

Title	キサンチン誘導体の合成研究と分子構造および電子構造の解析
Sub Title	Synthetic studies of xanthine derivatives and their analysis of molecular and electronic structures
Author	吉岡, 直樹(Yoshioka, Naoki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	プリン塩基の一種であるキサンチンは、ほとんどの体組織や体液に見られるイミダゾ骨格を含む有機化合物である。このキサンチン誘導体の一部は、肺がん細胞に対する抗腫瘍活性が期待されている。本研究では、これまでに研究室で蓄積してきたイミダゾール誘導体の合成研究に関する基礎的知見を活用して、新規なキサンチン誘導体を効率的に得るための合成手法を確立すること、単結晶構造解析により分子構造および電子構造を明らかにすることを目的とした。 合成研究としては、茶葉の苦味成分として知られているキサンチン誘導体の一種であるテオフィリン (Theophylline) を出発原料としてその8位を臭素化し、これに種々の置換基を導入した二級アミンと反応させ3種類の誘導体を合成した。プロパノール部位を2つ導入し、これに塩化チオニルを作用させジクロロ体に変換した。この生成物では、反応に用いた過剰な塩化チオニルの完全な除去が困難であり、in vivo実験に必要な高純度試料の単離には至らなかった。一方、テオフィリン8位にモルフィリン骨格およびメチルピペリジン骨格を導入した誘導体では、高純度の試料を高収率で得ることができた。 高純度で得られた目的化合物については、基本的な物理化学的性質を明らかにした。溶液状態における紫外可視吸収スペクトル測定から物理化学的性質を明らかにし、薬理活性を検討する際の基礎的知見を得た。各種条件下で単結晶X線構造解析を試みたが、溶媒溶解性が低いために、測定に必要な大きさの単結晶の作製には至らなかった。計算化学的手法を用いて構造最適化し電子構造解析を行いフロンティア分子軌道の広がりを評価した。さらに、分子間相互作用を考慮したドッキング実験から生体分子と十分相互作用しうる誘導体であることを見出した。 以上、生体分子と相互作用しうるキサンチン誘導体の合成研究を行い今後in vivo実験で必要な分光学的性質を明らかにした。 Xanthine, a purine base, is an organic compound containing an imidazo skeleton found in most body tissues and fluids. Some of these xanthine derivatives are expected to have antitumor activity against lung cancer cells. The objectives of this study were to establish a synthetic method for efficiently obtaining new xanthine derivatives and to clarify their molecular and electronic structures by single crystal structure analysis, utilizing the basic knowledge on synthetic studies of imidazole derivatives accumulated in our laboratory. Theophylline, a xanthine derivative known as a bitter-tasting component of tea leaves, was brominated at the 8-position and reacted with secondary amines having various substituents to synthesize three derivatives. Two propanol moieties were introduced, and the dichloro derivatives were derived by the action of thionyl chloride on the propanol moiety. The products were difficult to completely remove the excess thionyl chloride used in the reaction, and we were not able to isolate highly purified samples required for in vivo experiments. On the other hand, with the derivatives in which the morpholin and methylpiperidine skeletons were introduced at theophylline 8-position, high purity samples could be obtained in high yield. For the target compounds obtained in high purity, the basic physicochemical properties were clarified. The physicochemical properties were clarified from UV-visible absorption spectrum measurements in solution state, and basic knowledge was obtained for the investigation of pharmacological activity. Single crystal X-ray structure analysis was attempted under various conditions, but due to low solvent solubility, single crystals of the required size for the measurements could not be produced. Computational chemistry was used to optimize the structure and perform electronic structure analysis to evaluate the spread of frontier molecular orbitals. Furthermore, docking experiments with consideration of intermolecular interactions revealed that the derivatives are fully capable of interacting with biomolecules. In summary, we have synthesized xanthine derivatives that can interact with biomolecules and clarified the spectroscopic properties necessary for future in vivo experiments.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230012

保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	300千円 (A)
	氏名	吉岡 直樹	氏名（英語）	Naoki Yoshioka		
研究課題（日本語）						
キサンチン誘導体の合成研究と分子構造および電子構造の解析						
研究課題（英訳）						
Synthetic Studies of Xanthine Derivatives and Their Analysis of Molecular and Electronic Structures						
1. 研究成果実績の概要						
プリン塩基の一種であるキサンチンは、ほとんどの体組織や体液に見られるイミダゾ骨格を含む有機化合物である。このキサンチン誘導体の一部は、肺がん細胞に対する抗腫瘍活性が期待されている。本研究では、これまでに研究室で蓄積してきたイミダゾール誘導体の合成研究に関する基礎的知見を活用して、新規なキサンチン誘導体を効率的に得るための合成手法を確立すること、単結晶構造解析により分子構造および電子構造を明らかにすることを目的とした。 合成研究としては、茶葉の苦味成分として知られているキサンチン誘導体の一種であるテオフィリン（Theophylline）を出発原料としてその8位を臭素化し、これに種々の置換基を導入した二級アミンと反応させ3種類の誘導体を合成した。プロパノール部位を2つ導入し、これに塩化チオニルを作用させジクロロ体へ誘導した。この生成物では、反応に用いた過剰な塩化チオニルの完全な除去が困難であり、in vivo実験に必要な高純度試料の単離には至らなかった。一方、テオフィリン8位にモルフィリン骨格およびメチルピペリジン骨格を導入した誘導体では、高純度の試料を高収率で得ることができた。 高純度で得られた目的化合物については、基本的な物理化学的性質を明らかにした。溶液状態における紫外可視吸収スペクトル測定から物理化学的性質を明らかにし、薬理活性を検討する際の基礎的知見を得た。各種条件下で単結晶X線構造解析を試みたが、溶媒溶解性が低いために、測定に必要な大きさの単結晶の作製には至らなかった。計算化学的手法を用いて構造最適化し電子構造解析を行いフロンティア分子軌道の広がり进行评估した。さらに、分子間相互作用を考慮したドッキング実験から生体分子と十分相互作用しうる誘導体であることを見出した。 以上、生体分子と相互作用しうるキサンチン誘導体の合成研究を行い今後in vivo実験で必要な分光学的性質を明らかにした。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
Xanthine, a purine base, is an organic compound containing an imidazo skeleton found in most body tissues and fluids. Some of these xanthine derivatives are expected to have antitumor activity against lung cancer cells. The objectives of this study were to establish a synthetic method for efficiently obtaining new xanthine derivatives and to clarify their molecular and electronic structures by single crystal structure analysis, utilizing the basic knowledge on synthetic studies of imidazole derivatives accumulated in our laboratory. Theophylline, a xanthine derivative known as a bitter-tasting component of tea leaves, was brominated at the 8-position and reacted with secondary amines having various substituents to synthesize three derivatives. Two propanol moieties were introduced, and the dichloro derivatives were derived by the action of thionyl chloride on the propanol moiety. The products were difficult to completely remove the excess thionyl chloride used in the reaction, and we were not able to isolate highly purified samples required for in vivo experiments. On the other hand, with the derivatives in which the morphilin and methylpiperidine skeletons were introduced at theophylline 8-position, high purity samples could be obtained in high yield. For the target compounds obtained in high purity, the basic physicochemical properties were clarified. The physicochemical properties were clarified from UV-visible absorption spectrum measurements in solution state, and basic knowledge was obtained for the investigation of pharmacological activity. Single crystal X-ray structure analysis was attempted under various conditions, but due to low solvent solubility, single crystals of the required size for the measurements could not be produced. Computational chemistry was used to optimize the structure and perform electronic structure analysis to evaluate the spread of frontier molecular orbitals. Furthermore, docking experiments with consideration of intermolecular interactions revealed that the derivatives are fully capable of interacting with biomolecules. In summary, we have synthesized xanthine derivatives that can interact with biomolecules and clarified the spectroscopic properties necessary for future in vivo experiments.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			