

平成22年 4月30日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19790027
 研究課題名（和文） 神経栄養因子様物質ジアジフェニンの不斉合成研究
 研究課題名（英文） Asymmetric synthetic studies on jiadifenin, neurotrophic compound

研究代表者
 原田 研一（HARADA KENICHI）
 徳島文理大学・薬学部・助教
 研究者番号：70441590

研究成果の概要（和文）：神経栄養因子様物質ジアジフェニンの不斉合成研究をおこない効率的合成法を確立した。Pd 触媒分子内 Mizoroki-Heck 反応による左環部シクロペンテン環の形成および環状炭酸エステルに対する分子内 Tsuji-Trost 反応を応用した中央環とラクトン環の連続環構築法によりジアジフェニンの骨格合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：An efficient synthetic route for neurotrophic jiadifenin has been established. The key steps were Pd-catalyzed Mizoroki-Heck reaction for cyclopentene ring and successive Tsuji-Trost reaction and lactonization for center and lactone rings.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,500,000	0	1,500,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	510,000	3,710,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学

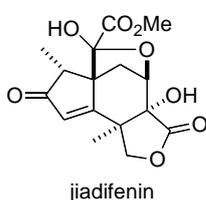
1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病は、脳の萎縮性疾患で進行性の認知障害を主な症状とし高齢化社会の大きな問題となっている。本疾患は原因そのものが解明されておらず、根本的療法は未だ確立されていない。一方で、神経細胞の分化、成長に深く関与する神経栄養因子の応用が検討されており、神経機能の向

上および細胞死保護作用が認められることから根本的治療への期待が寄せられている。しかし、神経栄養因子は高分子タンパクであり脳血液関門を通過できず、血中ペプチダーゼにより容易に分解されるなどの問題を含み臨床応用には限界がある。このような観点から、福山は神経栄養因子様物質の探索研究を実施し、中国南部に自生する

Illicium jiadifengpi から *seco*-プレジザン型セスキテルペン ジアジフェニン¹を単離し、ラット胎児大脳皮質由来初代培養神経に対して強力な神経突起伸展促進活性を示すことを見いだした。ジアジフェニンは神経栄養因子と類似した活性を示すのに加え、非ペプチド型低分子であることから神経栄養因子の弱点を克服できる新規なアルツハイマー病治療薬として期待されている。しかし、本化合物の活性発現機構は不明で、その解明が求められる。

2. 研究の目的



本研究の第一目的はジアジフェニンの効率的合成法を開発することである。ジアジフェニンは植物抽出物の極微量成分であるため、天然からの試料供給には限度がある。

薬理学実験をおこなうにはグラムスケールでの試料供給が必要であり、大量合成可能な経路の確立を目指す。第二の目的は合成体および合成中間体の活性試験をおこない構造活性相関を検討することである。構造活性相関から真の活性本体を見いだす。

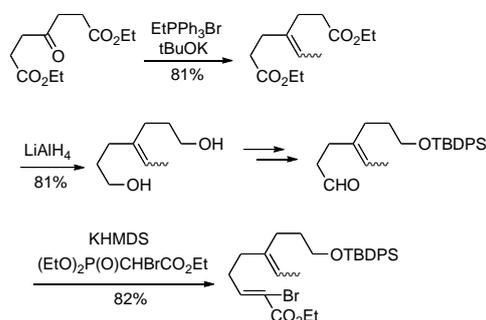
3. 研究の方法

本化合物のような多環性化合物の合成では、如何に効率よく環を形成させるかが鍵となる。本合成では、Pd 触媒反応を駆使して効率的に環構築をおこなった。まず、四級炭素の形成を伴う環化には Mizoroki-Heck 反応を適用し、また隣り合ったシクロヘキサン環とラクトン環構築には Tsuji-Trost 反応を応用し連続的に環化反応させることで効率化をはかる。

4. 研究成果

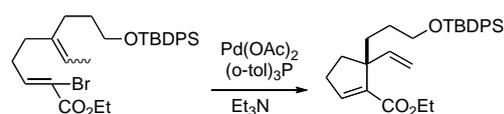
1) 左環部シクロペンテン環環化前駆体の合成
4-オキソピメリン酸ジエチルを出発原料とし、Wittig 反応、LiAlH₄還元でジオール体へ導い

た。続いて水酸基の保護、酸化の段階を経たのち、Horner-Emmons 反応をおこない環化前駆体を調製した。



2) Mizoroki-Heck 反応による左環部シクロペンテン環環化

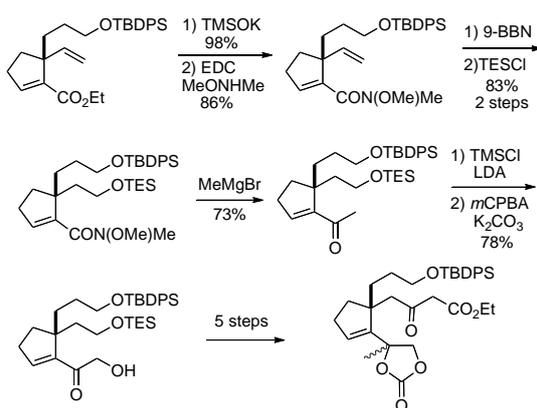
ジアジフェニンの左環部シクロペンテンの構築に分子内 Mizoroki-Heck 反応を適用することで四級炭素形成を伴う環構築に成功した。本系では、Heck 反応において最も一般的に用いられる溶媒 DMF を用いると収率は 39%に留まったのに対し、プロトン性溶媒のメタノールを用いると短時間かつ高収率で目的物が得られることがわかった。本反応のようにプロトン性溶媒が Mizoroki-Heck 反応を劇的に促進する例は珍しく興味深い結果である。



solvent	time (h)	%
toluene	8	17
CH ₃ CN	8	14
dioxane	8	18
DMF	8	39
CH ₃ OH	1	100

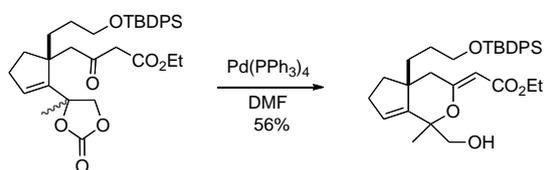
3) 中央環環化前駆体の合成

次にエステル部を Weinreb アミドへ変換後、ビニル基をヒドロホウ素化し生じた水酸基を TES 基で保護した。Grignard 反応でメチルケトン体へ誘導後、5 段階で環化前駆体となる環状炭酸エステル体を得た。

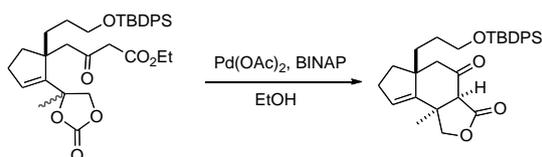


4) 中央環とラクトン環の連続環化反応

3)で調製した環化前駆体に対して連続環化反応を検討した。まず、一般的な条件 ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, DMF) で Tsuji-Trost 反応を試みたところ、 π -アシルパラジウム錯体に対して β -ケトエステル部が *O*-アルキル化された環状エーテル体が得られた。この結果は、反応点となる *p*-アシルパラジウム錯体が非常に込み入っているため、より立体障害の小さい酸素上で反応が進行するためだと考えられる。



そこで反応条件について詳細に調べた結果、溶媒にプロトン性溶媒のエタノール、触媒と配位子として酢酸パラジウムと二座配位子を組み合わせることで目的の立体化学を有するジアジフェニン骨格を得ることに成功した。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- 1) An efficient synthesis of the CD rings model for merrilactone A. K. Harada, H. Ito, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6105-6108 (2007).
- 2) Solid-phase combinatorial synthesis of benzothiazoles, benzimidazoles, and benzoxazoles using a traceless linker. H. Hioki, K. Matsushita, M. Kubo, K. Harada, M. Kodama, Y. Fukuyama, *Tetrahedron*, **63**, 11315-11324 (2007).
- 3) Antioxidant Phenylpropanoid-Substituted Epicatechins from *Trichilia catigua*. W. Tang, H. Hioki, K. Harada, M. Kubo, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.*, **70**, 2010-2013 (2007).
- 4) Two New Sesquiterpenoids and Two New Prenylated Phenylpropanoids from *Illicium fargesii*, and Neuroprotective Activity of Macranthol. M. Moriyama, J.-M. Huang, C.-S. Yang, M. Kubo, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 1201-1204 (2008).
- 5) Synthesis of (-)-talaumidin, a neurotrophic 2,5-biaryl-3,4-dimethyltetrahydrofuran lignan, and its stereoisomers. Y. Fukuyama, K. Harada, T. Esumi, D. Hojyo, Y. Kujime, N. Kubo, M. Kubo, H. Hioki, *Heterocycles*, **76**, 551-567 (2008).
- 6) Solid-phase combinatorial synthesis of 2-arylquinazolines and 2-arylquinazolinones by an 4-alkoxyaniline linker. H. Hioki, K. Matsushita, S. Nakamura, H. Horiuchi, M. Kubo, K. Harada, Y. Fukuyama, *J. Comb. Chem.*, **10**, 620-623 (2008).
- 7) Clerodane Diterpenoids with NGF-Potentiating Activity from *Ptychopetalum olacoides*. W. Tang, H. Hioki, K. Harada, M. Kubo, Y. Fukuyama, *J. Nat. Prod.*, **71**, 1760-1763 (2008).
- 8) Synthesis of riccardin C and its seven analogues. Part 1: The role of their phenolic hydroxy groups as LXR α agonists. H. Hioki, N. shima, K. Kawaguchi, K. Harada, M. Kubo, T. Esumi, T. Nishimaki-Mogami, J. Sawada, T. Hashimoto, Y. Asakawa, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 738-741 (2009).
- 9) Novel NGF-potentiating diterpenoids from a Brazilian medicinal plant, *Ptychopetalum olacoides*. W. Tang, M. Kubo, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 882-886 (2009).
- 10) Total Synthesis of Pseudodehydrothysiferol. H. Hioki, M. Motosue, Y. Mizutani, A. Noda, T. Shimoda, M. Kubo, K. Harada, Y. Fukuyama, M. Kodama, *Org. Lett.*, **11**,

579-582 (2009).

- 11) Isolation, synthesis, and outgrowth-promoting activity of illicinin A from the flowers of *Illicium anisatum*. S. Takaoka, N. Takaoka, Y. Minoshima, J.-M. Huang, M. Kubo, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Tetrahedron*, **65**, 8354-8361 (2009).
- 12) Novel pentacyclic *seco*-prezizaane-type sesquiterpenoids with neurotrophic properties from *Illicium jiadifengpi*. M. Kubo, C. Okada, J.-M. Huang, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Org. Lett.*, **11**, 5190-5193 (2009).
- 13) Discovery of hydrolytic catalysts in a peptidocalixarene library by binding assay with a transition state analogue for the hydrolysis. H. Hioki, R. Nishimoto, K. Kawaguchi, M. Kubo, K. Harada, Y. Fukuyama, *Chem. Comm.*, 7194-7196 (2009).
- 14) NGF-potentiating vibsane-type diterpenoids from *Viburnum sieboldii*. M. Kubo, Y. Kishimoto, K. Harada, H. Hioki, Y. Fukuyama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **20**, 2566-2571 (2010).

〔学会発表〕 (計 3 件)

- 1) 日本薬学会第 128 年会、神経栄養因子様物質ジアジフェニンの合成研究
- 2) 日本薬学会第 129 年会、神経栄養因子様物質ジアジフェニンの合成研究 (2)
- 3) 第 53 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、神経栄養因子様物質ジアジフェニンの合成研究
- 4) 日本薬学会第 130 年会、Pd 触媒反応を活用した神経栄養因子様物質ジアジフェニンの合成研究

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

<http://p.bunri-u.ac.jp/~fukuyama/fukuyama/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

原田 研一 (HARADA KENICHI)
徳島文理大学・薬学部・助教
研究者番号：70441590

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし