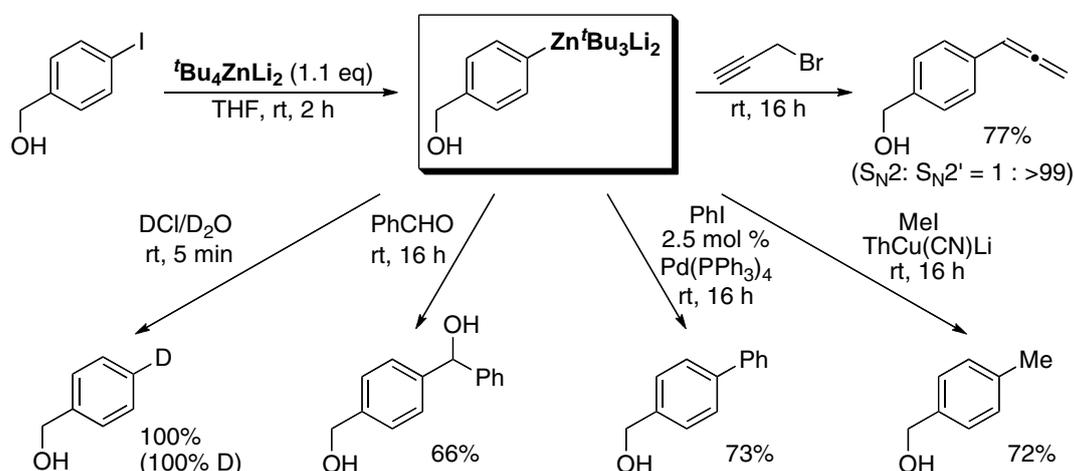


多様化する傾向にある医薬品の要請に応えていくためには、低分子合成反応の開発とそれに基づく新規生理活性物質の探索、体内動態の付与を可能とする高分子の創製、新規創薬ターゲット探索のためのケミカルツールの創製、のいずれもが欠けても困難とされる。

古山溪行は、これらの問題の達成を目指し、安価で広範に存在する元素である亜鉛、ホウ素を用いた新規反応の開発およびそれを用いた機能性分子の合成を行った。

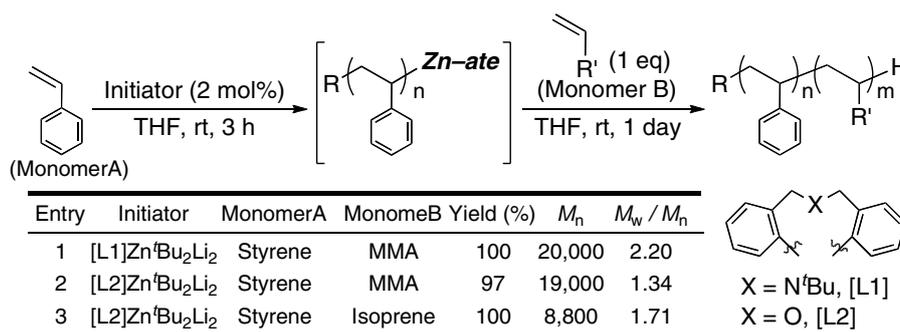
【1. 化学選択性に優れた新しい金属化反応の開発】

ハロゲン-メタル交換反応は芳香環上に種々の置換基を導入するための強力な手段であるが、通常これらの試薬は高い塩基性を有することから酸性度の高いプロトンの保護が必須であった。古山はこの問題を解決し、保護基を用いないハロゲン-メタル交換反応を開発すべく、新規錯体のデザインを行った。高い反応性・化学選択性を有することが知られている亜鉛アート錯体に着目し、反応中間体の安定化を期待して嵩高い配位子を導入した $t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$ を合成した。当該錯体は酸性度の高いプロトンを有する基質に対しても、これを損なうことなく亜鉛化が可能であり、求電子試薬の導入により保護基を用いることなく目的の部位が修飾できることを見いだした。また、溶液中における錯体の構造解析を平行して行い、 $t\text{Bu}$ 基が亜鉛に 4 つ配位した構造を取ることで、錯体自身が嵩高い配位子に覆われる構造をより好むこと、という性質を明らかにした。



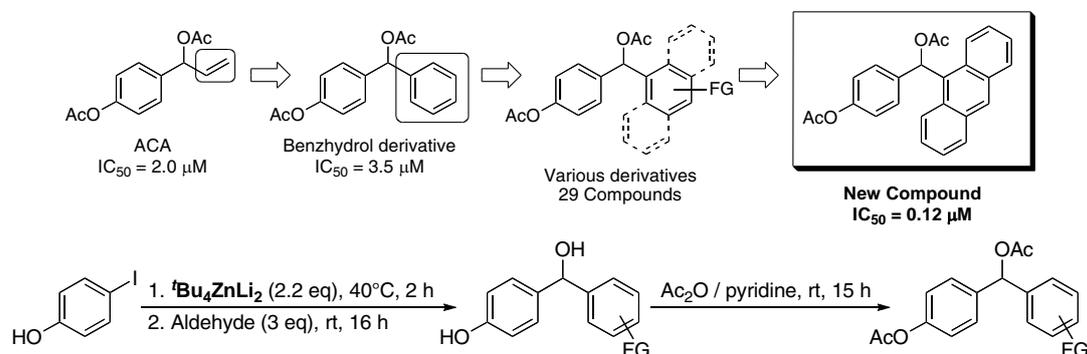
【2. 異なる物性を有するビニルモノマー類の同時重合系の開発】

続いて古山は $t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$ の反応性・選択性を利用すれば、官能基を有する高分子の精密合成を達成できると考えた。各種条件検討および理論計算の結果、適度な嵩高さと反応性を有する新たな配位子の導入が反応制御に有効であるとの指針を得た。それを踏まえ炭素で二座に配位し、かつヘテロ原子の中心金属への弱い配位により錯体の安定化が見込めるような新たな配位子をデザインした。これを反応に用いたところ、バイオマテリアル分野において基本単位として汎用されているスチレン、MMA、イソプレンの3種をそれぞれ良好に重合することに成功した。この結果を踏まえ、性質の異なるモノマー由来の高分子を one pot で連結するブロック重合を行い、機能性高分子にしばしば見られるブロック高分子を温和な条件下合成できることを明らかとした。



【3. 細胞増殖抑制活性を有する新規ベンズヒドロール誘導体群の創製】

これまでに開発した新規反応を用い、古山は新たな生理活性物質の探索を検討した。NF- κB 経路を阻害し、ヒト骨髄腫細胞の細胞成長を強力に抑制する 1'-acetoxychavicol acetate (ACA) に着目し、ビニル基をフェニル基へ置換したベンズヒドロール骨格においても活性が保持されるとの仮説に基づき、構造展開を行った。合成ターゲットである非対称ベンズヒドロール骨格の効率的な構築では化学選択的に芳香族アニオンを発生させる必要がある。この点について古山は先に開発した $t\text{Bu}_4\text{ZnLi}_2$ を用いることで、フェノール性水酸基を保護せずに各種ベンズヒドロール骨格を構築可能であることを示し、最短 2 工程で合成可能な化合物ライブラリーを構築した。活性評価の結果、置換基の電子的な効果は活性発現に重要ではなく、立体的要因および共役系の拡大が重要であることを示した。以上の知見を元に、最終的に ACA の約 20 倍の活性を有する新規化合物の創製に成功した。

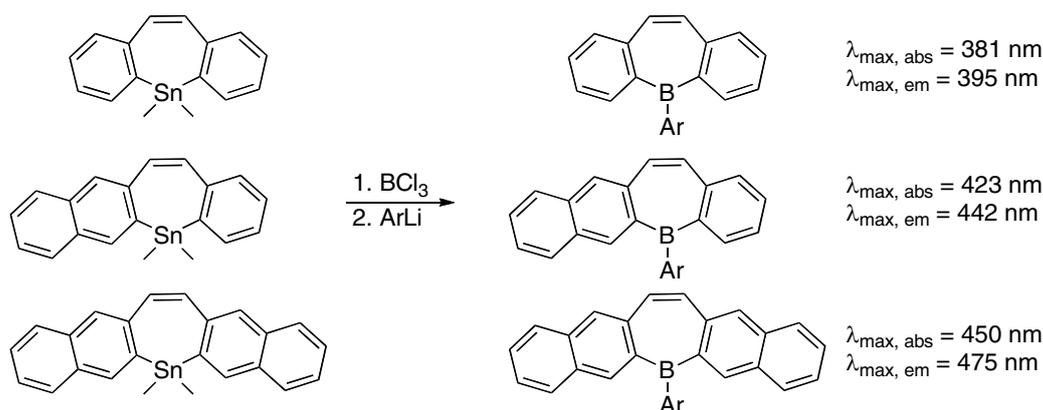


【4. 7員環複素環を含む多環縮環化合物の合成・物性評価】

最後に古山はケミカルツールへの応用可能な新規機能性骨格の探索を行った。蛍光材料、電子輸送材料などの分野で注目を集める多環縮環化合物に着目し、これまでに報告例のない、7員環複素

環を有する分子骨格をデザインした。はじめに、入手容易な化合物から導入へテロ原子、縮環様式を系統的に変更可能な合成系の確立を行い、安価なナフトール類を原料とする合成系を確立した。更に、通常不安定とされる炭素-ホウ素結合に対し、立体保護基を導入することで空気/水/熱に対して安定な新規縮環化合物を得ることに成功した。

合成した化合物のうち、特に4縮環以上の化合物については可視領域に吸収・発光を示し、新規蛍光材料としての可能性を示した。更に、結晶状態においても発光し、各種機能材料としての可能性も期待できる化合物である。また、古山は化合物のX線結晶構造解析、分子軌道計算を行うことで、ホウ素を含む7員環が芳香族性を有し、 π 電子が分子全体に共役することが機能発現に重要であることを併せて明らかにしている。



以上古山は、創薬化学の基礎を占める低分子変換、高分子変換反応の双方について、基礎的、応用的な研究を行った。低分子変換法として芳香環の新規変換法を開発し、それを用いて多様なジフェニルメタン誘導体の合成を達成、新規生理活性物質の合成に成功した。更にその知見を生かし、亜鉛アト錯体を用いる新規重合系を提案した。また、これらの研究で用いた合成化学・分光学・理論化学を結集し、独自の観点より新規機能性分子骨格を見いだすことに成功した。これらの研究結果はリード化合物の効率的創出、高分子化合物を用いた生理活性物質への機能付与、各種ケミカルツールを用いた機能解析といった、医薬化学における諸問題を解決する手段として、大きく貢献するものである。以上のことから、博士(薬学)の学位論文として十分値すると判断した。