

氏 名	くろ だ とおる 黒 田 徹
学位(専攻分野)	博 士 (工 学)
学 位 記 番 号	論 工 博 第 3239 号
学位授与の日付	平 成 9 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Synthesis and Hypolipidemic Activity of 1-Arylnaphthalene Lignans (1-アリールナフタレンリグナン誘導体の合成と抗脂血作用に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 内本喜一朗 教 授 竹内賢一 教 授 大寫幸一郎

論 文 内 容 の 要 旨

天然に存在するアリールリグナンには生理活性を有するものが数多く見出されている。それらの有用化合物を基本骨格とした誘導体を数多く合成し、これらの生理活性を調べて高活性で副作用の発現を抑制した化合物を探索し、工業的合成法を開拓することは、医薬開発において重要である。本論文はアリールナフタレン骨格を有するリグナンに生理活性を示すものが多いことに着目し、多種の1-アリールナフタレンリグナン誘導体の合成とそれらの抗脂血作用に関して行った研究結果を纏めたものである。序章と5章とから成る。

序章では研究の背景となるリグナン類の生理活性について記し、医薬としてのリグナンの重要性を展望している。次いで、これらの生理活性作用のうち、抗脂血作用に焦点をあてて医薬として利用可能な化合物探索のための合成研究を行った結果の概要について記している。

第1章では抗脂血作用が認められている2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-メチレンジオキシナフタレンを越える高い生理活性を有する化合物を目標にして多くの類縁体を合成してそれらの活性を調べ、医薬としての利用が期待できる化合物として2,3-ビス(メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7,8-トリメトキシナフタレンを新規に合成している。また構造活性相関を調べ、1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-メトキシカルボニル-4-ヒドロキシナフタレンが生理活性化合物の基本構造として重要であることを明らかにしている。

第2章では1-アリールリグナンのヘテロ環類縁体の合成について記している。この化合物は、2位に α -アセトキシアリールメチル基、3位にフォルミル基を持つフラン、チオフェンおよびインドールなどを分子内反応によりアセトキシル基とフォルミル基とからフラン環を合成し、このフラン部分とアセチレンジカルボン酸ジメチルとのDiels-Alder反応を利用してベンゼン骨格を構築して合成できることを明らかにしている。

第3章では、1-アリール-2,3-ビス(メトキシカルボニル)-4-(3,4-トランス)-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレンの2-(α -アセトキシアリールメチル)アリールアルデヒドをベンゾフラン骨格に導き、

次いでマレイン酸ジメチルとの Diels-Alder 反応により炭素 6 員環を構築し、次いで酸触媒による開環反応により合成出来ることを示している。また、この生成物は生理活性の高いリグナン類として知られている (±)-Isopicopodophyllin および (±)-Isopicopodophyllotoxin へ立体選択的に誘導できることを明らかにしている。

第 4 章では、生理活性物質探索をビフェニル誘導体にも広げておこなうために、多官能性非対称ビフェニル化合物の効率的な合成法の開拓を行っている。アルコキシカルボニル、フォルミル、およびヒドロキシル基を有する非対称ビフェニル化合物が、対応するアリールテトラヒドロベンゾフラノンの芳香族化とフラン環の酸化的分解により得られることを明らかにしている。

第 5 章ではアリールナフタレンリグナン、それらのヘテロ環類縁体、非対称ビフェニル誘導体のジエステルを合成し、それらの抗脂血活性評価を記している。これらの化合物のうちで、3 位の炭素が修飾されたものが高活性であることを明らかにしている。また得られた化合物の構造活性相関の検討の結果から 2-ピリジルメチル誘導体が最も高い生理活性を示すことを明らかにしている。

論文審査の結果の要旨

本論文は、天然に存在する生理活性アリールリグナンに着目し、高い抗脂血作用を有する医薬開発を目的として行ったアリールリグナン誘導体およびヘテロ環類縁体の合成に関する研究をまとめたものであり、主な結果は次の通りである。

1. これまでに抗脂血作用が認められている 2,3-ビス (メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7-メチレンジオキシナフタレンを越える高い生理活性を有する化合物を目標にして多くの類縁体を合成し、医薬としての利用が期待できる化合物として 2,3-ビス (メトキシカルボニル)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-6,7,8-トリメトキシナフタレンを新規に合成している。また構造活性相関から、1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-メトキシカルボニル-4-ヒドロキシナフタレンが生理活性化合物の基本構造として重要であることを明らかにしている。更に 1-アリールリグナンのヘテロ環類縁体の新規合成法を開拓している。

2. 1-アリール-2,3-ビス (メトキシカルボニル)-4-(3,4-トランス)-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレンを合成し、(±)-Isopicopodophyllin および (±)-Isopicopodophyllotoxin へ立体選択的に誘導している。

3. 生理活性物質探索をビフェニル誘導体にも広げておこなうために、多官能性非対称ビフェニル化合物の効率的な合成法を開拓している。

4. アリールナフタレンリグナン、ヘテロ環類縁体、非対称ビフェニル誘導体のジエステルを合成して抗脂血活性を評価し、3 位の炭素が修飾されたものが高活性であること、構造活性相関から 2-ピリジルメチル誘導体が最も高い生理活性を示すことを明らかにしている。

以上、要するに本論文は抗脂血作用を有するアリールリグナン誘導体およびそのヘテロ環類縁体の新規合成法を示したものであり、得られた成果は学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって本論文は博士 (工学) の学位論文として価値あるものと認める。また平成 9 年 1 月 31 日、論文内容とそれに関連

した事項について試問を行った結果、合格と認めた。