

## 論文審査の結果の要旨

ジアステレオ選択的な Darzens 縮合を用いたエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環  
含有天然物 L-755,807 の全合成

Total Synthesis of L-755,807 via Constructing of Epoxy- $\gamma$ -Lactam Ring by  
Using a Diastereoselective Darzens Condensation

論文提出者 田中 耕作三世 (Tanaka, Kosaku, III)

アルツハイマー型認知症は、完治困難な疾病の一つであり、年々患者数が増加していることから社会的問題となっている。その詳細な発症メカニズムはいまだ明らかになっておらず、治療はおろか予防も困難である。このような現状から、アルツハイマー型認知症の根本的な治療薬の開発を目指し、新規生物活性化合物の宝庫と言われる天然物資源から有用な生物活性を有する化合物の探索研究が活発に展開されている。中でも、認知症発症の原因となっている脳神経細胞破壊により失われた機能を再生させる神経突起伸張作用が注目されている。これまで、神経突起伸張作用を有するいくつかの天然物が単離されてきた。これらの天然物は、いずれも高度に酸化された  $\gamma$ -ラクタム環を有しており、その生物活性の発現にはこの共通部分である環構造が重要な役割を果たしているのではないかと推測されている。

このような背景のもと、当研究室ではアルツハイマー型認知症治療薬の開発を目的として、神経突起伸張作用を有するエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環含

有天然物の合成研究を展開してきた。

1996年、Merckのグループは真菌の一種である *Microsphaeropsis* sp. からエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環構造を有する化合物 L-755,807 を単離した。本化合物は、これまで報告された神経突起伸長作用を有する天然物と同様な環構造を有していることから、アルツハイマー型認知症の治療薬の候補化合物として有望であると推測された。そこで、申請者は本品をリード化合物とした創薬展開を開始することとし、その全合成研究に着手した。

L-755,807 は、これまでエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環部の絶対構造のみが推定されており、側鎖部の2つの不斉中心についてはその相対構造のみが推定されているだけであった。そこでまず、光学活性なラクタム環部と側鎖部の可能な2種の光学異性体をそれぞれ合成した後、両者を結合させて2種の推定構造を合成することにより、L-755,807 の全合成を行うと同時にその絶対構造を決定することにした。側鎖部の2種の異性体は、既に当研究室で開発した三置換オレフィン構築法を用いてそれぞれ光学活性体として合成した。これまで報告されていたエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環前駆体の合成法は、工程数、立体選択性、および収率に問題があった。今回新たに高立体選択的 Darzens 反応を開発し、極めて効率的にエポキシ- $\gamma$ -ラクタム環前駆体を光学活性体として構築することに成功した。本反応は一般性も高く、光学活性エポキシドの有用な合成手段となることが期待される。ラクタム環前駆体と既に合成した2種の側鎖の結合には、今回開発した Horner-Wadsworth-Emmons を用いた。合成した2つの異性体をそれぞれ酸化後、エポキシ- $\gamma$ -ラクタム環へと閉環させた。その際、エポキシ- $\gamma$ -ラクタム環の5位水酸基の立体配置に関する2種の異性体が生成したことにより、側鎖に関する異性体と合わせて合計4種類の異性体をそれぞれ合成することが出来た。これら4種の異性体の機器スペクトルデータ、旋光度を天然物

と比較した結果、それらのうちの 하나가、天然物として報告されている L-755,807 と一致した。さらに、これらの核磁気共鳴スペクトルを詳細に検討した結果、最初に報告された L-755,807 の 5 位水酸基の立体配置が逆であることを示し、ここにその全立体構造が明らかとなった。さらに L-755,807 および 3 種の異性体は、アミロイド  $\beta$  凝集阻害活性を示すことが判明し、アルツハイマー病治療薬としての新たな可能性が示された。

以上のように申請者は本研究によって、L-755,807 の全合成法を開発し、その全立体構造を明らかにした。また全合成過程で新たに開発した高立体選択的 Darzens 反応は、光学活性エポキシド合成の構築において有用なツールとなるものである。さらに本化合物ならびにその異性体がアルツハイマー病治療薬の開発において重要なリード化合物の役割を果たすことが期待される。

以上、本論文において得られた研究成果は、有機合成化学および創薬化学の分野において極めて有用な知見を提供するものであり、博士（薬科学）の学位にふさわしいものと認める。

平成 29 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

古 源 寛 印

副査 明治薬科大学 教授

齋 藤 直 樹 印

副査 明治薬科大学 教授

小 山 清 隆 印

