

H13年12月17日

物質 工学専攻		紹介教官氏名	西山 久雄 教授
申請者氏名	脇田 尚宜		

論文要旨(博士)

論文題目	新規 <i>m</i> -フェニレン型PGI ₂ 誘導体の合成研究
------	--

(要旨 1,200字程度)

生理活性物質であるPGI₂は不安定な化合物であるが、医薬品としての応用が期待されている。我々はベンゼン環により安定化させた*m*-フェニレン型PGI₂を合成し、さらに構造の最適化により、ベラプロストナトリウム(BPS)を抗血栓薬として開発した。

まず、医薬品を開発するためには、毒性試験・臨床試験あるいは工業生産のために大量合成法が必要となる。一般的なPGの合成法としてコーリー法と野依法が有名であるが、*m*-フェニレン型PGI₂が特殊な構造を持つため、いずれも適用しにくい合成法であった。また、最初に開発した*m*-フェニレン型PGI₂の合成法には反応の位置選択性が低い、発火性のアルキルリチウムを使用するなどの問題点があり、大量合成法には適用できなかった。そこで、シクロペンタ[*b*]ベンゾフラン骨格にプリンス反応を利用することにより、従来法の位置選択性の問題を解決することができた。更に、3-ホルミルプロピオン酸メチルを用いた α 側鎖の導入、Moffatt酸化とHorner Emmons反応による ω 側鎖の導入により*m*-フェニレン型PGI₂の大量合成法を確立することができた。

ところで、開発化合物BPSはラセミ体であり、16位の不斉中心についてはジアステレオマーの混合物であるため、4つの異性体の混合物である。異性体の混合物を医薬品として開発するためには、それぞれの異性体を合成し、薬理活性、薬物動態、毒性を調べることが必要になる。そのため、母骨格のシクロペンタ[*b*]ベンゾフラン誘導体のカルボン酸の光学分割の検討を行い、シス-*N*-ベンジル-2-(ヒドロキシメチル)シクロヘキシルアミンにより分割できることを見い出した。同様に、 ω 側鎖の原料である2-メチル-4-ヘキシン酸については、キニーネとシンコニジンによる光学分割法を開発した。こうして得られた光学活性体を相互に用いて、BPSの4つの異性体を合成した。

合成した異性体の絶対構造については、最初に母骨格のシクロペンタ[*b*]ベンゾフラン誘導体のX線構造解析を行った。さらに ω 側鎖の絶対配置は、2つのBPS誘導体のX線構造解析により決定することができた。

最後に、11位の水酸基の選択的保護反応について述べる。15 β 配置のアルコール体を α 配置のアルコール体に変換するためには、15位の水酸基の存在下で11位の水酸基を位置選択的に保護する必要がある。保護基を導入する反応を検討した結果、3,5-ジニトロベンゾイルクロリドを用いた場合に、11:15:11、15=94:0:6の比で最も高い位置選択性を得ることができた。得られた高選択性は、*m*-フェニレン骨格がもつベンゼン環と3,5-ジニトロベンゾイルクロリドのベンゼン環との π - π 相互作用に起因すると考えている。