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

豊岡 尚樹*
根本 英雄
恒枝 宏史

Synthesis of Poison Frog Alkaloids: Novel, Potent and Subtype-selective Blockers of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors

Naoki Toyooka*, Hideo Nemoto, and Hiroshi Tsuneki

This article describes the synthesis of poison frog alkaloids using the highly stereoselective conjugate addition reaction as the key step. First total synthesis of the alkaloid **223A** has been achieved. The proposed structure for natural **223A** was revised and the relative stereostructure was determined by this total synthesis. First total syntheses of tricyclic alkaloid **205B** and quino-
lizidine **207I** have been achieved, and the absolute stereochemistry of both natural products was determined by these total syntheses. Investigations of the inhibitory effects of synthetic poison frog alkaloids on neuronal nicotinic acetylcholine receptors have also been conducted, and we found the 5,8-disubstituted indolizidine **235B'** is a promising lead compound for the drug design to treat autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE).

Key words: dietary hypothesis, **223A**, **235B'**, stereoelectronic effect, **205B**, **207I**, ADNFLE

はじめに

中南米あるいはマダガスカル島に生息するカエルの皮膚抽出液からは、様々な骨格を有するアルカロイドが数多く見だされており、現在まで20種以上のサブクラスに分類される500種を超えるアルカロイドが確認されている¹⁾。今後もその数は増加し最終的には700種を超えると考えられている²⁾。なかでも陸上生物から単離された有機化合物の中で最強の非タンパク性の毒であるバトラコキシンは、矢毒として用いられているのみならず脳-神経研究上重要なツールとしての役割を果たしている³⁾。これらのカエル毒は、生息している現地で採集後直ちに抽出しなければ無毒化するという極めてデリケートなアルカロイド類であることから、最近ではこれら毒成分の真の生産者はカエルではなく、主にエサとして外部から摂取しているアリ、昆虫、ヤスデ、クモ、ダニであるという、いわゆる dietary hypothesis が有力であると考えられている⁴⁾。一方、カエル特有の変換酵素を用いて体内で一部変換して蓄えられているアルカロイドも知られている⁵⁾。これは興味深い事実である反面、カエル一個体から得られるアルカロイドがごく微量であることも相まって、これら一連の毒ガエルアルカロイドの

天然からの供給を困難な状況に追いやっており、合成研究が活発に展開されているにも拘らず、未だ相対あるいは絶対配置が未確定の化合物が多く残されている。さらに、これら毒ガエルアルカロイド類がニコチン受容体を中心として中枢神経系に対して興味ある生物活性を示すことが示唆されているが、やはり供給量の問題から生物活性についても十分な検討がなされていないのが現状である。本稿では、これら毒ガエルアルカロイドの合成およびそのニコチン受容体への作用について、筆者らの研究を中心に述べる。

1. インドリチジン 223A の合成^{6,7)}

インドリチジン骨格を有する毒ガエルアルカロイドは、3,5位置換および5,8位置換体の2つのサブグループが知られているが、最近新たに5,6,8位三置換インドリチジンが確認された。このうち主アルカロイドである**223A**は44匹のパナマおよびコスタリカ産毒ガエル *Dendrobates pumilio* から約1 mg 単離され、以下に示す相対配置が提出された⁸⁾(図1)。

我々は、本アルカロイドの全合成を達成すべくその合

Fig. 1 Substituted indolizidines isolated from poison-frog.

* 富山大学薬学部薬品製造学研究室

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama

成研究に着手した。鍵工程として、毒ガエルアルカロイド 235B', 223V, および 1-*epi*-2071 の合成に用いた高立体選択的マイケルタイプの共役付加反応⁹⁾を想定した。

すなわち、本反応を同一分子について繰り返し用いることによって、四置換ピペリジン体を構築する経路である。その際問題となるのは、2度目の共役付加における立体化学であり、1回目と同様の理由で同一の選択性を示せば、望む立体化学を備えたピペリジンを得ることができるはずである。しかしそのためには、先に導入した3位の側鎖がアキシアル配置をとることになり、同一の選択性を示す上で極めて不利であると考えられた。この不安をかかえつつではあったが、合成研究に着手した(図2)。

文献¹⁰⁾に従い合成した光学活性ラクタム 1 をメチルウレタン 2 へと変換後、Comins' 試薬¹¹⁾を用いてエノールトリフラート 3 とした。メタノール存在下、パラジウム触媒 CO 挿入反応¹²⁾によってメチルエステル 4 とし、最初の共役付加反応に付したところ、単一の付加体 5 を高収率で得た(スキーム 1)。

付加体 5 からアルコール 6 およびメチルエステルとし、Rubio ら¹³⁾の方法に従い 2 度目の共役付加前駆体であるエナミノエステル 7 へと導いた。鍵反応となる 2 度目の共役付加反応を行ったところ、再び単一の付加体 8 を高収率で得た。得られた付加体の立体化学はオキサゾリジノン 9 とし、その coupling constant および NOE によって確定した(スキーム 2)。

本反応の選択性は、エナミノエステル 7 において、アミド共鳴によって発生する *exo*-二重結合類似の立体構造がアリル系に類似した構造を形成し、窒素上メトキシカルボニル基とプロピル側鎖間の特殊な A^(1,3)strain 様¹⁴⁾の立体反発によって配座が固定され、立体電子効果¹⁵⁾によりビニルアニオンの攻撃が α 側から起った結果であると考えられる。また、本選択性は Cieplak hypothesis¹⁶⁾によっても矛盾なく説明できる。当初、不安視していた3位アキシアル配置の側鎖による立体障害にも拘らず、望む立体化学で反応が進行したことは興味深いと考えている(図3)。

付加体 8 のエステル部をアルコール 10 に還元後

Fig. 2 Strategy for the construction of 2,3,5,6-tetrasubstituted piperidine.

Scheme 1 Stereoselective synthesis of trisubstituted piperidine 5.

Scheme 2 Stereoselective construction of tetrasubstituted piperidine 7 using the second Michael type conjugate addition reaction.

Fig. 3 Stereoselectivity of the Michael type conjugate addition reaction.

Swern 酸化, Horner-Emmons 反応により炭素鎖を延長, さらに 3 工程を経てインドリチジン閉環前駆体 11 とした。最後に樹林らの方法¹⁷⁾によってインドリチジン閉環を行い目的のインドリチジン 12 とした(スキーム 3)。

ところが, 合成した 12 の NMR スペクトルは天然物と明らかに異なっていた。天然物は 9 位プロトンが^{s12)}, 11 Hz の 2 つの large coupling を示すことから 8, 9 位トランス配置, 5 位プロトンが 11 Hz の large coupling を示すことから 5, 6 位トランス配置であり, また FTIR において強い Bohlmann bands を示すことから 5, 9 位シス配置であることがわかり, 上述の相対配置が決定されて

Fig. 4 Comparison of the ¹H NMR spectra of natural 223A and 12.

いた(図 4)。

このパズルのような矛盾を解決するため, 今一度天然物および 12 の NMR スペクトルを詳細に見直し, 以下の推論に達した。すなわち, NMR, IR の解析結果から 8, 9 位トランスと 5, 9 位シス配置は疑う余地がなく, 残る 5, 6 位トランス配置であると結論づけた 5 位プロトンの 11 Hz の large coupling は, 6 位ではなく, そのエピ体である 23 のプロピル側鎖上 10 位のプロトンとの

Scheme 3 Synthesis of the proposed structure of natural 223A 12.

coupling であり, 23 は 5, 6 位シス配置であるためプロピル側鎖の回転障害によって, 一定のコンフォメーションをとっていることがこの large coupling として観測されたものと推論した。このことを確かめるため, 早速 23 の合成を行った(図 5)。

Fig. 5

6-エピ体 23 を合成するために上記と同様の四置換ピペリジン構築法を用いるには, 5, 6 位シス置換ピペリドンが必要である。そこで, 本化合物を以下に示す経路にて合成した。すなわち, 光学活性モノアセテート 13¹⁸⁾ から 3 工程を経てオレフィン 14 とし, さらに 3 工程によってアジド 15 とした。次いで α, β -不飽和エステル 16 を経由して望むピペリドン 17 を得た(スキーム 4)。

Scheme 4 Synthesis of *cis*-substituted piperidone 17.

Scheme 5 Synthesis of tetrasubstituted piperidine 20 and confirmation of its stereochemistry.

ピペリドン 17 から 12 の合成と同様にエナミノエステル 18 とし, 共役付加反応に付したところ, 再び単一の付加体 19 を得た。その立体化学はアルコール 20 を経由しオキサゾリジノン 21 へと導き, NOE および coupling constant により決定した(スキーム 5)。

本反応の選択性も上記 8 の場合と同様, A^(1,3) strain 様の立体反発による配座の固定と stereoelectronic effect によって説明できる(図 6)。

Fig. 6 Stereoselectivity of Michael type conjugate addition reaction of 18.

Scheme 6 Synthesis of revised structure for 223A 23.

続いてアルコール 20 の炭素鎖を延長して 21 とした後、水酸基の保護およびシリル基の脱保護により 22 に導いた。最後にインドリチジン閉環によって目的の 6-エピ体 23 を合成した(スキーム 6)。

6-エピ体 23 DCI salt の ^1H NMR は天然 223A DCI salt の NMR スペクトルと完全に一致したことから、先の推論が正しかったことが判明し、223A の提出構造の誤りを指摘するとともに真の構造を確定することができた(図 7)。

2. 三環系アルカロイド 205B の合成^{7,19)}

アルカロイド 205B はパナマ産毒ガエル *Dendrobates pumilio* から単離された特異な三環系構造を有するアルカロイドであり、当初、以下の構造が提出された²⁰⁾が、最近その構造が訂正された²¹⁾。しかしながら、その合成

Fig. 7 Comparison of the ^1H NMR spectra of natural 223A and 23.

例は報告されておらず、絶対配置も不明であった。我々は、本アルカロイドの合成を行うにあたり、223A の合成に用いた四置換ピペリジン構築法において、2 度目のマイケルタイプの共役付加反応を A^(1,3) strain 様の立体反発を除去した系すなわちオキサゾリジノン体において実施すれば、立体選択性が逆転して 205B 合成に必要な立体化学を備えたピペリジン体を得ることができると考えた(図 8)。

そこで、スキーム 7 に示すように 4 に対して最初の共役付加反応を行い 24 とした。ここで、2 回目の共役付加反応に備えるためオキサゾリジノン 25 とし、もう一方の側鎖を修飾してメチルエステル 26 に変換した。さらに、松村らの方法²²⁾によりエナミノエステル 27 へと変換し鍵反応である 2 度目の共役付加反応を行ったところ、単一の付加体 28 を高収率で得ることができ、その立体化学は以下に示す NOE によって確認した。このように、オキサゾリジノン環を形成することによって望む選択性で 2 度目の共役付加反応を行うことができた(ス

Fig. 8 Strategy for the construction of tetrasubstituted piperidine system.

Scheme 7 Synthesis of tetrasubstituted piperidine 28 and confirmation of its stereochemistry.

Fig. 9 Stereoselectivity of the Michael type addition reaction of 27.

キーム 7)。

本反応の選択性についても 223A の場合と同様に考えることができる (図 9)。

さらに、側鎖の変換反応を行いメチルエステル 29 とし、Weinreb's amide 30²³⁾ を経由してメチルケトン 31 へ導いた。次いで、ケトン部の保護、オキサゾリジノン環の加水分解および Boc 保護により合成したアルコー

ル 32 から不飽和エステル 33 へ変換した。鍵中間体となる三環性ケトン 34 の構築には分子内マンニッヒ反応を想定し、33 の接触還元後エステル部のアルデヒドへの還元と酸処理によってアセタール基の脱保護を行うと、分子内マンニッヒタイプの環化が進行して、34 をそのアセタール体 35 とともに得ることができた。なお、35 は酸処理によるアセタール交換反応により 34 へと変換することができた (スキーム 8)。

最後に残る課題はオレフィン部の位置選択的導入であり、これに対して、まずエノールトリフラート 36 経由の反応について検討した。キラル塩基を用いた位置選択的エノールトリフラート化を行うと、約 3 : 1 の割合で望む 36 を得ることができた。次いで、36 に対して Takai & Nozaki's procedure²⁴⁾ あるいは McMurry's procedure²⁵⁾ によるメチル化を検討したが、いずれも望む 205B を得ることができなかった。一方、エキソオレフィン 37 の酸触媒異性化反応を行うと、約 6.5 : 1 の割合で望む異性化が進行し 205B を優先的に得ることができた²⁶⁾。その各種スペクトルデータは天然物のデータと完全に一致し、比旋光度の比較から天然物の絶対配置を

Scheme 8 Synthesis of key tricyclic core 34 for the synthesis of 205B.

Scheme 9 Completion of the total synthesis and determination of the absolute stereochemistry of natural 205B.

2aR, 5aR, 6S, 8S, 8aR, すなわち今回合成した化合物のエナンチオマーであると確定した²⁷⁾(スキーム 9)。

3. インドリチジン 223V ジアステレオマーの合成²⁸⁾

先に我々が合成したインドリチジン 38^{9b)}は、FT-IR において強い Bohlmann bands を示すのに対して、223I は弱い Bohlmann bands しか示さないことから、5,8 位置換インドリチジングループとしては例外的な (5,9E) 配置であることが予測された。ごく最近、この 38 が新たに確認された 223V と一致することが判明し、223I の構造は以下に示す 2 種類の (5,9E) 配置を有するインドリチジン 39, 40 であると考えられた。その構造を確定するためには、それぞれを立体選択的に合成する必要がある。

Fig. 10 Possible structure of the natural 223I.

ある。そこで、これら 2 種の立体異性体の合成を行い 223I の構造を確定することを企画した(図 10)。

まず初めに、39 の合成から検討した。オキサゾリジノン 41²⁹⁾に対してマイケルタイプ共役付加反応を行ったところ、単一の付加体 42 を得た。次いでエステル 43 を経由して 44 に導いた後、還元してアルコール 45 を得た。さらに水酸基の保護を行い 46 とし、オキサゾリジ

Scheme 10 Synthesis of one of the possible stereoisomer 39 for 223I.

ノン環の加水分解と Cbz 保護により 47 を合成した。アルコール 47 の 2 段階による酸化後, Arndt-Eistert 反応によってエステル 48 とし, オレフィン 49 を経由して目的のインドリチジン 39 を合成した (スキーム 10)。

一方, 40 の合成はピペリドン 50 を用いて行った。すなわちエノールトリフラート 51 へ変換後, Stille type のカップリング³⁰⁾によりジエン 52 とし, 酸性条件下 NaBH₃CN による立体選択的還元を行うと脱シリル保護されたトランス体 53 を優先的に得た (スキーム 11)。

Scheme 11 Synthesis of piperidine 53.

本還元反応の選択性は以下のように考察した。酸性条件下, 52 から導かれるイミニウムイオンは A^(1,2) strain により A のコンフォメーションが有利であると考えられ, その際ヒドライドの攻撃は立体電子的に有利な α 側から優先的に起こり, 望む 53 を優先的に与えたものと考えられる (図 11)。

Fig. 11 Stereoselectivity of the reduction of 52.

アルコール 53 を α, β 不飽和エステル 54 に変換し, さらに還元反応を経て 55 を得た。アルコール 55 の水酸基を保護後, 同様のインドリチジン閉環反応に付したが, 目的のインドリチジンは全く得ることができなかった。そこで, 53 を Boc 体 56 へ変換後 α, β 不飽和エステル 57 を経由してラクタム 58 とした。最後にラクタム部の還元を行い目的のインドリチジン 40 を合成した (スキーム 12)。

得られた 39 および 40 と天然 223I の GC-MS, GC-FTIR を比較したところ, いずれも天然物とは一致しなかったことから, 天然 223I は 5,8 位置置換インドリチジン骨格ではないことが明らかとなったが, 真の構造の決定には至っておらず, さらなる検討が必要である。

4. キノリチジン 207I の合成³¹⁾

以前, 我々はキノリチジン 207I に対して提出されていたキノリチジン 59 を合成した^{9b)} が, 天然物とは一致せず, 後になってフランスの研究グループによる合成研

Fig. 12 Structures of 1-cpi-207I 59 and 207I 60.

Scheme 12 Synthesis of another possible stereo isomer 40 for 223I.

Scheme 13 Synthesis of ent-2071 60.

究によって 2071 の構造が 60 であることが示された³²⁾。しかしながら、本合成はラセミ体の合成であり、またこのラセミ体がキラルカラムを用いた GC 分析において完全分離することが明らかとなった³³⁾ので、2071 の絶対配置を確定すべく 60 のキラル合成に着手した(図 12)。

出発物質として 223A の訂正構造合成時に用いたトリフラート 61 を利用した。すなわち、61 に対して Sonogashira type のカップリングを行い 62 とした後、ロジウム触媒による接触還元によってオールシス置換ピペリジン 63 を得た。その立体化学は、オキサゾリジノン 64 に導き NOE によって確認した。次いで 3 工程を経てオレフィン 65 へ変換した。さらに、アルコール 66 を経由して末端オレフィン 67 とし最後にキノリチジン閉環を行い(+)-60 を合成した。ラセミ体および(+)-60 についてキラルカラムを用いた GC 分析した結果、天然 2071 の絶対配置は S-(−) 体であると確定した(スキーム 13)。

5. ニコチン受容体に対する活性評価³⁴⁾

ニコチン受容体は 5 つのサブユニットからなるイオンチャネルで、脳内に幅広く分布しており、記憶学習をはじめとする様々な生理機能に重要な役割を果たしている。哺乳類の脳内では、α2-α7、α9-α10、β2-β4 の 11 種類のニコチン受容体サブユニットが部位特異的に発現しており、多様なニコチン受容体による調節機能が存在する。その中でも特に、α7 型、α4β2 型、α3β2 型、α3β4 型、α4β4 型ニコチン受容体が中枢神経系において主要

なサブタイプであることが、これまでの薬理学的検討によって明らかにされている³⁵⁾。

また、ニコチン受容体の機能異常は、様々な中枢神経疾患の原因である可能性が指摘されている。例えば、アルツハイマー病患者の大脳皮質では α4β2 ニコチン受容体の発現量が著明に減少することや、統合失調症および双極性障害の発症に α7 ニコチン受容体の遺伝子変異が関連することが知られている³⁶⁾。最近、α4 および β2 ニコチン受容体サブユニット遺伝子とヒト常染色体優性夜間前頭葉てんかん (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy : ADNFLE) の連鎖解析が行われ、これらが本疾患の病因遺伝子である可能性が報告された³⁷⁾。てんかんは、現在ほとんどの場合、薬物によるコントロールが可能になっているが、その反面、てんかんには非常に多くの種類があり、未だに薬物制御の困難なタイプも存在する。小児期に見られる症候群として新たに分類された ADNFLE もその 1 つである。本疾患に関わる α4 および β2 ニコチン受容体遺伝子の変異 [α4 (S 248 F), α4 (S 252 L) および β2 (V 287 M)] により受容体チャネルを形成するアミノ酸が置換されると、受容体は神経伝達物質のアセチルコリン (ACh) に対し、非常に高い感受性 (または強い反応性) を呈する。従って、変異型 α4β2 ニコチン受容体の異常な活性を抑制することが、本疾患の最も効果的な治療戦略であると考えられている³⁸⁾。特に、ニコチン受容体チャネルの開口部を塞ぐ作用を持つ薬物は、活性化状態にある受容体を選択的に抑制するた

Fig. 13 Inhibitory effects of 235B' on nicotinic receptor-mediated currents.

め、大脳神経細胞の過剰な放電による発作(てんかん発作)を抑える効果が期待されている。しかし、ニコチン受容体の各サブタイプに選択的に作用する薬物はほとんどなく、さらに開口チャネルを阻害するという条件を満たすものは皆無である。そのため、世界中で次世代の選択的作用薬の探索が行われている。

我々は、上述の方法で合成した indolizidines 235B', 223V, 223A, quinolizidine 207I, tricyclic 205B およびその類縁化合物のニコチン受容体に対する効果を明らかにするため、電気生理学的手法を用いた薬効解析試験を行った³³⁾。ニコチン受容体は活性化すると受容体に内蔵するチャネルが開き、陽イオンが透過するので、本解析法では受容体の活性化を電流の大きさとして捉えることができる。実験標本には、アフリカツメガエル卵母細胞にニコチン受容体の遺伝子を注入し、人為的に受容体を発現させたものを用いた。そして卵母細胞をアゴニストのAChで5秒間刺激し、膜電流の振幅(control response)を二電極膜電位固定法により測定した。さらに合成アルカロイドの効果を検討するため、アルカロイドで3分間処置した後、ACh誘発電流(test response)を測定し、control responseと比較した。

まず、 $\alpha 7$ 、 $\alpha 4\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 2$ 、 $\alpha 3\beta 4$ 、および $\alpha 4\beta 4$ 受容体に対する indolizidine 235B' の効果を比較検討したところ、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体を非常に強く抑制することを見出した(50%

Fig. 14 Noncompetitive blockade of $\alpha 4\beta 2$ currents by 235B'.

抑制濃度 $IC_{50}=0.07 \mu M$)。この効果は既存の最も優れた $\beta 2$ 型ニコチン受容体-選択的拮抗薬である dihydro- β -erythroidine に匹敵するものであった。しかも、各受容体サブタイプで IC_{50} 値を比較すると、235B' は $\alpha 7$ 受容体よりも6倍、 $\alpha 3\beta 2$ 受容体よりも40倍、 $\alpha 3\beta 4$ および $\alpha 4\beta 4$ 受容体よりも50倍以上選択的に $\alpha 4\beta 2$ 受容体を抑制することが示された(図13)。

$\alpha 4\beta 2$ 受容体における ACh の濃度-反応曲線は 235B' 存在下で下方シフトしたので、薬理学的に、235B' は非競合型抑制薬と考えられた(図14)。そこで 235B' の作用様式を明らかにするため、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体を ACh パルスで高頻度に刺激し、抑制効果に変化が生じるかどうかを検討した。その結果、刺激の頻度が高くなるにつれて、抑制の程度が増加することを認めた(図15)。これは受容体チャネルの開口確率の上昇に伴い、 $\alpha 4\beta 2$ 受容体と 235B' との相互作用が増大することを意味する。

Fig. 15 Use-dependent blockade of $\alpha 4\beta 2$ currents by 235B'.

Fig. 16 Voltage-dependent blockade of $\alpha 4\beta 2$ currents by 235B'.

また、固定膜電位を $-20\text{ mV} \sim -140\text{ mV}$ に変化させると、電流-電圧曲線上の過分極側でニコチン受容体の反応性は増加する。それに伴い、235B'による抑制効果は過分極側で増大した(図16)。このように、235B'は使用頻度依存的(use-dependent)かつ膜電位依存的(voltage-dependent)な遮断作用を示すことが明らかになった。一般に、ニコチン受容体の開口チャネル阻害剤(open channel blocker)は、この2つの性質を併せ持つことが知られているので、235B'は $\alpha4\beta2$ ニコチン受容体の開口チャネル阻害剤であると結論できた。

一方、tricyclic 205B および 207I 誘導体 1-epi-207I は $\alpha7$ ニコチン受容体に選択的な抑制作用を示すアルカロイドであった。 $\alpha7$ 受容体に対する205Bの IC_{50} 値は $2.5\text{ }\mu\text{M}$ であり、 $\alpha4\beta2$ および $\alpha3\beta4$ 受容体よりも約5倍、 $\alpha7$ 受容体に選択的であった。また、 $\alpha7$ 受容体に対する1-epi-207Iの IC_{50} 値は $0.6\text{ }\mu\text{M}$ であり、 $\alpha4\beta2$ 受容体よりも約9倍、 $\alpha3\beta4$ 受容体よりも約15倍、 $\alpha7$ 受容体に選択的であった。その他のアルカロイド223V、223Aおよび207Iもニコチン受容体に対する抑制効果を示したが、サブタイプ選択性は認められなかった。

以上のように、毒ガエルアルカロイドを用いた薬効解析試験により、 $\alpha4\beta2$ ニコチン受容体に選択的な抑制薬として、235B'、 $\alpha7$ ニコチン受容体に選択的な抑制薬として205Bおよび1-epi-207Iを見出した。特に、アルカロイド235B'の作用機構を検討した結果、 $\alpha4\beta2$ ニコチン受容体の開口チャネル阻害剤であることを突き止めた。このことは、235B'が、ADNFLEに関わる変異型受容体の異常活性を選択的に抑制する上で、理想的な作用様式を示す薬物であることを意味している。換言すれば、変異型 $\alpha4\beta2$ 受容体は、チャネルの開口確率(活性化状態にある確率)が高いので235B'と結合しやすい状態にある。それに対して、正常型 $\alpha4\beta2$ 受容体は、アゴニストに対する感受性が変異型受容体よりも低いため、チャネルの開口確率が低く、235B'と結合する確率も低い。従って235B'の濃度を調節することにより、神経の生理機能の維持に必要な正常型ニコチン受容体の活性には影響することなく、変異型受容体の異常活性のみを抑制し、脳の異常興奮を抑える効果が期待できる。毒ガエルの皮膚には235B'の構造に類似したアルカロイドが他にも多数存在するので、今後の合成・薬効解析試験により、さらに優れたてんかん治療薬の候補物質を見出せるものと期待できる。

おわりに

毒ガエルアルカロイドの合成とそのニコチン受容体に対する活性評価について、筆者らの研究を中心に述べた。未だ相対ならびに絶対配置が不明である毒ガエルア

ルカロイドが数多く残されていること、および今回のニコチン受容体に対する抑制効果が優れていることから、中枢神経系疾患の新規治療薬開発のためのリード化合物探索を念頭に置いて、今後も新たなアルカロイドの合成とその評価を検討したいと考えている。おわりにあたり、毒ガエルアルカロイドに関して有益な助言とディスカッションをしていただいたNIH, John W. Daly, Thomas F. Spande, H. Martin Garraffo 各博士に感謝いたします。また、本論文執筆にあたり、ご助言をいただいた広島国際大学薬学部金子哲夫先生にお礼申し上げます。本研究の一部は、薬学奨励財団の援助のもと行われました。ここに記して感謝いたします。

(2005年7月29日受理)

文 献

- 1) J. W. Daly, H. M. Garraffo, T. F. Spande, *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pergamon: New York, 1999, Vol. 13, pp 1-161; J. W. Daly, *J. Med. Chem.*, **46**, 445 (2003)
- 2) J. W. Daly, Personal communications
- 3) 黒須三千夫, 岸義人, 有合化, **62**, 1205 (2004)
- 4) J. W. Daly, T. Kaneko, J. Wilham, H. M. Garraffo, T. F. Spande, A. Espinosa, M. A. Donnelly, *Proc. Nat'l Acad. USA*, **99**, 13996 (2002)
- 5) J. W. Daly, personal communications
- 6) N. Toyooka, A. Fukutome, H. Nemoto, J. W. Daly, T. F. Spande, H. M. Garraffo, T. Kaneko, *Org. Lett.*, **4**, 1715 (2002)
- 7) N. Toyooka, A. Fukutome, H. Shinoda, H. Nemoto, *Tetrahedron*, **60**, 6197 (2004). 我々の全合成後、223Aの合成研究が相次いで報告された。X. Pu, D. Ma, *J. Org. Chem.*, **68**, 4400 (2003); J. M. Harris, A. Padwa, *ibid.*, **68**, 4371 (2003); R. Kumareswaran, J. Gallucci, T. V. Rajanbabu, *ibid.*, **69**, 9151 (2004); W. Zhu, D. Dong, X. Puy, D. Ma, *Org. Lett.*, **7**, 705 (2005); F. A. Davis, B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 8398 (2005)
- 8) H. M. Garraffo, P. Jain, T. F. Spande, J. W. Daly, *J. Nat. Prod.*, **60**, 2 (1997)
- 9) (a) T. Momose, N. Toyooka, *J. Org. Chem.*, **59**, 943 (1994); (b) N. Toyooka, K. Tanaka, T. Momose, J. W. Daly, H. M. Garraffo, *Tetrahedron*, **53**, 9553 (1997)
- 10) T. J. Hodgkinson, M. Shipman, *Synthesis*, **1998**, 1141
- 11) D. L. Comins, A. Dehghani, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6299 (1992)
- 12) S. Cacchi, E. Morera, G. Orter, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 1109 (1985)
- 13) J. Ezquerro, A. Escribano, A. Rubio, M. J. Remuiñán, J. J. Vaquero, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2613 (1996)
- 14) F. Johnson, *Chem. Rev.*, **68**, 375 (1968); R. W. Hoffmann, *ibid.*, **89**, 1841 (1989); J. D. Brown, M. A. Foley, D. L. Comins, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 7445 (1988); J. F. Dellaria, Jr., B. D. Santarsiero, *J. Org. Chem.*, **54**, 3916 (1989)
- 15) P. Deslongchamps, *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon: New York, 1983, pp 203-290
- 16) A. S. Cieplak, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4540 (1981)
- 17) Y. Shishido, C. Kibayashi, *J. Org. Chem.*, **57**, 2876 (1992)
- 18) I. Izquierdo, M. T. Plaza, M. Rodriguez, J. Tamayo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 449 (1999)
- 19) N. Toyooka, A. Fukutome, H. Shinoda, H. Nemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 3808 (2003)
- 20) T. Tokuyama, N. Nishimori, A. Shimada, M. W. Edwards, J. W. Daly, *Tetrahedron*, **43**, 643 (1987)
- 21) T. Tokuyama, H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly, *An.*

Asoc. Quim. Argent., 86, 291 (1988)

- 22) Y. Matsumura, M. Inoue, Y. Nakamura, I. L. Talib, T. Maki, O. Onomura, *Tetrahedron Lett.*, 41, 4619 (2000)
- 23) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.*, 22, 3815 (1981)
- 24) K. Takai, M. Sato, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57, 108 (1984)
- 25) J. E. McMurry, W. J. Scott, *Tetrahedron Lett.*, 21, 4313 (1980)
- 26) Gaussian 98 (B3 LYP) を用いた計算により, 205B がもう1つのオレフィン異性体よりも約 2 kcalmol⁻¹ 安定であることが判明し, この異性化の選択性をよく反映している。
- 27) ごく最近, 新たに天然型 (–)-205B の全合成が報告された。A. B. Smith, III, D.-S. Kim, *Org. Lett.*, 7, 3247 (2005)
- 28) N. Toyooka, H. Nemoto, M. Kawasaki, H. M. Garraffo, T. F. Spande, J. W. Daly, *Tetrahedron*, 61, 1187 (2005)
- 29) N. Toyooka, M. Okumura, H. Nemoto, *J. Org. Chem.*, 67, 6078 (2002)
- 30) C. J. Foti, D. L. Comins, *J. Org. Chem.*, 60, 2656 (1995); K. C. Nicolaou, G.-Q. Shi, K. Namoto, F. Bernal, *Chem. Commun.*, 1998, 1757
- 31) N. Toyooka, H. Nemoto, *Tetrahedron Lett.*, 44, 569 (2003)
- 32) P. Michel, A. Rassat, *Chem. Commun.*, 1999, 2281
- 33) P. Michel, A. Rassat, J. W. Daly, T. F. Spande, *J. Org. Chem.*, 65, 8908 (2000)
- 34) H. Tsuneki, Y. You, N. Toyooka, S. Kagawa, S. Kobayashi, T. Sasaoka, H. Nemoto, I. Kimura, J. A. Dani, *Mol. Pharmacol.*, 66, 1061 (2004)
- 35) M. Alkondon, E. X. Albuquerque, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 265, 1455 (1993); M. Zoli, C. Léna, M. R. Picciotto, J. P. Changeux, *J. Neurosci.*, 18, 4461 (1998)
- 36) S. Weiland, D. Bertrand, S. Leonard, *Behav. Brain Res.*, 113, 43 (2000)
- 37) M. De Fusco, A. Becchetti, A. Patrignani, G. Annesi, A. Gambardella, A. Quattrone, A. Ballabio, E. Wanke, G. Casari, *Nat. Genet.*, 26, 275 (2000); D. Bertrand, F. Picard, S. Le Hellard, S. Weiland, I. Favre, H. Phillips, S. Bertrand, S. F. Berkovic, A. Malafosse, J. Mulley, *Epilepsia*, 43 Suppl 5, 112 (2002)
- 38) R. C. Hogg, D. Bertrand, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 1859 (2004)

書 評

実力養成化学スクール「有機合成化学」

PROFILE

豊岡 尚樹 富山大学薬学部・助教授

〔経歴〕1984年近畿大学薬学部卒, 1986年同大学院薬学研究科修士課程修了, 1989年同大学院薬学研究科博士課程修了, 同年富山医科薬科大学薬学部助手, 1997年ノースカロライナ州立大学博士研究員 (Prof. Daniel L. Comins), 2001年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕TEL 〇〇〇〇〇〇〇〇, FAX 〇〇〇〇〇〇〇〇, e-mail: 〇〇〇〇〇〇〇〇

根本 英雄 富山大学薬学部・教授

〔経歴〕1966年東北大学薬学部卒, 1968年同大学院薬学研究科修士課程修了, 1970年同博士課程中退, 同年同大学教務職員, 1972年薬学博士, 同年-1974年カリフォルニア大学博士研究員, 1974年東北大学薬学部助手, 1999年助教授を経て同年より現職。〔専門〕有機合成化学, 創薬化学。〔連絡先〕TEL 〇〇〇〇〇〇〇〇, FAX 〇〇〇〇〇〇〇〇, e-mail: 〇〇〇〇〇〇〇〇

恒枝 宏史 富山大学大学院薬学研究科臨床薬理学講座・助教授 薬学博士

〔経歴〕1994年富山医科薬科大学大学院薬学研究科博士後期課程修了, 同年日本学術振興会特別研究員, 1997年バスタード研究所博士研究員, 1999年ベイラー医科大学博士研究員, 2000年富山医科薬科大学助手, 2005年より現職。〔専門〕神経薬理学。〔連絡先〕e-mail: 〇〇〇〇〇〇〇〇

日本化学会主催で, 企業の若手研究者を対象として, いくつかの化学分野における「実力養成化学スクール」が開催された。本書は, 「有機合成化学」をテーマとしたスクールに合わせて作られた教科書である。従って, 有機合成化学の理論を実際の場面で応用できる研究者・技術者を育成することが目的であり, 大学の化学系学科卒業程度の知識を習得した読者が本書の対象である。

第1章に有機合成化学の概論として, 本書を理解する上で最低限必要な基本的な知識が簡潔にまとめてある。そしてそこで紹介された反応, すなわち, 酸化・還元反応, アルドール反応, クロスカップリング反応, オレフィン生成反応が第2-6章で詳細に説明される。各章

では, 過去から最近までの具体的な反応例について, わかり易い図や表を用いて丁寧に解説されている。各反応の Scope & Limitation を, 系統立てて理解する上で非常に効果的である。そして, 第7章では全合成, さらに第8章では最近話題のロボット合成についても紹介されている。また, 各章末には演習問題が付与されている。

「実際に有機合成反応を利用する人」を想定して執筆されているので, これまでに学んだ有機合成化学の知識を, 実際に使える知恵として発展させる橋渡しとして, 研究者・技術者のみならず, 卒研生, 修士課程の学生にも薦めたい書である。 (柴田高範)