

平成 21 年 6 月 5 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2005～2008

課題番号：17590004

研究課題名 (和文) 脳機能改善薬を指向した毒ガエルアルカロイドの合成研究

研究課題名 (英文) Synthetic Studies on Poison-frog Alkaloids As Antagonists on nicotinic Acetylcholine Receptors

研究代表者

豊岡 尚樹 (TOYOOKA NAOKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授

研究者番号：10217565

研究成果の概要：毒ガエルアルカロイド類の柔軟で効率的な合成研究を実施し、5,8 位置換インドリチジン、1,4 位置換キノリチジンおよび 5,8 位置換 6,7-デヒドロインドリチジンの合成を達成した。これにより、数種のアルカロイドの絶対配置、相対配置を確定した。また、提出構造の誤りを指摘し、訂正構造式の提案を行った。さらに、脳内主要ニコチン受容体に対して、これら毒ガエルアルカロイド類がサブタイプ選択的に抑制作用を示すことも明らかにした。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	500,000	0	500,000
2006 年度	1,000,000	0	1,000,000
2007 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：毒ガエルアルカロイド、ニコチン受容体

1. 研究開始当初の背景

中南米、マダガスカル島に生息しているカエルの皮膚抽出液中には、800種を超える脂溶性アルカロイドの存在が確認されており、中枢神経系において顕著な薬理作用を示すことが示唆されている。しかし、天然からの供給量が極めて少ないため、これら生物活性を明らかにするためには、化学合成による量的供給が強く望まれている。

2. 研究の目的

顕著な薬理活性が期待される毒ガエルアル

カロイド類の柔軟で効率的な合成ルートを確立する。さらに、合成アルカロイドを用いた生物活性、特にその効果が期待されるニコチン受容体に対する作用を検討することを目的とする。

3. 研究の方法

申請者らが独自に開発した光学活性環状エナミノエステルへのマイケルタイプの共役付加反応を鍵工程として使い、5,8 位置換インドリチジン、1,4 位置換キノリチジンタイプの毒ガエルアルカロイド類の柔軟で効率

的な合成手法を確立する。

また、合成したアルカロイド類を用いてアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた電気生理学的手法によるニコチン受容体サブタイプ選択的な抑制効果を検討する。

4. 研究成果

研究方法に従い毒ガエルアルカロイド類の合成研究を行った結果、5,8位置換インドリチジンである **203A**, **233D**, **231C**, **219F**, **221I** の最初のキラル合成を達成し、**203A**, **233D** の絶対配置の確定、**231C**, **219F**, **221I** の相対配置の確定を行った。また、**193E** の提出構造の誤りを指摘した。一方、最近新たに見出されたデヒドロインドリチジン類の最初のキラル合成も達成し、合成した **179**, **207E** の提出構造の誤りを指摘した。また、ニコチン受容体抑制活性評価において、サブタイプ選択性において、5,8位置換インドリチジンでは、8位置換基の重要性を、また1,4位置換キノリチジンでは、4位置換基の重要性をそれぞれ明らかにする事ができた。

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 12 件)

1) Zhou, D.; Toyooka, N.; Nemoto, H.; Yamaguchi, K.; Tsuneki, H.; Wada, T.; Sasaoka, T.; Sakai, H.; Tezuka, Y.; Kadota, S.; Jones, T. H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.

Synthesis, Determination of the Absolute Stereochemistry, and Evaluations at the Nicotinic Acetylcholine Receptors of a Hydroxy-

indolizidine Alkaloid from the Ant *Myrmecaria melanogaster*

Heterocycles, **79**, 565-571, **2009**. 査読有

2) Toyooka, N.; Zhou, D.; Nemoto, H.; Tezuka, Y.; Kadota, S.; Jones, T. H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.

First Enantioselective Synthesis of a Hydroxyindolizidine Alkaloid from the Ant *Myrmecaria melanogaster*

Synlett, 1894-1896, **2008**. 査読有

3) Toyooka, N.; Zhou, D.; Nemoto, H. Enantioselective Syntheses of (-)-and (+)-Monomorphine I

J. Org. Chem., **73**, 4575-4577, . **2008**. 査読有

4) Toyooka, N.; Zhou, D.; Kobayashi, S.; Tsuneki, H.; Wada, T.; Sakai, H.; Nemoto, H.; Sasaoka, T.; Tezuka, Y.; Subehan; Kadota, S.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.

Synthesis of the Proposed Structure of Poison-Frog Alkaloids **179** and **207E** and Their Inhibitory Effects on Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors

Synlett, 61-64, **2008**. 査読有

5) Toyooka, N.; Tsuneki, H.; Kobayashi, S.; Dejun, Z.; Kawasaki, M.; Kimura, K.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.

Synthesis of Poison-frog Alkaloids and Their Pharmacological Effects at Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors

Current Chemical Biology, **1**, 97-114, **2007**.

査読有

6) Kobayashi, S.; Toyooka, N.; Zhou, D.; Tsuneki, H.; Wada, T.; Sasaoka, T.; Sakai, H.; Nemoto, H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.

Flexible Synthesis of Poison-frog Alkaloids of the 5,8-Disubstituted Indolizidine-class. II: Synthesis of (-)-**209B**, (-)-**231C**, (-)-**233D**, (-)-**235B'**, (-)-**221I**, and an Epimer of **193E** and Pharmacological Effects at Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors

Beilstein J. Org. Chem., **3**, 30, **2007**. 査読有

7) Toyooka, N.; Zhou, D.; Nemoto, H.;

Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.

Flexible Synthetic Routes to Poison-frog Alkaloids of the 5,8-Disubstituted Indolizidine-class. I.: Synthesis of Common Lactam Chiral Building Blocks and Application to the Synthesis of (-)-**203A**, (-)-**205A**, and (-)-**219F**
Beilstein J. Org. Chem., 3, 29, 2007. 査読有

8) Toyooka, N.*; Kobayashi, S.; Zhou, D.; Tsuneki, H.; Wada, T.; Sakai, H.; Nemoto, H.; Sasaoka, T.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.
Synthesis of Poison-frog Alkaloids **233A**, **235U**, and **251AA** and Their Inhibitory Effects on Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors
Bioorg. Med. Chem. Lett., 17, 5872-5875, 2007. 査読有

9) 豊岡尚樹*、根本英雄、恒枝宏史
毒ガエルアルカロイドの合成とニコチン受容体に対する活性評価
有機合成化学協会誌, 64, 49-60, 2006. 査読有

10) Toyooka, N.*; Dejun, Z.; Nemoto, H.*; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.
Chiral Synthesis of Poison-Frog Alkaloids **251N** and **221K**
Heterocycles, 70, 541-548, 2006. 査読有

11) Toyooka, N.*; Dejun, Z.; Nemoto, H.*; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.
Enantioselective Syntheses of Poison-Frog Alkaloids: **219F** and **221I** and an Epimer of **193E**
Tetrahedron Lett., 47, 581-582, 2006. 査

読有

12) Toyooka, N.*; Dejun, Z.; Nemoto, H.*; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.
The Enantioselective Synthesis of Poison-Frog Alkaloids (-)-**203A**, (-)-**209B**, (-)-**231C**, (-)-**233D**, and (-)-**235B'**
Tetrahedron Lett., 47, 577-580, 2006. 査読有

[学会発表] (計9件)

- 1) 豊岡尚樹, 周 徳軍, 根本英雄, 山口 薫, 恒枝宏史, 和田 努, 笹岡利安, 手塚康弘, 門田重利, H. Martin Garraffo, Thomas F. Spande, John W. Daly アリから単離されたヒドロキシインドリチジンアルカロイドの合成; 第38回複素環化学討論会、2008, 11, Fukuyama.
- 2) 周 徳軍, 豊岡尚樹, 根本英雄, 手塚康弘, 門田重利, H. Martin Garraffo, Thomas F. Spande, John W. Daly ピロリチジン型毒ガエルアルカロイドの合成研究; 第34回反応と合成の進歩シンポジウム、2008, 11, Kyoto.
- 3) 豊岡尚樹, 周 徳軍, 古林創史, 恒枝宏史, 和田 努, 酒井秀紀, 根本英雄, 笹岡利安, 手塚康弘, Subehan, 門田重利, H. Martin Garraffo, Thomas F. Spande, John W. Daly 毒ガエルアルカロイド **179**, **207E** の合成; 日本薬学会第128年会、2008, 3, Yokohama.
- 4) Toyooka, N.; Zhou, D.; Kobayashi, S.; Tsuneki, H.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. Synthesis of Proposed Structure of Poison-frog Alkaloids **207E** and **179** and Their Inhibitory Effects on Nicotinic Acetylcholine Receptors; the 19th French-Japanese Symposium on Medicinal

and Fine Chemistry, 2007, 5, Toyama.

5) Toyooka, N. Synthetic Studies on Biologically Active Alkaloids; Xiamen University, 2006, 10, Xiamen.

6) Toyooka, N. Synthetic Studies on Biologically Active Alkaloids; Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, 2006, 10, Shanghai.

7) 周 徳軍、豊岡尚樹、恒枝宏史、古林創史、笹岡利安、根本英雄、Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. 毒ガエルアルカロイドの合成とそのニコチン受容体抑制活性評価; 第32回反応と合成の進歩シンポジウム、2006, 12, Hiroshima.

8) 周 徳軍、豊岡尚樹、根本英雄、Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.

毒ガエルアルカロイド **233A**, **251AA**, **235U** のキラル合成; 日本薬学会北陸支部第114例会、2006, 7, Kanazawa.

9) Toyooka, N.; Zhou, D.; Nemoto, H.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W.

Chiral Synthesis of 5,8-Disubstituted Indolizidine Type Poison-frog Alkaloids; International Molecular Chirality Conference in Toyama, 2006, 5, Toyama.

[その他]

ホームページ

<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/mediche2/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

豊岡 尚樹 (TOYOOKA NAOKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授

研究者番号: 10217565

(2) 研究分担者

恒枝 宏史 (TSUNEKI HIROSHI)

富山大学・大学院医学薬学研究部・准教授

研究者番号: 20332661

笹岡 利安 (SASAOKA TOSHIYASU)

富山大学・大学院医学薬学研究部・教授

研究者番号: 00272905