



Title	新規1,4-ベンゾキノン誘導体の合成研究と薬効評価
Author(s)	鈴木, 賢治
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41022">https://hdl.handle.net/11094/41022</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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</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	鈴木 賢治
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 14003 号
学位授与年月日	平成10年 3月 25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	新規1,4-ベンゾキノン誘導体の合成研究と薬効評価
論文審査委員	(主査) 教授 岩田 宙造
	(副査) 教授 今西 武 教授 小林 資正 教授 北 泰行

#### 論文内容の要旨

ベンゾキノン、ナフトキノン等を基本骨格として含むキノン誘導体は、動植物の生体成分として天然に幅広く存在しており、ミトコンドリアの電子伝達物質であるユビキノンや脂溶性ビタミンであるビタミンK<sub>2</sub>は、そのもの自体が医薬品として利用されている。ユビキノンの主な生理作用は、ミトコンドリアの電子伝達系の成分としてATP産生に重要な役割を果たしていることであるが、その細胞内分布はミトコンドリア膜以外にも認められ、他の生理作用についても興味を持たれてきた。近年、虚血性疾患、喘息および炎症等の病態における組織障害発現の過程に、フリーラジカルや過酸化脂質による障害や、アラキドン酸の酸素添加反応により生成するプロスタノイド系オータコイドの関与が示唆されている。1,4-ベンゾキノン類は、酸化-還元能を有する脂溶性化合物であることから、抗酸化剤およびアラキドン酸代謝調節剤の基本骨格としての有用性が期待された。その結果、医薬品の開発を指向した非天然型の1,4-ベンゾキノン誘導体の合成研究、および新たな薬理作用を見出す探索研究も行われるようになった。ユビキノンの代謝物の合成研究の過程で見出された Idebeneone[2,3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzoquinone] は、脳血管障害治療薬として承認された。著者らはベンゾキノン類の薬理的有用性を拡大検討することを研究目的として設定し、新規1,4-ベンゾキノン誘導体の合成研究に着手した。まず、その中枢選択性を強化することにより治療効果の高い脳血管障害治療薬を見出すことが可能であると考え、既存の中枢神経系作用薬の基本骨格を参考にして、キノン側鎖に芳香環のような嵩高い脂溶性基を導入した4-(1,4-ベンゾキノン-2-イル)-4-アリアル酪酸骨格誘導体を標的化合物として設定し、合成法の確立および誘導体合成を行った。キノン側鎖に芳香環を導入する方法として、Friedel-Crafts型のアルキル化反応を検討した結果、ポリリン酸中でヒドロキノン類とγ-フェニル-γ-ブチロラクトンを縮合することにより、5-フェニル-1-ベンズオキセピン-2-オン骨格に一段階で変換できることを見出した。本法を用いて各種の4-(1,4-ベンゾキノン-2-イル)-4-アリアル酪酸誘導体の合成を行った。標的化合物について、脳代謝改善薬のスクリーニング法として用いられている減圧低酸素モデル動物(hypobaric hypoxia)に対する抗ハイポキシア作用を指標に構造活性相関を検討した結果、低毒性で強い脳保護作用を示すSUN4757:[4-(5,6-dimethoxy-3-methyl-1,4-benzoquinon-2-yl)-4-phenylbutanoyl]thiomorpholineを見出した。次に、SUN4757の構造活性相関研究の一環として、分子のコンホメーションを制限することにより作用の強化が期待できると考え、アリアル酪酸骨格を部分構造として含む、2位および3位置換1-(1,4-ベンゾキノン-2-イル)テトラヒドロナフタレン骨格誘導体を標的化合物としてデザインし、合成法の検討および誘導体合成を行った。標的化合物は、

縮環型のブチロラクトン誘導体とヒドロキノン類のFriedel - Crafts型アルキル化反応により合成した。本合成法においては、反応生成物の分子内に不斉炭素が2個存在するため、反応の立体選択性および生成物の立体化学について検討を行い、2位置換体の合成反応においてはトランス体が、3位置換体ではシス体が選択的に得られることを見出した。合成化合物について、脳保護作用を指標に構造活性相関を検討した結果、2位置換型のテトラヒドロナフタレン誘導体：N-[1-(5,6-dimethoxy-3-methyl-1,4-benzoquinon-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalenacetyl]morpholineがSUN4757と同等以上の抗ハイポキシア作用を示すことを見出した。一方、既に述べてきたようにアラキドン酸代謝調節剤の探索研究の過程で、5-リポキシゲナーゼ阻害剤としてベンゾキノ誘導体AA-861が、またトロンボキサン合成酵素阻害剤としてイミダゾール誘導体Ozagrelがデザインされていた。代表的なトロンボキサン合成酵素阻害剤の基本骨格が1-ベンジルイミダゾールであることから、新規なアラキドン酸代謝調節剤の創製を目標として、キノ側鎖にアリールメチル基を導入した1,4-ベンゾキノ誘導体を標的化合物としてデザインし、合成法の検討を行った。その結果、ヒドロキノンジメチルエーテル体を原料とした、Grignard反応およびトリエチルシラン還元を鍵反応とする一般的な合成経路を確立し、各種の誘導体を合成した。この型の誘導体については、プロスタノイドの構造に近似させることを念頭において、芳香環部分の修飾を検討した。芳香環にアルキル置換基を導入した型の誘導体について、血小板凝集抑制作用を指標に構造活性相関を検討した結果、2-アリールメチル-1,4-ベンゾキノ誘導体：3-[3-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzoquinon-2-ylmethyl)phenyl]propionic acidがアラキドン酸により惹起した血小板凝集に対して強い抑制効果を示すことを見出した。そこで、更にアリール基部分をフェノキシ酢酸およびベンゾフラン-2-カルボン酸型に変換した誘導体の合成法を確立し、強い血小板凝集抑制作用と血管内皮細胞障害抑制作用を併せ持つ新規1,4-ベンゾキノ誘導体を見出すことができた。

#### 論文審査の結果の要旨

ベンゾキノ、ナフトキノ等を基本骨格として含むキノ誘導体は、動植物の生体成分として天然に幅広く存在しており、ミトコンドリアの電子伝達物質であるユビキノンや脂溶性ビタミンであるビタミンK<sub>2</sub>は、そのもの自体が医薬品として利用されている。近年虚血性疾患、喘息および炎症等の病態における組織障害発現の過程にフリーラジカルや過酸化脂質による障害と、アラキドン酸の酸素添加反応により生成するプロスタノイド系オータコイドの関与が示唆されている。

申請者らはベンゾキノ類の薬理学的有用性を拡大することを目的として既存の中枢神経系作用薬の基本骨格を参考に、4-(1,4-ベンゾキノ-2-イル)-4-アリール酪酸誘導体を種々合成し、それらの脳代謝改善薬としての有効性を抗ハイポキシア作用を指標に検討し、その結果低毒性で強い脳保護作用を示す4-(5,6-dimethoxy-3-methyl-1,4-benzoquinon-2-yl)-4-phenylbutanoyl]thiomorpholine およびN-[1-(5,6-dimethoxy-3-methyl-1,4-benzoquinon-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthaleneacetyl]morpholineを見出した。又アラキドン酸代謝調節剤の創製を目的として、血小板凝集抑制作用を指標にして検討し、その結果3-[3-(3,5,6-trimethyl-1,4-benzoquinon-2-yl-methyl)phenyl]propionic acidを見出した。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。