure 3

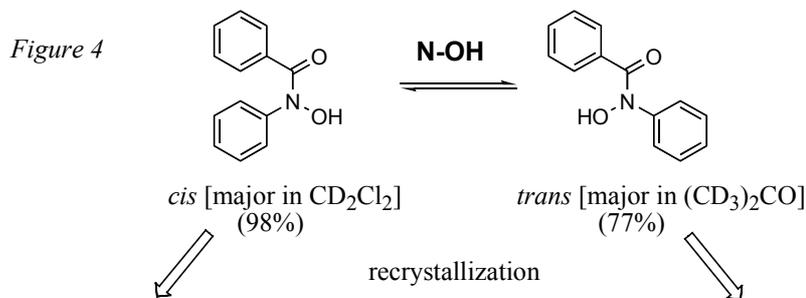


型が安定であるが、プロトン化されると電子吸引性置換基となりトランス型に変化すると予測される。実際に **2m-NMe2** は CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中ではベンゼン環とカルボニル基が反対側のシス型がメジャー (> 99%) であるが、TFA-*d* を加えると逆にトランス型がメジャー (76%) となる (Figure 3)。置換基をもたない *N*-メチルアセトアニドでは酸添加によりシス/トランス比がほとんど変化しないことから、**2m-NMe2** の立体転換はアミド部位のプロトン化の影響ではなく置換基のジメチルアミノ基部位へのプロトン化の効果によるものと考えられる。ここで示した pH 依存的なアミド基の立体転換は、分子機械における分子スイッチとしての利用が可能である。

Graph 1  
Hammett's sigma value  
の反発は *N*-メチル化によるシス型優先性の決定的な要因とはなっていない。この現象をアミドの立体転換へ応用する目的で、2 つのメタ位にジメチルアミノ基をもつ *N*-メチルアセトアニド誘導体 **2m-NMe2** を設計した。ジメチルアミノ基は電子供与性の置換基であり、**2m-NMe2** はシス

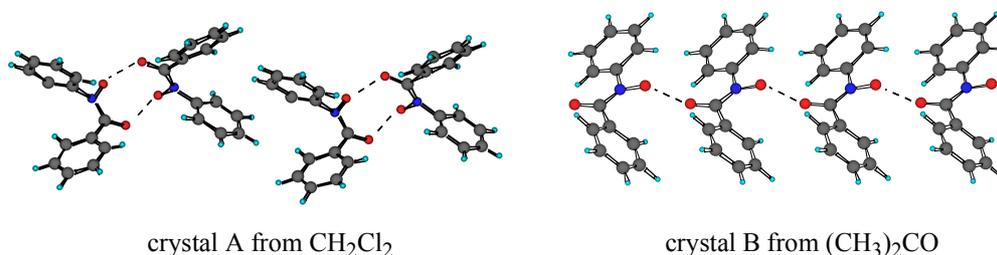
## 第2節、溶媒依存的なアミドの立体転換

当節ではまず一般性の追求として、水酸基やアミノ基をアミド基窒素上に導入した場合にシス型優先性が成り立つかを検討した。各置換基とカルボニル酸素間で水素結合が予測されたので、合成した化合物のシス/トランス比などを <sup>1</sup>H-NMR により CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO、CD<sub>3</sub>OD の3種の溶媒中で解析した。アミド基窒素上をアミノ化した化合物では溶媒にかかわらずシス型が有利であった。一方で水酸基を持つ phenylhydroxamic acid 誘導体 **N-OH** は CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中 183K ではシス型が 98% と圧倒的に有利であるが、(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO 中 183K では逆にトランス型が 77% と有利となった。さらに **N-OH** の結晶構造は溶液構造と対応して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> から再結晶した結晶 A ではシス型、(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO から再結晶した結晶 B ではトランス型で存在していた。興味深いことにそれぞれの結晶構造で分子間水素結合が見られ、シス型の結晶 A では二量体型、トランス型の結晶 B では鎖状につながっていた (Figure 4)。他の phenylhydroxamic acid 誘導体も同様の溶媒効果を受ける傾向がみられた。この溶媒効果の原因としてはシス型を安定化する水素結合や、不安定化するカルボニル酸素と水酸基の非共有電子対の反発を考えているが、完全な理由づけはできていない。現在、計算化学的な手法も含めて検討中である。



【第2章 シス型優先性の原因探求】

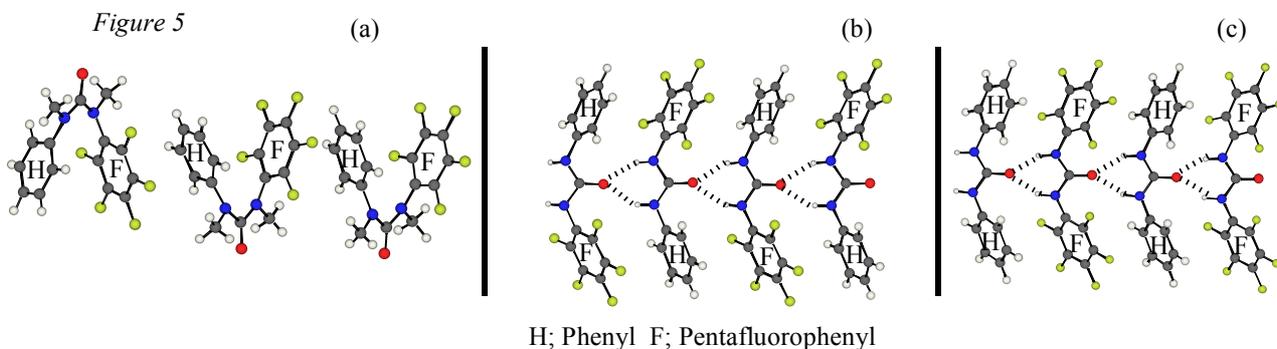
第2章ではメチル化によるシス型優先性の原因、理由づけについて様々な視点から検討した。



先のカルボニル酸素とフェニル基の電子的反発に加え、フェニル基からカルボニル基への電子の流れ込みによるシス型構造の安定化(第1節、3節)、 $\text{CH}-\pi$ 相互作用によるシス型構造の安定化(第2節)、フェニル基のねじれ(第3節)などを要因と考え、様々な誘導体を合成、解析を行った。最終的な理論ないし答えは導けなかったがこれらの要因のシス型優先性への関与が示唆され、新たな理論や機能性分子の創製につながることを期待している。

【第3章 芳香環相互作用を利用した分子間配列制御】

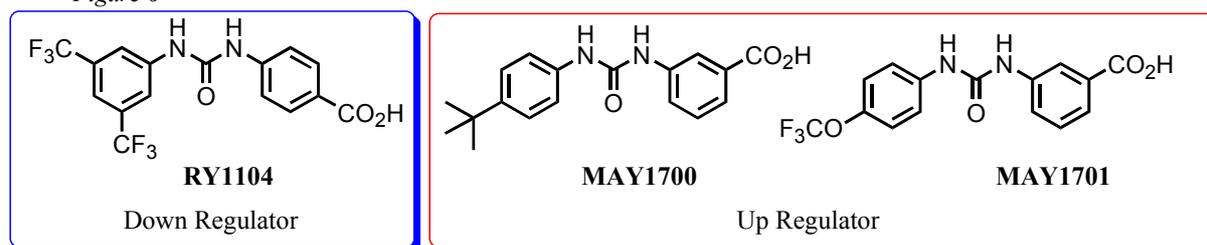
$N,N'$ -ジフェニル- $N,N'$ -ジメチルウレア骨格における分子内の芳香環の向き合う立体構造を利用し、これまでに多層型ウレア構造の構築に成功している。さらに分子間における芳香環同士の配列制御ができると、有機電気伝導体等の機能性分子創製へ繋がると考えた。そこでまず電荷移動相互作用の典型的な例であるベンゾキノンとハイドロキノンとを  $N,N'$ -ジフェニル- $N,N'$ -ジメチルウレア骨格に組み込んだ化合物を合成したが、電荷移動相互作用はみられず、また結晶中における分子間には期待した芳香環の face-to-face の配向はみられなかった(第1節)。次に、四極子モーメント相互作用を示すフェニルと PFP(ペンタフルオロフェニル基)の組み合わせを試したところ、結晶中の分子間が face-to-face かつ環が交互に並ぶように制御された(Figure 5a)。ジフェニルウレアの片方のフェニルに PFP を導入した場合はウレア基が水素結合鎖でつながり、かつフェニルと PFP が交互に face-to-face に配列制御している結晶が得られた(Figure 5b)。また、ジフェニルウレアと両方 PFP を導入したジフェニルの混合溶液からは混晶が得られ、水素結合鎖を介して両分子が交互に、芳香環が face-to-face に配列していた(Figure 5c)。このようにベンゼンと PFP をウレア骨格に組み込むことにより結晶工学で重要な、結晶中での分子間の芳香環の配列制御が可能であり、機能性分子への応用が期待できる(第2節)。



【第4章 RORリガンド探索への応用】

これまで述べたように、ベンズアニリドやジフェニルウレア骨格は立体が制御された芳香族分子の構築が可能であり、多水素結合形成能や芳香環相互作用なども期待できることからファーマコフォアとしても有用である。実際、当研究室ではRAR(Retinoic Acid Receptor)など、核内受容体に対する特異的高活性リガンドとして芳香族アミド、ウレア骨格をもつ化合物を得ている。そこでこれらの骨格が核内受容体のファーマコフォアとして有用であると考え、この骨格を利用した核内オーファンレセプターROR(RAR-related Orphan Receptor)のリガンド探索を試みた。RORはRARとの配列類似性が高く、脳機能、免疫系、炎症反応、脂質代謝などへの関連が指摘されている。また、これまでにRORのリガンドとしてメラトニン、コレステロール、レチノイン酸などが報告されているが再現性や選択性に欠き、RORの機能解明には特異性に優れたリガンド開発が望まれている(第1節)。RORのリガンド結合領域の構造をレチノイド核内受容体とのホモロジーからモデリングによりコンピュータ上で構築し、市販品データベース上のドッキングスタディにより芳香族アミド、ウレア類似骨格をもつ化合物を多くヒット化合物として得た(第2節)。得られたヒット化合物及びその類縁体を合成し、RORの転写活性化試験系で活性評価した結果、転写活性化または阻害能をもつジフェニルウレア誘導体を見いだした(Figure 6)。本化合物群はレチノイド受容体には機能しないことから、ROR選択的に転写活性を制御していると考えている。また、ヒト肝細胞由来のHepG2に選択的な活性もみられることから、組織選択的な機能解明のツールとしても期待できる(第3節)。これらがリガンドとしてRORに結合しているか、またRORの機能を制御し得るか、現在検討中である(第4節)。

Figure 6



#### 【終章】

芳香族アミド、ウレアの構造特性の利用により以下のような幅広い機能性分子の創製を試みた。

- (1) pH や溶媒により芳香族アミド部位のシーストランスを立体転換する  
スイッチング機能分子
- (2) フェニル-ペンタフルオロフェニルの相互作用を利用した分子間配列制御された結晶
- (3) 核内オーファン受容体 ROR の転写活性制御化合物