

平成21年 3 月 31日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790022
 研究課題名 (和文) 新規アルツハイマー病治療薬の創製を指向した植物アルカロイド
 ナンカクリンの合成研究
 研究課題名 (英文) Synthetic study of nankakurines, directed toward the development
 of new wonder drugs for Alzheimer's disease
 研究代表者
 阿部 秀樹 (ABE HIDEKI)
 東北薬科大学・薬学部・講師
 研究者番号：00328551

研究成果の概要：亜熱帯地方に生息するヒゲノカズラ科植物ナンカクランより単離された四環性アルカロイド nankakurine A 及び B の合成研究を行った。(R)-プレゴンを出発物質として、細見-櫻井反応等数工程の操作を行った後、核間位に二重結合を持つ二環性化合物へ導いた。次いで二重結合の水素添加反応を行うことにより、nankakurine 類 BD 環部に相当する二環性化合物へ導くことができた。また、さらに数工程の変換反応を経て A 環部に相当するピペリジン環部の構築を達成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	0	1,800,000
2008 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	390,000	3,490,000

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：合成化学、有機化学、薬学、ナンカクリン、植物アルカロイド、不斉合成

1. 研究開始当初の背景

高齢社会である我が国の 65 歳以上高齢者人口は約 2,560 万人 (2006 年 9 月総務省発表) であり、数年後には超高齢社会になるといわれている。こうした高齢者人口の増加に伴い、認知症 (痴呆症) の患者数も増加の傾向にあり、その治療薬の開発が社会的急務となっている。

認知症は、主にアルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆に大別される。これらのうちアルツハイマー病の原因については幾つかの仮説が提唱されているものの未だ完全に解明

されていないことから、アルツハイマー病はエイズとともに現代の二大難病ともいわれている。現在のアルツハイマー病治療薬としては、脳内神経伝達物質であるアセチルコリン (ACh) の減少を妨げ、脳のコリン作動性神経の機能を活性化させるアセチルコリン分解酵素 (アセチルコリンエステラーゼ; AChE) 阻害薬が主流となっているが、AChE 阻害薬を用いた治療は、一時的に症状を改善するものの、完全治癒や病状の完全な進行停止には至らないのが現状である。

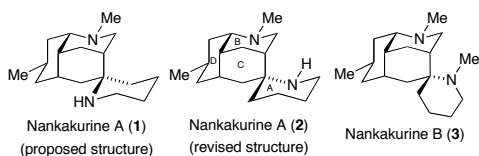
ところで、近年活発に行われている再生医

療研究において、従来再生修復能力がないと考えられてきた脳及び中枢神経組織が再生修復能力を有することが明らかとなっている。そしてその神経組織の再生修復機構において重要な役割を担っているのが、脳内グリア細胞の一種であるアストロサイトより放出される神経成長因子 (NGF) である。NGF は、中枢神経系及び末梢神経系における神経細胞の生存維持、分化、成熟、機能発現等多様な薬理作用を有していることから、NGF によるアルツハイマー病をはじめとする各種神経疾患の予防、治療法の開発が期待されていた。しかしながら NGF は分子量の大きいタンパク質であり、血液脳関門を通過することができず、また拒絶反応等の深刻な副作用を起こすことから医薬品としての有用性は見出されていない。このため NGF と同様の薬理作用を有する低分子化合物で、経口あるいは注射剤としての投与が可能、かつターゲット選択性に優れたアルツハイマー病治療薬の開発が待たれている。

2. 研究の目的

ヒゲノカズラ科 (Lycopodiaceae) 植物は、極めて複雑でユニークな多環性アルカロイドを有し、その多くはアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害活性や抗腫瘍活性を示すことから、新規生理活性物質の探索研究が盛んに行われている植物であり、またそれら *lycopodium* アルカロイドの合成研究、構造活性相関研究も数多く報告されている。

そのような探索研究において、近年小林らにより、亜熱帯地方に生息するヒゲノカズラ科植物ナンカクラン (*Lycopodium hamiltonii*) より四環性アルカロイド nankakurine A が単離された (*Org. Lett.* **2004**, *6*, 3389)。本アルカロイドの相対立体構造は当初 **1** 式のように提出されていたが、その後さらなる解析研究によりごく最近 **2** 式のように訂正され、また類似化合物 nankakurine B (**3**) の単離も併せて報告されている (*48th Symposium on the Chemistry of Natural Products, Sendai, 2006*, 511)。

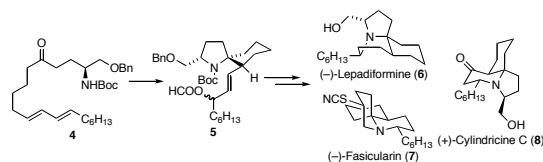


これらの化合物は、ヒト由来アストロサイトからの神経成長因子 (NGF) の放出活性を促し、ラット副腎髄質由来褐色細胞腫

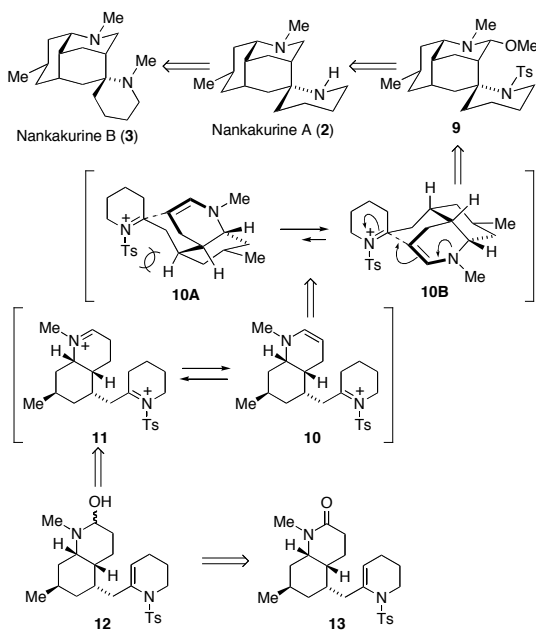
(PC-12 細胞) の分化誘導作用を示すことが報告されている。そこで、新規アシルイミニウムイオン-エナミンスピロ環化反応の開発を行うとともに、*lycopodium* アルカロイド nankakurine A (**2**) 及び B (**3**) の効率的な不斉合成法の確立、次いで様々な類縁体の合成及び詳細な活性発現機構の解明を意図した。

3. 研究の方法

すでに我々は、アシルイミニウムイオンを反応活性種とするスピロ環化反応の検討を行い、三環性海洋アルカロイド類 (**6** ~ **8**) の効率的な不斉合成を達成している。

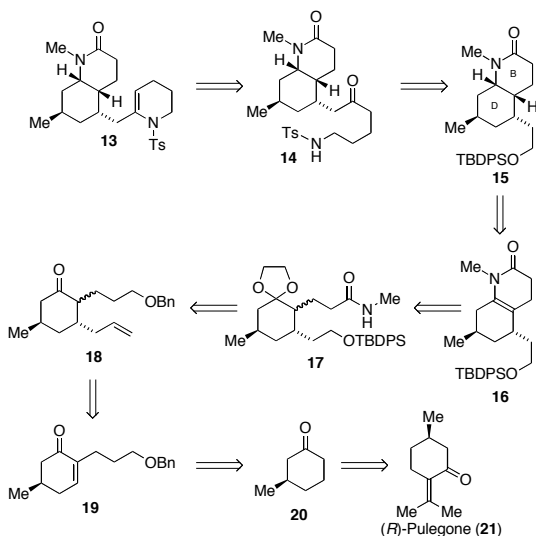


そこで上記スピロ環化反応を、エナミンを求核種とするアシルイミニウムイオン付加反応へと展開し、前述の四環性アルカロイドの全合成へ適用することとした。すなわち化合物 **13** のアミドカルボニル基の半還元を行いアミナール **12** とした後、酸処理を行う。その場合、反応系内ではアシルイミニウム-イミン中間体 **10** 及びアシルイミニウム-イミニウム中間体 **11** の平衡状態が存在する。**11** のアシルイミニウムイオン部は電子吸引力トシル基により比較的安定に存在するものの、*N*-メチルイミニウムイオン部は、エナミン **10** との平衡状態にて存在するものと考えられる。これらのうちエナミン **10** がアシルイミニウムイオンと、より安定な遷移状態 **10B** を経てスピロ環化反応が進行し、立体選択的にスピロ化合物 **9** を与えるものと予測される。次いで数工程を経て nankakurine A (**2**) の合成が達成され、*N*-メチル化を行うことにより nankakurine B (**3**) へ導くことが可能である (スキーム 1)。



Scheme 1.

また、化合物 **13** は **16** の核間位二重結合の立体選択的還元反応により得られる perhydroquinoline 体 **15** の側鎖部分を伸長した *N*-トシルアミド **14** を分子内脱水縮合に付すことで導くことが可能である。さらに **16** は (*R*)-pulegone (**21**) から数工程を経て合成することが可能である (スキーム 2)。

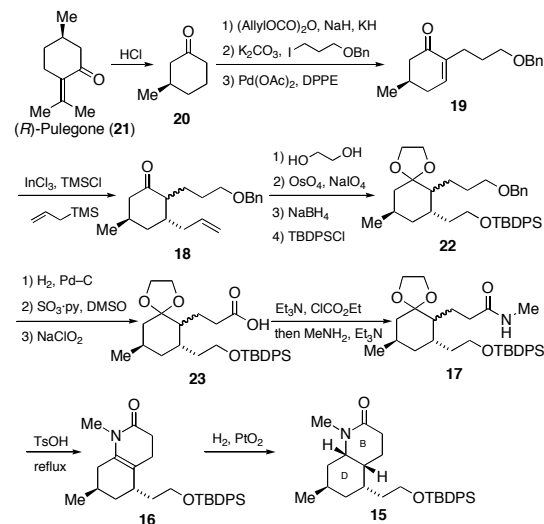


Scheme 2.

4. 研究成果

初めに、nankakurine 類 BD 環に相当する perhydroquinoline 環の立体選択的構築について検討を行った。*(R)*-pulegone (**21**) の塩酸処理により容易に導かれる 2-メチルシクロヘ

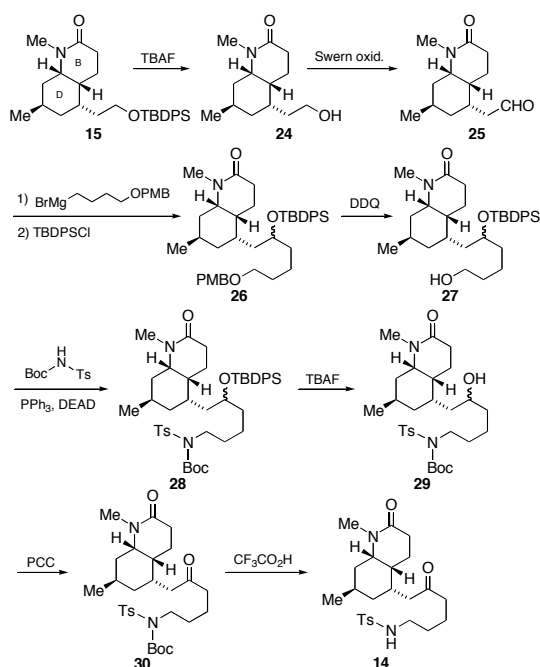
キサノン **20** を 3 工程の操作により 2-置換シクロヘキサノン **19** を合成した。次いで **19** に対し $\text{InCl}_3\text{-TMSCl}$ を用いた立体選択的 Hosomi-Sakurai 反応を行い、シクロヘキサン環 3 位へ高立体選択的にアリル基を導入した。次いで 1 位カルボニル基の保護及びアリル基二重結合の酸化的開裂続く還元反応により 3 位置換基をヒドロキシエチル基へ変換後、生じた水酸基を TBDPS 基で保護し、シリル体 **22** へ導いた。さらに 2 位側鎖のベンジル基を除去後二段階の酸化反応によりカルボン酸 **23** へ誘導した後、混合酸無水物法によるアミド化反応を行いメチルアミド体 **17** を合成した。得られたメチルアミド体 **17** に対し酸触媒存在下加熱還流を行ったところ、ケトン保護基の脱保護及び分子内脱水環化反応が一挙に進行し、核間位に二重結合を有する二環性化合物 **16** が得られることが判明した。次いで核間位二重結合の立体選択的還元反応について検討した。種々条件を検討した結果、水素雰囲気下酸化白金を触媒として用いた場合、高収率で還元反応が進行し、perhydroquinoline 体を得ることができた。しかしながら得られた perhydroquinoline 体 **15** はマイナー成績体であることが判明した。このように、核間位二重結合還元反応の立体選択性に問題を残すものの、nankakurine 類 BD 環に相当する perhydroquinoline 骨格の構築に成功した (スキーム 3)。



Scheme 3.

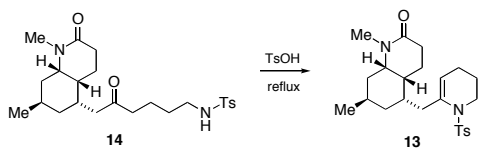
還元反応の立体選択性については、現在も引き続き検討を行っているところであるが、全合成達成を優先することとし、その後の検討を行った。perhydroquinoline 体 **15** に対し

脱 TBDPS 化, 続く Swern 酸化を行い, アルデヒド体 **25** へ導いた。得られたアルデヒド体 **25** に対し, 用時調製したグリニャール試薬を作用させ, 二級アルコール体 **26** とした後, 生じた水酸基を TBDPS 基で保護した。次いで DDQ を用いて新規導入部の PMB 基を除去した後, 光延反応条件下 *N*-Boc-トシルアミドを導入し, **28** へ導いた。次いで TBDPS 基を除去した後, 生じた水酸基を PCC を用いて酸化し, ケトン体 **30** へ誘導後, 脱 Boc 化を行うことによりアミドケトン体 **14** を得ることができた (スキーム 4)。



Scheme 4.

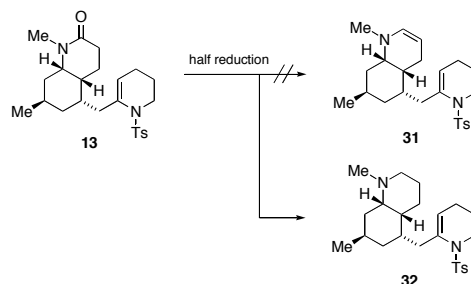
次いで, 得られた *N*-トシルアミドケトン体 **14** に対し TsOH を作用させ加熱還流を行ったところ, 分子内脱水環化反応が進行し, エナミン体 **13** を得ることができた (スキーム 5)。得られた **13** の環状エナミン部は, nankakurine 類の A 環部に相当するとともに, 目的とするアシルイミニウムイオン-エナミン環化反応におけるアシルイミニウムイオン等価体でもある。



Scheme 5.

次いで perhydroquinoline 部アミドカルボニル基を半還元し, アミナールを経由するエ

ナミンへの誘導を試みた。種々条件を検討した結果, いずれの場合にも目的物 **31** を得ることはできず, 原料を回収するか, カルボニル基が還元的に除去された環状アミン **32** が得られるのみであった (スキーム 6)。



Scheme 6.

現在, 上記反応条件を再検討するとともに, 別経路による nankakuline 類全合成の検討を開始したところである。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 秀樹 (ABE HIDEKI)

東北薬科大学・薬学部・講師

研究者番号: 00328551