

平成 21 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19710189

研究課題名(和文) 生体調節機能を司るキノコ由来多環式天然物の全合成研究

研究課題名(英文) Studies on the Synthesis of Bioactive Multi-Cyclic Natural Products Isolated from Mushroom

研究代表者

小林 正治 (KOBAYASHI SHOJI)

大阪府立大学・大学院理学系研究科・助教

研究者番号：30374903

研究成果の概要：ヤマブシタケに含まれるエリナシン類やヘリセノン類は神経成長因子(NGF)の合成促進活性を示すため、アルツハイマー型痴呆症やパーキンソン病などの難治性神経変性疾患の予防薬や治療薬のリード化合物として期待されている。本研究では、エリナシン類の中でも最も構造が複雑なエリナシン E の効率的な全合成を検討し、高度に官能基化された CDE 環骨格の立体選択的な合成法を開発した。また、ヘリセノン類の実用合成に向けて予備的な検討を行い、天然物類縁体の短段階合成に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	570,000	3,870,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：ヤマブシタケ、神経成長因子(NGF)、シアタン系天然物、エリナシン、ヘリセノン、全合成

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、キノコの持つ生体調節機能が頓に注目され、活性成分の同定と医薬品やサプリメントへの応用が期待されている。その中でもヤマブシタケに含まれるエリナシン類やヘリセノン類は、ニューロンの分化・成熟・維持を司る神経成長因子(NGF)の合成を促進するため、アルツハイマー型痴呆症やパーキンソン病などの難治性神経変性疾患の治療薬や予防薬のリード化合物として期待されている。

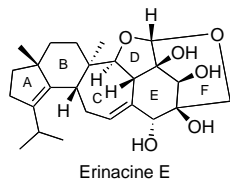
(2) エリナシン類は炭素数 20 からなるシアタン骨格[5-6-7 縮環構造(ABC 環)]にキシロースが結合したジテルペン系天然物であり、A~K の 11 の同族体が知られている。興味深いことに、最も構造が複雑なエリナシン E は、NGF 合成促進活性に加えて κ オピオイド受容体選択的作動活性をもつことが報告されており、新しいタイプの鎮痛薬リードとしても期待できる。

(3) エリナシン類に代表されるシアタン系天然物の全合成研究は、1990年代から世界中で活発に行われてきたが、その多くはシアタン骨格の合成法に特化したものであり、糖を含んだエリナシン類の合成例はほとんどない。唯一、1996年にエリナシン A の全合成が報告されているが、その合成法は、五環性のエリナシン B や六環性のエリナシン E には拡張されていない。また、エリナシン類と同様の生合成経路で産生されていると考えられるストリアチン類や CJ-14258 に関する全合成研究は全く報告されていない。

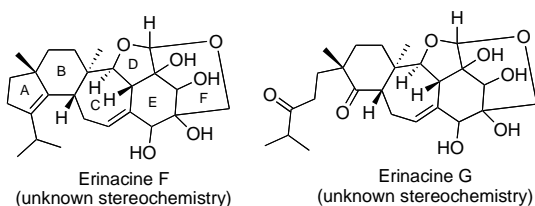
(4) 本研究は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの明確な治療法が確立されていない神経変性疾患や、疼痛や咳、頻尿、鬱などオピオイド受容体が関与する様々な疾患に対する予防薬や治療薬の創出に資するものである。また合成化学的に見ても、高度に縮環した多環式化合物の新しい骨格構築手法や立体制御法の開発に貢献するものである。

2. 研究の目的

(1) 糖が縮環したエリナシン類（特にエリナシン E）の全合成を指向した収束的な分子変換および立体制御手法の開発を行い、総合的な合成戦略により全合成を達成する。



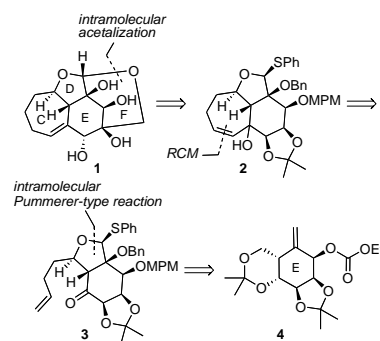
(2) 立体構造が未知のエリナシン F および G に関して、部分合成（もしくは全合成）により絶対配置を推定（決定）する。



(3) 全合成法を確立した後、環のサイズや部分構造に着目して類縁体合成を実施する。特に中央の C 環を 8 員環や 9 員環（あるいは 6 員環）とした類縁体や開環化合物を合成し、NGF 合成誘導活性や抗 MRSA 活性、抗侵害活性（オピオイド活性）などの生物活性を詳細に検討することにより、官能基や立体構造が活性発現に及ぼす影響を分子構造レベルで明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 他のシアタン系天然物とは異なるエリナシン E の構造上の特徴として、高度に官能基化された CDEF 環骨格が挙げられる (Scheme 1)。DF 環接合部のアセタール結合に注目し、分子内アセタール化反応とメタセシス反応を機軸とした段階的な閉環反応を計画した。



Scheme.1

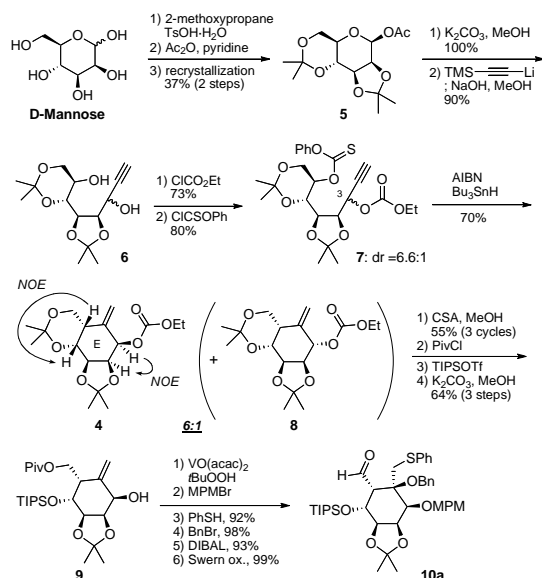
(2) 全合成に向けた全体的な合成戦略としては、AB 環と E 環を中央の C 環部で連結する収束的な方略を考えた。特に分子全体の柔軟性に最も影響を及ぼすと考えられる C 環部での結合形成を最終段階で用いることで、環構造を変えた様々な類縁体が網羅的に合成できるように設計した。そのための予備段階として、AB 環と E 環をつなぐ結合形成法について、モデル化合物を用いた実験を行った。

(3) 適切に官能基化された E 環部はアルキルラジカルの 6-exo 環化と続く立体選択的な分子変換により合成することとした。また AB 環部は不斉 Michael 付加反応と分子内 Aldol 反応を鍵工程として合成する手法を考案した。

4. 研究成果

(1) E 環部の立体選択的合成

D-マンノースを出発原料とし、既知の方法でチオカルボネート **7** を合成した (Scheme 2)。7 のラジカル環化反応は立体選択的に進行し、cis 体 **4** および **8** を選択的に与えた。3 位の保護基をエトキシカルボネートから TBS 基に変えた基質でも反応を行ったが、この場合も cis 体を優先して与えることがわかった (cis:trans=10:1)。得られた環化体 **4** から、保護基の変換と立体選択的エポキシ化工程を経て、適切に官能基化された E 環部 **10a** の合成に成功した。



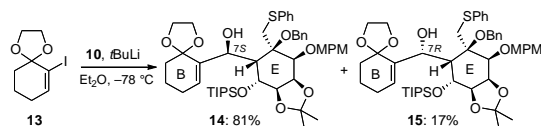
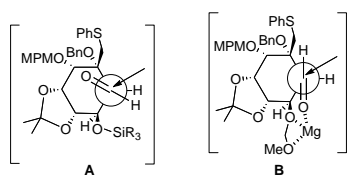
Scheme 2.

(2) 保護基制御による立体選択的付加反応
 続いて Grignard 反応により、C 環に相当するホモアリル基を導入した (Table 1)。近接する水酸基を高いシルル基で保護することにより Grignard 付加がアルデヒドの *re* 面から選択的に起こることを見出した (Figure 1-A)。興味深いことに、6 位水酸基の保護基をシルル基から MOM 基に変えると選択性が完全に逆転することがわかった (Figure 1-B)。この結果は、保護基制御による立体選択的分子変換として注目できる。求核剤として B 環に相当するシクロヘキセニルリチウムを用いても高い立体選択性が実現されており (Scheme 3)、本成果は今後の全合成にも応用可能であると考えられる。

Table 1.

aldehyde	R	yield (%)	11:12
10a	TIPS	78	91:9
10b	TBS	55	80:20
10c	MOM	90	>5:95

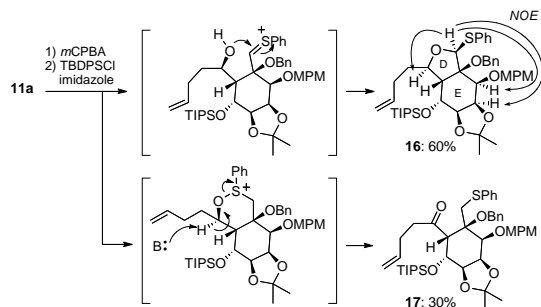
Figure 1.



Scheme 3.

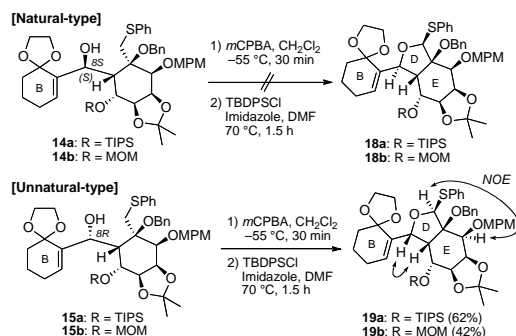
(3) 分子内 Pummerer 型環化反応

スルフィド **11a** を MCPBA 酸化によりスルホキシドとした後、分子内 Pummerer 型反応による D 環の構築を検討した (Scheme 4)。活性化剤を種々検討したところ、TBDPSCI を用いた条件で双環性化合物 **16** を収率良く得ることに成功した。このように分子内の水酸基が関与する Pummerer 型の環化反応の例は少なく、アセタール結合を含んだ縮環化合物の新しい合成方法論として注目できる。また、生化学的に有用なヒドロイソベンゾフラン骨格構築の新手法として発展できる可能性がある。



Scheme 4.

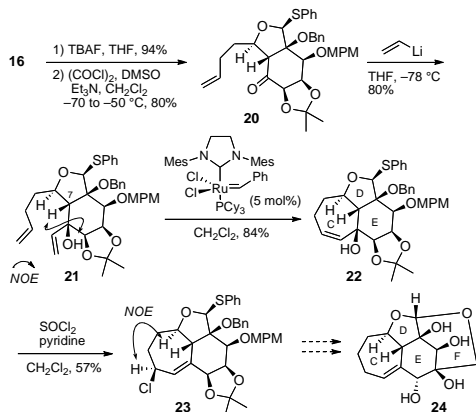
本条件を、B 環を有する基質 **14** に適用したところ、期待に反して反応が進行しないことがわかった (Scheme 5 上式)。興味深いことに、8 位の立体化学が非天然型の **15** では中程度の収率で環化が進行した (Scheme 5 下式)。詳細な理由は不明であるが、環化の遷移状態における官能基同士の立体反発が影響している可能性がある。立体障害を軽減するため、**14** のフェニルチオエーテル部をエチルチオエーテルに変えた基質を別途合成して検討したが、環化体は全く得られなかった。今後、E 環上の保護基や基質全体の構造を変えて再検討したいと考えている。



Scheme 5.

(4) CDE 環部の合成

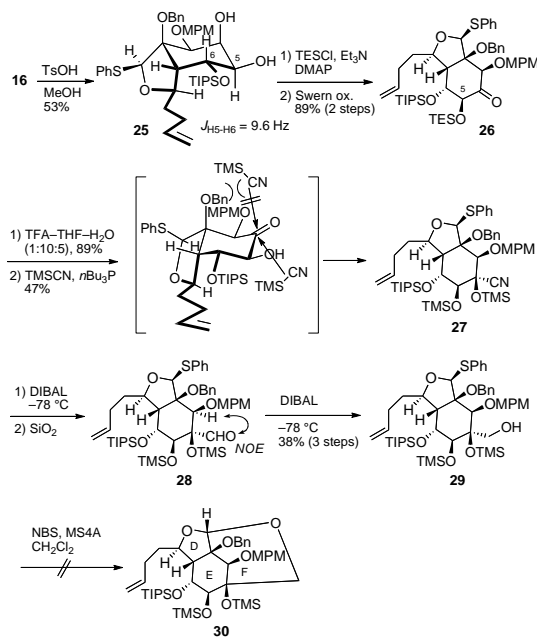
環化体 **16** より 3 工程を経てジエン **21** を合成し、分子内メタセシス反応(RCM)により C 環 **22** を構築した(Scheme 6)。 **23** を SOCl_2 で処理してエリナシン E の CDE 環骨格 **23** の構築に成功した。今後、F 環を構築して CDEF 環 **24** を完成させる計画である。



Scheme 6.

(5) DEF 環構築の検討

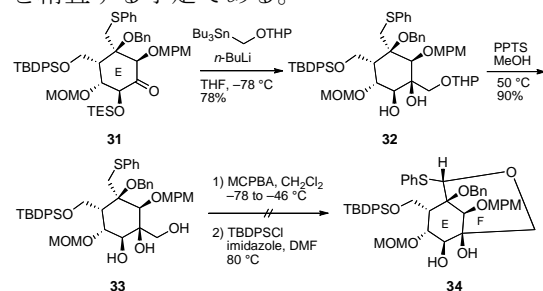
一方、分子内アセタール化による F 環の構築も検討した(Scheme 7)。基質 **16** より 3 工程でケトン **26** とした後、立体選択的にシアノ基を導入して **27** を合成した。ニトリルを段階的にアルコールまで還元し、環化前駆体 **29** を得た。NBS を活性化剤としてアセタール化を試みたが、三環性化合物 **30** は得られなかった。分子構造の立体的な制限により結合すべき炭素-酸素原子間距離が離れていたことが原因の一つであると考えられる。今後、C 環を備えた基質で再検討する予定である。



Scheme 7.

(6) 分子内 Pummerer 型環化反応による EF 環構築の検討

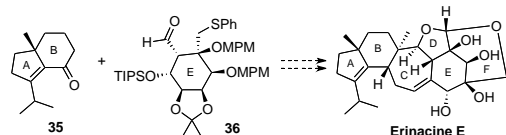
Scheme 4 に示したとおり、分子内 Pummerer 型環化反応によりフラン環 (D 環) が構築できることがわかった。そこで同様の手法でピラン環 (F 環) も構築できるのではないかと考え、EF 環 **34** の合成を検討した(Scheme 8)。ケトン **31** に C1 炭素を立体選択的に導入した後、トリオール **33** に対して Pummerer 型環化を試みた。しかしながら、環化体 **34** は得られず、1 級水酸基がシリル化された化合物が主に生成した。現段階では **34** の生成は確認できていない。今後、活性化剤等の反応条件を精査する予定である。



Scheme 8.

(7) 現在の進捗状況と今後の予定

不斉 Michael 付加反応と分子内 Aldol 反応を駆使して、AB 環 **35** の不斉合成を達成した(Scheme 9)。現在、AB 環 **35** と E 環 **36** の結合方法とエリナシン E への誘導方法について検討を進めている。



Scheme 9.

(8) その他の合成研究

エリナシン類と同様にヤマブシタケから単離された NGF 合成促進物質、ヘリセノン類の実用合成を検討し、ケトンのないヘリセノン C 類縁体の合成に成功した (Figure 2)。現在、より効率的な合成法の開発と天然物の全合成を検討中である。また、Oxy-Favorskii 転位を鍵工程として、双環性ポリケチド Communiol E の全合成も達成した。これらの研究成果は、創薬に有望な NGF 活性化化合物や多環式化合物の創造に極めて有用である。

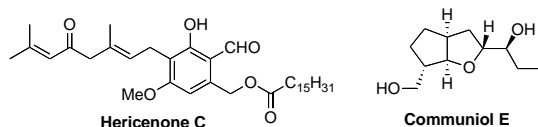


Figure 2.

(9) 総括

当初の目的であったエリナシン E の全合成と類縁体合成による構造活性相関の評価は未完であるが、立体化学を制御した数々の分子変換に成功し、部分フラグメントの効率的合成を成し遂げることができた。これらの研究成果は、エリナシン類だけでなく、複雑な骨格を持つ多環式化合物の立体制御構築手法の開拓に資するものである。

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 2 件)

- ① Kobayashi, S.; Ishii, A.; Toyota, M. Construction of the CDE-Ring Framework of Erinacine E through Pummerer-type Cyclization, *Synlett* **2008**, 1086-1090. 査読有
- ② Kobayashi, S.; Hori, M.; Hirama, M. Synthesis of *trans*-Fused Tetrahydrooxepins: Stereoselective Allylation of Sulfur or Fluoro-substituted Tetrahydrooxepins, *Carbohydr. Res.* **2008**, 343, 443-452. 査読有

[学会発表] (計 8 件)

- ① 小林正治、安藤亜美、柳日馨、ヘリセノ

ン類の全合成研究、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 27-30 日、千葉県船橋市

- ② 小林正治、川本拓治、柳日馨、ラジカルヒドロキメチル化を用いた (±)-Communiol E の全合成、日本化学会第 89 春季年会、2009 年 3 月 27-30 日、千葉県船橋市
- ③ 小林正治、川本拓治、柳日馨、二環性ポリケチド (±)-Communiol E の全合成、第 3 回化学プラットフォーム関西@講演会、2009 年 1 月 24 日、大阪府堺市
- ④ 石井亜紀子、小林正治、柳日馨、Studies on the Total Synthesis of Erinacine E, The Fifth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-5)、2008 年 9 月 5-6 日、神戸市
- ⑤ 石井亜紀子、小林正治、柳日馨、エリナシン E の CDE 環骨格の合成、第 35 回有機反応懇談会、2008 年 8 月 1 日、大阪府堺市
- ⑥ 小林正治、石井亜紀子、豊田真弘、柳日馨、エリナシン E の合成研究、日本化学会第 88 春季年会、2008 年 3 月 26-30 日、東京都豊島区西池袋
- ⑦ 小林正治、エリナシン E の全合成研究、第 34 回有機反応懇談会、2007 年 7 月 27 日、大阪府堺市
- ⑧ 小林正治、豊田真弘、エリナシン E の合成研究、日本化学会第 87 春季年会、2007 年 3 月 25-28 日、大阪府吹田市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 正治 (KOBAYASHI SHOJI)

大阪府立大学・大学院理学系研究科・助教
研究者番号：3037490

