

機関番号：36102  
 研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：2008 ～ 2010  
 課題番号：20590028  
 研究課題名（和文） 抗痴呆薬の開発を目指したネオビブサニン類及び  
 ネオビブサニン関連化合物の合成研究  
 研究課題名（英文） Synthetic study of neovibsanins and neovibsanin derivatives  
 toward development of anti-dementia drug  
 研究代表者  
 今川 洋 （ HIROSHI IMAGAWA ）  
 徳島文理大学・薬学部・准教授  
 研究者番号：80279116

研究成果の概要（和文）：神経突起伸長活性を持つ、ネオビブサニン B の初の全合成に成功した。また構造活性相関から、活性発現に必須な最小構造を明らかにし、単純な構造を持つ誘導体が、天然物を越える活性を有することを見いだした。また蛍光標識化された化合物の合成に成功し、これを用いてネオビブサニン類の細胞内での挙動を明らかにすることができた。

研究成果の概要（英文）：First total synthesis of neobivsanin B, which have a neurite-elongation activity was achieved. By an analysis of structure activity correlation, the minimum essential structure related to onset of the activity was revealed, and a highly active compound having simple structure was developed. And also a fluorescent probe molecule was synthesized, the behavior of this probe in the PC12 cell line was analyzed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 20 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
平成 21 年度	900,000	270,000	1,170,000
平成 22 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：抗認知症薬，ネオビブサニン，蛍光標識，PC12 細胞，突起伸長

#### 1. 研究開始当初の背景

近年、我が国では高齢化が急速に進んでおり、2009 年には高齢化率が 22% を超え、世界に類を見ない高齢大国になろうとしている。老年人口の増加に伴い、様々な社会的問題が生じ始めており、なかでも老人性認知症の急増は、特に深刻で、認知症の原因の解明と治療薬の開発が急がれている。アルツハイマー型認知症は、内因的な神経細胞の変性に起因す

ると考えられており、現在、日本における患者数は、約 130 万人にも達している。アルツハイマー病治療薬として、現在日本において認可されている薬物には、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル(1) がある。しかしながら 1 は、症状を緩和し進行を抑制する対症療法剤であり、根本治療のための薬の登場が切望されている。またごく最近、二種の治療薬（メマンチン、ガランタミン）

が承認されたが、いずれも対症療法剤の一種である。(図-1)

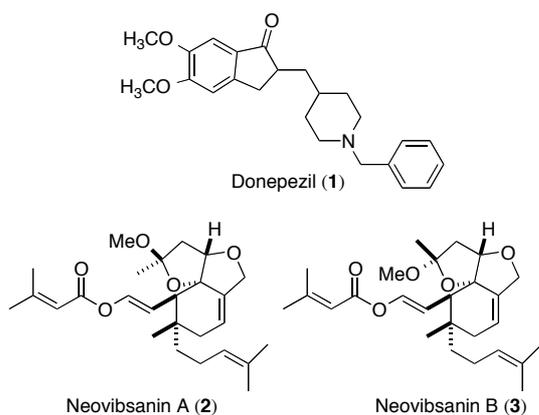


図-1

## 2. 研究の目的

このような背景の中、現在多くの研究者たちによって、新たなアルツハイマー病治療薬の開発研究が展開されている。たとえばアミロイド仮説に基づいて、アミロイド前駆体タンパク質からのアミロイド $\beta$ タンパク質の切り出しに関わる $\beta$ 及び $\gamma$ セクレターゼの阻害剤や修飾剤、アミロイド $\beta$ そのものの分解を促進するワクチンなどの開発が進んでいる。またアルツハイマー病患者の脳に見られる、神経原線維変化の原因となる、タウタンパク質の過剰なリン酸化やその凝集を制御する化合物も、有望なターゲットとされている。一方、神経細胞の生存や突起伸展を促進させるタンパク質である神経栄養因子 (NGF, BDNF) も、治療薬の候補と考えられており、それらの活性を増強する低分子化合物もまた、根本治療薬となる可能性を秘めている。徳島文理大学の福山らは、スイカズラ科 (Caprifoliaceae) に属するサンゴジュ (*Viburnum awabuki*) の成分研究を行い、ネオビブサン型ジテルペンであるネオビブサニン A (2)、及び B (3) に、神経のモデル細胞である PC12 細胞に対する突起伸展促進活性があることを見いだしている。著者は、いまだに合

成されたことのないこれらのネオビブサニン類の全合成を目指すと共に、各種誘導体の合成を行い、明らかにされていない活性発現機構に迫る事で、アルツハイマー病治療薬の開発に貢献することを目的に研究を行った。

## 3. 研究の方法

ネオビブサニン類の中でも、ネオビブサニン B (3) を合成ターゲットに定め研究を進めた。ネオビブサニン類のシクロヘキセン環に連続する三つの立体化学の制御、また縮環した二つのテトラヒドロフラン環をいかに構築するかが課題となる。さらに、不安定と予想されるエノールエステルの合成も問題となる。(図-2)

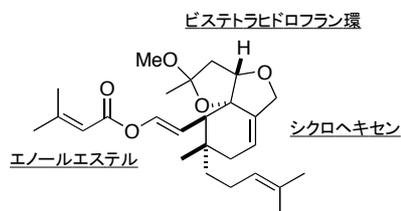


図-2 ネオビブサニン類の構造

これらの点を踏まえ、著者は、次のような逆合成ルートを考案した。側鎖を持つシクロヘキセン環は、ホモゲラニオール (9) から誘導したエステル体 8 の、分子内 Diels-Alder 反応によって構築できると考えた。さらに得られたラクトン体 7 は、数段階の変換を経て、三環性ラクトン 4 とし、その後メチル基の導入及び、不安定であると予想されるエノールエステルを最後に構築して 2 に導く計画を立てた。(図-3)

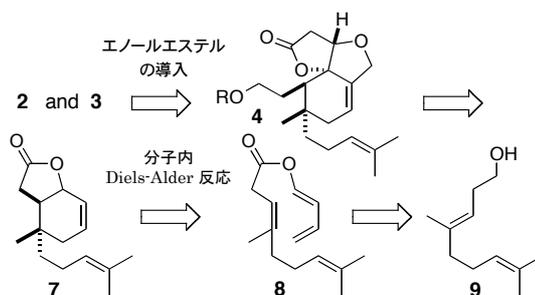


図-3 合成計画

#### 4. 研究成果

ゲラニオールから、玉尾酸化<sup>4)</sup>を経て導いたホモゲラニル酸 (**10**)を、酸塩化物に変換後、エノールエステル **8** に導き、<sup>5)</sup>分子内 Diels-Alder 反応前駆体とした。Diels-Alder 反応の条件を種々検討したところ、キシレン中で加熱する条件や、ルイス酸を添加する条件などでは、目的物を与えないか、反応に長時間を必要とするうえ、収率も最高 10%程度と低収率であった。そこで、副生成物を調べたところ、エステル部分が加水分解して生成したカルボン酸が検出されたことから、酸捕捉剤の添加を検討した。酸捕捉能があり、かつ高沸点な 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (以下 DMI) を溶媒として用いてみたところ、反応速度の加速が認められ、目的の *endo* 体 **7a** と *exo* 体の **7b** を合わせて 61%の収率で得ることが出来た。高極性な DMI による、疎溶媒効果がこの反応の加速に関係していると推察している。

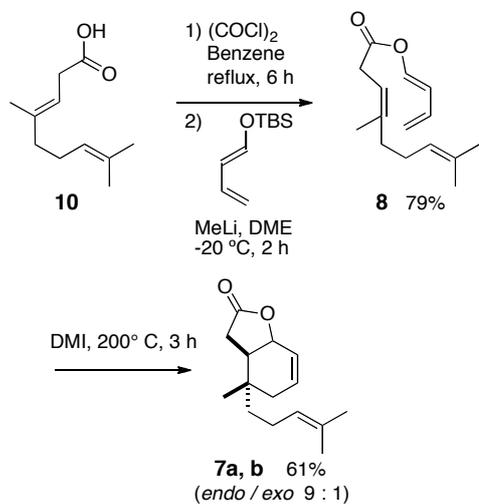


図-4 分子内 Diels-Alder 反応

Diels-Alder 反応で得られたラクトン体 **7a,b** を DIBAL によりジオール **11a,b** に還元した後、スズアセタールを経由するエーテル化反応を行い、一級アルコール選択的に MPM エーテルを導入した。引きつづいて Dess-Martin

酸化による二級アルコールの酸化を行い、エノン体 **13** に導いた。次に *n*-トリエチルホスフィンを用いる Baylis-Hillman 反応により、ヒドロキシメチル基の導入を行い、得られたアルコールを TBS 基で保護して **15** とし、次のアルキル化反応に用いた。(図-5)

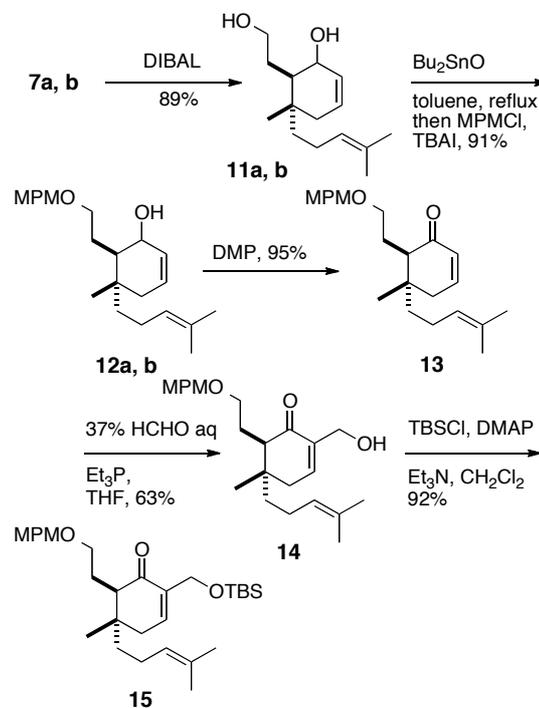


図-5 エノン体 **15** の合成

アルキル化反応は、まず **15** に対し、3,3,3-トリエトキシ-1-プロピンから調製したアセチリドを用いて検討したが、予想に反していかなる条件下でも全く進行しなかった。この **15** の異常な不活性さは、ケトン周りの立体障害が大きいためであると推察される。

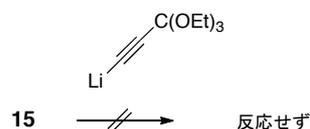


図-6 **15** に対する求核付加反応

そこで配位性の高い、2,4-ジメトキシベンジルエーテル(DMPM)でアルコールを保護した化合物 **17** を別途合成して、反応を検討した。その結果、配位効果に基づく選択性の完全な制御が可能となり、かつ反応の加速が観測

され、 $\beta$ 側からの求核付加が起こった **18** のみを、高収率で合成することに成功した。

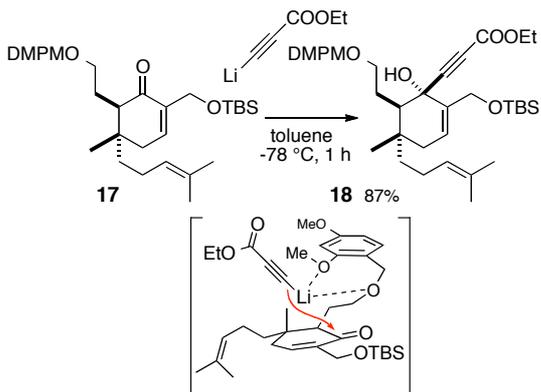


図-7 立体選択的アルキル化反応

つづいて **18** のアルキンを、トランス選択的に還元して **19** とし、TBS 基を除去すると、*oxy*-マイケル反応、ラクトン化反応が一気に進行し、三環性ラクトン **20** が得られた。保護基の変換の後、Tebbe 試薬による増炭を経て、アセタールを構築した。主生成物の **22a** を脱保護し、生じたアルコールをアルデヒド **23** に酸化した。最後に **23** をエノラートとした後、3,3-ジメチルアクリル酸塩化物で捕捉して、 $(\pm)$ -ネオビブサニン **B(2)** の初の全合成を達成した。

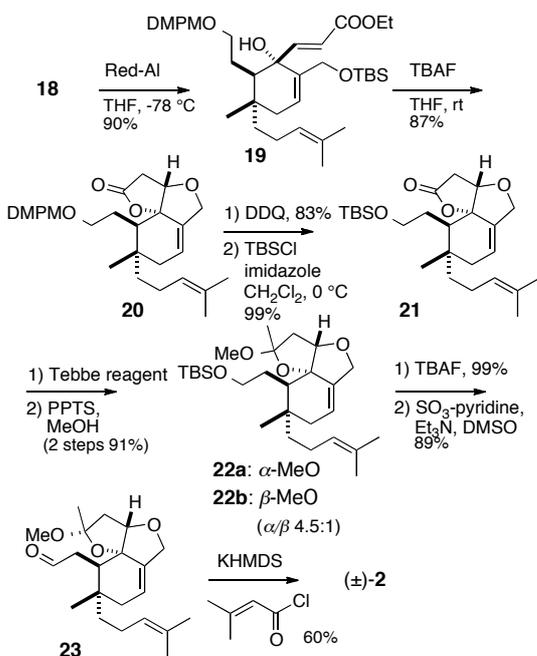
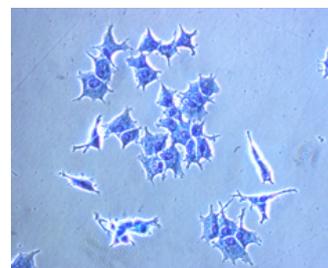


図-8 ネオビブサニン **B** の合成

徳島文理大学の福山教授らとの共同研究により、合成したラセミ体 **2** の PC12 細胞 (JCRB0733) に対する突起伸展促進活性を測定したところ、NGF 存在下、 $(\pm)$ -**2** は天然物の  $(+)$ -**2** と同程度の突起伸展促進活性を示すことが確認できた。(図-9)さらに、**2** の構造から一部側鎖を取り去り、単純化した誘導体に蛍光標識を導入した化合物 **24** の合成を行った。(図-10) 合成した **24** は、活性を保持していることが確認できたことから、**24** 共存下、PC12細胞を培養したところ、**24** が、進展する突起の内部に集積する様子が観測された。(投稿準備中) すなわち、ネオビブサニン類は、突起進展部位で何らかの作用をしていることが推察された。今後、光親和性標識体の合成へと発展させて、生体内で、相互作用する標的分子の検出へと進める予定である。



NGF (10 ng/mL) control



NGF 10 ng/mL  
+  $(\pm)$ -neovibsanin B (40  $\mu$ M)

図-9  $(\pm)$ -**2** の活性評価

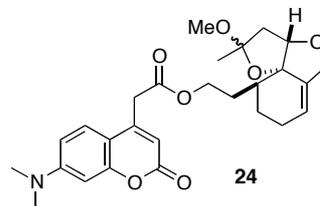


図-10 蛍光標識体の構造

## 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. Synthesis and Evaluation of Novel Phosphate Ester Analogs as Neutral Sphingomyelinase Inhibitors Imagawa, H.; Oda, M.; Takemoto, T.; Yamauchi, R.; Yoshikawa, T.; Yamamoto, H.; Nishizawa, M.; Takahashi, H.; Hashimoto, M.; Yabiku, K.; Nagahama, M.; Sakurai, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 3868-3871. 査読あり

2. Hg(OTf)<sub>2</sub>-BINAPHANE-Catalyzed Enantioselective Anilino Sulfonamide Allyl Alcohol Cyclization. H. Yamamoto, E. Ho, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11271-11274. 査読あり

3. Hg(OTf)<sub>2</sub>-catalyzed Cycloisomerization of Aryl- and Hetero-substituted 1,3-Dienes. H. Yamamoto, S. Shiomi, D. Odate, I. Sasaki, K. Namba, H. Imagawa, M. Nishizawa, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 830-831. 査読あり

4. A New Catalyst for Organic Synthesis: Mercuric Triflate. M. Nishizawa, H. Imagawa, H. Yamamoto, *Org. Miomol. Chem.* **8** (3) 511-521 (2010). 査読あり

5. Toward Palau'amine: Hg(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Allyl Alcohol Cyclization of Acylhydrazide to Construct the Cyclopentane Core. Namba, K.; Kaihara, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Tanino, K.; Williams, R. M.; Nishizawa, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (27) 6560-6563. 査読あり

6. Hg(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Instantaneous Hydration of  $\beta$ - and  $\delta$ -Hydroxy Internal Alkynes with Complete Regioselectivity. Nishizawa, M.; Takemoto, T.; Sasaki, I.; Nakano, M.; Ho, E.; Namba, K.; Yamamoto, H.; Imagawa, H. *Synlett* **2009** (7) 1175-1179. 査読あり

7. Total Synthesis of (+/-)-Neovibsanin B. Imagawa, H.; Saijo, H.; Kurisaki, T.; Yamamoto, H.; Kubo, M.; Fukuyama, Y.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2009**, *11* (6), 1253-1255. 査読あり

8. Silaphenylmercuric Triflate-Catalyzed Reactions: The First Solid Supported Mercuric Salt Catalyst. Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Hirai, Y.; Namba, K.;

Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (7), 1244-1247. *Synfacts* **2009** (5) 576. 査読あり

9. Efficient Glycosylation Using ODS Adsorption Method Based on the Affinity of Long Alkoxybenzyl Glycoside. Imagawa, H.; Kinoshita, A.; Yamamoto, H.; Namba, K.; Nishizawa, H. *Synlett* **2008**, (13) 1981-1984. 査読あり

10. Hg(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Cyclization of *N*-Tosylanilinoallylic Alcohols leading to 2-Vinylindolines. Namba, K.; Nakagawa, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2008**, (11) 1719-1723. 査読あり

11. Hg(OTf)<sub>2</sub>-Catalyzed Arylene Cyclization. Namba, K.; Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mori, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2008**, *10* (9) 1767-1770. 査読あり

12. The relationship between the metabolism of sphingomyelin species and hemolysis of sheep erythrocytes induced by *Clostridium perfringens* alpha-toxin. Oda, M.; Matsuno, T.; Shiihara, R.; Ochi, S.; Yamauchi, R.; Imagawa, H.; Nagahama, M.; Nishizawa, M.; Sakurai, J. *J. Lipid Res.* **2008**, *49* (5), 1039-1047. 査読あり

[学会発表] (計 15 件)

- 2011.3.29 第 131 回 日本薬学会年会 (静岡) 蛍光標識を持つネオビブサンニ誘導体の合成, 今川 洋, ○山口仁美, 前川 健, 杉本実希子, 西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 西沢麦夫, 蕪 道子, 小田真隆, 永浜政博, 櫻井純, 牧野宏章, 久保美和, 福山愛保
- 2010.12.22 文科省戦略的研究基盤形成支援事業『有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発』第 5 回研究発表会 (徳島) 10 位側鎖を有するネオビブサンニコア構造と標識体の合成, ○前川 健, 杉本実希子, 武本隆之, 西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 今川 洋, 西沢麦夫, 小田真隆, 蕪 道子, 永浜政博, 櫻井 純
- 2010.12.22 文科省戦略的研究基盤形成支援事業『有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発』第

5回研究発表会（徳島）標識導入を目指したネオビブサニン誘導体の合成と突起伸展促進活性の評価, ○山口仁美, 西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 今川 洋, 西沢麦夫, 久保美和, 牧野宏章, 仲井めぐみ, 福山愛保

4) 2010.11.6-7 2010 年 日本化学会西日本大会（熊本）ネオビブサニン類の合成と PC12 細胞突起伸展促進作用 ○今川 洋

5) 2010.3.27-29 日本薬学会第 130 春期年会（岡山）ネオビブサニン B の改良合成, ○西條速人 (M2), 栗崎貴啓, 山口仁美, 仲井めぐみ, 久保美和, 福山愛保, 山本博文, 今川 洋, 西沢麦夫

6) 2009.12.19 文科省戦略的研究基盤形成支援事業『有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発』, 第 3 回研究発表会（徳島）ネオビブサニン A 及び B の改良合成法の開発, ○西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 今川 洋, 西沢麦夫

7). 2009.11.7-9 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）Neovibsanin Bの全合成とPC12細胞突起伸展促進物質の開発, ○今川洋（依頼講演）

8) 2009.11.7-9 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）ネオビブサニン類の改良合成及び誘導体合成研究, ○西條速人(M2), 栗崎貴啓, 山口仁美, 久保美和, 仲井めぐみ, 福山愛保, 山本博文, 今川洋, 西沢麦夫

9) 2009.3.26-28 日本薬学会第129春期年会（京都）ネオビブサニン誘導体の合成と突起伸展活性, 今川洋, ○西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 久保美和, 緒方美津子, 高橋宏暢, 福山愛保, 西沢麦夫

10) 2008.12.22 文科省戦略的研究基盤形成支援事業『有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発』第1回研究発表会（徳島）ネオビブサニンの全合成と神経突起伸展作用物質の開発 ○今川 洋

11) 2008.12.22 文科省戦略的研究基盤形成支援事業『有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発』第1回研究発表会（徳島）(±)-ネオビブサニンBの全合成, 今川 洋, ○西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 久保美和, 緒方美津子, 高橋宏暢, 福山愛保, 西沢麦夫

12) 第 14 回創薬を目指した生理活性物質研究会・第 43

回未来開拓研究会 合同シンポジウム（東京・星薬大）ネオビブサニンと誘導体の合成：PC12 細胞突起伸展促進 活 性 ○ 今 川 洋  
13) 2008.10.25-26 第 52 回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会（群馬）Neovibsanin 類の合成研究, 今川洋, ○西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 久保美和, 緒方美津子, 高橋宏暢, 福山愛保, 西沢麦夫

14) 2008.9.30-10.2 第 50 回天然有機化合物討論会（福岡）ネオビブサニン類の合成研究

今川洋, ○西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 久保美和, 緒方美津子, 高橋宏暢, 福山愛保, 西沢麦夫

15) 2008.9.11-12 第 24 回有機合成化学協会中四国支部若手化学者のための化学道場（徳島）Neovibsanin A 及び B の合成研究, 今川洋, ○西條速人, 栗崎貴啓, 山本博文, 久保美和, 緒方美津子, 高橋宏暢, 福山愛保, 西沢麦夫

〔図書〕（計 1 件）

1. PC12 細胞に対する突起伸展促進活性を持つネオビブサニン類の合成—アルツハイマー病の新しい治療薬をめざして— 今川洋, 西沢麦夫, シーエムシー出版, ファインケミカルシリーズ, 日本発ブロックバスターを目指して—創薬研究の最前線— p138

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

今川 洋 (IMAGAWA HIROSHI)  
徳島文理大学・薬学部・准教授

研究者番号：80279116

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし