

Title	中性スフィンゴリエリナーゼ阻害活性天然物 Scyphostatinの全合成
Author(s)	澤間, 善成
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46547
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	澤間善成
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第20240号
学位授与年月日	平成18年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	中性スフィンゴミエリナーゼ阻害活性天然物 Scyphostatin の全合成
論文審査委員	(主査) 教授 北 泰行 (副査) 教授 田中 徹明 教授 今西 武 教授 小林 資正

論文内容の要旨

スキホスタチン (Scyphostatin) は、1997年に糸状菌 (*Dasyscyphus mollissimus* SANK-13892) から単離・構造決定された化合物である。特異的かつ強力な中性スフィンゴミエリナーゼ [neutral sphingomyelinase (N-SMase)] 阻害活性 ($IC_{50}=1.0\mu M$) を有し、新しい作用機序を示す神経変性、自己免疫疾患等の様々な治療薬としての可能性を秘めており、多くの研究者から非常に注目を集めている。また、スキホスタチンはエポキシシクロヘキセノン環にアミノアルコール部を介し、そのアミノ基に長鎖不飽和脂肪酸側鎖が結合したトリエンアミド部を有する興味深い構造を有し、高度に官能基化された極めて不安定な化合物である。不安定性の主な原因は、酸性条件ではエポキシドの開裂、塩基性条件ではアミノアルコール部の1級水酸基からエノン部への付加、中性(保存)条件ではトリエン部の分解等を起こし易いことにある。しかし、不安定にも拘わらず、スキホスタチン関連化合物の活性発現が大いに期待出来るため、多くの研究グループにより様々な合成研究が行われているが、全合成の成功例は、2004年になって加藤らにより1例報告されたのみである。また、スキホスタチンとは構造の異なる多くの N-SMase 阻害活性化合物による構造活性相関研究が行われているが、スキホスタチンよりも活性の高い化合物は未だ開発されていない。そこで、スキホスタチンの効率の良い優れた合成法を確立し、スキホスタチンよりも安定で活性の高い類縁体の合成を行う目的で全合成研究を行った。

当研究室では、既に、安価で入手容易な (*R,R*)-ヒドロベンゾインを用いたシクロヘキサジエンアセタールの分子内ハロエーテル化、ラジカル還元、続いて立体かつ位置選択的に3級水酸基を導入しシクロヘキセン体1を得、数工程を経てジメチルアセタールを側鎖に持つエポキシシクロヘキセノン体2を合成している。

このような背景下、著者は、2のジメチルアセタール部をアルデヒドへと変換後、アミノアルコール部を構築し長鎖不飽和脂肪酸部を導入することにより、スキホスタチンの不斉全合成を検討した。

しかし、2からアルデヒド体への変換は成功せず、まずモデル実験として、アミノ基がベンゾイル基で置換された光学活性アミノアルコール部を有するエポキシシクロヘキセノン体を構築し、合成ルートを確立した。即ち、1のアセタール部を、当研究室で開発した塩基性条件のアセタールの官能基選択的脱保護法等によりアルデヒドへと変換後、アルデヒドへのアルキル付加に続く光延条件による窒素原子導入等により、アミノ基がベンゾイル基で置換されたアミノアルコール部を導入し、続いてエポキシシクロヘキセノン環を構築した。

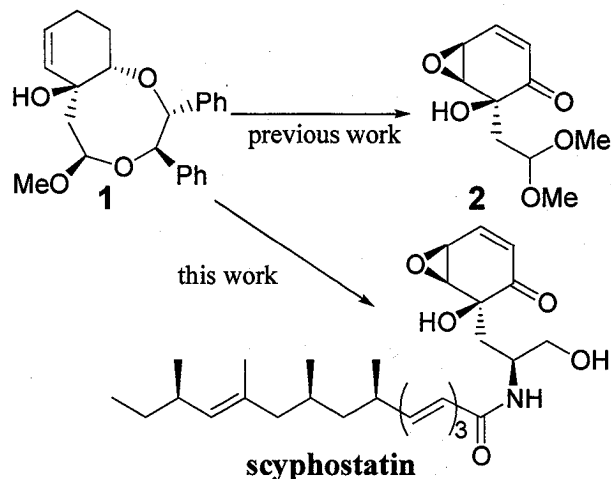
更に、上記の合成ルートに基づき、長鎖不飽和脂肪酸部を導入し、スキホスタチンの1級水酸基がMPM基で保護

された化合物を合成した。脱保護を検討した結果、中性緩やかな反応剤である $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ を用いることにより低収率ではあるが、脱保護が進行し、スキホスタチンの不斉合成を達成した。

更に、収率の向上を目的とし、モデル実験として、スキホスタチン様トリエンアミドアルコールを有する様々な MPM 類保護体を用い、脱保護条件を検討した。その結果、 $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ を用い、保護基として $^2,4\text{DMPM}$ を用いると MPM で保護した場合より、短時間高収率で脱保護体を与えた。

上記の検討結果に基づき、スキホスタチンの全合成ルートを改良した。先の全合成ルートに基づき、スキホスタチンの 1 級水酸基が $^2,4\text{DMPM}$ 基で保護された化合物を合成した。ついで、 $\text{Ph}_3\text{C}^+\text{BF}_4^-$ を用いて収率良く脱保護することにより、総工程 18 工程で不斉全合成を達成した。

本手法は、工程数が短く、それぞれのキラル中心や官能基を順次形成しており、様々な立体配置の異なる誘導体や、官能基変換した誘導体を形成出来る有用な手法である。



論文審査の結果の要旨

スキホスタチンは、1997年に糸状菌から単離構造決定され、強力な中性スフィンゴミエリナーゼ (N-SMase) 阻害活性 ($\text{IC}_{50}=1.0\ \mu\text{M}$) を有するため、新規作用機序を示す神経変性、自己免疫疾患等の治療薬としての可能性から非常に注目を集めている。これ迄様々な合成研究が行われてきたが、スキホスタチンは酸性、アルカリ性条件に不安定で、中性条件下でも濃縮すると分解する。2004年に、D-アラビノースから 24 工程での合成が 1 例報告されたが、出発物質が天然物なので類縁体の合成等に限界がある。またこれ迄の多くのスキホスタチンの部分構造化合物類での薬物活性評価では、スキホスタチンよりも活性の高い化合物は未だ開発されていない。

澤間君は、スキホスタチンの工程の短い優れた高効率合成法を確立する目的で全合成研究に取り組んだ。まず、安価で入手容易な (*R,R*)-ヒドロベンゾインを用いたシクロヘキサジエンの分子内ハロエーテル、ラジカル還元、立体選択的 3 級水酸基導入によりアミノアルコール部を持つモデル化合物を合成した。次いで、市販のラセミ化合物を用いモデル実験に基づき、長鎖不飽和脂肪酸導入、エポキシシクロヘキセン部の構築、1 級水酸基の脱保護反応を応用してスキホスタチンを 18 工程で全合成を完成した。澤間君の合成は、工程数が短く、様々な立体配置の異なる誘導体や、官能基を変換した誘導体を合成出来る有用な手法である。

以上の成果は、博士 (薬学) の学位論文に値するものと認める。