

ントロール群、赤線：ビダラビン群、緑線：カルベジロール群

15. イソプロテレノールに対する反応性

投薬前(ペーシング21日目)におけるイソプロテレノール投与にて、三群共にイソプロテレノールの用量依存的に心拍数およびFSを上昇させた。しかしながら、投薬7日および10日目において、コントロール群はイソプロテレノールへの用量依存的な反応性が認められたが、コントロール群に比較してビダラビン群では各投与量における心拍数およびFSは低値を示し、また、この傾向は低用量のイソプロテレノール濃度において顕著であった。一方、カルベジロール群はイソプロテレノール全投与量においてコントロール群およびビダラビン群に比較して低値を示した。

また、イソプロテレノールによる血圧の変動は、コントロール群およびビダラビン群において差を認めなかったものの、カルベジロール群は投薬7日目および10日目において他の二群に比較して高値を示す傾向が認められた。

16. 心臓カテーテル検査

カルベジロール群はビダラビン群およびコントロール群に比較して左室収縮期圧が高値を示す傾向が認められた(図82)。

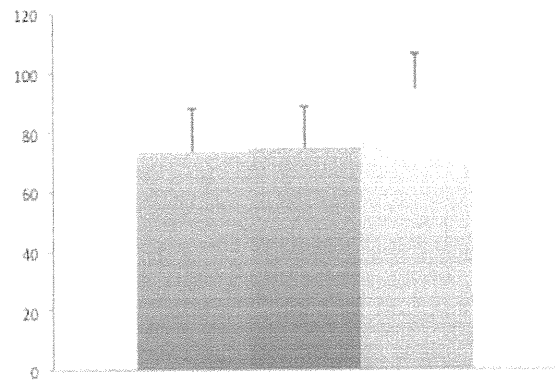


図82 投薬10日目の心臓カテーテル検査による左室収縮期圧の比較。青棒：コントロール群、赤棒：ビダラビン群、緑棒：カルベジロール群

17. 剖検時肉眼所見

三群間において心臓総重量(コントロール群：97.3±11.4g、ビダラビン群：93.8±0.7g、カルベジロール群：103.6±27.7g)および左室自由壁(コントロール群：38.8±4.9g、ビダラビン群：37.0±4.5g、カルベジロール群37.5±6.7)、心室中隔壁(コントロール群：13.7±5.2g、ビダラビン群：11.9±2.3g、カルベジロール群：16.5±7.8g)、右室壁(コントロール群：20.6±2.9g、ビダラビン群19.3±4.9g、カルベジロール群：23.0±7.9g)、右房壁(コントロール群：7.9±3.2g、ビダラビン群：6.0±1.9g、カルベジロール群：8.2±0.9g)、心房中隔壁(コントロール群：3.7±1.1g、ビダラビン群：4.3±2.0g、カルベジロール群：2.6±0.9)の重量に差を認めなかったものの、左房壁の重量はビダラビン群に比較してコントロール群およびカルベジロール群にて高値(コントロール群：9.0±2.1g、ビダラビン群：5.3±1.5g、カルベジロール群：8.9±1.5g)を示す傾向が認められた。また、ビダラビン群の全頭においてビダラビンを投薬した血管に静脈壁の肥厚を認めたが、コ

ントロール群およびカルベジロール群では認められなかった。

7. 病理組織学的検査所見

左心房、左心室、心室中隔、右心房、右心室、心房中隔においてHE染色、マッソントリクローム染色共に、三群間において差を認めなかった。また、肝臓、腎臓、肺においてはHE染色において三群間にて差を認めなかった。

考察

現在の心不全治療において β 遮断薬は主要な薬剤であり、多くの大規模臨床試験において有用性が報告されている[8]。しかしながら、患者の心機能によっては β 遮断薬の陰性変時・変力作用により状態の悪化を認める事が知られており、全ての患者において忍容性を示さない[9]。しかしながら、 β 受容体シグナリング経路の下流に存在するAC5の抑制剤においては心機能の低下を認める事なく、交感神経活性に伴う心筋のアポトーシス等を抑制する事が報告されており[5]、心不全患者においても忍容性の高い薬剤であると考えられる。ビダラビンはAC5に高い特異性を示すAC5阻害剤であり、ビダラビンもまた心不全患者への高い忍容性があることが推察された。また、ビダラビンは元来抗ウイルス薬として長年使用されており、心血管系への副作用はほとんど報告されておらず、心不全治療において安全に使用できることが予想される[10]。本実験においても投薬期間中、全ての個体においてビダラビンへの忍容性を示した。また、心電図検査においても投薬期間中において電気生理学的な異常な変化は認められなかった。さらに、投薬期間中の血液検査においては肝機能および腎機能への影響を認めず、病理組織学的検査においても肝臓、腎臓、肺において病変を認めなかった。以上の事からビダラビンは副作用をほとんど認めない安全な薬剤であると考えられた。しかしながら、全頭においてビダラビンを投薬した血管より静脈炎を疑う静脈壁の肥厚を認めた。そのため、今後ビダラビンの投薬経路や投与量等の検討、さらには本薬剤の長期安全性の確認が必要であると考えられた。

今回の実験より、コントロール群に比較してビダラビン群にて左室の収縮力の改善が認められ、また、改善はカルベジロール群と同程度であった。カルベジロールは β 遮断薬であり、 β 受容体シグナリングの上流を抑制する。過去に頻脈誘発性心不全モデル犬の左室収縮力を改善する事が報告されており[11]、今回の結果と一致する。一方、ビダラビンはAC5遮断薬であり、 β 遮断薬に比較して β 受容体シグナリングの下流を抑制する。AC5の抑制は、AC5K0マウスにおいてワイルドタイプのマウスに比較して加齢に伴う心筋症による左室の収縮力の低下が抑制される事が報告されており、今回の結果と一致する[4]。これらの機序としてMEK/ERKシグナリング経路を介した心筋アポトーシスおよび線維化の抑制も関与していると考えられている。今回の実験においても上記の経路が関与している可能性が考えられ、今後ビダラビンによる収縮力を改善するメカニズムの追求が必要であると考えられた。

結論

ビダラビンは副作用をほとんど認めることなく、 β 遮断薬と同程度に心不全犬の左室の収縮力を改善した。以上の事から、ビダラビンは今後の心不全治療戦略を担う新規薬剤となる事が期待された。

Reference

- 1: J Biol Chem. 1995 Jan 6;270(1):1-4. Mammalian membrane-bound adenylyl cyclases. Taussig R, Gilman AG.
- 2: Nat Rev Drug Discov. 2009 Apr;8(4):321-35. Capturing adenylyl cyclases as potential drug targets. Pierre S, Eschenhagen T, Geisslinger G, Scholich K.
- 3: Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Aug 19;100(17):9986-90. Disruption of type 5 adenylyl cyclase gene preserves cardiac function against pressure overload. Okumura S, Takagi G, Kawabe J, Yang G, Lee MC, Hong C, Liu J, Vatner DE, Sadoshima J, Vatner SF, Ishikawa Y.
- 4: Cell. 2007 Jul 27;130(2):247-58. Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress. Yan L, Vatner DE, O'Connor JP, Ivessa A, Ge H, Chen W, Hirotani S, Ishikawa Y, Sadoshima J, Vatner SF.
- 5: J Biol Chem. 2004 Sep 24;279(39):40938-45. Direct inhibition of type 5 adenylyl cyclase prevents myocardial apoptosis without functional deterioration. Iwatsubo K, Minamisawa S, Tsunematsu T, Nakagome M, Toya Y, Tomlinson JE, Umemura S, Scarborough RM, Levy DE, Ishikawa Y.
- 6: Ann N Y Acad Sci. 1977 Mar 4;284:34-48. Inhibition of herpesvirus DNA synthesis by 9-beta-D-arabino-furanosyladenine in cellular and cell-free systems. Müller WE, Zahn RK, Bittlingmaier K, Falke D.
- 7: J Am Vet Med Assoc. 1995 Jan 15;206(2):194-9. Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. Buchanan JW, Bücheler J.
- 8: Cardiol Rev. 2009 Nov-Dec;17(6):287-92. Beta-adrenergic blockers for chronic heart failure. Javed U, Deedwania PC.
- 9: Circulation. 2000 Feb 8;101(5):558-69. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. Bristow MR.
- 10: Ann Pharmacother. 1996 Sep;30(9):967-71. Review. The past as prelude to the future: history, status, and future of antiviral drugs. Whitley RJ.
- 11: J Am Coll Cardiol. 2006 May 2;47(9):1871-81. The effects of combined versus selective adrenergic blockade on left ventricular and systemic hemodynamics, myocardial substrate preference, and regional perfusion in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. Nikolaidis LA, Poornima I, Parikh P, Magovern M, Shen YT, Shannon RP.

井上 誠一（研究分担者）

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）

分担研究年度終了報告書

高齢者に向けた心不全治療薬の開発に関する研究

研究分担者 井上 誠一 横浜国立大学特任教授

研究要旨

心臓のみに発現するアデニル酸シクラーゼ酵素に効率的に作用する新規化合物の創製を目指した。様々な心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤に、活性ドメインを変化させることなく非活性化部位に溶解性を調節する機能を持つ分子を結合させて、新分子を設計した。合成法は類似化合物の合成手法を参考に開発した。その結果、心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害活性を持つ新分子の創製に成功した。

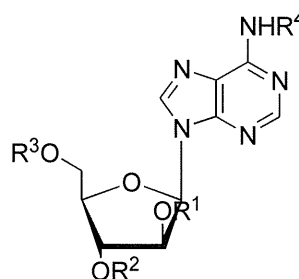
A. 研究目的

石川らのこれまでの研究成果から、ベータアドレナリン受容体は3つのサブタイプしかないが、アデニル酸シクラーゼには9つのサブタイプが知られており、心臓型と呼ばれるサブタイプ（5型）は心臓に特異的に発現することが分かっている。さらに様々な化合物を用いた薬理学的実験から、石川らは心臓型アデニル酸シクラーゼに選択性を持つ阻害剤を同定している。我々は、既存の化合物ではなく、新規化合物のなかで、心臓型アデニル酸シクラーゼに選択性を持つ化合物の設計および合成を目的とした。

そのような新規心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤は、呼吸器抑制を起こさずにベータ遮断剤と同等の心不全治療ができることが期待される。

B. 研究方法

石川らの同定した様々な心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤の化学構造をもとに、心臓型酵素の活性ドメインとの結合部位を変化させることなく、非活性化部位に結合するような化合物の設計および合成を行った。



アラビノシルアデニン誘導体

抗ウイルス薬としてよく知られるアラビノシルアデニン誘導体の設計および合成を行った。例えば、ヒドロキシ基部位の修飾を検討した。アシル基をモデル化合物に、それ

それぞれのヒドロキシ基をアシル化した化合物

の設計をした (Figure 1)。

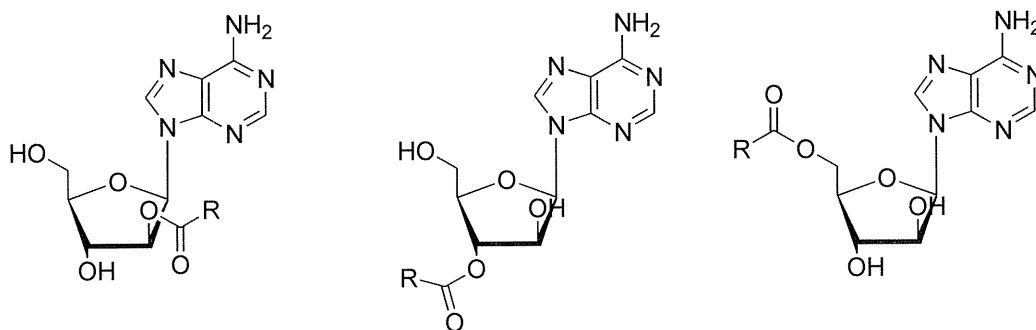
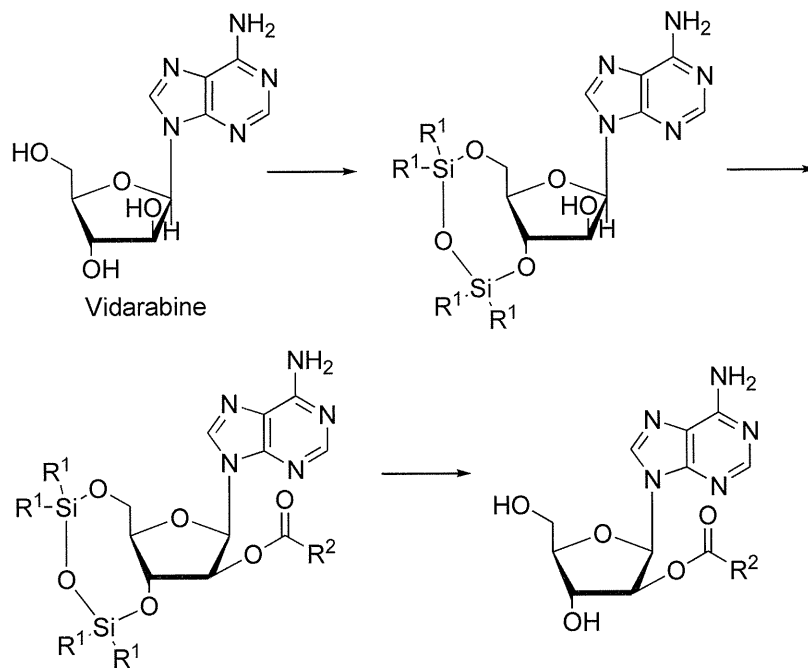


Figure 1

例えば、2' 位のヒドロキシ基部位の修飾はスキーム1のように検討した (Scheme 1)。ジシロキサニリデン基を3' 位と5' 位の2' 位への導入

ヒドロキシ基に同時に保護した。



Scheme 1

続いて、フリーとなった2' 位のヒドロキシ基に種々のアシル基を導入した。最後にテトラブチルアンモニウムフルオリドを作用させて、ジシロキサニリデン保護基を取り除き、2' 位にアシル基を導入したアラビノシ

ルアデニン誘導体を良好な収率で合成した。

合成された化合物は、石川らによって生体組織 (脳、心臓、肺など) のアデニル酸シクラーゼ活性に対する抑制効果を検討した。(倫理面への配慮)

特に該当する項目はありません。

C. 研究結果

いくつかの新規化合物が設計され、合成されたあとに、既存の心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤との阻害活性の比較検討を行った。少なくとも2種類の化合物において、心臓アデニル酸シクラーゼの選択的な抑制が認められた。

D. 結論

心臓型サブタイプの新規合成阻害剤が設計および合成され、その抑制効果が示された。このことは、心臓を標的にした新規化合物が我々の手で開発できる可能性を示唆する。

アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプを持つため、それぞれのサブタイプが創薬の対象となり、既に世界各国で薬剤開発が行われ、英国では睡眠障害を対象として脳型サブタイプの阻害剤開発が進んでいる。心臓型サブタイプ抑制剤の開発は、高齢者に向けた副作用の少ない薬としてだけでなく、我々の長年の研究成果に裏づけされたコンピュータによる予測技術を含めて、次世代の創薬手法の代表例となることが考えられ、わが国に普及を目指していきたい。

D. 健康危険情報

現在のところ特に該当する情報はない。

E. 研究発表

論文発表

1. K. Honda, M. Konishi, M. Kawai, A. Yamada, Y. Takahashi, Y. Hoshino, and S. Inoue,

“Stereoselective Synthesis of Bicyclo[3.1.1]heptane Derivatives via Intramolecular Photocycloaddition Reaction,” *Natural Product Communications* **2012** (in press).

2. Y. Hoshino, M. Okuno, S. Inoue, “Base-mediated rearrangement of free aromatic hydroxamic acids (ArCO-NHOH) to anilines,” *Chem. Commun.* **2009**, 2281-2283.

学会発表

1. 井上誠一、江川良、吉原万吉、高橋亮太、星野雄二郎、本田清、ジフルオロ-1-ブテン骨格を有する三環式及び複素環化合物の合成と物性、第15回液晶化学研究会シンポジウム、東京大学（東京）、2011.6.4.

2. 本田清、置塩真奈美、星野雄二郎、井上誠一、逆電子要求型Diels-Alder反応を基軸としたフラボン類の立体選択的合成、第41回複素環化学討論会、熊本市民会館（熊本）、2011.10.20-22.

3. 本田清、上野恵子、星野雄二郎、井上誠一、分子内[2+2]光環化付加反応を用いたピシクロ[3.2.0]ヘプタン環の立体選択的合成、第55回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、筑波大学（茨城）、2011.11.19-21.

4. 星野雄二郎、西村豪剛、本田清、井上誠一、光学活性環状ヒドロキサム酸配位子の合成とo-アリルフェノールの不斉エポキシ化反応、第

- 5 5 回香料・テルペンおよび精油化学に関する
討論会、筑波大学（茨城）、2011. 11. 19-21.
5. 井上誠一、藤本峻也、松本真典、星野雄二
郎、本田清、二環式クロマンを経由した三環式
化合物Stachybotrinの全合成研究、第62回有機
合成化学協会関東支部シンポジウム、新潟大学
（新潟）、2011. 11. 26-27.
6. 本田清、島村佳久、星野雄二郎、井上誠一
、ベンゾピラノオキセピノン骨格を有する縮合
三環式化合物の合成、日本化学会第92春季年会
、慶應義塾大学（神奈川）、2012. 3. 25-28.
7. 本田清、佐藤剛、和田究人、小谷朋弘、星
野雄二郎、井上誠一、[3, 3]アザクライゼン転
位反応を基盤としたイソプレン骨格伸長反応、
日本化学会第92春季年会、慶應義塾大学（神奈
川）、2012. 3. 25-28.
8. 本田 清、上野 恵子、青野 庸平、小西 麻
理、星野雄二郎、井上 誠一、分子内[2+2]光環
化付加反応を用いたビシクロ環を有する光学
活性化合物の合成、日本化学会第 9 1 春季年会
、神奈川大学（神奈川）、2011. 3. 26-29.
9. 星野雄二郎、鈴木健三、本田清、井上誠一
、官能基化されたジエンとのアシルニトロソ
Diels-Alder 反応、日本化学会第 9 1 春季年会
、神奈川大学（神奈川）、2011. 3. 26-29.
10. 本田 清、真杉恵梨、藤本俊也、星野雄二
郎、井上誠一、イソインドールと種々のジエ
ノフィルとの環化付加反応性および含窒素多
環式化合物への誘導、日本化学会第 9 1 春季年
会、神奈川大学（神奈川）、2011. 3. 26-29.
11. 本田 清、置塩真奈美、星野雄二郎、井上
誠一、オルトキノンメチドを経由した
Diels-Alder 反応によるフラボン誘導体の選
択的合成、日本化学会第 9 1 春季年会、神奈川
大学（神奈川）、2011. 3. 26-29.
12. 本田清、小西麻理、星野雄二郎、井上誠一
、分子内[2+2]光環化付加反応によるビシクロ
[3. 1. 1]ヘプタン環の立体選択的合成、第54回
香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
、山梨大学（山梨）、2010. 11. 23-25.
13. 井上誠一、藤本峻也、松本真典、星野雄二
郎、本田清、二環式クロマンを経由した三環式
化合物Stachybotrinの合成研究、第54回 香料
・テルペンおよび精油化学に関する討論会、山
梨大学（山梨）、2010. 11. 23-25.
14. 本田清、佐藤剛、和田究人、星野雄二郎、
井上誠一、タンデム型[3, 3]シグマトロピー転
位反応を用いたイソプレン骨格伸長反応、第54
回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討
論会、山梨大学（山梨）、2010. 11. 23-25.
15. 本田清、真杉恵梨、藤本峻也、星野雄二郎
、井上誠一、イソインドールのDiels-Alder付
加体の反応性と含窒素多環式化合物の合成、第
4 0 回複素環化学討論会、仙台市民会館（宮城
）、2010. 10. 14-16.

16. 井上誠一、吉原万吉、高橋亮太、星野雄二郎、本田清、ジフルオロ-1-ブテン骨格を有する化合物の合成と物性、第14回 日本化学会液晶化学研究会シンポジウム、東京大学(東京)、2010. 6. 28.
17. 本田清、和田裕貴、星野雄二郎、井上誠一、オルトキノメチドを経由したフラボン及びイソフラボン誘導体の合成、第59回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、東京農工大(東京)、2010. 5. 21.
18. 星野雄二郎、奥野盛朗、新保雄基、本田清、井上誠一、塩基のみを用いるヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成、日本化学会第90春季年会、近畿大学(大阪)、2010. 3. 26-29.
19. 星野雄二郎、新保雄基、本田清、井上誠一、触媒量の活性化剤を用いた室温付近でのヒドロキサム酸の転位反応によるアミン合成、日本化学会第90春季年会、近畿大学(大阪)、2010. 3. 26-29.
20. 井上誠一、水島浩平、松本真典、本田清、星野雄二郎、三環式骨格を有するイソプレノイドクロマンStachybotrinの合成研究、日本化学会第90春季年会、近畿大学(大阪)、2010. 3. 26-29.
21. 本田清、佐藤剛、高須典明、星野雄二郎、井上誠一、脱離/転位/求核付加と続くタンデム反応を用いた炭素鎖伸長反応、日本化学会第90春季年会、近畿大学(大阪)、2010. 3. 26-29.
22. 本田清、小西麻理、高橋康彦、土本貴大、星野雄二郎、井上誠一、分子内光環化付加反応によるベルガモテン誘導体の高立体選択的合成、第58回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム)、新潟、2009. 11. 29.
23. 本田清、青野備平、大村一浩、星野雄二郎、井上誠一、分子内[2+2]光環化付加反応を用いたビシクロ[3.2.0]ヘプタン環の立体選択的合成、第58回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム)、新潟、2009. 11. 29.
24. 本田清、真杉恵梨、藤本峻也、大澤智子、星野雄二郎、井上誠一、イソインドール誘導体の環化付加化合物の合成とその反応性、第58回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム)、新潟、2009. 11. 29.
25. Y. Hoshino, K. Suzuki, T. Fukuchi, K. Honda, S. Inoue, "Selective vanadium-catalyzed dehydrogenation of t-butyl N-hydroxycarbamate to t-butyl nitrosoformate and in situ Diels-Alder reaction with functionalized dienes," IKCOC-11 (11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry), Kyoto, Japan, November 2009. 11. 10.
26. 星野雄二郎、三宅晋平、本田清、井上誠一

、環状ヒドロキサム酸を配位子とする不斉エポキシ化を経由した光学活性クロマンの合成、第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、奈良先端大（奈良）、2009. 11. 8.

27. 井上誠一、松本真典、水島浩平、星野雄二郎、本田清、三環式イソプレノイドクロマン Stachybotrin類の合成—三環式骨格の構築—、第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、奈良先端大（奈良）、2009. 11. 8.

28. 本田清、高須典明、佐藤剛、星野雄二郎、井上誠一、タンデム型[3, 3]シグマトロピー転位/求核付加反応を用いた炭素鎖伸長反応、第53回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、奈良先端大（奈良）、2009. 11. 8.

29. 星野雄二郎、鈴木健三、本田清、井上誠一、バナジウム触媒によるニトロソカルボニルの発生とジヒドロ-1, 2-オキサジン合成、第39回複素環化学討論会、さわやかちば県民プラザ（千葉）、2009. 10. 16.

30. 井上誠一、吉原万吉、高橋亮太、伊藤勲、星野雄二郎、本田清、1, 4-二置換-2, 3-ジフルオロ-2-ブテン化合物の合成と物性、第13回日本化学会液晶化学研究会シンポジウム、東京工業大（東京）、2009. 5. 12.

F. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得（出願中）

石川義弘、奥村敏、星野雄二郎、井上誠一、「アデニル酸シクラーゼの活性調節剤」、特願2010-240301、平成22年10月27日。

G. その他

特になし。

H. 関連研究成果

本研究課題に関連した事項として、天然物合成への応用を目指したニトロソDiels-Alder反応の開発研究と、生理活性化合物stachybotrin類合成に向けた新規合成手法の研究の研究成果をまとめる。

生理活性三環式イソプレノイドクロマンstachybotrin類合成に向けた新規合成手法の開発

1. 緒言

1-1 Stachybotrin類

1992年、X. Xuらによって、フロリダの海水から発見された微生物である*Stachybotrys sp.* (CS-710-1) から、2つの新規な生理活性をもつ二次代謝物が単離された⁵⁾。これら

の化合物は、抗枯草菌 (ATCC6051) 活性や糞生菌 (*Sordaria fimicola*) の発育阻害活性を示し、Stachybotrin A (1) およびStachybotrin B (2) と名付けられ、以下のような構造と決定された (Fig. 1)。

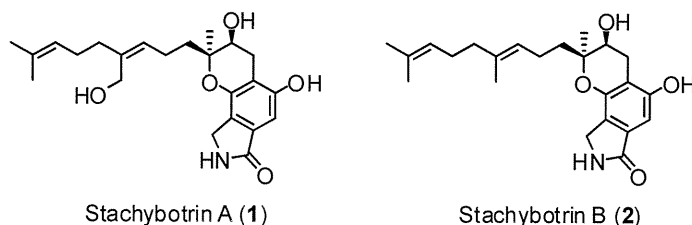


Figure 1.

また、1993年に大正製薬株式会社の折居らによって、NGF (神経成長因子) 様活性やNGFの活性増強作用を有する新規生理活性物質としてNG-122 (Stachybotrin C, 3)、NG-121 (4)、NG-123 (Parvisporin, 5) という3種類の化合物が報告された (Fig. 2)。これらの化合物は埼玉県大宮市吉野町にて採取した落葉から新たに分離した菌株*Stachybotrys parvispora* F-4708から単離された。タンパク質であるNGFは繊維切断によるアセチ

ルコリン作動性神経の変性、脱落を抑制し、アルツハイマー型認知症の治療薬となりうる可能性があるものの、分子量が大きく (18アミノ酸残基からなる分子量13,259のサブユニットが2つ非共有結合した2量体) 血液脳関門を通過できないために、脳への移行は困難である。そのため、NGFと同様の活性または増強活性を有するこのような低分子化合物が治療薬として期待される。

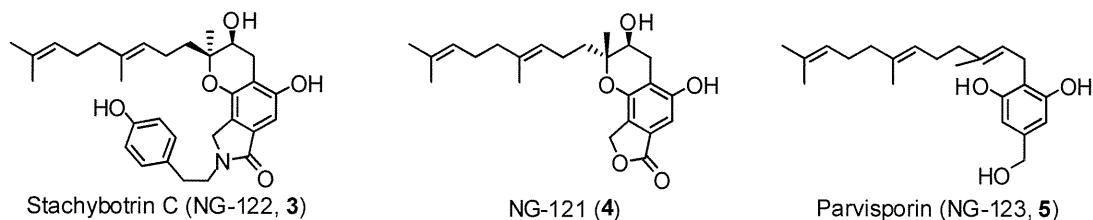


Figure 2.

さらに2004年になって、M. J. Vazquezらによって、ヒマラヤの土壌から採取した微生物である *Stachybotrys chortarum* から、チ

ロシンキナーゼ受容体阻害活性を有する7種類のK-76誘導体 (6) が単離・構造決定された (Fig. 3)。

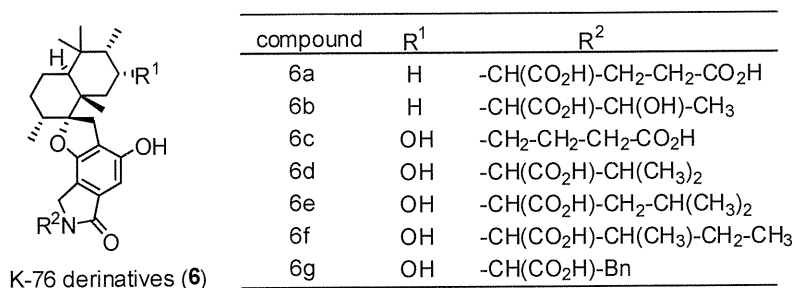


Figure 3.

我々は、Stachybotrin類 (Stachybotrin A (1)、Stachybotrin B (2) およびStachybotrin C (3)) に着目し合成研究を行ってきた。Stachybotrin類に共通する構造的特徴は主に2つある。まず1つ目が、ベンゼン環にピラン環とラクタム環が縮合した (もしくはクロマン環とラクタム環が縮合した) 新規な三環式基本骨格を有している点である。イソインドリノン環 (ベンゼン環にラクタム環が縮合した二環式骨格) の汎用的合成法は確立されておらず、またクロマン環の3位にヒドロキシ基を持つようなクロマン-3-オール環の合成例も少ない。2つ目がクロマン-3-オール環の2位と3位に (2R*, 3R*) の相対立体配置を取っている点である。クロマ

ン-3-オール環の合成例自体が少ないために、その立体選択的合成法も報告例がない。また、Stachybotrin A (1) については、テルペン側鎖にZ型オレフィンとなるヒドロキシ基を有している。

NG-121 (4) とStachybotrin類の違いは、基本骨格のラクタム環がラクトン環である点やクロマン-3-オール環がジアステレオマーの相対立体配置 (2R*, 3R*) をとっている点である。またK-76誘導体 (6) はStachybotrin類の前駆体と考えられるセスキテルペン化合物の連続的分子内環化反応を経由して生合成していると思われ、スピロ炭素を含む5員環骨格を有する特徴的な5環式化合物である (Fig. 4)。

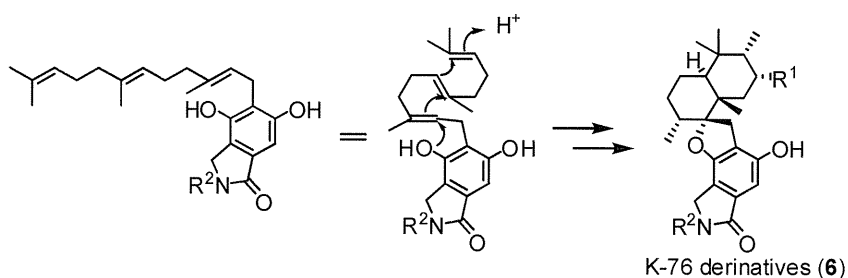


Figure 4.

1 - 2 クロマン環の立体選択的構築

過去に我々は、硫黄イリドの[2,3]シグマトロピー転位反応を用いて(2R*, 3R*) もしくは(2R*, 3R*)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール環の構築を報告した (Fig. 5)。(2R*, 3R*)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール環を構築する場合は、*E*-オレフィンであるゲラニオール (7) を出発物質として、ジアステレオ選択的エポキシ化とPayne転位反応を経由して(2R*, 3R*)の相対立体配置をもつスルフィド9を

合成する。そして、*p*-cresolとの[2,3]シグマトロピー転位反応により、立体保持でスルフィド9をオルト位へと位置選択的に導入し10とした。その後、数段階を経てジオール11に変換し、3位の2級ヒドロキシ基をメシル化して脱離能を上げ、3位での反転を伴うエポキシ化でエポキシド12を得た。さらに2位での反転を伴う環化反応によって(2S*, 3R*)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール13を合成した。

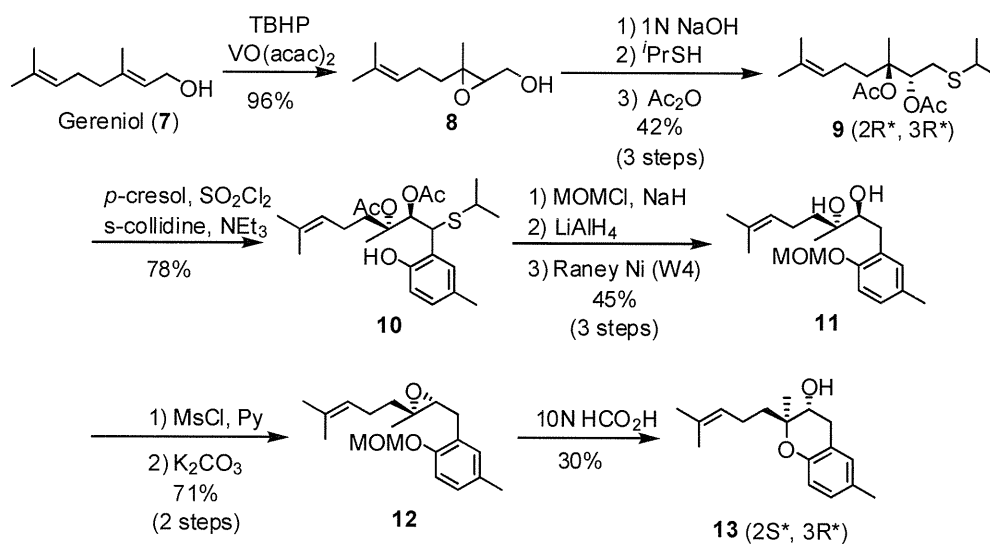


Figure 5.

一方、(2R*, 3R*)の相対立体配置を持つクロマン-3-オール環を構築する場合は、*Z*-

オレフィンであるネロール (14) を出発物質として同様の方法で (2R*, 3S*) の相対立体配置をもつスルフィド15を合成し、最終的に目的の立体配置を有するクロマン-3-オール

16構築した (Fig. 6)。この方法は最初の段階でKatsuki-Sharpless不斉エポキシ化を用いれば、光学活性な13、16を合成できることを意味する。

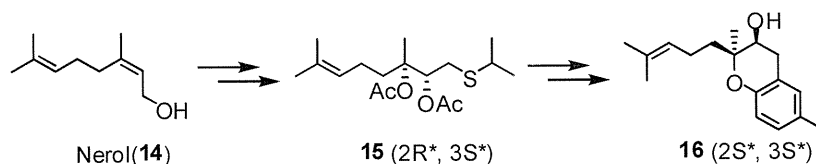


Figure 6.

1-3 Stachybotrin類の合成検討

我々は、前述の硫黄イリドの[2, 3]シグマトロピー転位反応を応用すればネロール (14) のようなZ型のアルコールからはStachybotrin類と同様な (2S*, 3S*) の立体化学を持つクロマン-3-オールを得ることができると考え、合成検討を行った。

まず、イソインドリノン環の構築の検討を行い、位置選択的Mannich反応を鍵反応とした合成に成功した (Fig. 7)。市販の3,5-ジ

ヒドロキシ安息香酸 (17) をエチルエステル化した後、片方のヒドロキシ基をメチル基で保護した。この化合物19にエタノールとホルマリンの1:1混合溶液還流下でベンジルアミンを作用させることで位置選択的Mannich反応が進行し、オキサジン化合物20を得た。エタノール還流下、塩酸を作用させ、塩酸塩とし、ナトリウムエトキッドを用いて分子内で環化を行い、イソインドリノン21を合成した。

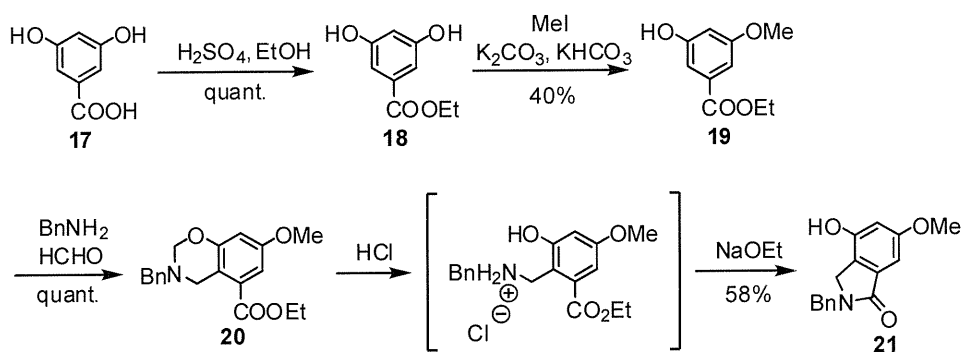


Figure 7.

得られたイソインドリノン21のオルト位へ[2, 3]シグマトロピー転位反応を用いて

レニルスルフィド22を導入した。続いて、Raney Niによってチオイソプロピル基を脱硫

し、チタン触媒存在下でTBHPを作用させオルトプレニルイソインドリノン**24**を合成した。エポキシ化を経由した環化反応を行い、トリ

フルオロ酢酸で処理し、Stachybotrin類の三環式基本骨格**26**の合成を達成した (Fig. 8)。

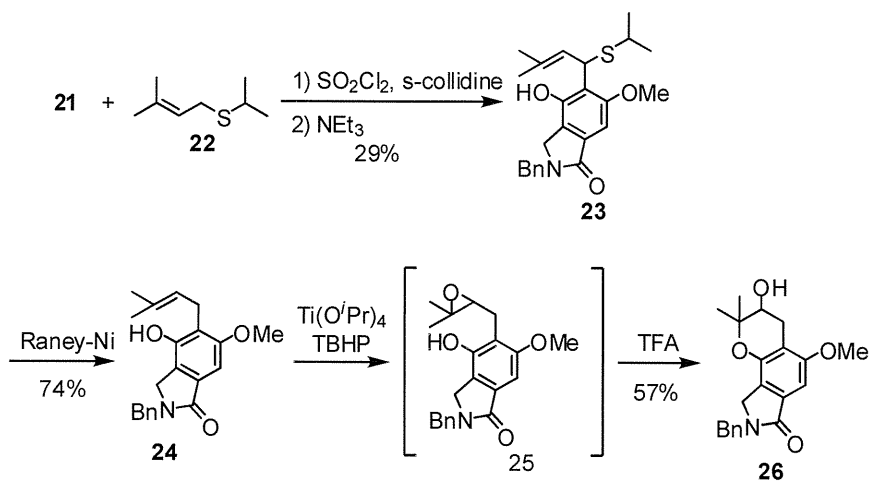


Figure 8.

そこでモデル化合物としてデオキシStachybotrin **30**の合成検討を行った (Fig. 9)。ファルネソールから誘導したスルフィド**27**とイソインドリノン**21**の[2, 3]シグマトロピー転位反応によって、側鎖を導入し、Raney Niによる脱硫とテトラブチルアンモニウム

フルオリド (TBAF) による脱シリル化によって環化反応前駆体**29**まで合成した。しかし、トリフェニルホスフィン (PPh_3) と脱水剤であるアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) を用いた光延反応条件下などの様々な反応条件でも環化反応が進行しなかった。

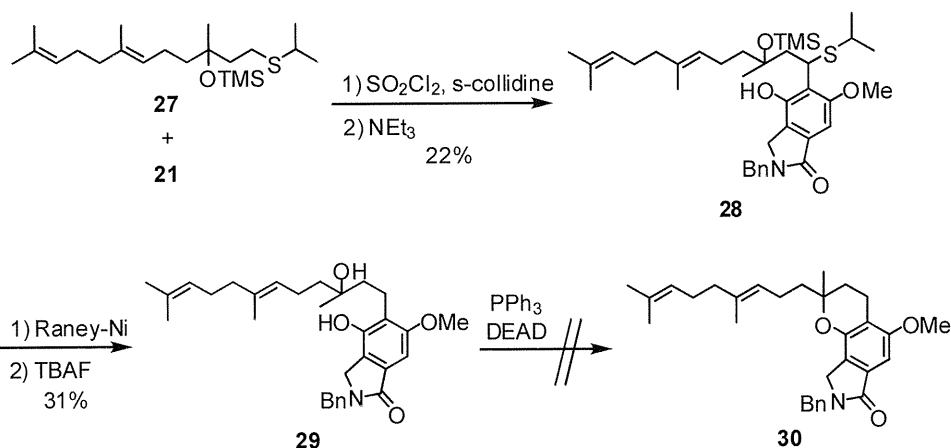


Figure 9.

そこで次に、リチオ化による側鎖の位置選択的導入の検討を行なった (Fig. 10)。ゲラニルシノール誘導体**38**の二つの酸素官能基の作用により2位を選択的にリチオ化し、ゲラ

ニル鎖を導入した。メトキシメチル (MOM) 基を脱保護した後、エポキシ化と環化により、クロマン**42**を構築することができた。

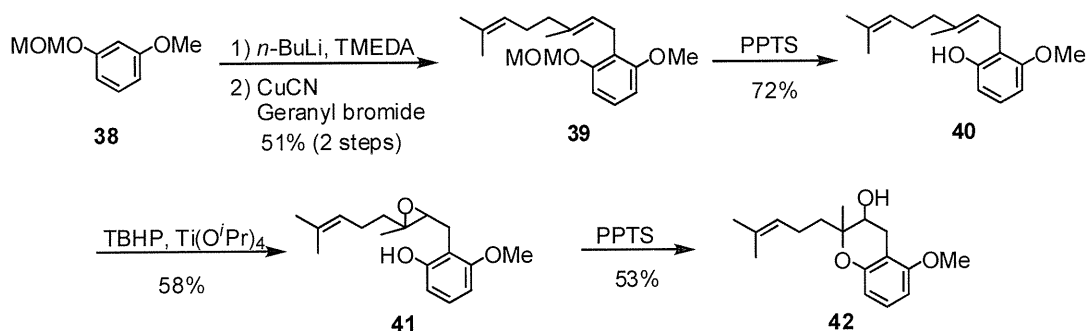


Figure 10.

そこで我々は、立体選択的にクロマンを合成するために、銅触媒を用いたクロスカップリング法によりイソプレノイド鎖を立体保持導入する経路について検討した (Fig. 11)。ヨード体**51**にNeryl Bromideを*E* / *Z* = 9 : 91 で導入し、TES基を脱保護してフェノール**53**とした。次に、内部オレフィンの位置

選択的エポキシ化を経由して、*trans* / *cis* = 9 : 91でクロマン**42**を合成した。続いて、クロマン**42**の側鎖の末端をエポキシドの開裂により切断し、ヒドロキシプロピル鎖へと高収率で誘導した。このアルコール**57**から Wittig前駆体を合成し、Wittig反応を行うことにより側鎖を伸長した。この経路は、*cis*

選択的にクロマンを合成し側鎖を伸長することができ、光学活性なクロマンを合成

できないこと、最後のWittig反応が低収率であることが問題となった。

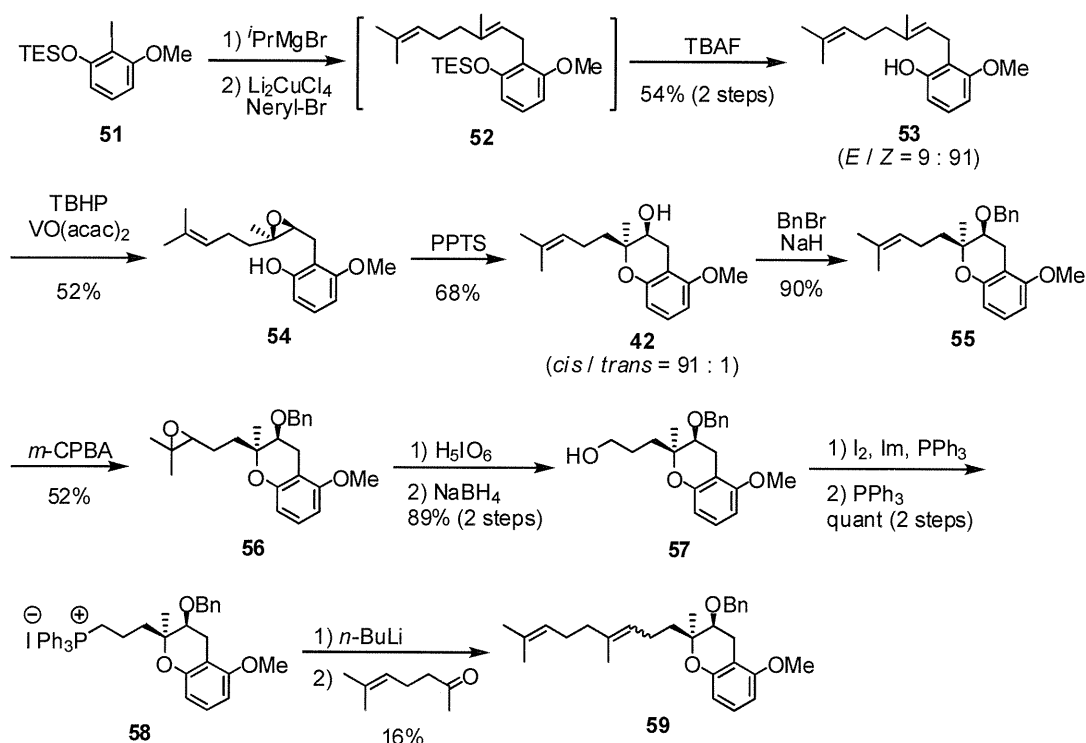


Figure 11.

次に我々は、光学活性なクロマンを合成するためにジオールを経由してエポキシドを合成する経路の検討を行った (Fig. 12)。イソインドリノン21をテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) 触媒を用いたカーボネート32とのアリルエーテル

化を行った。そのClaisen転位により目的の位置に側鎖を導入した。その後、四酸化オスミウムによるジオール化、エポキシ化を行い、ピラン環構築に向けた環化反応を行ったが、目的物ではなくフラン環が構築される結果になった。

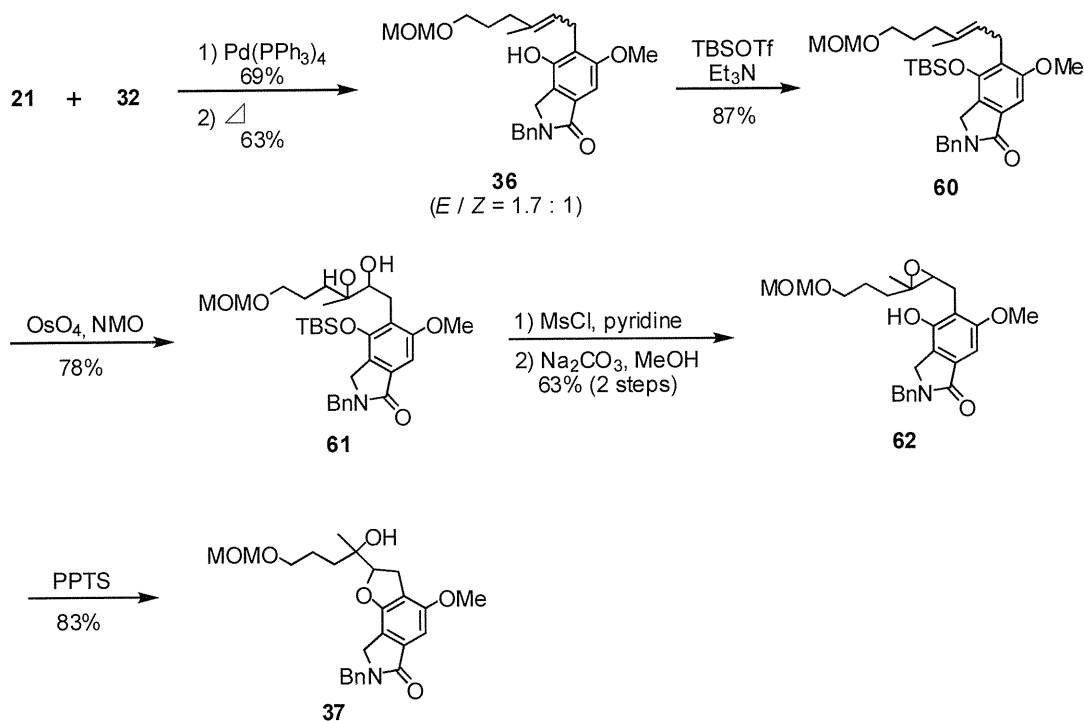


Figure 12.

2. 研究目的

前述の研究によって、Stachybotrin類を合成する上での問題点が明らかになった。Claisen転位反応により側鎖を導入する経路では比較的収率良く側鎖成分を導入でき、Sharpless不斉ジオール化を経由してエポキシドを合成することにより光学活性なクロマンを構築することが可能なものの、段階数が多くなり、また環化反応の段階でモデル二環式化合物ではうまく進行したが、イソインドリノンを含むエポキシドを用いて環化反応を行ったところ目的のクロマンではなくベンゾフランのみが生成してしまうという問題があった (Scheme 1-16)。また、段階数を少なくできる銅触媒によるクロスカップリング反応を用いた側鎖成分の直接導入は

モデル二環式化合物では目的とする*cis*クロマンの構築に成功したが、イソインドリノンを有する化合物ではクロスカップリング反応の収率が低いことが問題であった。

そこで我々は、Stachybotrin類を合成する上での共通合成中間体となる三環式化合物69を合成し、三環式化合物69からStachybotrin A, B, Cを合成することを目的とした。その方法としてイソインドリノンを有するエポキシド62の環化反応について試薬、溶媒など条件検討を行い目的の三環式骨格を構築する方法、または先にクロマンを合成し、その後ラクタム環を合成することで目的の三環式骨格を構築する方法などが考えられる (Fig. 13)。

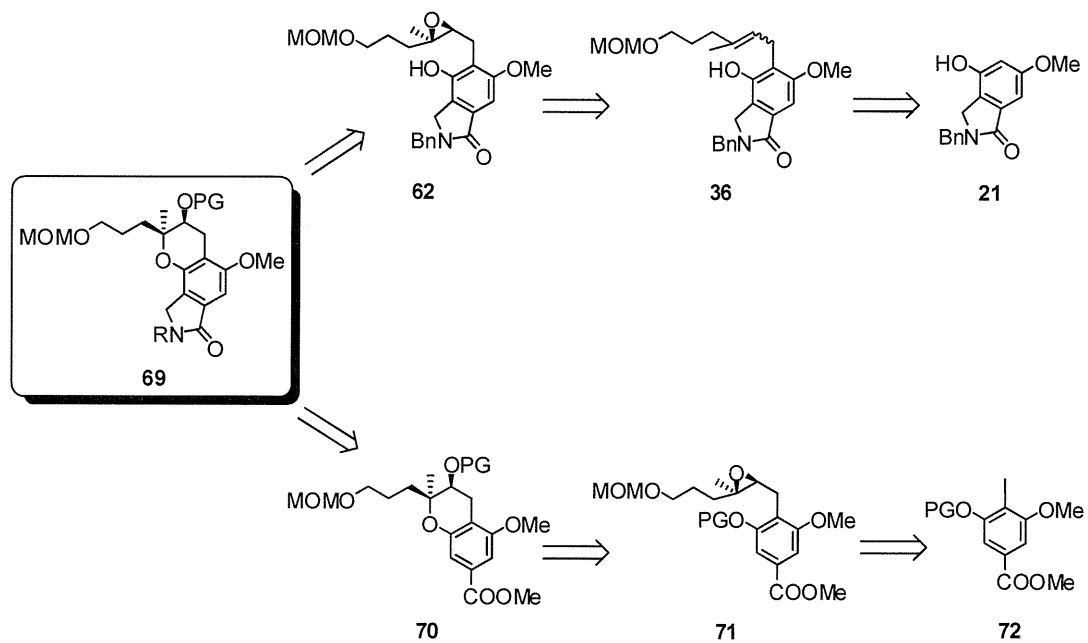


Figure 13.

また、過去に我々はPlaunotolの合成研究
 の中で、選択的Wittig反応を見出しており、
 これを応用すると三環式化合物69からStach

ybotrin A (1), B (2), C (3)の合成ルート
 は、ヨード体76を中間体として以下のように
 考えられる (Fig. 14)。

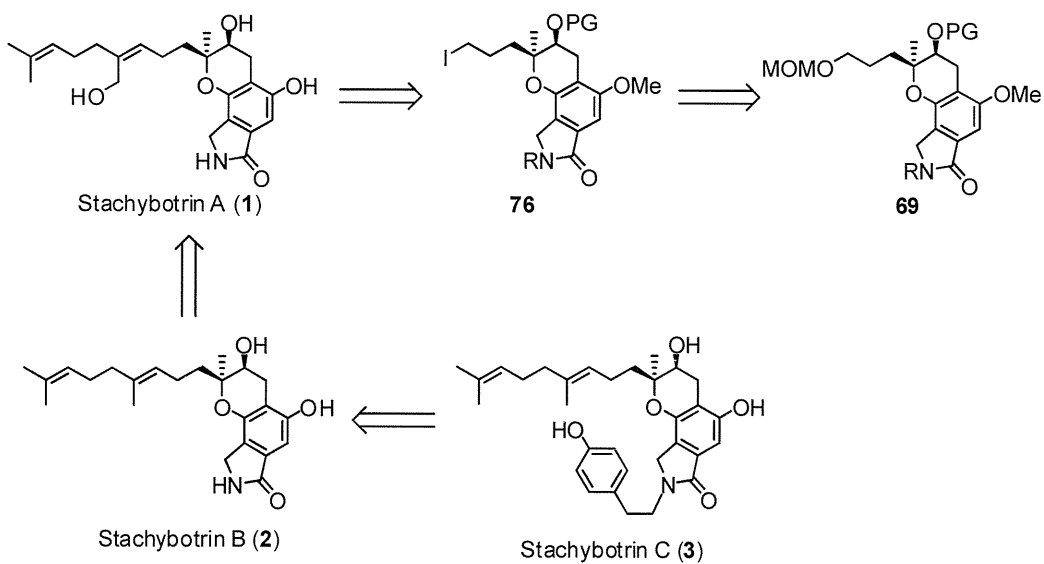


Figure 14.