



Title	光学活性医薬品類の放射性標識体合成
Author(s)	黒澤, 元宏
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58612
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【5】

氏 名	黒 澤 元 宏
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学 位 記 番 号	第 2 4 1 6 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 22 年 9 月 22 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 理学研究科化学専攻
学 位 論 文 名	光学活性医薬品類の放射性標識体合成
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 深瀬 浩一 (副査) 教 授 村田 道雄 教 授 久保 孝史 教 授 笹井 宏明

論 文 内 容 の 要 旨

光学活性医薬品類の放射性標識体合成における新たな合成手法の確立とそれら合成手法を蓄積していくことで、あらゆる光学活性標識体の合成に対応できるよう体系立てていくことを目的とし、5つの光学活性医薬品類の¹⁴Cあるいは³H標識体の合成を実施した。

1. 新規プロスタサイクリン I₁誘導体 SM-10902 の¹⁴C 標識体合成

Hunsdiecker および Grignard 反応を用いて ω 側鎖に存在する不斉炭素の立体を保持したままカルボニル炭素を¹⁴Cに置換することで、効率的に ω 側鎖を¹⁴C標識化した後、光学活性カラムを用いた HPLC 精製と立体障害を利用した立体選択的反応を用いることにより、分子内に存在する二重結合と多くの不斉炭素の立体を制御し、高収率で SM-10902 の¹⁴C 標識体 (1) を合成することに成功した。

2. β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の¹⁴C 標識体合成

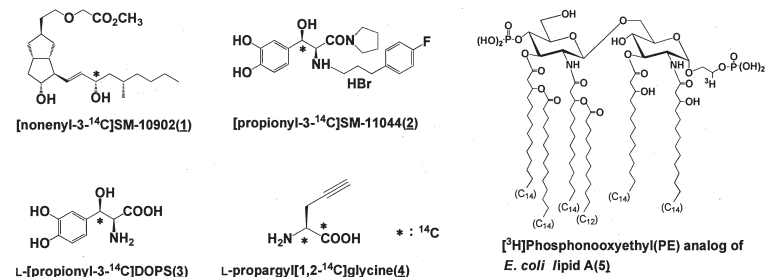
光学活性オキサソリジノンを用いた立体選択的縮合反応を標識体合成に初めて適用して β -ヒドロキシ- α -アミノ酸骨格を構築することにより、非定型アドレナリン受容体作動薬 SM-11044 およびノルアドレナリン作動性神経機能改善剤 L-DOPS の¹⁴C 標識体 (2 および 3) の合成を行い、従来法に比べそれぞれ4倍、10倍と大幅に収率を向上させることに成功し、短工程で効率的な標識体合成法を確立した。

3. 光学活性プロパルギルグリシンの¹⁴C 標識体合成

バイオコンジュゲートや生理活性物質などの調製で幅広く利用されている Click 反応において、アルキンとして頻繁に用いられている L-プロパルギルグリシンの¹⁴C 標識体 (4) の合成を行った。 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の合成時とは異なる新たな不斉源としてニッケル錯体の Schiff 塩基を用いた立体選択的な縮合反応の適用を試み、高立体選択的にプロパルギルグリシンの1, 2 位炭素を標識化することに成功した。

4. リピド A のホスホノオキシエチル (PE) 類縁体の³H 標識体合成

グラム陰性菌の細胞表層に存在し様々な生理活性を示すリピド A は、2つのグルコサミン成分に脂肪酸とリン酸基が結合した複雑な構造を有する為、その全合成は多くの工程数を要し、また不安定な1位リン酸基が存在することから、レセプター研究に用いるための標識体合成は困難を極めていた。そこで、天然型リピド A と同等の活性を有し化学的に安定な PE 類縁体の³H 標識体 (5) を合成することとした。可能な限り工程数を減らす為、合成の最終段階において、エチレングリコール基のアルデヒドへの酸化と³H]水素化ホウ素ナトリウム還元の2段階による¹H-³H置換を行うことにより、効率的に5を合成することができた。



論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

黒澤元宏は「光学活性医薬品類の放射性標識体合成」という研究題目で以下の研究を実施した。
医薬品開発を行う上で、放射性標識体は医薬品の生体内における動態や代謝過程を調べる上で必須である。近年光学活性医薬品が多数開発されるようになり、それらの放射性標識体の効率的な合成法の開発が望まれている。本研究においては、新たな合成手法の確立とそれら合成手法を蓄積していくことで、あらゆる光学活性標識体の合成に対応できるよう体系立てていくことを目的とし、以下の光学活性医薬品類の¹⁴Cあるいは³H標識体の合成を実施した。
1. 新規プロスタサイクリン I₁誘導体 SM-10902 の¹⁴C 標識体合成
Hunsdiecker および Grignard 反応を用いて ω 側鎖に存在する不斉炭素の立体を保持したままカルボニル炭素を¹⁴Cに置換することで、効率的に ω 側鎖を¹⁴C標識化した後、光学活性カラムを用いた HPLC 精製と立体障害を利用した立体選択的反応を用いることにより、分子内に存在する二重結合と多くの不斉炭素の立体を制御し、高収率で SM-10902 の¹⁴C 標識体を合成することに成功した。
2. β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の¹⁴C 標識体合成
光学活性オキサソリジノンを用いた立体選択的縮合反応を標識体合成に初めて適用して β -ヒドロキシ- α -アミノ酸骨格を構築することにより、非定型アドレナリン受容体作動薬 SM-11044 およびノルアドレナリン作動性神経機能改善剤 L-DOPS の¹⁴C 標識体の合成を行い、従来法に比べそれぞれ4倍、10倍と大幅に収率を向上させることに成功し、短工程で効率的な標識体合成法を確立した。
3. 光学活性プロパルギルグリシンの¹⁴C 標識体合成
バイオコンジュゲートや生理活性物質などの調製で幅広く利用されている Click 反応において、アルキンとして頻繁に用いられている L-プロパルギルグリシンの¹⁴C 標識体の合成を行った。 β -ヒドロキシ- α -アミノ酸の合成時とは異なる新たな不斉源としてニッケル錯体の Schiff 塩基を用いた立体選択的な縮合反応の適用を試み、高立体選択的にプロパルギルグリシンの1, 2 位炭素を標識化することに成功した。
4. リピド A のホスホノオキシエチル (PE) 類縁体の³H 標識体合成
グラム陰性菌の細胞表層に存在し様々な生理活性を示すリピド A は、2つのグルコサミン成分に脂肪酸とリン酸基が結合した複雑な構造を有する為、その全合成は多くの工程数を要し、また不安定な1位リン酸基が存在することから、レセプター研究に用いるための標識体合成は困難を極めていた。そこで、天然型リピド A と同等の活性を有し化学的に安定な PE 類縁体について³H 標識体の合成経路を開拓した。
以上の成果は光学活性医薬品類の放射性標識体の合成に大きな進歩をもたらすものである。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。