

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590003

研究課題名(和文) 高度に縮環した天然物ステモフォリンの全合成及び構造活性相関研究

研究課題名(英文) Synthetic Studies of Polycyclic Natural Product Stemofoline and Its SAR Study

研究代表者

下川 淳 (Shimokawa, Jun)

名古屋大学・創薬科学研究科・助教

研究者番号：60431889

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：アセチルコリン分解酵素阻害薬はアルツハイマー型認知症治療薬としての有効性が既に広く認められている。ステモフォリンは非常に強力なアセチルコリン分解酵素阻害活性を有することが明らかにされ、構造活性相関研究からその分子全体の骨格が活性に影響していることが判明している。網羅的な構造活性相関研究を行うには非常に込み入ったカゴ状構造を持つ分子全体を自由に改変できる技術を開発することが必要となる。そのために本研究は誘導体合成研究を志向した全合成研究を目的として研究を行った。その結果、興味深い環化反応を見いだすことに成功し、この結果を応用してステモフォリンの中心カゴ状骨格を構築することに成功した。

研究成果の概要(英文)：Stemofoline is known as a Acetylcholine esterase inhibitor, and thus it is known as the potent cure for Alzheimer disease. Structure-activity relationship study performed thus far indicated that the whole structure of the molecule is important for the Acetylcholine esterase inhibition activity. We started our synthetic study for this molecule in an attempt to synthesize various derivatives of stemofolines that could not be accessed by the semisynthetic approach employing the degradate of the natural product. As a result, construction of the central polycyclic structure of stemofoline was achieved by the combination of the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition and intramolecular sila-Pummerer reaction, with an unprecedented mode of cyclization.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

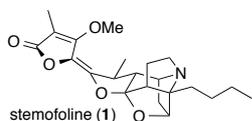
キーワード：合成化学 天然物全合成

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症は重篤な記憶障害や言語障害に至る進行性の疾患であり、本人のみならず家族をはじめとした介護者に対しても長期にわたり非常に大きな負担を強いことが問題となっている。そのため人類の健康に寄与し、また増え続ける医療費を削減するためにも本疾患に対する治療方法の充実喫緊の課題であるといえる。コリン作動性仮説によればアルツハイマー型認知症は脳内アセチルコリンの減少に由来する。脳内のアセチルコリン分解酵素が可逆的に阻害されることで脳内アセチルコリン量が増加し、その結果起きる脳内コリン作動性神経系の賦活化により認知症の進行を遅らせることが可能になると考えられている。そのため現在ではエーザイ(株)のアリセプトをはじめとするアセチルコリン分解酵素阻害薬がアルツハイマー型認知症に対する治療薬として最も多く使われている。2010年になり同様の作用機序を持つアセチルコリン分解酵素阻害薬ガランタミンが抗認知症用薬としてヤンセンファーマ社から承認申請されたことからアセチルコリン分解酵素阻害薬に対する注目が一段と高まっていた。すなわち、新たな骨格を有するアセチルコリン分解酵素阻害薬のリード化合物の発掘が強く望まれていると言える状況にあった。

2. 研究の目的

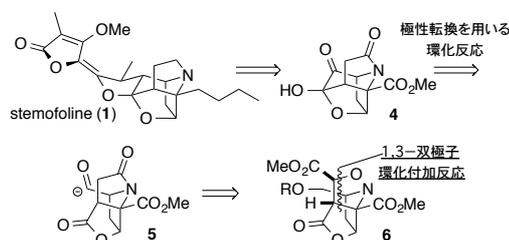
ステモフォリン(1)は非常に強力なアセチルコリン分解酵素阻害活性を有することが明らかにされ、半合成的な構造活性相関研究からその分子全体の骨格が活性に影響していることが判明している。網羅的な構造活性相関研究を行うには非常に込み入ったカゴ状構造を持つ分子全体の官能基を自由に改変できる技術が必要となる。そのために誘導体合成研究を志向した全合成研究及び誘導体合成研究を執り行なうことを目的として研究を行った。



3. 研究の方法

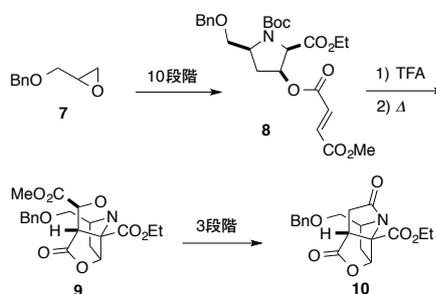
1,3-双極子環化付加反応と極性転換を利用した環化反応を組み合わせることでステモフォリンの縮環骨格構築法を確立することを計画した。下図に当初計画していた逆合成計画を示す。すなわち、ステモフォリン(1)の有する γ -イリデンテロン酸骨格を合成の最終段階に導入することとすると4のようなヘミアミナル構造を有する縮環骨格が前駆体として想定できる。このようなヘミアミナルは5の二つのカルボニル基に対する極性転換を活用した環化反応によって合成できると考えられる。また5における5員環ラクタムは6のようなイソキサゾリジンの酸

素-窒素結合を切断した後に窒素原子からエステルへの環化反応を行うことにより構築可能である。イソキサゾリジンは対応するニトロンと炭素-炭素二重結合の1,3-双極子環化付加反応によって構築できると期待した。

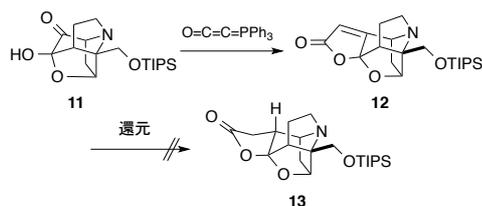


4. 研究成果

実際に様々な実験的検討を行った結果、目的としていた分子内1,3-双極子環化付加反応が予想通りの選択性にて進行し、所望のラクトン骨格、イソキサゾリジン環の立体化学を制御しつつ行い、9を得ることに成功した。

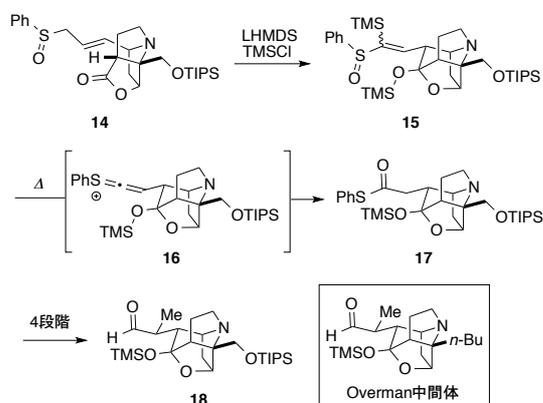


引き続きモリブデンカルボニル錯体を用いる窒素-酸素結合の切断と引き続きラクタム環化反応、およびヨウ素化体を経由するカルボニル α 位での脱ヒドロキシ化反応を行うことによって目的の炭素骨格を有する中間体10を形成することに成功している。以上の変換はステモフォリンの合成において最も困難な点である縮環骨格の構築法に新たな方法論を提示できたという点で画期的であったといえる。この後、特徴的なアセタール骨格を構築するために検討を行った結果、スルホキシドの脱プロトン化を引き金とする環化反応と、引き続きプメラール反応によって α ヒドロキシラクトン環を構築し11とすることができるを見いだしている。しかしこの中間体から更なる変換によって不飽和ラクトン環を有する12へと変換することに成功したものの、還元により13へと変換することは困難であった。



そこでシラ Pummerer 反応を活用した環化反応を検討した。14のような中間体を合成し、これに対して塩基性条件下反応を行い、TMS

化しつつ生成物を得たところ環化体 **15** が得られていることを見いだした。これを加熱したところ、**16** のような中間体を経つつ **17** へと変換され、ここから4段階で Overman が報告している中間体をほぼ同じ化合物 **18** へと変換することに成功した。



以上の結果により、誘導体への展開にはまだ成功していないものの、最も構築困難な中心骨格の構築法を確立することに成功した。

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4件)

岩井ゆり、尾崎孝爾、滝田良、内山真伸、下川淳、福山透 「Modified McFadyen-Stevens Reaction for a Versatile Synthesis of Aliphatic/Aromatic Aldehydes: Design, Optimization, and Mechanistic Investigations」 *Chemical Science*、査読有、Vol 4、2013年、1111 ページ doi: 10.1039/C2SC22045H

北原克志、下川淳、福山透 「Stereoselective Synthesis of Spirotryprostatin A」 *Chemical Science*、査読有、Vol 5、2014年、904 ページ doi: 10.1039/C3SC52525B

貝瀬博美、下川淳、福山透 「TMSCN/DBU-Mediated Facile Redox Transformation of α, β -Unsaturated Aldehydes to Carboxylic Acid Derivatives」 *Organic Letters*、査読有、Vol 16、2014年、727 ページ doi: 10.1021/ol403415z

竹内連、下川淳、福山透 「Development of a Route to Chiral Epidithiodioxopiperazine Moieties and Application to the Asymmetric Synthesis of (+)-Hyalodendrin」 *Chemical Science*、査読有、Vol 5、2014年、2003 ページ doi: 10.1039/C3SC53222D

[学会発表] (計17件)

第63回 有機合成化学協会関東支部シンポジ

ウム (千葉、2012.5.19)

「エリスリナルカロイドの合成研究」(口頭)

海原浩辰、下川淳、福山透

第101回有機合成シンポジウム (東京、2012.6.6-7)

「ゲルセジン型化合物の合成研究」(口頭)

原田堯明、下川淳、福山透

19th International Conference on Organic Synthesis (メルボルン、オーストラリア、2012.7.1-6)

“Synthetic Studies on Hinckdentine A” (ポスター)

小野裕之、下川淳、福山透

19th International Conference on Organic Synthesis (メルボルン、オーストラリア、2012.7.1-6)

“Synthetic Studies on Communesin F” (ポスター)

近藤丈和、下川淳、福山透

第102回 有機合成シンポジウム (東京、2012.11.8-9)

「エリスリナルカロイドの合成研究」(口頭・ポスター)

海原浩辰、下川淳、福山透

The 12th International Kyoto Conference on New Aspect of Organic Chemistry (京都、2012.11.12-16)

“Synthetic Studies on Gelsedine-type Compounds” (ポスター)

原田堯明、下川淳、福山透

第64回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟、2012.12.1-2)

「ステモフォリンの合成研究」(口頭)

井手上英司、下川淳、福山透

若手講演賞

Nagoya Symposium 2013 (名古屋、2013.5.23)

“Synthetic Studies on Erythrina Alkaloids” (ポスター)

海原浩辰、下川淳、福山透

第59回 日本薬学会東海支部大会 (名古屋、2013.7.6)

「(+)-Roseophilin の合成研究」(口頭)

中島彩、岩井ゆり、下川淳、福山透

24th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (上海、2013.9.8-13)

“Synthetic Studies on Stemofoline” (口頭)

井手上英司、下川淳、福山透

24th International Society of

Heterocyclic Chemistry Congress (上海,
2013.9.8-13)

"Synthetic Studies on (+)-Roseophilin"
(口頭)

岩井ゆり、中島 彩、下川 淳、福山 透

24th International Society of
Heterocyclic Chemistry Congress (上海,
2013.9.8-13)

"Synthetic Studies on Hinckdentine A" (ポ
スター)

小野裕之、下川 淳、福山 透

24th International Society of
Heterocyclic Chemistry Congress (上海,
2013.9.8-13)

"Synthetic Studies on Communesin F" (ポ
スター)

近藤丈和、下川 淳、福山 透

24th International Society of
Heterocyclic Chemistry Congress (上海,
2013.9.8-13)

"Synthetic Studies on Erythrina
Alkaloids" (ポスター)

海原浩辰、吉野友美、下川 淳、北村雅人、
福山 透

第 55 回 天然有機化合物討論会 (京都、
2013.9.18-20)

「エリスリナルカロイドの合成研究」(口
頭)

海原浩辰、吉野友美、下川 淳、北村雅人、
福山 透

13th International Conference on the
Chemistry of Antibiotics and other
bioactive compounds (Yamanashi, Japan,
2013.10.24-27)

"Synthetic Studies on Erythrina
Alkaloids" (ポスター)

海原浩辰、吉野友美、下川 淳、北村雅人、
福山 透 (ポスター賞)

第 43 回 複素環化学討論会 (岐阜、
2013.10.17-19)

「(+)-Roseophilin の合成研究」(口頭)

岩井ゆり、中島 彩、下川 淳、福山 透
(ChemLett 賞)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ

[http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/
natural_products/index.html](http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/lab_pages/natural_products/index.html)

<http://www.ps.nagoya-u.ac.jp/os/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下川 淳 (SHIMOKAWA, Jun)

名古屋大学大学院・創薬科学研究科・助教
研究者番号: 60431889

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし