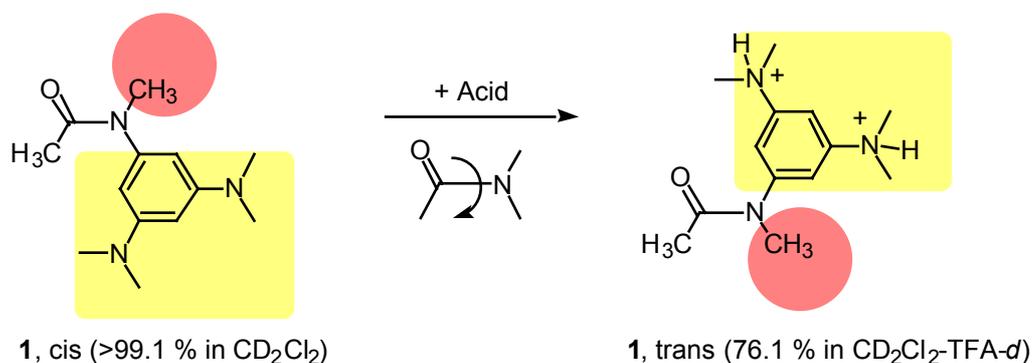


## 審査の結果の要旨

氏名 山崎 龍

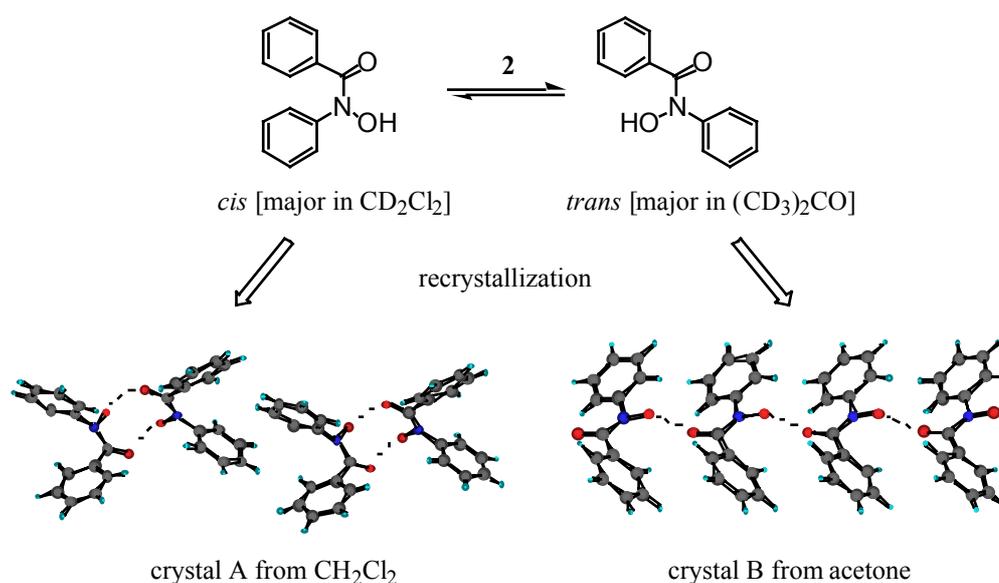
アミド結合は蛋白質の基本構造であり、ウレア結合とともに医薬品、生理活性物質の骨格としてよく用いられる非常に重要な官能基である。本研究では、アミド結合が適度な柔軟性と堅固性を持ち、また芳香族アミド、ウレアでは「*N*-メチル化に伴うシス型優先性」により立体制御が可能な構造特性を有することに着目し、これらの性質を活かした機能性分子創製への展開を試みた。本研究は、アミドの柔軟性を利用した立体転換可能な分子スイッチ創製研究、ウレア結合の立体特性に水素結合や芳香環-芳香環相互作用などの特性を併せて利用した結晶工学への応用研究、および医薬化学におけるファーマコフォアへの展開研究からなる。

第一に、申請者は、芳香族アミドの「*N*-メチル化に伴うシス型優先性」という立体特性に関する理論的考察を行った。アセトアニリド類では、*N*-メチルアセトアニリ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が *ab initio* 計算から示唆されている。申請者は、この結果をもとに、芳香環上にニトロ基を持つ場合にはシス型の割合が低下することを計算化学的に予測し、実験的に証明した。各種置換基を芳香環上にもつ *N*-メチルアセトアニリドのシス/トランスの自由エネルギー差 ( $\Delta G^\circ$ ) はハメットの置換基定数 ( $\sigma$ ) と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。ただし、*N*-メチルベンズアニリドにおいては同様の置換基効果は認められず、この反発は *N*-メチル化によるシス型優先性の決定的な要因ではない。申請者は、この特性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*-メチルアセトアニリド誘導体 **1** を設計した。化合物 **1** は電子供与性基をもち、 $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  中ではシス型がメジャー (>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。無置換基の *N*-メチルアセトアニリ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、この立体転換がアミド基ではなくジメチルアミノ基部位へのプロトン化の効果によると結論し、このアミド基の立体転換が、pH 依存的な分子スイッチへと展開しうることを示した。



申請者は、芳香族アミドの「*N*-メチル化に伴うシス型優先性」の一般性を追求し、その過

程で、phenylhydroxamic acid 誘導体 **2** が溶媒依存的にその立体構造を変えることを見いだした。例えば、**2** は  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  中ではシス型が 98% と圧倒的に有利であるが、 $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  中では逆にトランス型が 77% と有利となった。更に、申請者は **2** を結晶化する際の溶媒に依存した結晶構造を得ることを見いだした。すなわち、**2** を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  から再結晶した場合にはシス型構造からなる結晶が、 $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$  から再結晶した場合にはトランス型からなる結晶を得ることができる。この現象は、幾つかの phenylhydroxamic acid 誘導体で観測され、一般性を持つ。溶媒効果の要因は明らかではないが、溶媒等の環境によって立体転換する分子スイッチの基盤となることを示した。



第二に、申請者は、シス型芳香族ウレアが分子内で芳香環が層状に近い構造を有することに着目し、分子間における更なる配列制御によって有機電気伝導体等の機能性分子へ展開しようと考えた。その目的で、電荷移動相互作用しうるベンゾキノンとハイドロキノンシス型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配列制御は観測できなかった。そこで、四極子モーメント相互作用を示すフェニルとペンタフルオロフェニル基をシス型ウレア骨格に組み込んだ化合物を合成したところ、秩序だった配列を有する結晶を得ることができた。例えば、ジフェニルウレアとビス（ペンタフルオロフェニル）ウレア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位置し、すべての芳香環が **face-to-face** に配列していた。以上の特性は、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を可能にし、機能性分子設計の基盤となる。

第三に、申請者は、ベンズアニリドやジフェニルウレア骨格が「多水素結合形成能や芳香環相互作用」とともに「三次元構造が制御された芳香族分子の構築に有用」であることを示したが、更に、これらの化学的特性が医薬化学におけるファーマコフォアとしても有用であると考え、新規生理活性物質創製を試みた。本研究では、標的分子としてリガンドが特定されていないオーファン核内受容体 ROR (RAR-related Orphan Receptor) を選択し、その合成リ

ガンドの探索を行った。ROR はレチノイドの核内受容体 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。まず、ROR のリガンド結合領域の三次元構造を結晶構造既知の RAR 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た。ついで、市販品データベース上の化合物の三次元構造化を行い、ドッキングスタディによりリガンド候補化合物群を得た。芳香族アミド、ウレア類似骨格をもつ化合物が多数ヒット化合物として得たので、それらを購入もしくは類縁体合成し、ROR の転写活性化試験を行った。その結果、ROR の転写を活性化または阻害するジフェニルウレア誘導体を見いだした。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ことが示唆された。

以上のように、申請者は芳香族アミド、ウレアの構造特性の利用により様々な機能性分子の創製に成功した。本研究成果で得られた化合物が分子スイッチや ROR 機能制御剤として有用であるとともに、これらの手法と特性は機能性分子、生理活性物質創製へ広く応用可能である。従って、有機化学、医薬化学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認めた。