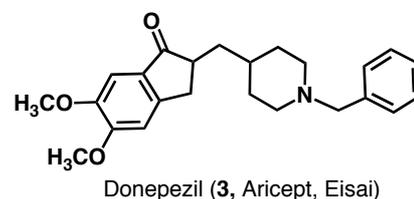
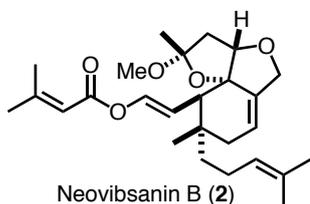
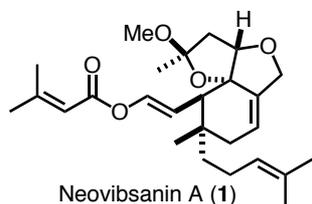


ネオビブサニンの全合成と神経突起伸展作用物質の開発

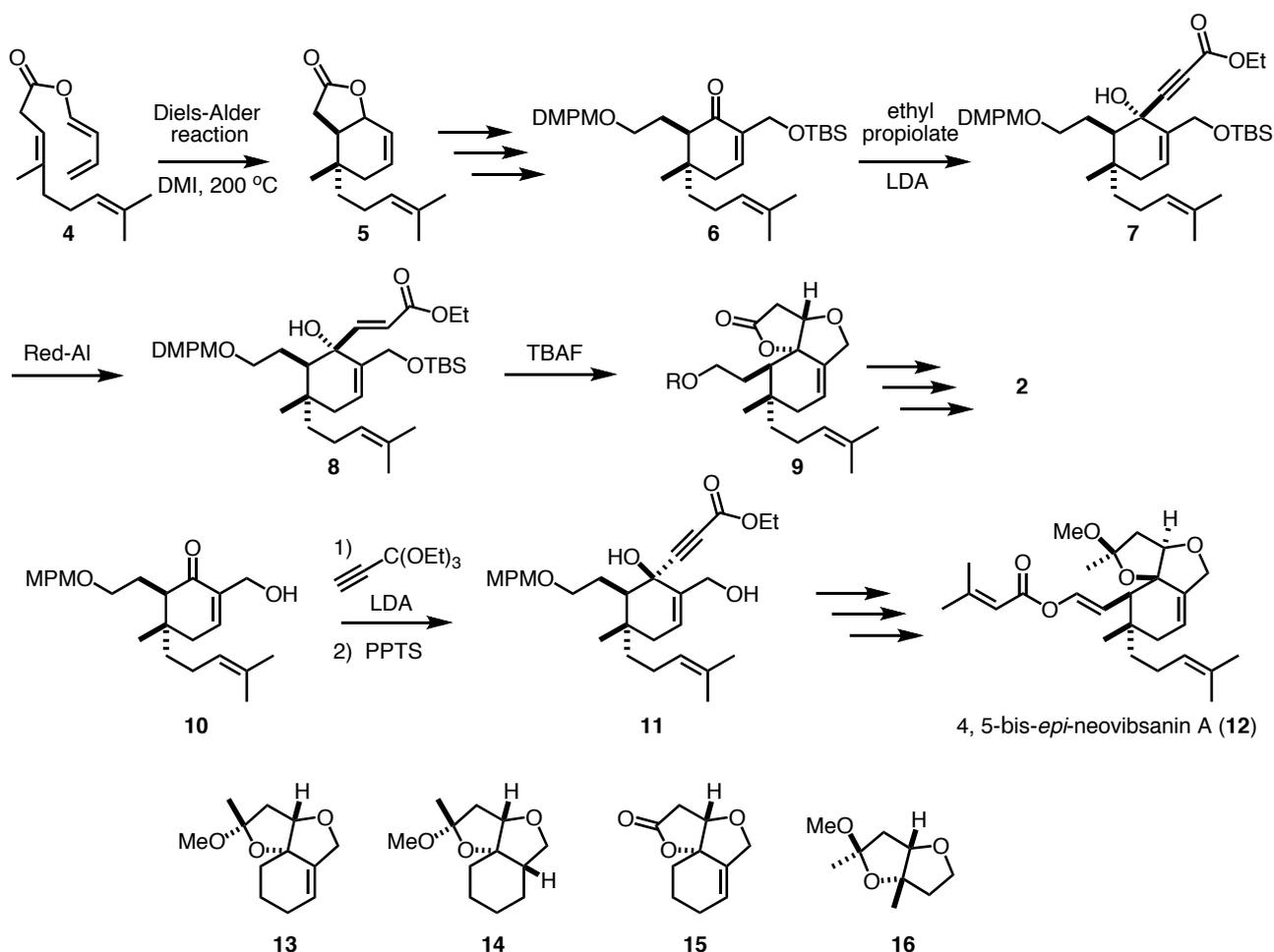
徳島文理大学薬学部 今川 洋

現代の医療技術の進歩は、これまで不治の病とされてきた様々な疾患の治療を可能としてきた。それに伴って私たちは長寿という恩恵を得ることが出来たと同時に、高齢化の結果、新たな問題を抱え込むことになった。加齢によって生じる疾患には様々あるが、とりわけ認知症は深刻な社会問題となっている。アルツハイマー型認知症は、コリン作動性神経が徐々に死んでいき、記憶障害が起こる神経変性疾患であり、根本的な治療法は未だ開発されていない。そのため高齢化社会を生き抜かねばならない我々にとって、まさに他人事では済まされない深刻な問題である。現在、抗認知薬として用いられているのは、脳代謝を改善するアセチルコリンエステラーゼ阻害剤ドネペジル (**3**, アリセプト) などの対処療法のための薬のみである。そのため根本治療薬の開発を目指す試みが、現在世界中で精力的に展開されている。私たちは、最近福山らによって見出された、突起伸展活性を有するジテルペンであるビブサニン類に着目した。¹⁾ビブサニン類の作用機序は未だ知られておらず、その解明は新たな認知症治療薬開発の礎になると考えられる。またそのユニークな構造は、合成化学の見地からも興味を持たれた。そこでネオビブサニンB (**2**) をターゲットに定め、その合成研究に取り組んだ。



ネオビブサニン類の合成

その結果、DMIを溶媒に用いる分子内Diels-Alder反応を新たに開発し、ネオビブサニンの骨格となるシクロヘキセン環**5**の立体選択的な構築に成功した。得られたラクトン体**5**は、数段階を経て、エノン**6**に導いた。保護基のキレーション効果を利用した、選択的アルキル化によって立体選択的に**7**に導いた後、**7**のアルキンを還元、得られた**8**のTBS保護を脱保護すると、oxy-Michael付加反応とラクトン化反応が一挙に進行し、鍵中間となる三環性ラクトン**9**が合成できた。その後、数段階を経て、(±)-ネオビブサニンB (**2**)の全合成に成功した。一方、別途合成したエノン**10**に対してアルキル化を行うと、 α 面からの求核攻撃が優先し、異性体**11**が立体選択的に合成できた。先の合成を、天然型の合成と同様に進めることで、天然物の立体異性体に当たる(±)-4, 5-ビスエピネオビブサニンA (**12**)の合成にも成功した。さらに、確立した合成法を応用することで、構造を単純化した誘導体**13-16**の合成も行った。



突起伸展促進活性

合成した化合物について、PC12細胞を用いた突起伸展促進作用の評価を、本学福山愛保教授らとの共同研究で進めたところ、合成品のラセミ体の(±)-ネオビブサニンB (**2**)は、NGF存在下、天然の(+)-**2**とほぼ同様の突起伸展促進活性を示す事が明らかとなった。また非天然型の(±)-4,5-ビスエピネオビブサニンA (**12**)も、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。すなわち活性発現には、4位や5位の立体化学は関係しない事が明らかになった。また構造を単純化した誘導體**13**には、条件によっては、天然物を凌ぐ活性を示す事が見出された。六員環部分が欠落した**16**や、オレフィンが飽和された化合物**14**、またラクトン体**15**には活性が認められない事から、活性発現に必要な最少構造単位は、オレフィンを含む三環性アセタール構造であると考えられる。今後、活性化合物に蛍光発色団を導入した分子プローブを合成し、作用機序解明に向けた研究に発展させる予定である。