

28P-am156

抗不整脈薬シベンゾリンおよびその類縁体の不斉合成

○古谷田 伸¹, 三浦 剛¹, 赤岩 容子¹, 佐々木 悠¹, 佐藤 理恵¹, 村上 泰興¹, 藤森 裕久², 野口 拓也², 桐原 正之², 今井 信行¹(¹千葉科学大薬, ²静岡理工大理工)

【目的】シベンゾリンは頻脈性不整脈に対して他剤が無効な場合に利用される抗不整脈薬であり、不斉炭素を持つシクロプロパン環1つ、ベンゼン環2つ、イミダゾリン環1つの計4つの環状構造を有している。不斉炭素を1つ持つためにエナンチオマーが存在するが、生物活性の差が見られないためにラセミ体として用いられている。4つの環に置換基を導入することで、副作用を軽減した有効な薬剤を開発でき、更にエナンチオマー間での活性の差異が現れると考え、光学純度の高いシベンゾリン誘導体の合成法を検討した。

【方法・結果】我々の開発した α -アミノ酸由来ジスルホンアミドを不斉配位子とするSimmons-Smith型シクロプロパン化反応¹⁻⁸⁾を鍵反応として76%eeで目的のアルコールを得、ジニトロベンゾイルエステル体として再結晶化した後、加水分解することで98%eeの目的とするアルコールに誘導した。これを酸化してアルデヒド体としたのち、3種のエチレンジアミンと環化⁹⁾して相当する光学純度98%のシベンゾリン¹⁰⁾およびシベンゾリン類縁体を合成することに成功した。

【文献】1) N. Imai, *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1423; 2) 日本薬学会第118年会(京都), 講演要旨集2, p 56 (1998); 3) N. Imai, *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 2443; 4) N. Imai, *et al.*, *The Bull. Okayama Univ. Sci.*, **2003**, 39A, 47; 5) 日本薬学会第126年会(仙台), 講演要旨集4, p 145 (2006); 6) 日本薬学会第127年会(富山), 講演要旨集4, p 90 (2007); 7) T. Miura, Y. Murakami, N. Imai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 17, 3067; 8) T. Miura, K. Itoh, Y. Yasaku, N. Koyata, Y. Murakami, N. Imai, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5813; 9) M. Ishihara, H. Togo, *SYNLETT*, **2006**, 227; 10) 反応と合成の進歩シンポジウム(京都), 2P52 (2008).