

1-Alkyl TIQ 類の合成と細胞毒性に対する影響

斉藤 俊昭¹, 永井 順子¹, 阿部 賢志¹, 堀口 よし江¹, 田口 恭治¹, 宇都宮 郁¹, 榛澤 雄二¹ (¹昭和薬大)

【目的】ヒトの脳内に存在する 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(TIQ)類は, 様々な生理活性を有しており, Parkinson 病関連物質として報告がなされている. その中で, 1-MeTIQ は, TIQ や MPP⁺により誘発される Parkinson 病様症状を抑制する事が知られている. また, TIQs 類似構造を有する propargylamine 類の selegiline, rasagiline は選択的 MAO-B 阻害薬であり, 神経保護作用をも備えている. 我々は, 1-alkyl-TIQ(4)及び, N-propargyl 体(5)の合成を行い, それぞれの培養細胞系に対する影響を検討した.

【方法及び結果】1-Alkyl-TIQ(4)の合成は, Pummerer 型環化反応を用いて合成した. すなわち, ketone(1)から合成した sulfoxide(2)を, benzene 中 TFAA-BF₃·Et₂O を加え攪拌し, 閉環体(3)を高収率で得た. 続いて, 3 を脱 SPh, 加水分解により 1-alkyl-TIQ(4)とし, さらに N-propargyl 体(5)を合成した. 次に 4 及び 5 について PC12 細胞を用いて細胞に対する作用を検討した. 1-AlkylTIQ(4)は, アルキル鎖の延長に従って, 細胞毒性が増大した. また, 4 に N-propargyl 基を導入した 5 ではその細胞毒性は低下した.

