



Title	6-オキソ-2, 4-ヘキサジエン酸エステル類の合成, 反応および抗炎症作用に関する研究
Author(s)	河野, 富一
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39943">https://hdl.handle.net/11094/39943</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	かわの 河野 富一
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 3 2 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 8 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 理学研究科有機化学専攻
学 位 論 文 名	6-オキソ-2, 4-ヘキサジエン酸エステル類の合成, 反応および 抗炎症作用に関する研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 植田 育男  (副査) 教 授 高橋 成年    教 授 富岡 清

### 論 文 内 容 の 要 旨

慢性関節リウマチ (RA) は、高齢化社会を迎える現代において悪性腫瘍や心臓疾患と同様に社会的にも経済的にも無視できない問題を提示している疾患の一つである。RA の病因はまだ不明で原因療法はまだない。そのため RA の治療にあたっては組織の損傷に伴う炎症を制御するために非ステロイド性抗炎症薬に代表される対症療法薬が用いられてきた。しかし近年において原因療法を指向して新薬の研究開発が活発におこなわれるようになってきた。このような背景のもと我々の研究室においてもリウマチの根源的治療薬の開発研究の一環として、抗炎症作用に加え免疫調整作用を具備する薬剤の探索研究をおこなってきた。

アリリデンホスホランと 2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノンとを反応させると三置換シクロペンテノン誘導体が得られ、同時に 6-(4'-クロロフェニル)-3-エトキシ-6-オキソ-2, 4-ヘキサジエン酸エチルが副生することが見いだされた。この副生成物について生物活性を調べたところカラゲニン足浮腫を抑制 ( $ED_{50}=46\text{mg/kg}$ ) し、LPS および Con A 刺激による免疫抑制活性を抑制することが明らかにされた。この結果はこの化合物が新しい抗リウマチ薬への可能性を示唆し、この化合物をリード化合物とし作用の最適化と構造活性相関を明らかにする目的で本研究を開始した。以下に本研究の概略を述べる。

化合物の合成はグリオキサールとホスホラン誘導体とを反応させることによりおこなった。作用の最適化に関しては、芳香環部位の変換、芳香環とカルボニル基との間の炭素数の変換、カルボニル基の変換、エトキシ部位の変換及びエチルエステル部位の変換の五つの点について検討をおこなった。

約 40 種類の化合物を合成し生物活性試験をおこなったところ 6-(1'-ナフチル)-3-エトキシ-6-オキソ-2, 4-ヘキサジエン酸エチルが優れた抗リウマチ作用をもつことが明らかとなった。

また作用の最適化をおこなっている過程でいくつかの興味ある知見を得ることができた。6-(4'-クロロフェニル)-3-エトキシ-6-オキソ-2, 4-ヘキサジエン酸エチルを還元して得られる 6-ヒドロキシ体を水酸化カリウムと反応させると 5-(4'-クロロベンゾイル)-3-エトキシ-2-シクロペンテン-1-オンが得られることを見いだした。この化合物の構造は X 線結晶構造解析により確認した。今回得られた化合物のように 5 位にカルボニル基を有する置換基をもつ 3-エトキシ-2-シクロペンテン-1-オン誘導体はこれまでに報告例がなく新しいシクロペンテノン誘導体としての端緒を開くことができた。

これまでにフラン環構築の鍵となる  $\gamma$ -ヒドロキシ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンの酸による環化反応についていくつか

の報告があるが、しかしこの骨格の合成が困難であったためあまり研究がなされておらず、 $\gamma$ 位がチオールやアミンのものについては全く研究がなされていない。本研究では先の6-オキソ体を利用することにより新しい $\gamma$ -ヒドロキシ- $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトン部の合成法を見だし、さらに $\gamma$ 位をチオールやアミンに変換した化合物の合成にも初めて成功した。すなわち6-ヒドロキシ体は6-オキソ体を還元することで、また6-アセチルチオ体についてはホスホランを出発原料に三段階で、6-*N*-Bocアミノ体については $\alpha$ -アミノ酸から五段階でそれぞれ合成することができた。得られた環化前駆体は酸で処理すると反応は速やかに進行し、種々の2-フラン、2-チオフェン及び2-ピロール酢酸エチル誘導体をいずれも好収率で合成することができた。

以上、本研究における成果をまとめると次の通りである。

1. 抗リウマチ薬として非常に有用な6-(1'-ナフチル)-3-エトキシ-6-オキソ-2,4-ヘキサジェン酸エチルを見つけることができた。
2. 6-ヒドロキシ-3-エトキシ-2,4-ヘキサジェン酸エチルを水酸化カリウムと反応させると新規な3-エトキシ-2-シクロペンテン-1-オン誘導体が生成することを見いだした。
3. これまで合成が困難であった $\gamma$ -ヒドロキシ- $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトン部を簡便かつ高収率で合成し、これを利用する新しいフラン誘導体の合成法を確立するとともにチオフェン及びピロール環形成にも適用できる方法を見いだすことができた。

#### 論文審査の結果の要旨

河野富一君は6-アリール-6-オキソ-2,4-ヘキサジェン酸エステル誘導体の構造活性相関の研究から、3-エトキシ-6-(1'-ナフチル)-6-オキソ-2,4-ヘキサジェン酸エチルエステルが免疫抑制活性を具備する新規な抗炎症剤となりえる可能性を示すとともに、6-ヒドロキシ-2,4-ヘキサジェン酸エステル誘導体が2-シクロペンテン-1-オンおよび5員環複素環化合物の合成シントンのなることを明らかにした。これらの結果は創薬化学および合成化学の領域の発展に寄与するところも大きく、博士(理学)の学位論文として十分価値あるものと認める。