

論文の内容の要旨

論文題目 「光学活性ヒンバシンの合成研究」

氏名 高土居雅法

ヒンバシン **1** は、1956年に Magnolia 科植物 *Galbulimima baccata* から単離、構造決定されたピペリジンアルカロイドである (**Figure**)。 **1** は、ムスカリン受容体の一つである M₂ サブタイプ受容体に、強力かつ M₁ 受容体に比べて数倍から 20 倍程度選択的に拮抗作用を示すことが明らかとなり、大変注目されている。即ち、ACh の放出を制御していると考えられる M₂ 受容体に対して拮抗作用を示すことにより、シナプス間隙の ACh の絶対量を増やすことが期待されるため、コリン仮説に基づくアルツハイマー型痴呆症の治療薬、あるいはそのリード化合物としての可能性が見出された。

1 は、これまでに分子内 Diels-Alder 反応を用いた 2 例の全合成が報告されている (Hart-Kozikowski ら、1995 年、および Chackalamannil ら、1996 年)。しかしながら、いずれの合成法も創薬への展開を考慮した場合、その効率性と柔軟性に問題を残しており、また、アルツハイマー型痴呆症治療薬を指向した **1** の誘導体合成も検討されているものの、今だ **1** を超える特徴を有する化合物は見出されていない。

著者は、**1** の複雑な化学構造とムスカリン M₂ 受容体拮抗作用、の 2 点に着目し、類縁体合成へも応用可能な新規全合成経路を確立し、その全合成工程および合成中間体を活用し

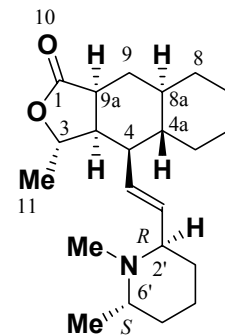
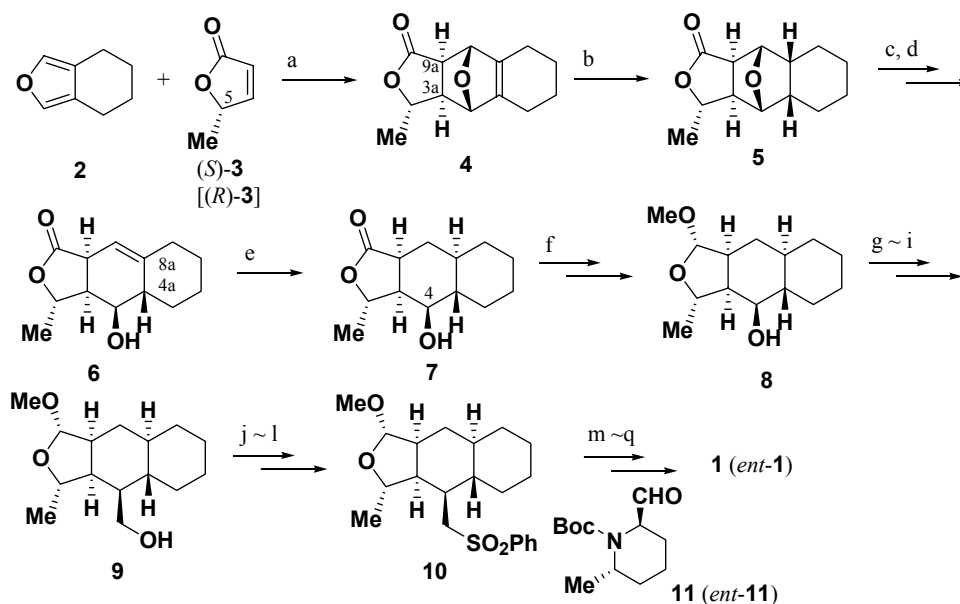


Figure. Structure of himbacine **1**

Scheme 1. Total synthesis of himbacine **1** (*ent-1*) featuring intermolecular Diels-Alder reaction



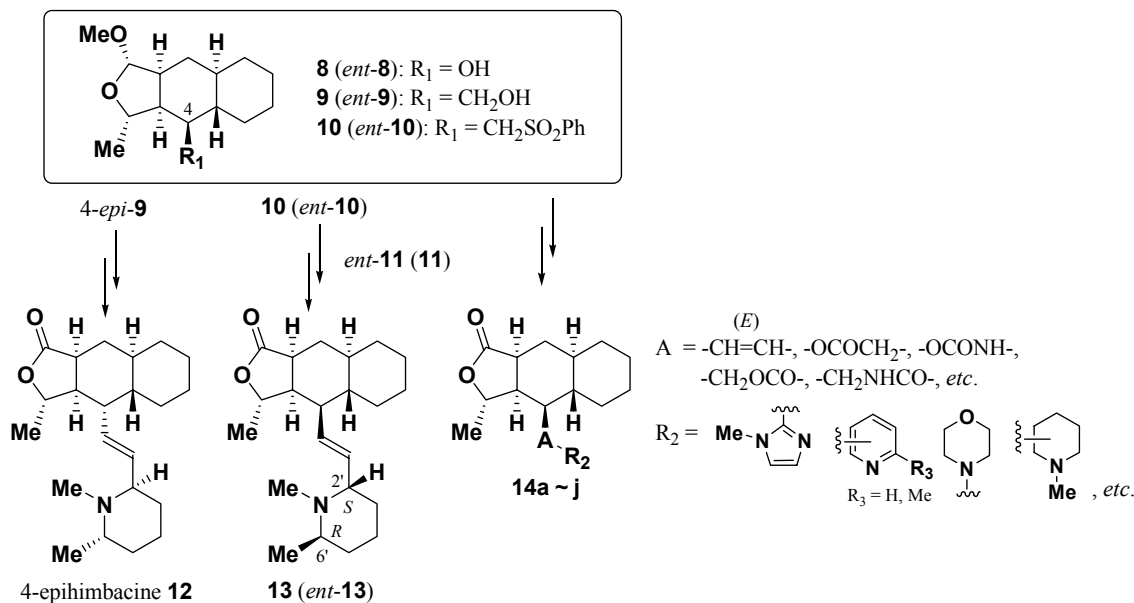
a) 5M LiClO₄-Et₂O, rt, 58%; b) H₂, 10% Pd-C, EtOH, rt, 96%; c) LiN(TMS)₂, THF, -78 °C ~ -40 °C, 92%; d) DBU, toluene, 100 °C, 83%; e) H₂, PtO₂, EtOH, rt, 96%; f) (i) DIBAL-H, Et₂O, -78 °C, 1 h, (ii) BF₃-Et₂O, MeOH, CH₂Cl₂, -60 °C ~ rt, 74% (2 steps); g) TPAP, 4-methylmorpholine *N*-oxide, MS 4A, CH₂Cl₂, rt, 95%; h) Ph₃PCH₃I, NaN(TMS)₂, Et₂O, 0 °C ~ rt, 86%; i) (i) BH₃-THF, THF, -78 °C ~ rt, (ii) 30% H₂O₂, 10% NaOH, 0 °C, 4β:4α = 73%:8%; j) MsCl, 4-(dimethylamino)pyridine, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C ~ rt, 100%; k) PhSH, *t*BuOK, DMSO, rt, 100%; l) *m*CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, rt, 82%; m) *n*BuLi, 1,2-dimethoxyethane, -78 °C, 100% conversion (a mixture of the diastereomers); n) 5% Na-Hg, Na₂HPO₄, MeOH, rt, 66%; o) Jones reagent, acetone, rt, 100%; p) trifluoroacetic acid, CH₂Cl₂, rt, 100%; q) 37% HCHO aq., NaBH₃CN, CH₃CN, rt, 91%.

て **1** に関する構造活性相関を明らかにすると共に、新しいアルツハイマー型痴呆症治療薬を見出すことを目標として本研究を開始した。

著者は、分子間不斉 Diels-Alder 反応を機軸とする **1** の合成戦略を考案した。即ち、**1** をトランス二重結合部位で切断し、ヒドロナフトフラン部位とピペリジン部位に分けた。ヒドロナフトフラン部位が効率的に得られれば、既報の方法に従い **1** が効率的に得られるものと期待した (**Scheme 1**)。

種々検討した結果、ジエチルエーテル中 5 M 過塩素酸リチウムを用いるテトラヒドロイソベンゾフラン **2** と光学活性フラン-2(5*H*)-オン(*S*)-**3** の分子間不斉 Diels-Alder 反応により、単一のエキソ型環化付加体を得た。これを接触還元と塩基処理を組み合わせた極めて簡便な手法により、**1** に特徴的なヒドロナフト[2,3-*c*]フラン骨格を有する **7** へ立体選択的に変換することに成功した。次いで、4 位の官能基変換によりスルホン体 **10** とし、ピペリジンアルデヒド **11** との Julia-Lythgoe 反応を経て、天然物である **1** を得た。これにより、分子間不斉 Diels-Alder 反応を機軸とする **1** の新規全合成経路の確立に成功した。次に、全合成が達成されていない *ent-1* の活性に興味を持ち、また、開発した全合成工程が簡便で効率的であることを実証するため、(*R*)-**3** を用いて *ent-1* を全合成した。得られた **1** および *ent-1* の M₂ 受容体親和性には 50 倍以上の活性差があり (**Table**)、天然型絶対配置の重要性を確認

Scheme 2. Synthesis of novel himbacine congeners **12**, **13** (*ent*-**13**), and **14a** ~ **j**



した。

著者は、確立した全合成工程、および数種の全合成中間体を活用し、独自のデザインにより **1** を上回る特徴を有するヒンバシン類縁体の探索研究を行うこととした。上記 *ent*-**1** の活性評価に基づき、**1** の 4 位の立体化学と活性との関係、ピペリジン環の立体化学と活性との関係、4 位置換基における生物学的等価体の検索について検討し、**1** の構造活性相関を考察するとともに、有望な **1** の新規類縁体を見出すことを試みた (Scheme 2)。その結果、4-エピヒンバシン **12**、(2'*S*,6'*R*)-ジエピヒンバシン、およびその対掌体 **13** (*ent*-**13**)、4 位に種々の置換基を有する誘導體 **14a** ~ **j** を合成することに成功した。これらの化合物は、いずれも M₂ 受容体親和性を全く示さず (Table)、サブタイプ選択性も消失したことから、ヒドロナフトフラン部位とピペリジン環部位の絶対配置に加えて、4 位置換基の立体化学とトランス二重結合が必須部分構造であることが判明した。

次に著者は、これまで研究展開の対象とされることが全くなかった γ -ラクトン環上の 3 α 位メチル基に着目した。この部位に関して 3 α 位メチル基の除去、炭素鎖延長、3 β 位への立体化学の反転、の 3 つの類縁体合成を展開し、活性に及ぼす影響を解明することとした (Scheme 3)。その結果、カルビノール体のアシル化によって合成した 4-ブロモベンゾアート体 *dl*-**17** の光学異性体分離カラムによる光学分割と立体異性体の分離を鍵工程とし、更に X 線結晶構造解析を経て 3-デメチルヒンバシン **18**、4-エピ-3-デメチルヒンバシン *4-epi*-**18**、およびそれらの対掌体 (*ent*-**18**, *ent-4-epi*-**18**) の合成に成功した。また、11-メチルヒンバシン **20**、3-エピヒンバシン **22** の合成を達成した。これらのうち、*4-epi*-**18**、*ent*-**18**、*ent-4-epi*-**18**、**20**、および **22** は **1** より活性が低下したが、**18** はサブタイプ選択性に変化はないものの、**1** と同等以上の M₂ 受容体親和性を示すことが明らかとなった。これにより、

Scheme 3. Synthesis of novel himbacine congeners **18**, 4-*epi-18*, and their enantiomers (*ent-18*, *ent-4-epi-18*), **20**, and

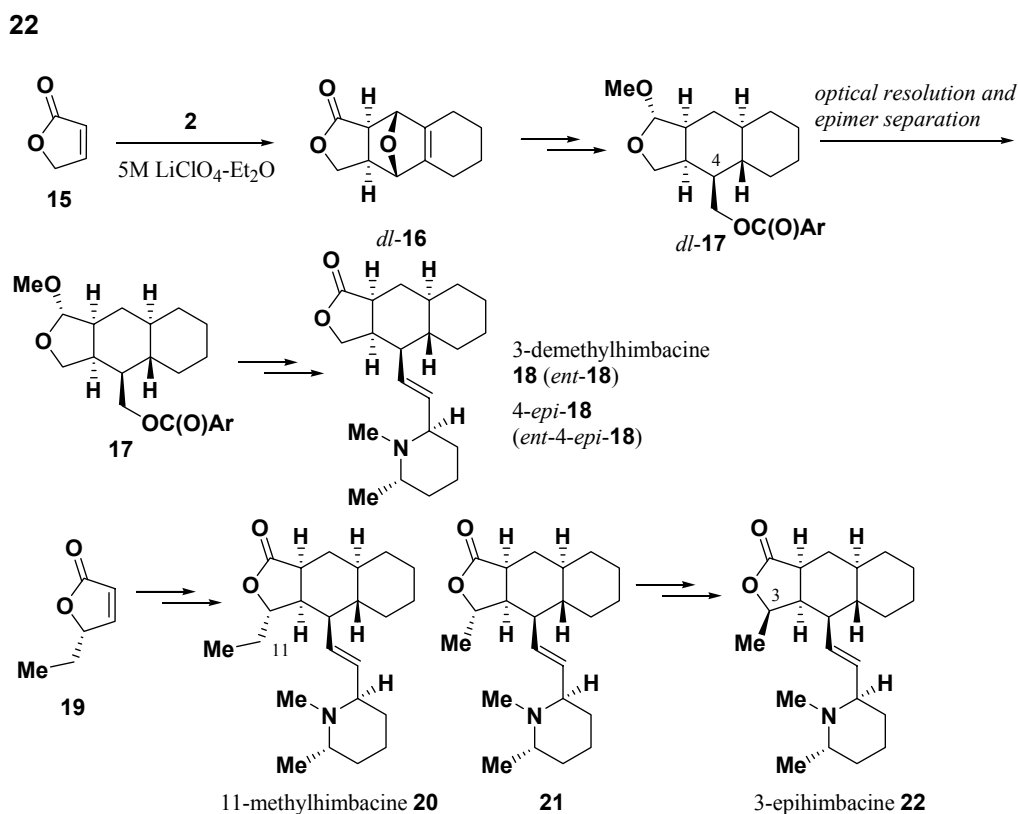


Table. *In vitro* binding activity of novel himbacine congeners

compound	<i>K_i</i> (nM)		compound	<i>K_i</i> (nM)	
	M ₁ (cortex)	M ₂ (brainstem)		M ₁ (cortex)	M ₂ (brainstem)
1	81.4/13.1		18	38.8/8.34	
<i>ent-1</i>	967/694		<i>ent-18</i>	1110/1080	
12	840/1850		4- <i>epi-18</i>	615/397	
13	340/219		<i>ent-4-epi-18</i>	533/443	
<i>ent-13</i>	289/189		20	359/191	
14a~j	>2000/>855		22	151/36.5	

少なくとも M₂ 受容体親和性発現には 3 α 位メチル基は重要でないことが判明した (Table)。同時に、M₂ 受容体と **1** の 3 α 位メチル基近傍の立体化学との間に、これまでに明らかにされていない相互作用の可能性を示唆した。

以上のように著者は、5 M の過塩素酸リチウム–ジエチルエーテル条件を用いた分子間不斉 Diels-Alder 反応を機軸として、**1** の新規全合成経路を確立した。この全合成工程、および全合成中間体を活用して新規類縁体合成を行った結果、多数の類縁体合成を達成したことにより、著者が確立した全合成工程の効率性と柔軟性を証明するとともに、3-デメチルヒンバシン **18** に天然物と同等以上のムスカリン M₂ 受容体親和性を見出すことに成功した。今後、**18** に新規アルツハイマー型痴呆症治療薬として優れた特徴が見出され、開発に向けての検討が行われることを期待する。