

機関番号：12501  
研究種目：若手研究（B）  
研究期間：2009～2010  
課題番号：21790008  
研究課題名（和文） 新規アルツハイマー病治療薬開発を指向した植物性アルカロイドの探索と不斉全合成研究  
研究課題名（英文） Studies on isolation, structure elucidation and asymmetric total syntheses of natural alkaloids towards the development of Alzheimer Disease  
研究代表者  
小暮 紀行（Noriyuki Kogure）  
千葉大学・大学院薬学研究院・助教  
研究者番号：80396689

## 研究成果の概要（和文）：

近年、高齢者の急増により、有効かつ安全な記憶障害改善薬の開発が急務となっている。アセチルコリンエステラーゼ(AChE)の働きを抑制することにより、脳内のアセチルコリン量を増加させ、記憶障害を改善することができる。

本研究では、ヒカゲノカズラ科・ヒガンバナ科植物からの分離・精製と化学合成により、AChE 阻害活性を有するアルカロイド（塩基成分）の探索を目的とした。その結果、数多くの新規アルカロイドの単離に成功し、また数種のアルカロイドの全合成を達成した。

## 研究成果の概要（英文）：

In recent years, by the rapid increase of the elderly person, development of effective and safe drugs for memory improvement becomes the urgent business. The inhibition of acetylcholine esterase (AChE) brings increase of acetylcholine in the brain by controlling a function of and can improve defects of memory.

In this study, it was aimed for the search of alkaloids (base ingredient) which had AChE inhibitory activity by separation from Lycopodium and Amaryllidaceae plants, chemical synthesis of natural alkaloids. As a result, we succeeded in the isolation of many new alkaloids and achieved the total syntheses of several kinds of natural alkaloids.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

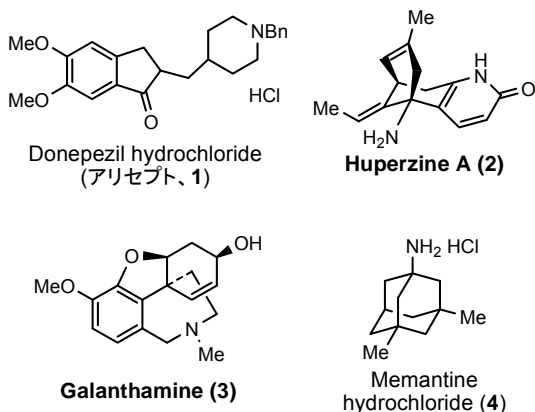
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：アルカロイド、不斉全合成、ACh エステラーゼ、リコポジウム、ヒガンバナ

## 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会に突入した現在、高齢者にも安全に使用でき、有効な記憶障害改善薬の開発が急務である。高齢者の生活の質 (QOL) を良くすることにより、介護者の負担軽減にも大きく貢献する。

これまでに、アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害を作用機序とする認知症改善薬としてドネペジル (アリセプト、1) が国内で初めて実用化された。さらに、同じ作用機序を有する植物由来の天然アルカロイド類として、フィズスチグミン誘導体、ヒューペリチン A (2, *Lycopodium* アルカロイド)、ガラントミン (3, ヒガンバナアルカロイド) を素材とした創薬研究が世界各国で実施され、ガラントミン (レミニール) が臨床的に利用されるようになり、ヒューペリチン A はアメリカにおいて第 3 相臨床試験中である。また、これらとは作用機序が異なり、NMDA 受容体を阻害することにより活性を示すメマンチン (4) が世界で初めて高度アルツハイマー型痴呆症治療薬として、アメリカ、EU 加盟国で承認された。日本においては、ガラントミン、メマンチンともに治験が進められているが、これら薬剤の有効性は十分とは言えず、これらを凌駕する治療薬の開発、特に新規リード分子の発見およびリード化合物の創製が強く望まれている。



## 2. 研究の目的

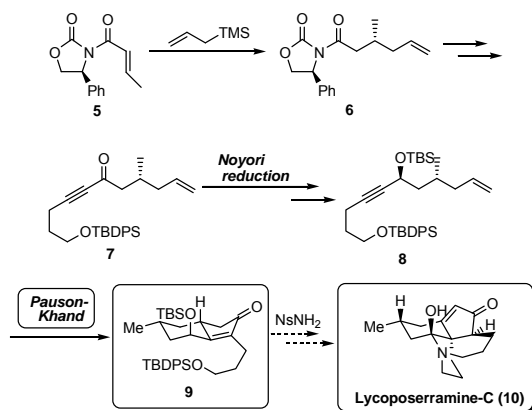
本研究においては、ヒカゲノカズラ科 *Lycopodium* 属植物とヒガンバナ科植物 (*Lycoris* 属、*Haemanthus* 属、*Crinum* 属) に含有されるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有するアルカロイドにターゲットを絞り、その不斉全合成と新規アルカロイドの単離、誘導体合成、構造活性相関の検討を進め、記憶障害改善薬のリード分子となる化合物の創製を目的とする。

## 3. 研究の方法

本研究の遂行にあたり、下記の(1)から(5)を計画した。

### (1) 新規アルカロイド Lycoposerramine-C (10) の不斉全合成

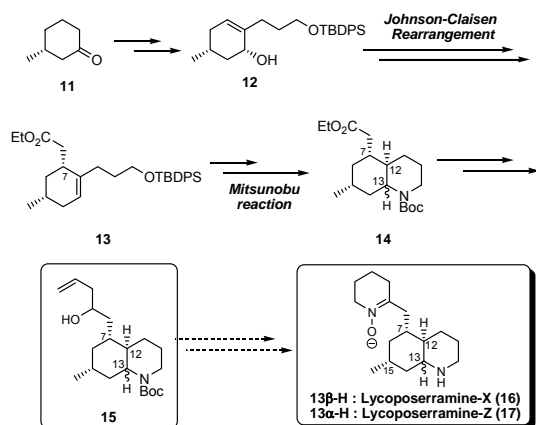
当研究室で単離・構造決定した新規アルカロイド Lycoposerramine-C (10) は、強力な AChE 阻害活性を有することから、誘導体の合成も視野に入れた収束的な合成ルートの確立を目的として不斉全合成研究に着手した。これまでに鍵反応である Pauson-Khand 反応に成功し、中間体 27 の合成を完了している。今後、増炭反応、窒素原子の導入、官能基変換により Lycoposerramine-C (10) の全合成を達成する予定である。



## (2) 新規 *Lycopodium* アルカロイド

### Lycoposerramine-X (16)、Z (17) の不斉全合成

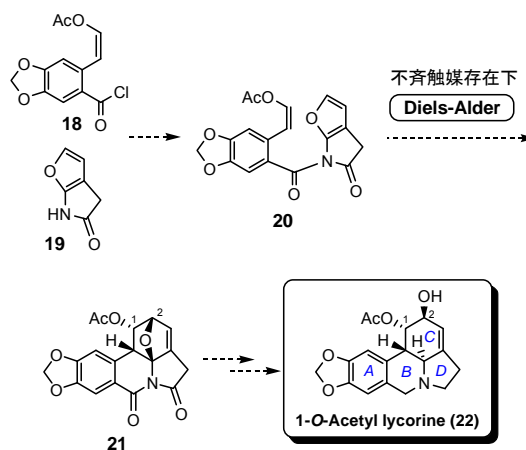
Lycoposerramine-X (16) は、各種 NMR スペクトルの解析により下記に示すような平面構造、相対立体配置と推定したが、絶対立体配置は未定である。Lycoposerramine-Z (17) は、その 13 位の異性体と推定した。合成戦略は、当研究室で確立した Lycoposerramine-V および W の全合成法を利用することとした。すなわち、光学活性な 11 を原料として Johnson-Claisen 転位を行い 7 位の側鎖を立体選択的に導入した後、光延反応を駆使することにより *trans* および *cis* オクタヒドロキノリン誘導体 14 を作り分ける。その後、エステルを足がかりとした増炭反応、ニトロンへの変換を行い Lycoposerramine-X (16)、Z (17) を合成する予定である。これまでに *cis* および *trans* 誘導体 15 まで合成を完了している。今後、全合成を達成し、合成品のデータを天然物と比較することにより、天然化合物の絶対立体配置を決定する予定である。



### (3) 分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とした Lycorine およびその誘導体の全合成

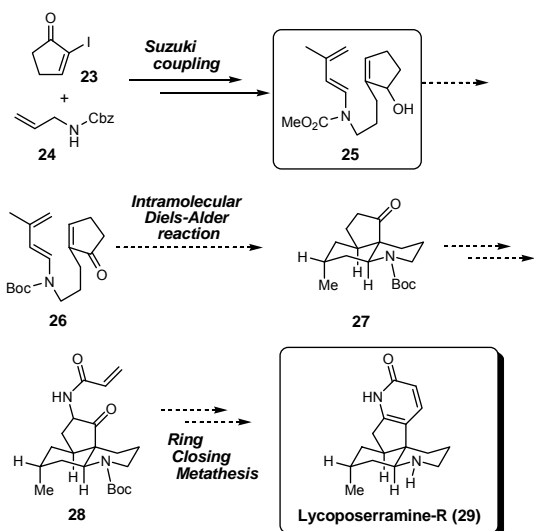
Lycorine の 1-O-Acetyl 体(22) に強力な AChE 阻害活性が認められたことから、Lycorine 誘導体が新しい記憶障害改善薬開

発のためのリード化合物となる可能性が十分にある。そこで、Lycorine の A 環部を有する酸クロライド 18 とフラン環を有する D 環部ラクタム 19 を縮合させて 20 とした後、不斉分子内 Diels-Alder 反応により環化体 21 を得る。その後、官能基変換などによって、立体異性体なども含めた誘導体を合成し、薬理活性評価、構造活性相関研究を行う。



### (4) 分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とした Lycoposerramine-R (29) の全合成

当研究室で単離・構造決定した新規アルカロイド Lycoposerramine-R (29) は、通常の Fawcettimine 型アルカロイドと異なり、C1-N 間が開裂し pyridone 環を有する特異なアルカロイドである。本化合物の初の全合成を目指し、2-iodo-2-cyclopentenone (23) をアリルアミン誘導体 24 と Suzuki coupling により縮合後、種々官能基を変換して 25 を得た。今後、水酸基を酸化し、不斉分子内 Diels-Alder 反応の後、 $\alpha$ 位アミノ化、アクリロイル化、Ring Closing Metathesis を経てピリドン環を構築し、Lycoposerramine-R (29) の全合成を達成する予定である。



## (5) ACh エステラーゼ阻害作用を有する 新規アルカロイドの徹底的追求

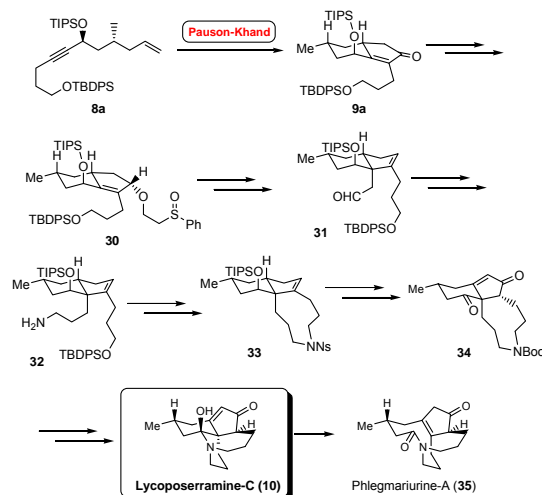
これまでに化学的研究がほとんどなされていない植物を探求し、それら植物について含有アルカロイドの精査を行う。ヒカゲノカズラ科 *Lycopodium* 属植物である *Lycopodium squarrosum*、*Lycopodium phlegmaria*、ヒガンバナ科植物である *Haemanthus albeflos*、*Crinum asiaticum var. sinicum*、*Narcissus bulbocodium*×*cantabricus* について新規アルカロイドの探索、構造決定、活性評価を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) 新規アルカロイド Lycoposerramine-C (10) の不斉全合成

Pauson-Khand 反応を鍵段階とする Lycoposerramine-C (10) の不斉全合成を達成した。エンイン化合物 **8a** を Pauson-Khand 反応に付し、二環性シクロペンテノン **9a** を得た。**9a** のケトンを立体選択的に還元し、Mandai の方法に従いフェニルスルホキシドとした後、転位反応により不斉四級炭素を構築した。その後、窒素原子を導入した後光延反応により 9 員環を構築し、官能基変換を経

て **10** の全合成を達成した。また、**10** を塩基で処理することにより Phlegmariurine-A (**35**) への変換にも成功した。この全合成により、Pauson-Khand 反応がリコポジウムアルカロイドの全合成に非常に有用であることを示した (発表論文①)。近年、リコポジウムアルカロイドの合成研究は盛んに行われており、この全合成が天然物合成化学界に与える影響は非常に大きいと思われる。



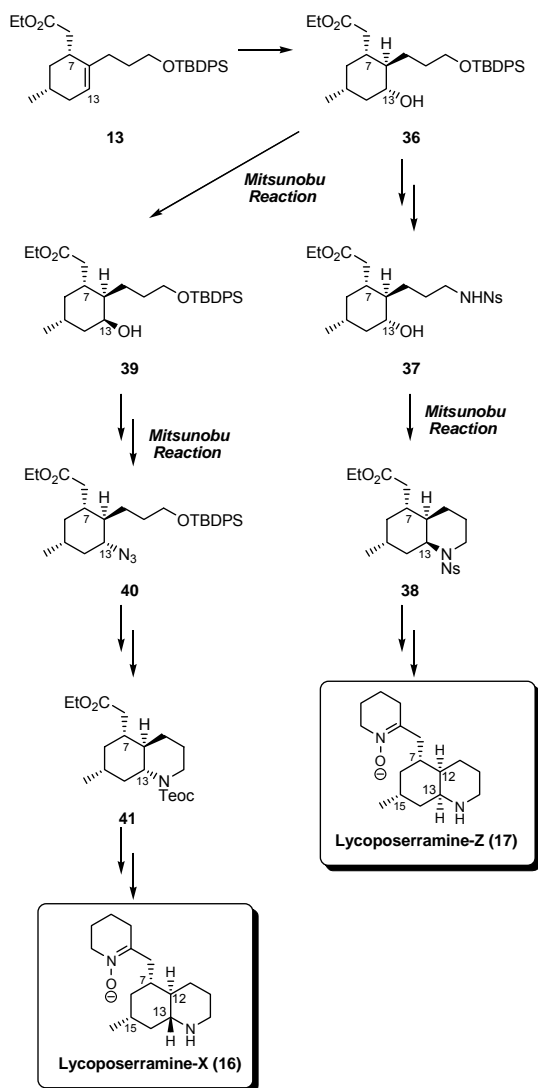
#### (2) 新規 *Lycopodium* アルカロイド Lycoposerramine-X (16)、Z (17) の 不斉全合成

3. 研究の方法(2) に従い合成した **13** から、オレフィンをヒドロホウ素化-酸化により立体選択的に水和してアルコール **36** を得た。1 級アルコール部分にノシルアミンを用いて窒素官能基を導入した後、光延反応により *cis*-オクタヒドロキノリン **38** を得た。

一方、**36** の 13 位アルコールの立体化学を光延反応により反転した後、さらに光延反応を用いて窒素官能基を導入し、*trans*-オクタヒドロキノリン **41** を合成した。

*cis*-オクタヒドロキノリン **38** から官能基変換を経て Lycoposerramine-Z (**17**) を、*trans*-オクタヒドロキノリン **41** から同様の変換にて Lycoposerramine-X (**16**) の全合成を達

成した。これにより、Lycoposerramine-X (**16**) の絶対配置を 7*R*, 12*R*, 13*R*, 15*R*、Lycoposerramine-Z (**17**) の絶対配置を 7*R*, 12*R*, 13*S*, 15*R* と決定した。(発表論文③)

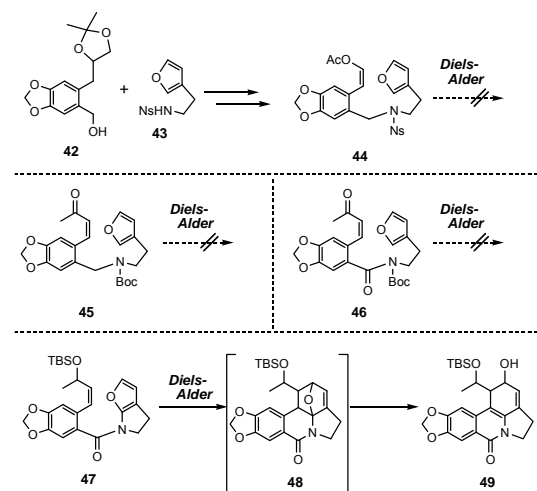


### (3) 分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とした Lycorine およびその誘導体の全合成

市販の safrole より 5 段階で合成した **42** とフランユニット **43** を縮合した後、Diels-Alder 反応前駆体 **44** へ変換した。**44** を加熱条件、封管中加熱条件、高压条件、Lewis 酸添加条件に付したが望みの Diels-Alder 反応は進行せず、オレフィンの異性化が進行するのみであった。この原因としてジエノフィルの反応性が低いことが考えられたため、ジエノフィ

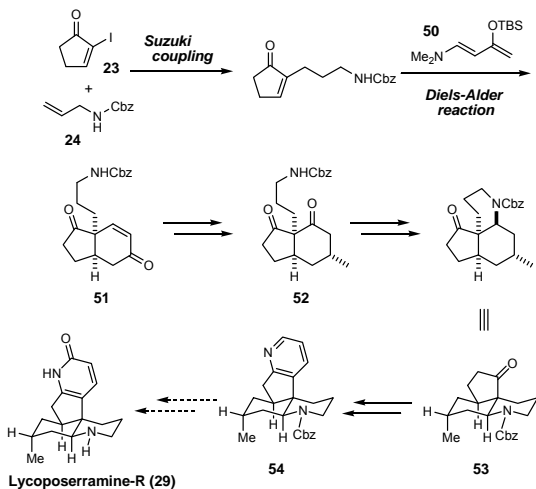
ルを  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンへと変換した Diels-Alder 前駆体 **45**, **46** を設計した。合成した **45**, **46** について、種々条件にて Diels-Alder 反応を試みたが、反応は進行しなかった。

次に、基質 **47** を用いて Diels-Alder 反応を検討したところ、加熱条件にて Diels-Alder 反応が進行したが、続いてオキシドブリッジの開裂と共鳴安定化が起こり、望みでない化合物 **49** が得られた。今後は、異なる Diels-Alder 反応前駆体を新たに設計し検討を行う他、[4+2] / [3+2] 連続環化反応を用いた Lycorine 誘導体の合成研究を行う予定である。



### (4) 分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とした Lycoposerramine-R (**29**) の全合成

2-iodocyclopentenone (**23**) とアリルアミン誘導体 **24** を Suzuki Coupling により縮合した後、Rawal ジエン **50** と Diels-Alder 反応を行い、二環性化合物 **51** を定量的に得た。続いて、Wharton 転位の後にメチル基を立体選択的に導入し、**52** を得た。その後、分子内閉環反応により三環性化合物 **53** とした後、ケトン足掛かりにピリジン環の導入に成功し **54** を得た。今後、ピリジン環をピリドン環に変換することにより Lycoposerramine-R (**29**) の全合成を達成する予定である。



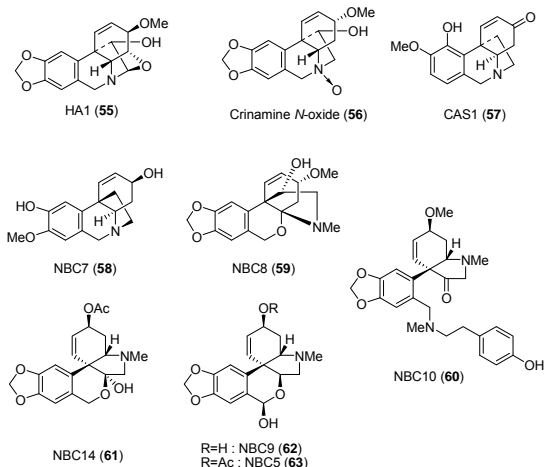
### (5) ACh エステラーゼ阻害作用を有する新規アルカロイドの徹底的追求

*Haemanthus albeflos* の全草を MeOH 抽出し、得られた粗塩基分画を各種クロマトにて分離することにより、HA1 (55) と仮称する新規アルカロイドを得た。

また、*Crinum asiaticum var. sinicum* の全草を抽出して得た MeOH エキスからは 2 種の新規アルカロイド(56, 57) を単離した。

さらに、*Narcissus bulbocodium× cantabricus* の球根部の MeOH エキスから得られた粗塩基分画を各種クロマトにより精製し、6 種の新規アルカロイド(58-63) を単離した。

今後はこれらアルカロイド類の活性評価を行っていく予定である。



### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① A. Nakayama, N. Kogure, M. Kitajima and H. Takayama : First Asymmetric Total Synthesis of Fawcettimine-Type *Lycopodium* Alkaloids, Lycoposerramine-C and Phlegmariurine-A. *Org. Lett.*, **11** (23), 5554-5557 (2009). 査読有
- ② N. Kogure, A. Nozoe, M. Kitajima, and H. Takayama : Nupharic Acid, a New Sesquiterpene Alkaloid from *Nuphar japonicum*. *Heterocycles*, **79** (1), 1101-1105 (2009). 査読有
- ③ T. Tanaka, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama : Asymmetric Total Syntheses of Cyclic-Nitron-Containing Phlegmarine-Type *Lycopodium* Alkaloids, Lycoposerramines-X and -Z. *J. Org. Chem.*, **74** (22), 8675-8680 (2009). 査読有
- ④ K. Katakawa, N. Kogure, M. Kitajima and H. Takayama : A New Skeletal *Lycopodium* Alkaloid, Lycoposerramine-R, and Three New Fawcettimine-related Alkaloids from *Lycopodium serratum*. *Helvetica Chimica Acta*, **92** (3), 445-452 (2009). 査読有

[学会発表] (計 2 件)

- ① 中山淳、小暮紀行、北島満里子、高山廣光 ; Pauson-Khand 反応を基盤とした Fawcettimine 型リコポジウムアルカロイド類の不斉合成研究 ; 有機合成化学協会 若手研究者のためのセミナー (2010) ; 2010 年 9 月 25 日 ; 千葉大学自然科学研究棟
- ② 片川和明、小暮紀行、北島満里子、本澤勝年、有澤宗久、高山廣光 ; ヒカゲノカズラ属植物 2 種より単離した新規アルカロイド類の構造 ; 日本薬学会第 130 回年回 (岡山) ; 2010 年 3 月 29 日 ; 桃太郎アリーナ

[その他]

ホームページ

<http://www.p.chiba-u.ac.jp/lab/seitai/>

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

小暮 紀行 (Noriyuki Kogure)

千葉大学・大学院薬学研究院・助教

研究者番号 : 80396689