

10. 軸不斉活性化合物の創製と創薬への応用

高橋 秀依

帝京大学 薬学部 有機化学研究室

Key words : 軸不斉, ギア分子, アミド, カルバゾール, カルバマゼピン

緒言

医薬品の作用は、医薬品と生体内のターゲット分子（受容体・酵素など）との相互作用により発現される。生体内のターゲット分子はキララであり、医薬品のキラリティーは生体によって厳密に認識される。そのため、現在の有機化学・医薬化学では、キラリティーの創出、特に不斉中心に由来するキラリティーの制御をめざした不斉合成が盛んに行われている。しかし、医薬品のキラリティーは、不斉中心によるものだけではない。立体配座が固定されることで生じる動的な不斉（軸不斉）を有するものも多く存在する。医薬品の化学構造の中に多く潜在する軸不斉は、生理活性発現の鍵となる立体構造の解明という観点から、大変重要である。

アミドは標的分子と相互作用する際にそのC-N結合が二重結合性（平面性）を帯び、軸不斉が生じる。つまり、アミドをその構造に含む生理活性物質（医薬品）は、軸不斉異性体としてターゲット分子に認識される可能性が高い。このような医薬品のアミド軸不斉については世界的にもほとんど注目されていなかったが、私達の研究によってアミド軸不斉構造が生物活性の発現に極めて重要な要因であることが明らかになりつつある¹⁻⁵⁾。

本研究は、アミド軸不斉研究の一つとして、カルバゾール *N*-ベンゾイル化体及びカルバマゼピン関連化合物に潜在する軸不斉を表出させ、生理活性との関連を明らかにすることを目的とした。

方法、結果および考察

ベンゾイルのオルト位にヨード基及びさまざまなアルキル置換基を導入したカルバゾール *N*-ベンゾイル体を合成し、立体構造を調べた。オルト位に *t*-ブチル基、ヨード基を導入した化合物 **1** では、アミドの *E*, *Z* 及び軸不斉に基づく *aS*, *aR* が区別された4つの立体異性体を、キララ HPLC を用いてそれぞれ光学活性体として分離・単離することができた。X線結晶構造解析の結果、それぞれの絶対配置を決定することもできた。この結果は、化合物 **1** においては、C1'-C7' 結合軸だけでなく、N-C7' 結合軸の回転も抑えられていることを示唆している。続いて、単離されたそれぞれのエナンチオマーについて安定性を検討した。*(E, aS)* 体を 37 °C で加熱し、キララ HPLC を用い異性化する様子を観察した結果、徐々に異性化し、*(Z, aR)* 体との平衡混合物になることがわかった。同様に、*(Z, aS)* 体は、*(E, aR)* 体との平衡混合物になり、その他の立体異性体は 37 °C で 1 週間放置しても全く認められなかった (図 1)。この結果は、N-C7' 軸及び C1'-C7' 軸が連動して回転することを示唆しており、化合物 **1** はギア分子であると言える。このような結合軸の連動性が比較的単純な化学構造の化合物において認められたのは珍しく、どのようにして連動性が生じるのか興味深い^{6,7)}。

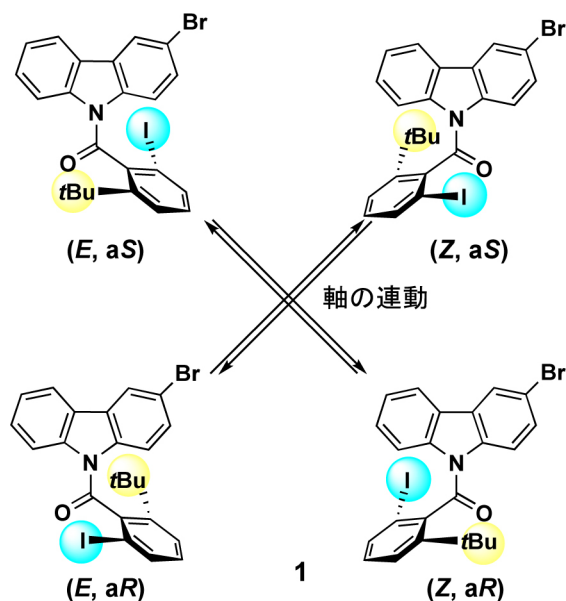


図1. ギア分子

化合物 **1** の4つの立体異性体。単離されたそれぞれの異性体は、結合軸が連動したギア分子の動きをすることがわかった。

一方、化合物 **1** は結晶化においても大変興味深い性質を示し、いわゆる、Crystallization-Induced Diastereomeric Transformation (CIDT) が起こることがわかった。ジアステレオマー混合物である化合物 **1** (1.019 g: $Z/E = 54:46$) を酢酸エチル/ヘキサン (1/2) に溶解し、2℃で12時間かけて再結晶を行った。得られた結晶 (703.5 mg) をノンキラル HPLC で分析した結果、 $Z/E = 97:3$ のジアステレオ比であることがわかった。次に母液を2℃、15時間かけて2回目の再結晶操作を行い、 $Z/E = 96:4$ の比率で195.5 mgの結晶が得られた。同様に第2の母液について2℃、14時間かけて3回目の再結晶操作を行い、 $Z/E = 98:2$ の比率で68.8 mgの結晶が得られた。3回の再結晶操作の合計で967.8 mg ($Z/E > 96:4$) の結晶が得られ、収率95%でZ体を選択的に結晶化させることに成功した (図2)⁸⁾。

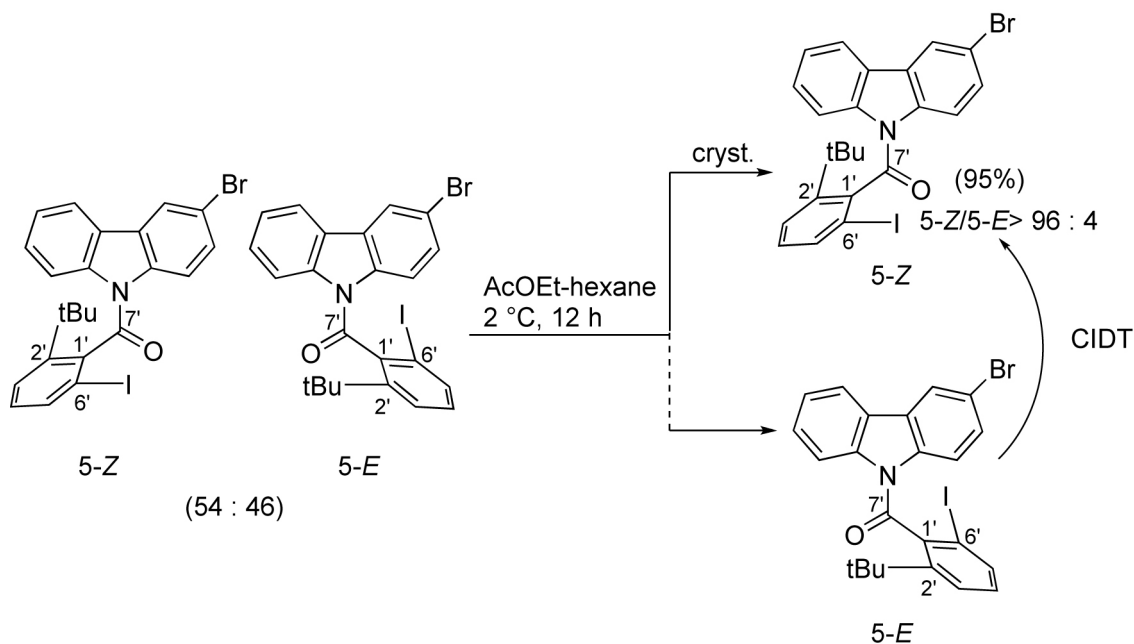


図2. CIDT (Crystallization Induced Diastereomeric Transformation) 現象

結晶化によってジアステレオマーを偏らせ、片方のジアステレオマーを選択的に得ることができた。

続いてカルバマゼピンについて検討した。カルバマゼピンに代表される三環性中枢作用薬は、抗てんかん薬や三環系抗うつ薬として臨床現場において汎用されている。しかし、副作用が多く、使用にあたっては十分な注意が必要ともされている。カルバマゼピンの三環性部分は平面のように見なされがちであるが、実際には中央の7員環部分はボート型をとり、溶液中では両側のベンゼン環が中央の7員環の動きに合わせて蝶の様に羽ばたいている。恐らく、体内においてカルバマゼピンは様々なコンホメーションをとっていると予想される。このように多数存在するコンホメーションが本来のターゲット分子以外と相互作用する可能性を減らしていけば、副作用を軽減できるはずである。そこで、カルバマゼピンやその関連化合物のコンホメーションを制御することにより、特定の標的分子への選択性を高め、より副作用の少ない中枢作用薬を創出することをめざした。すなわち、三環性部分に軸不斉を表出し、エナンチオマー (A, B) 間の生理活性の相違を調べることによって活性コンホメーションを明らかにする。これを基にしてターゲット選択性の高い新たな三環性中枢作用薬を生み出すことをめざした。

これまでの検討の結果、カルバマゼピン自体は溶液中で常にバタフライ様の動きをしており、そのコンホメーションを偏らせることができないとわかった。さらに、カルバモイル基の代わりにアシル基、チオカルバモイル基を有する化合物を合成し、軸不斉の安定性を比較した。その結果、カルバモイル基 (ウレア) より、チオカルバモイル基 (チオウレア) の方が安定な軸不斉異性体を与えるが、アシル基 (アミド) のそれには及ばないことが明らかになった (図3)。残念ながら、いずれの化合物においても室温で単離できる軸不斉異性体を得ることができなかった⁹⁾。

そこで、ペリ位に置換基を導入した化合物 **2** を合成し、キラル HPLC によってエナンチマーを分離・単離することに成功した。**2** は軸不斉化合物としては非常に安定であり、室温において長時間光学活性を維持することができる。今後、様々なターゲット分子に対する **2** の生物活性を検討し、より薬理作用が高く、かつ、副作用が少ない医薬品候補化合物の開発に展開したい。

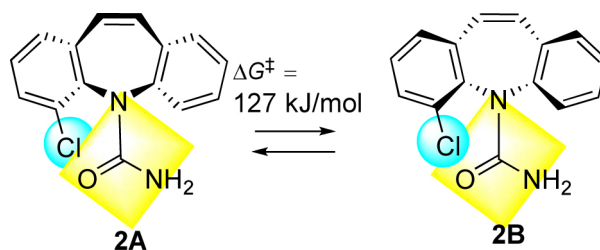


図3. 軸不斉を有するカルバマゼピン誘導体

ベリ位に立体障害を導入することによって安定な軸不斉異性体を単離することができた。

共同研究者

本研究の共同研究者は、帝京大学薬学部の夏莉英昭である。

文 献

- 1) Tabata H, Nakagomi J, Morizono D, Oshitari T, Takahashi H, Natsugari H. Atropisomerism in the vaptan class of vasopressin receptor ligands: The active conformation recognized by the receptor. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011;50(13)3075-3079. doi: 10.1002/anie.201007772.
- 2) Tabata H, Wada N, Takada Y, Oshitari T, Takahashi H, Natsugari H. Isolation and characterization of atropisomers of seven-membered-ring benzolactams. *J. Org. Chem.* 2011;76(12)5123-5131.
- 3) Takahashi H, Wakamatsu S, Tabata H, Oshitari T, Harada A, Inoue K, Natsugari H. A Tropisomerism observed in indometacin derivatives. *Org. Lett.* 2011;13(4)760-763.
- 4) Tabata H, Yoneda T, Oshitari T, Takahashi H, Natsugari H. Stereochemistry of 1,5-benzothiazepin-4-one S-oxide: Insight into the stereogenic elements at the sulfur atom and axis. *J. Org. Chem.* 2013;78(12)6264-6270.
- 5) Yoneda T, Tabata H, Tasaka T, Oshitari T, Takahashi H, Natsugari H. N-benzoyl-1,5-benzothiazepine and its S-oxide as vasopressin receptor ligands: Insight into the active stereochemistry around the seven-membered ring. *J. Med. Chem.* 2015;58(7)3268-3273.
- 6) Tabata H, Kayama S, Takahashi Y, Tani N, Wakamatsu S, Tasaka T, Oshitari T, Natsugari H, Takahashi H. A complete gear system in N-benzoyl-carbazole derivatives. *Org. Lett.* 2014;16(5)1514-1517.
- 7) Kayama S, Tabata H, Takahashi Y, Tani N, Wakamatsu S, Oshitari T, Natsugari H, Takahashi H. Stereochemical properties of N-benzoylated carbazole derivatives. *Tetrahedron* 2015;71 7046-7053.
- 8) Kayama S, Tani N, Takahashi Y, Tabata H, Wakamatsu S, Oshitari T, Natsugari H, Takahashi H. Crystallization-induced diastereomeric transformation of N-2'-t-butyl-6'-iodobenzoyl-3-bromocarbazole. *Chem. Pharm. Bull.* 2014;62(8)836-838.
- 9) Kanase Y, Kuniyoshi M, Tabata H, Takahashi Y, Kayama S, Wakamatsu S, Oshitari T, Natsugari H, Takahashi H. Freezing the butterfly motion of carbamazepine derivatives. *Synthesis* 2015;47 3907-3913.