

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 大下 隆一郎 |
| 学位の種類 | 博士（理学） |
| 学位記番号 | 博甲第 8946 号 |
| 学位授与年月日 | 平成 31年 3月 25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 審査研究科 | 数理解物質科学研究科 |
| 学位論文題目 | Synthesis of novel sulfur-containing oxazatriquinane derivatives and their pharmacologies, and synthesis of novel adamantane-like compound consisting phosphorus, sulfur, and carbon (硫黄原子を含むオキサアザトリキナン化合物の合成とその薬理活性及びリン・硫黄・炭素原子を含む新奇アダマンタン型化合物の合成) |

| | | |
|----|-------------------|-------|
| 主査 | 筑波大学 特命教授 理学博士 | 長瀬 博 |
| 副査 | 筑波大学 教授 工学博士 | 鍋島 達弥 |
| 副査 | 筑波大学 教授 理学博士 | 市川 淳士 |
| 副査 | 筑波大学 准教授 博士(農学) | 宮前 友策 |

論 文 の 要 旨

審査対象論文は、化学、薬学的に興味深い特性を有する 1,3,5-trioxazatriquinane 化合物 (以下、トリマー化合物) の新規誘導体として、酸素原子を硫黄原子へと置換した含硫黄トリマー化合物群の合成とその薬理評価について記述している。また、本学位論文の後半では、含硫黄トリマー化合物合成の過程で発見した、構造中に硫黄、リン、炭素を含む新奇アダマンタン型化合物の構造、生成条件について検討を行い、さらに、アダマンタン型化合物の硫化試薬としての応用検討についても記述している。

第1章では、研究背景と本研究の意義が述べられている。まず、本論文で取り扱うトリマー化合物の活性評価対象であるオピオイド受容体およびオピオイドについて歴史的背景ならびにこれまでの薬物開発の経緯を解説している。続いて、トリマー化合物の発見経緯と、その効率的合成法、骨格の構造的特徴について解説を行っている。それらの背景からトリマー化合物が 1) 化合物ライブラリーの基本構造としての利用、2) ツイン、トリプレット薬創製のための連結ユニットとしての利用、3) トリマー骨格自体のファーマコフォアユニットとしての利用の3点で精力的に研究されてきたことを紹介し、当該研究の研究意義を示している。

第2章では、トリマー構造中の3つの酸素原子を1つもしくは2つ硫黄原子へと置換した誘導体の合成、薬理評価について記述している。トリマー化合物の中心に位置する窒素原子は、隣接する酸素原子の影響で塩基性が通常のアルキルアミンと比較して低下しており、ファーマコフォアとしての寄与が低いことがわかっている。そのため、本章では酸素原子をより電子求引性の低い硫黄原子で置換したトリマー化合物を分子設計し、置換による薬理的

な影響について検討している。まず、側鎖に芳香環を有するキャップトリマーSYK-146について、硫黄原子を1つ置換した際に伴う変化を検討している。 α メルカプトアルデヒドダイマーを用いるチアゾリン化反応を鍵段階としたモノオトリマーの合成手法を確立し、誘導体のオピオイド受容体(μ 、 δ 、 κ)との結合親和性について評価を行った。SYK-146は、オピオイド κ 受容体に選択的作動活性を有する一方で、酸素原子を硫黄原子で1つ置換したモノオトリマーの結合親和性は18倍も活性が低下することを明らかにした。この結果から、酸素原子の代わりに硫黄原子を導入することで受容体との親和性に大きな影響を及ぼすことが明らかとなり、硫黄含有トリマー化合物は既存のトリマー化合物の新たな誘導体としてライブラリー構築の際に有用であると結論づけている。続いて、モルヒナン骨格を有し、キャップ構造を2つ有するトリマー化合物SYK-134, 135において、硫黄原子を1つおよび2つ置換した際の影響について検討している。合成したモノオ、ジチオトリマー誘導体のオピオイド受容体(μ 、 δ 、 κ)との結合親和性について評価を行ったところ、オピオイド κ 受容体の作動薬であるSYK-134の含硫黄誘導体では μ および κ 受容体に拮抗活性を示し、 μ および κ 受容体の拮抗薬であるSYN-135の含硫黄誘導体では μ および δ 受容体に対し部分作動活性を示すことを見出した。この結果は、酸素原子を硫黄原子で置換するアプローチがファーマコフォアの機能的変化を誘導する重要な知見であると結論づけている。

本学位論文の第3章では、トリマー3つの酸素原子を全て硫黄原子に変換した1,3,5-trithiazatriquinane化合物の合成検討の過程で見出した、硫黄、リン、炭素を含む新奇アダマンタン型化合物について、その構造解析と生成条件の検討について記述している。1,3,5-trithiazatriquinane骨格の合成中間体としてチオケトンを設定し、アセトフェン誘導体のチオ化反応の検討を行ったところ、五硫化二リンを硫化試薬として用いた際に、所望のチオケトンではない、構造不明の結晶が得られることを見出した。得られた結晶を用いて各種分光測定ならびにX線結晶解析により、硫黄、リン、炭素を含むアダマンタン型化合物であると決定している。リン、硫黄、炭素を含むアダマンタン型化合物の報告例はなく、極めて希少な構造を有することから、次に本化合物合成の最適条件を検討している。溶媒、反応時間、五硫化二リンの当量、反応温度について詳細に検討を行った結果、最適条件としてベンゼン溶媒中、加熱還流下、10当量の五硫化二リンを用いて20時間反応させる条件を見出した。続いて、基質適用範囲について検討を行っている。芳香環上の2'位に置換基を有する場合は低収率となる傾向があり、3'および4'位では中程度の収率であった。一方で、4'位に電子求引性の置換基を導入すると生成物が得られず、チオフエン誘導体が見られることがわかった。2'位に置換基を有する基質において反応温度上昇されるためにトルエン溶媒中で反応を行ったところ、アダマンタン型化合物から硫黄原子が1つ欠けたノルアダマンタン型化合物が見出された。ノルアダマンタン型化合物についても報告例はなく、世界で初めて見出した構造であることが分かった。最後に、硫黄、リン、炭素を含むアダマンタン型化合物の応用について記述している。アダマンタン型化合物は構造内に五硫化二リンと類似の硫化リン構造を有しており、硫化試薬として利用できると考え、ケトンやアミドの硫化試験を行っている。その結果、一般的な硫化試薬である五硫化二リンやLawesson試薬と比較しても同等以上の収率であることが分かった。アダマンタン型化合物の結晶は無臭で、室温で2か月以上保存が可能であることから、取り扱い容易な新たな硫化試薬としての有望であると考察している。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

学位論文審査委員会において、本学位論文の内容の詳細についていくつかの質問があり、著者はそれらに対して回答を行った。

前半の研究内容に関しては以下の質疑応答がなされた。

鍋島教授から、硫黄原子を置換することで活性が変わるということは理解できるが、硫黄原子を置換することによる分子の変化を予測し、分子設計に役立てられるか質問があり、具体的な構造的な変化については検討を行っていないが、今後 X 線結晶解析などを行うことで酸素原子を有するトリマーとどの程度構造が変わるか検討できる可能性があるかと考察を述べた。

市川教授からは、トリマーはヒット率が高いと話していたが、他の標的に対しては試していないのかと質問があり、他の標的としてオレキシン受容体にもトリマーライブラリーを適用したところ高いヒット率であったことを説明した。同時に、高いヒット率には理由があるのかとの質問もあり、トリマー骨格の側鎖に芳香環を有するトリマーは神経伝達物質に見られるフェネチルアミン構造があるため、特に中枢性の受容体に効果があると考えていると回答した。合成について、チオール基を有するオキサゾリンの合成において、R体とS体が1:1で得られている理由について質問があり、対象の不斉炭素は立体障害に影響を及ぼす可能性のある芳香環から離れているため、ほぼ 1:1 で得られたものと考えていると回答している。また、将来的にどちらかの立体のみが欲しいとなった場合に不斉合成をする計画はあるのか質問された際には、トリマー化合物は一度にすべての立体を作ることに主眼を置いているため現時点では不斉合成は考えていないと回答した。水酸基を有するオキサゾリンを合成した後に、 α -メルカプトアルデヒドを反応させることで、4級不斉点から右回りに O-O-S と配置した化合物は合成できるのかと質問があり、実際に反応を試みたが α -ヒドロキシアルデヒドと α -メルカプトアルデヒドの交換反応が起き、O-S-S と2つ硫黄が導入された化合物が得られてしまったと回答した。最後に、すべて硫黄に置換したトリマーの合成計画として、そもそもチオケトンと TosMIC が反応するかは確認しているのかと質問があり、チオケトンが合成できた後に検討する予定だったためそのような検討は行っていないと回答した。

宮前准教授からは、硫黄原子を導入することで側鎖の空間配置が変わると想定しているが、トリマー骨格自体の堅牢性に変化がでる可能性はあるのか質問があり、今回実施した反応の結果を見る限りすべて酸素原子のトリマーと比較して全体的に収率が良いことから硫黄原子を導入することで堅牢性が増している可能性は十分に考えられると回答した。

後半の内容に関しては以下の質疑応答がなされた。

鍋島教授から、NMR 実験で分解したとあるが、実際にどのような化合物になっている可能性があるか質問があり、詳細な解析は行っていないが、例えば C-P 結合が切れたような化合物などに変換されているのではないかと考えていると回答した。また、ノルアダマンタン型の化合物を用いて硫化反応は検討していないのかとの質問もあり、実際に反応を行ったがノルアダマンタン型化合物は安定性が高く、硫化が進行せずノルアダマンタン型の化合物が回収されたと回答した。

市川教授から、硫化試薬としての評価の際、4,4'-ジメキシベンゾフェンを基質として選んでいるのは、アダマンタン型化合物の硫化試薬としての反応性が穏やかなために選定しているのかと質問があり、チオケトンの安定性を考慮して電子密度の高いベンゾフェンを選択したと回答し、十分な反応性を有し

ていると考えている旨を説明した。アダマンタン型化合物の芳香環上の置換基により反応性はチューニングできるのか質問があり、可能性はありますが今回の研究では検討していないと回答した。アダマンタン型化合物の反応性をチューニングすることで、ケトンやアミドの選択性に差を出すことができればより利点が示しやすいとコメントがあった。

宮前准教授からは、トリエチルアミンの有無とアダマンタン型化合物の生成に関係がある理由について質問があり、トリエチルアミンは五硫化二リンが乖離し、溶解するために加えているが、アダマンタン型化合物は極性溶媒で分解するため、トリエチルアミンによって分解するために生成しなかったと回答した。また、アダマンタン型化合物は硫化反応に利用できると述べているが、アダマンタン型化合物を用いてアセトフェノンの硫化はできないか質問があり、チオケトンの α 位にプロトンがあると副反応が起こるため、そもそも硫化反応自体にアセトフェノンは不適であると考察を述べた。

全体として、鍋島教授から、論文のタイトルが第2章のみ対象としているため、双方の章を反映するタイトルに変更すべきではないかと指摘があり、タイトルを「Synthesis of novel sulfur-containing oxazatriquinane derivatives and their pharmacologies, and synthesis of novel adamantane-like compound consisting phosphorus, sulfur, and carbon (硫黄原子を含むオキサアザトリキナン化合物の合成とその薬理活性及びリン・硫黄・炭素原子を含む新奇アダマンタン型化合物の合成)」へと変更した。

〔最終試験結果〕

平成 31 年 2 月 8 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。