

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350960

研究課題名(和文)アルツハイマー型認知症薬との類似性に着目したユズリミン類の網羅的合成と機能解明

研究課題名(英文) Development of a comprehensive synthetic strategy and study of biological activity of yuzurimine alkaloids

研究代表者

早川 一郎 (HAYAKAWA, Ichiro)

岡山大学・自然科学研究科・准教授

研究者番号：20375413

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、さまざまなユズリミン類を網羅的に合成する手法の開発に向けて、(1)共通する四環性全炭素骨格の合成法、(2)4種類に分類されるユズリミン類の複素環部分を網羅的に合成できる方法の開発について検討した。その結果、(1)特異な分子内Wittig反応と塩化サマリウムによるラジカル環化により、ユズリミン類に共通するA-D環部分の合成法を確立し、(2)Staudinger反応-aza-Wittig反応を鍵反応として、さまざまなユズリミン類の複素環部分に変換できる汎用性の高い合成中間体である三環性イミニウム化合物を合成した。

研究成果の概要(英文)：Synthetic study of all the yuzurimine-type alkaloids was investigated. We achieved the construction of the [6-7-5-5] tetracyclic core of all the carbocyclic frameworks of yuzurimine-type alkaloids by using a unique in situ intramolecular Wittig reaction and samarium-mediated cyclization as key steps. Furthermore, we designed and prepared the tricyclic iminium compound as a common intermediate of heterocyclic portion of all the yuzurimine-type alkaloids, featuring the Staudinger reaction-aza-Wittig reaction.

研究分野：天然物合成化学・有機合成化学

キーワード：ユズリミン類 分子内Wittig反応 Sm-mediated cyclization Staudinger反応 aza-Wittig反応 天然物化学 全合成

1. 研究開始当初の背景

現代は高齢化社会であり、アルツハイマー型認知症のような神経変性疾患が社会的に大きな問題となっている。アルツハイマー型認知症の患者様には「アリセプト®」のようなアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が処方されるが、現在アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として販売されているアルツハイマー型認知症の処方薬はわずか3種類程度しか選択肢がなく、新たな薬のリード化合物が求められている。

一方、縮環型アルカロイド群であるリコポジウムアルカロイド類には、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有する化合物が数多く含まれていることが報告されている。特にフューペリジン A は強力な阻害活性を示すことから全合成研究、及び構造活性相関研究が活発に行われている。

同様の縮環型アルカロイドである天然物ガラタミンもアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示すことから、アルツハイマー型認知症薬として FDA に承認され、日本でも 2011 年に武田薬品工業が販売を開始した。このようにアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示す天然物には縮環型アルカロイドが多いことが分かる。

2. 研究の目的

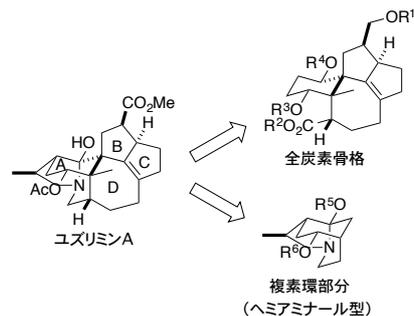
リコポジウムアルカロイド類やガラタミンと類似した縮環型構造を有するユズリハのアルカロイドは 1909 年に初めて単離された。1966 年以降、平田・山村ら (名古屋大) によって次々と単離され、その種類は 30 種にも及ぶ。ユズリハのアルカロイドにはユズリミン、ユズリン、ダフニラクトン B、ダフニラクトン A、ダフニフィン、及びセコダフニフィンの 6 つのグループに分類され、各グループには酸化状態の異なる類縁体が数多く存在している。ユズリミン類は、ユズリハのアルカロイドの中でも、最も複雑に縮環した 6 環性骨格を持ち、高度に酸化された構造を有している。ユズリミン類の中でも、複素環部分の構造によって、ヘミアミナル型、アミン型、イミニウム型、及び N-オキシド型の 4 種類に分類される。これまで、ユズリミン類は顕著な生物活性の報告例がないことや、その構造が複雑すぎることから合成研究がほとんどされておらず、ユズリミン類の全合成の報告例は皆無であった。しかし、ユズリミン類はリコポジウムアルカロイド類やガラタミンと同様に、縮環型アルカロイドであり、3次元構造が類似していることから、ユズリミン類もアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示す可能性がある。残念ながらユズリミン類は市販されていないことから、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を実

施するためには全合成によるサンプル供給が必要である。

申請者は、生物活性が不明な天然物の新たな機能を見出すのも天然物合成の重要な役割であると考え、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示すガラタミンやリコポジウムアルカロイド類とユズリミン類の構造類似性に着目し、いまだ報告例の無いユズリミン類の全合成とアセチルコリンエステラーゼ阻害活性試験を行い、ユズリミン類のアルツハイマー型認知症の処方薬としての可能性を評価することにした。

3. 研究の方法

前述のようにユズリミン類には多くの類縁体が存在する。本研究課題では、さまざまなユズリミン類を網羅的に合成する手法の開発に向けて、(1) 共通する炭素骨格部分である A-D 環部分の合成法の確立、(2) 4 種類に分類されるユズリミン類の複素環部分を網羅的に合成できる、汎用性の高い合成中間体を設計・合成方法の確立、に課題を分割し、それぞれについて検討することを計画した。

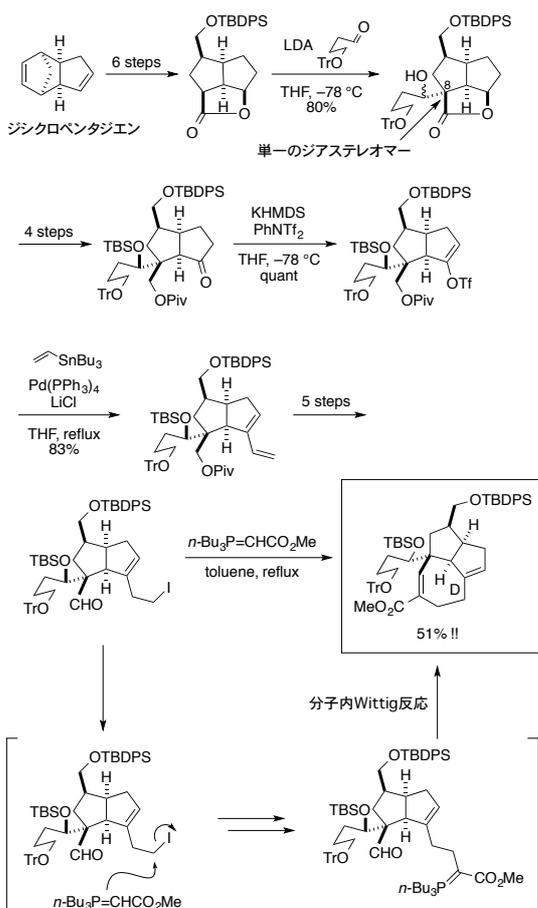


4. 研究成果

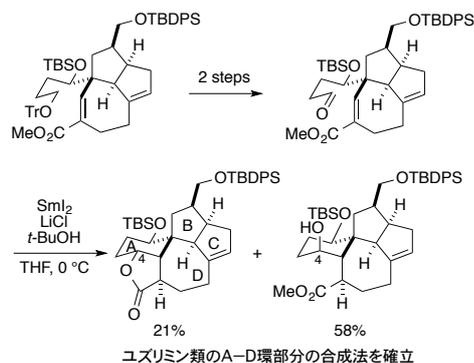
(1) 共通する炭素骨格部分である A-D 環部分の合成法の確立

申請者らは多くの類縁体が存在するユズリミン類の共通骨格である A-D 環の構築を検討した。すなわち、ジシクロペンタジエンを出発原料とし、6 工程で三環性ラクトンを合成した。このラクトンは 3 つの環が縮環したお椀型構造をしている。この三環性ラクトンに対し、LDA を作用させて、環接合部にアニオンを発生させ、別途調製したアルデヒドを作用させたところ、目的とする立体化学の不斉第四級炭素が導入されたアルドール付加体を得ることができた。高い立体選択性が発現した理由として、三環性ラクトンの配座がお椀型であったため、convex 面からアルドール反応が進行したと考えられる。得られたアルドール付加体から 4 工程で合成したケトンをエノールトリフラートへと変換し、Stille カップリングによって増炭した。5 工程

を経て合成したアルデヒドに対し、(カルボメトキシメチレン)トリブチルホスホランを用いた Wittig 反応を行ったところ、目的の α,β -不飽和エステルは得られず、予想外にも、ユズリミン類の D 環に対応する 7 員環が形成した三環性化合物が得られた。これは、反応点であるアルデヒドがネオペンチル位であったためだと考えられる。すなわちアルデヒド周辺の立体障害が大きかったため、Wittig 試薬がヨウ素部でアルキル化され、生じたイリドと基質内に存在するアルデヒドが分子内 Wittig 反応することで、三環性化合物を与えたと考えられる。



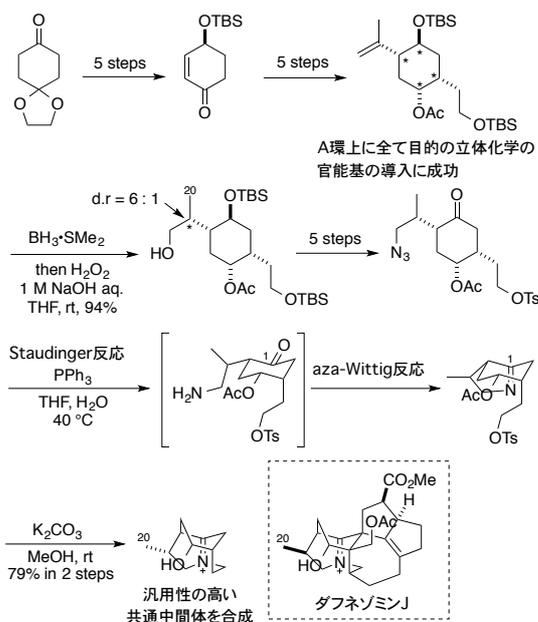
得られた三環性化合物をアルデヒドへと変換し、系内で発生させた塩化サマリウムを作用させたところ、アルデヒドと α,β -不飽和エステル部で炭素-炭素結合を形成し、五環性ラクトン (収率 21%) とその C4 位ヒドロキシ基の立体異性体である四環性化合物 (収率 58%) を得た。いずれの化合物共、ユズリミン類の A-D 環に対応する構造を有している。C4 位のヒドロキシ基は後の工程で酸化反応を行う予定であるため、この段階で 4 位の立体化学の制御する必要は無い。以上の合成により、ユズリミン類に共通する全炭素骨格の構築法を確立した。



(2) 4 種類に分類されるユズリミン類の複素環部分の網羅的合成研究

前述のように、ユズリミン類は複素環部分の構造の違いにより、4 種類に分類される。そこで、いずれのタイプのユズリミン類を合成できる共通中間体を設計し、この合成を行った。

林らが報告している L-プロリンを不斉有機触媒として用いる不斉 α -アミノオキシ化反応を鍵反応として、原料となるエノンを合成した。このエノンに対してアルキル化反応、共役付加反応、および還元反応を順次行い、6 員環上に必要な官能基を全て立体選択的に導入した。続いて、ヒドロホウ素化-酸化反応により 20 位のメチル基を導入し、5 工程を経てアジド化合物を得た。このアジド化合物に対してトリフェニルホスフィンによる Staudinger 反応の条件に付したところ、アジド基の還元で生じたアミンが 1 位のケトンと aza-Wittig 反応し、A 環に対応する 5 員環を形成したイミン化合物を与えた。この 5 員環イミン化合物に対し、炭酸カリウムを作用させたところ、窒素のローンペアからトシラートに求核攻撃し、F 環を有する 3 環性イミニウム化合物を与えた。この化合物はユズリミン類の 1 つである、ダフネゾミン J と同様のイミニウム型の骨格を有している。このイミニウム化合物の、イミニウム部分を還元すればアミン型であり、さらに窒素を酸化すれば N-オキシド型になる。また、イミニウム部分を水合すればヘミアミナル型となる。すなわち、本研究課題で合成したイミニウム化合物は汎用性のある共通中間体を合成できたと言える。しかしながら、ヒドロホウ素化反応で導入した 20 位メチル基の立体化学は非天然型であることがわかった。今後、C20 位メチル基の立体選択的導入を検討し、ユズリミン類の全合成を目指す。



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 7 件)

1. Ichiro Hayakawa,* Keisuke Niida, Hideo Kigoshi*
“Construction of the [6–7–5–5] tetracyclic core, all the carbocyclic framework of yuzurimine-type alkaloids”
Chem. Commun. **2015**, 51 (58), 11568–11571.
DOI: 10.1039/C5CC03479E, 査読有
2. Takumi Chinen, Peng Liu, Shuya Shioda, Judith Pagel, Berati Cerikan, Tien-chen Lin, Oliver Gruss, Yoshiki Hayashi, Haruka Takeno, Tomohiro Shima, Yasushi Okada, Ichiro Hayakawa, Yoshio Hayashi, Hideo Kigoshi, Takeo Usui,* Elmar Schiebel*
“The γ -tubulin specific inhibitor gatastatin reveals temporal requirements of microtubule nucleation during the cell cycle”
Nature Communications, **2015**, 6 (10), 8722–8732.
DOI: 10.1038/ncomms9722, 査読有
3. Ichiro Hayakawa,* Tomomi Nakamura, Osamu Ohno, Kiyotake Suenaga, Hideo Kigoshi*
“Synthesis and structure–activity relationships for cytotoxicity and apoptosis-inducing activity of (+)-halichonine B”
Org. Biomol. Chem. **2015**, 13 (39), 9969–9976.
DOI: 10.1039/C5OB01488C, 査読有
4. Ichiro Hayakawa,* Hideo Kigoshi*

“Recent progress in the synthetic study of an antitumor marine macrolide aplyronine A and related molecules”

Heterocycles **2015**, 91 (6), 1137–1155.
DOI: 10.3987/REV-14-809, 査読有

5. Ichiro Hayakawa,* Shuya Shioda, Akiyuki Ikedo, Hideo Kigoshi*

“Practical synthesis of glaziovianin A, a cytotoxic isoflavone, and its *O*-propargyl analogue”

Bull. Chem. Soc. Jpn. **2014**, 87 (4), 544–549.

DOI:10.1246/bcsj.20130342, 査読有

6. 早川一郎

生物活性天然物の全合成を起点とした生体機能分子創製への展開 (総合論文)

有機合成化学協会誌 **2014**, 72 (2), 126–136.

https://www.jstage.jst.go.jp/article/yukigoes/eikyokaishi/72/2/72_126/_article/-char/ja/
査読有

7. Takumi Chinen, Sayaka Kazami, Yoko Nagumo, Ichiro Hayakawa, Akiyuki Ikedo, Masatoshi Takagi, Akihito Yokosuka, Naoko Imamoto, Yoshihiro Mimaki, Hideo Kigoshi, Hiroyuki Osada, Takeo Usui*

“Glaziovianin A prevents endosome maturation via inhibiting microtubule dynamics”

ACS Chem. Biol. **2013**, 8 (5), 884–889.
DOI: 10.1021/cb300641h, 査読有

[学会発表] (計 35 件)

1. 恵比須春菜・知念拓実・塩田秀也・早川一郎・木越英夫・白井健郎
 γ -チューブリン特異的阻害剤gatastatinの抗腫瘍活性検討
日本農芸化学会2016年度大会
2016年3月28日, 札幌コンベンションセンター (札幌)
2. 知念拓実・塩田秀也・PAGEL Judith・SCHIEBEL Elmar・早川一郎・木越英夫・白井健郎
 γ -tubulin特異的阻害剤gatastatinを用いた分裂期 γ -tubulin機能の解析
日本農芸化学会2016年度大会
2016年3月28日, 札幌コンベンションセンター (札幌)
3. 畑中大成・塩田秀也・知念拓実・恵比須春菜・白井健郎・木越英夫・早川一郎・坂倉彰
グラジオビアン A をリード化合物とした γ -チューブリン特異的阻害剤の開発研究
日本化学会第 96 春季年会(2016)
2016年3月26日, 同志社大学 京田辺キャンパス (京都)
4. 岡村真未・鈴木一瑛・落合ゆみ・島貫万実・木村築・早川一郎・大好孝幸・木越英夫
海洋産ポリケチド化合物ピセライド A の改良全合成
日本化学会第 96 春季年会(2016)

- 2016年3月24日, 同志社大学 京田辺キャンパス (京都)
5. 鈴木一瑛・岡村真未・舟久保翔太・早川一郎・大好孝幸・木越英夫
海洋産ポリケチドビセライドEの合成研究
日本化学会第96春季年会(2016)
2016年3月24日, 同志社大学 京田辺キャンパス (京都)
 6. 池田将規・野村沙希・齊藤啓太・木越英夫・早川一郎・坂倉彰
ユズリハアルカロイド・ユズリミン類の複素環部分の合成研究
日本化学会第96春季年会(2016)
2016年3月24日, 同志社大学 京田辺キャンパス (京都)
 7. 高野敦弘・並木真悠・小倉寛敬・早川一郎・大好孝幸・木越英夫
アプロロニンA-スウィンホライドAハイブリッド化合物の合成研究
日本化学会第96春季年会(2016)
2016年3月24日, 同志社大学 京田辺キャンパス (京都)
 8. 池田将規・野村沙希・齊藤啓太・木越英夫・早川一郎・坂倉彰
ユズリミン類の複素環部分の合成研究
2015年日本化学会中国四国支部大会
2015年11月15日, 岡山大学 津島キャンパス (岡山)
 9. 三垣聖也・早川一郎・坂倉彰
辻-Trost反応によるメソジオール誘導体の不斉非対称化反応を鍵反応とした(-)-ベルカロールの合成研究
2015年日本化学会中国四国支部大会
2015年11月15日, 岡山大学 津島キャンパス (岡山)
 10. 畑中大成・塩田秀也・知念拓実・白井健郎・木越英夫・早川一郎・坂倉彰
抗腫瘍活性物質グラジオビアンAの構造活性相関研究
2015年日本化学会中国四国支部大会
2015年11月15日, 岡山大学 津島キャンパス (岡山)
 11. 早川一郎
高度に縮環した天然物の合成研究
有機合成化学協会 第31回若手化学者のための化学道場 師範講演 (招待講演)
2015年8月27日, 淡路夢舞台国際会議場 (淡路)
 12. 池田将規・野村沙希・齊藤啓太・木越英夫・早川一郎・坂倉彰
ユズリハアルカロイド・ユズリミン類の複素環部分の合成研究
有機合成化学協会 第31回若手化学者のための化学道場
2015年8月27日, 淡路夢舞台国際会議場 (淡路)
 13. 三垣聖也・早川一郎・坂倉彰
辻-Trost反応による不斉非対称化反応を鍵反応とした(-)-ベルカロールの合成研究
有機合成化学協会 第31回若手化学者のための化学道場
2015年8月27日, 淡路夢舞台国際会議場 (淡路)
 14. 早川一郎
高度に縮環した天然物の合成研究
岡山大学異分野融合研究育成支援事業「有機合成を基盤とした生体機能制御分子の創製」第2回講演会 (招待講演)
2015年7月31日, 岡山大学理学部 (岡山)
 15. Takeo Usui, Takumi Chinen, Peng Liu, Oliver Gruss, Ichiro Hayakawa, Hideo Kigoshi, Elmar Schiebel
Discovery and anti-tumor activity of the γ -tubulin specific inhibitor, gatastatin
RIKEN-Max Planck Joint Research Center for System Chemical Biology: The Fourth Symposium
May 11-14, 2015, Kobe, Japan
 16. 畑中大成・塩田秀也・知念拓実・白井健郎・木越英夫・早川一郎・坂倉彰
抗腫瘍活性イソフラボン・グラジオビアンAの構造活性相関研究
日本化学会第95春季年会(2015)
2015年3月29日, 日本大学薬学部 船橋キャンパス (船橋)
 17. 齊藤啓太・松本幸子・小林真一・金子貴裕・谷口綾香・小林健一・藤井勇介・早川一郎・木越英夫
アクチン脱重合活性物質アプロロニンAの第二世代合成研究
日本化学会第95春季年会(2015)
2015年3月29日, 日本大学薬学部 船橋キャンパス (船橋)
 18. 小倉寛敬・竹埜弘一・海老原佑太・早川一郎・木越英夫
アプロロニンA-スウィンホライドAハイブリッド化合物の合成研究
日本化学会第95春季年会(2015)
2015年3月29日, 日本大学薬学部 船橋キャンパス (船橋)
 19. 塩田秀也・知念拓実・白井健郎・早川一郎・木越英夫
グラジオビアンAと微細管の相互作用解析研究
日本化学会第95春季年会(2015)
2015年3月27日, 日本大学薬学部 船橋キャンパス (船橋)
 20. 知念拓実・塩田秀也・Peng LIU・Elmar SCHIEBEL・早川一郎・木越英夫・白井健郎
 γ -チューブリン特異的阻害剤の探索と発見
日本農芸化学会2015年度大会
2015年3月27日, 岡山大学 津島キャンパス (岡山)
 21. 早川一郎
13-オキシインゲノールの全合成
日本薬学会 第135年会 (神戸) シンポジウム「有機合成化学の若い力: 今, いろいろな有機化学が面白い」 Young Challengers in Synthetic Organic Chemistry: Diverse Organic Chemistry is Interesting! (招待講演)
2015年3月26日, 神戸学院大学 (神戸)
 22. Ichiro Hayakawa
Total synthesis of 13-oxyingenol
公益財団法人サントリー生命科学財団 生有研シンポジウム「天然物有機化学分子の力を引き出す」 Chemistry of natural products -Power of the molecules- (招待・英語講演)
2014年11月17日, サントリー研究センター 大会議室 (大阪)
 23. 岡大峻・白井明裕・石塚智也・茂木雄三・渡邊秀和・角田真樹・松木麻衣子・木村智之・栗林里実・末井敬太・上田祥子・仙石哲也・早川一郎・末永

- 聖武・北将樹・木越英夫
 アクチン脱重合活性を有する海洋産マクロリド、
 ミカロライドBの全合成
 第56回天然有機化合物討論会
 2014年10月17日, 高知県立県民文化ホール(高知)
24. 畑中大成・早川一郎・坂倉彰
 抗腫瘍性イソフラボン・グラジオビニンAの構造
 活性相関研究
 第30回若手化学者のための化学道場
 2014年8月29日, 鷺羽山下電ホテル(倉敷)
25. 早川一郎
 天然物合成を起点としたケミカルバイオロジーツ
 ールの開発研究
 新学術領域「天然物ケミカルバイオロジー」第5
 回若手研究者ワークショップ(招待講演)
 2014年5月29日, 名古屋大学理学部南館セミナー
 室(名古屋)
26. 新井田恵介・早川一郎・木越英夫
 ユズリミンAの合成研究
 日本化学会第94春季年会(2014)
 2014年3月30日, 名古屋大学東山キャンパス(名
 古屋)
27. 金子貴裕・早川一郎・繁森英幸・木越英夫
 植物の光屈性誘導物質MBOA蛍光プローブの合成
 日本化学会第94春季年会(2014)
 2014年3月29日, 名古屋大学東山キャンパス(名
 古屋)
28. 木村築・島貫万実・早川一郎・木越英夫
 海洋産腫瘍細胞増殖阻害物質ハテルマライド類・
 ビセライド類の改良合成法の開発研究
 日本化学会第94春季年会(2014)
 2014年3月29日, 名古屋大学東山キャンパス(名
 古屋)
29. 島貫万実・舟久保翔太・山田拓也・木村築・佐藤
 洋輔・早川一郎・木越英夫
 海洋産腫瘍細胞増殖阻害物質ビセライドAの全合
 成
 日本化学会第94春季年会(2014)
 2014年3月29日, 名古屋大学東山キャンパス(名
 古屋)
30. 塩田秀也・早川一郎・木越英夫
 量的供給を目的としたグラジオビニンAおよび
 類縁体の改良合成法の開発
 日本化学会第94春季年会(2014)
 2014年3月28日, 名古屋大学東山キャンパス(名
 古屋)
31. 早川一郎
 天然物の全合成研究: 袋小路から抜け出すヒント
 日本プロセス化学会 第8回プロセス化学ラウンジ
 (招待講演)
 2013年12月5日, 和光純薬工業(株) 湯河原研修
 所(湯河原)
32. 早川一郎
 生物活性天然物の全合成を起点とした生体機能分
 子創製への展開
 第30回有機合成化学セミナー 有機合成化学奨
 励賞受賞講演(招待講演)
 2013年9月18日, せとうち児島ホテル(倉敷)
33. 早川一郎
 生物活性天然物の全合成を起点とした生体機能分
 子創製への展開

- 新学術領域「天然物ケミカルバイオロジー」地区
 ミニシンポジウム(招待講演)
 2013年9月10日, 千葉大学薬学部120周年記念
 講堂(千葉)
34. 早川一郎
 生物活性天然物の全合成を起点とした生体機能分
 子創製への展開
 明治薬科大学「若手研究者講話」(招待講演)
 2013年8月30日, 明治薬科大学(東京)
35. 早川一郎
 有機合成のため“だけではない”天然物の全合成研究
 —天然物合成で境界領域研究に貢献するには?—
 第48回天然物化学談話会 夜ゼミ(招待講演)
 2013年7月3日, アヤハレクサイドホテル(滋賀)

〔図書〕(計 2 件)

1. 早川一郎
 Mislow-Evans 型[2,3]-シグマトロピー転位
 (十字路欄)
 有機合成化学協会誌 2014, 72(2), 193. 査
 読有(1ページ)
2. 早川一郎
 論理的考察を基にデザインしたアプリロニ
 ンA-ミカロライドBハイブリッド分子の合成
 と生物活性
 化学工業 2014, 65(4), 289-295. 査読無
 (7ページ)

〔産業財産権〕

- 出願状況(計 1 件)
 名称: 微小管重合阻害剤
 発明者: 白井健郎, 木越英夫, 早川一郎,
 知念拓実, 塩田秀也
 権利者: 筑波大学
 種類: 特許
 番号: 2014-267073
 出願年月日: 2014年12月29日
 国内外の別: 国内

- 取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.cc.okayama-u.ac.jp/~sakakura/index.html>

プレスリリース
 筑波大学
<http://www.tsukuba.ac.jp/wp-content/uploads/151030usui1.pdf>

6. 研究組織
 (1) 研究代表者
 早川 一郎 (HAYAKAWA ICHIRO)
 岡山大学・大学院自然科学研究科・准教授
 研究者番号: 20375413