

## B-7 バルプロ酸及びその代謝物と Reye 症候群 —バルプロ酸代謝物の合成について—

研究協力者：等 泰三（久留米大学 薬剤部）

共同研究者：開作 淳（久留米大学 薬剤部）

古川 潮、大川原 正（熊本大学 薬学部）

目的：バルプロ酸は抗てんかん薬として現在広く使用されている医薬品であるが、バルプロ酸による Reye 症候群様の症状の発生が報告されており、Reye 症候群の発症因子の 1 つに数えられている。これまで Reye 症候群の発症機構を解明する為に毒物、薬物、脂肪酸などの各種化学物質による実験モデルの作製が検討され、何種類かの物質が候補にあげられている。その中で 4-pentenoic acid は、Reye 症候群と類似した症状を示すジャマイカ嘔吐症の原因物質の Hypoglycin A と構造が似ているなど注目されている。ところで、バルプロ酸は脂肪酸の 1 種で、1 部は他の脂肪酸と同様に酸化を受けて代謝されるが、その代謝物の中に 4-pentenoic acid と構造の非常に類似した 2-propyl-4-pentenoic acid (4-en) が存在することが確認されている。そこで、バルプロ酸による Reye 症候群様の症状の発生にこの 4-en が関係しているのではないかとの仮説をたて、4-en の毒性について検討を行うこととした。しかし、4-en は市販されていないために合成しなければ入手できない。今回は、現在検討を進めている 4-en の合成の経過について報告する。

方法：現在までに 3 種類の方法を検討し 1 方法を検討中である。

方法 1) diethyl malonate [1] を propyl bromide/EtONa で処理し、diethyl  $\alpha$ -propylmalonate [2] とし、次に allyl bromide/EtONa で処理し  $\alpha$ -allyl- $\alpha$ -propylmalonate [3] とする

これを15%NaOH-EtOHでアルカリ加水分解して4-enとする。

方法2) Valeric acid [6] をエステル化して [7] とし、次に種々の金属塩基を使用して allyl bromid でアリル化を行い4-en とする。

方法3) 4-pentenoic acid [10] をSOCl<sub>2</sub>/EtOHで ethyl-4-pentenoate [11] とし、propyl bromid と金属塩基でα-位をプロピル化し4-en とする。

方法4) α-bromovaleric acid [13] をベンジルエステル [14] とし、次にallyl lithiumでα-位のアリル化を行い、benzyl 2-propyl-4-pentenoate [15] とし、水素化分解により4-en とする。

成績：1、2、3の方法で得られた生成物の液体クロマトグラフィーの分析により以下の結果を得た。

方法1) 最終段階の15%NaOH-EtOHによる加水分解で、4-enNa塩以外に異性化による副生成物が観察された。そこで、12NHClによる酸加水分解を試みたが、この条件ではラクトン化が起こり [11] が生成した。

方法2) アリル化の段階で、モノアリル化された 2-allylvalerate [8] およびジアリル化された2, 2-diallylvalerate [9] および副生成物を生成した。

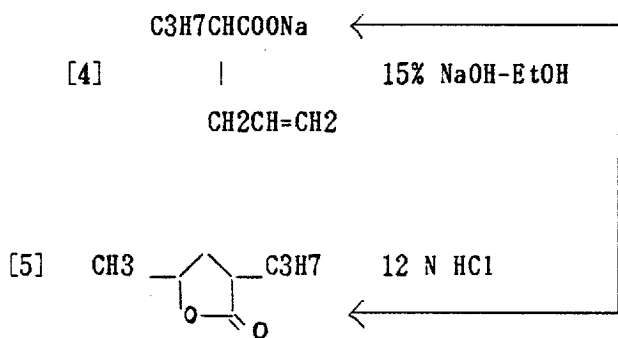
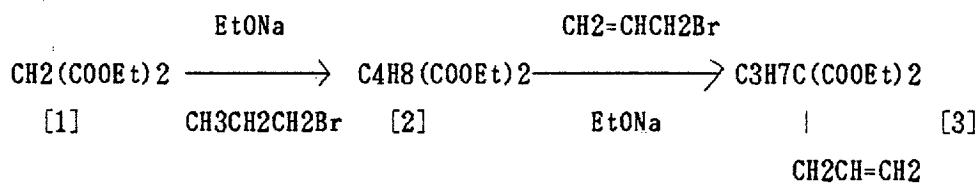
方法3) プロピル化の段階でモノプロピル体 [8]、ジプロピル体 [12] および副生成物が生成した。

以上3種の方法では4-en以外に副生成物の生成を認め、4-enを分離精製することは困難である。従って、4-enの収率を上げるため方法4について現在検討を進めている。

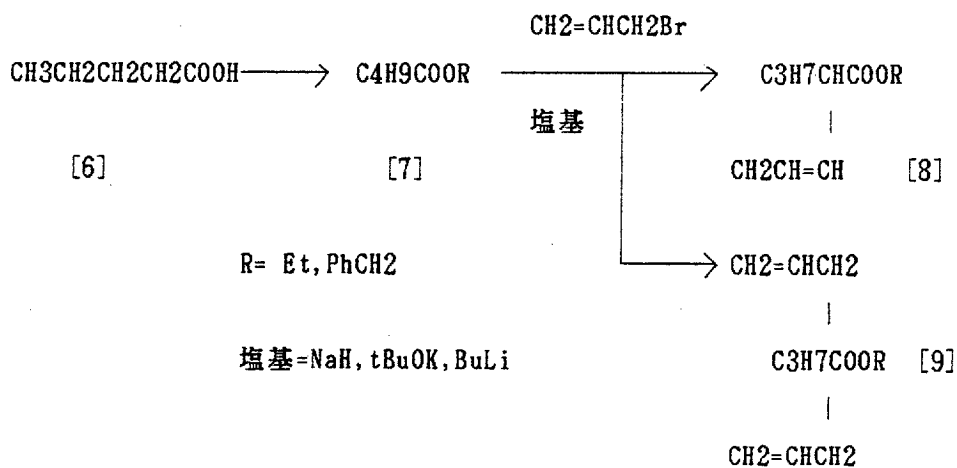
考察：バルプロ酸の代謝物の中で、4-enをはじめとするモノ不飽和体は比較的容易に2重結合が移動したり、酸性でラクトンを形成するなど不安定で、純粋な4-enを最終産物として得ることは困難である。従って、副生成物を含む反応産物から4-enを分離精製する方法についても検討を行う予定である。

結論：バルプロ酸の代謝物である 4-e n を合成するために 3 種類の方法について検討したが、いずれも副生成物が生成し純粋な 4-e n を最終産物として得ることは出来なかった。

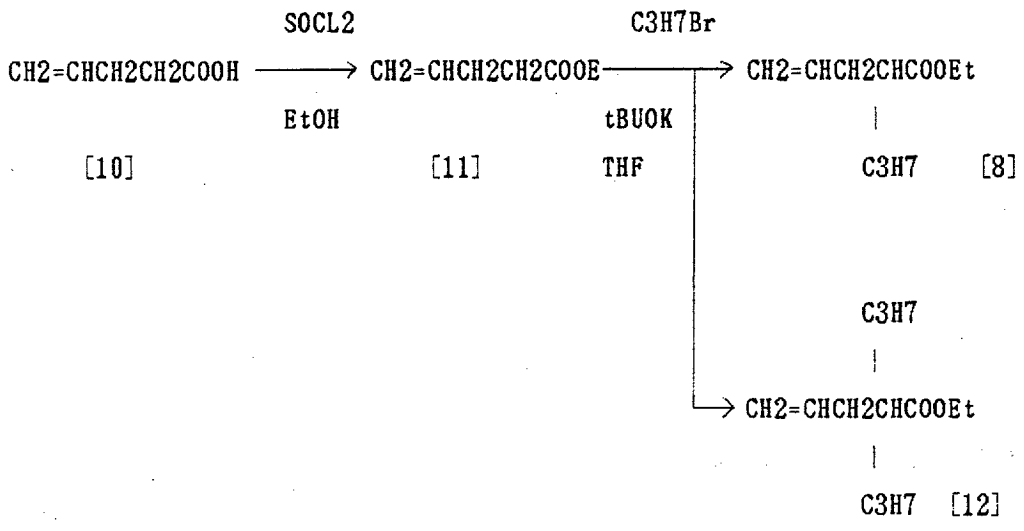
方法 1)



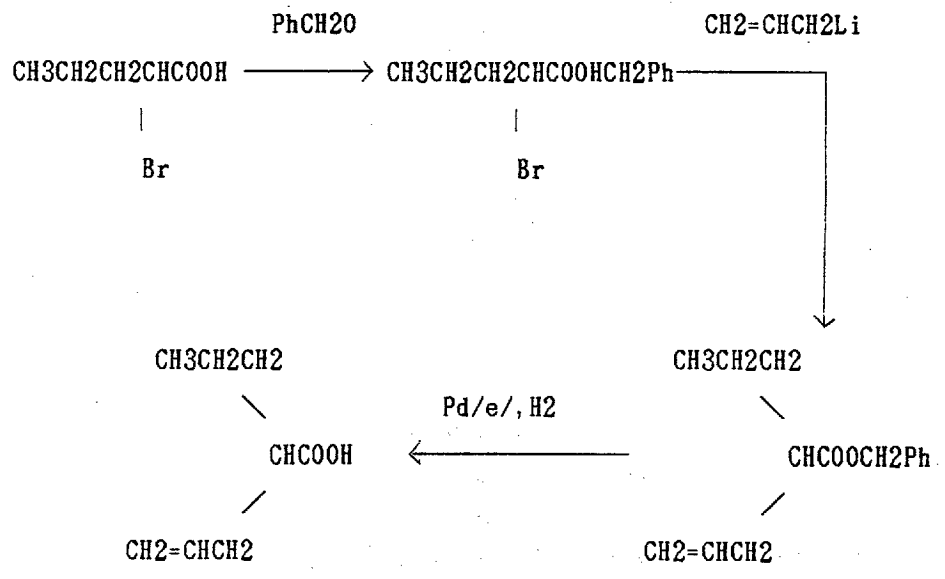
方法 2)



方法 3)



方法 4)





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



目的:バルプロ酸は抗てんかん薬として現在広く使用されている医薬品であるが、バルプロ酸による Reye 症候群様の症状の発生が報告されており、Reye 症候群の発症因子の 1 つに数えられている。これまで Reye 症候群の発症機構を解明する為に毒物、薬物、脂肪酸などの各種化学物質による実験モデルの作製が検討され、何種類かの物質が候補にあげられている。その中で 4-pentenoic acid は、Reye 症候群と類似した症状を示すジャマイカ嘔吐症の原因物質の Hypoglycin A と構造が似ているなど注目されている。ところで、バルプロ酸は脂肪酸の 1 種で、1 部は他の脂肪酸と同様に酸化を受けて代謝されるが、その代謝物の中に 4-pentenoic acid と構造の非常に類似した 2-propyl-4-pentenoic acid(4-en)が存在することが確認されている。そこで、バルプロ酸による Reye 症候群様の症状の発生にこの 4-en が関係しているのではないかと仮説を立て、4-en の毒性について検討を行うこととした。しかし、4-en は市販されていないために合成しなければ入手できない。今回は、現在検討を進めている 4-en の合成の経過について報告する。