

審査の結果の要旨

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ナルカロイドである (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。

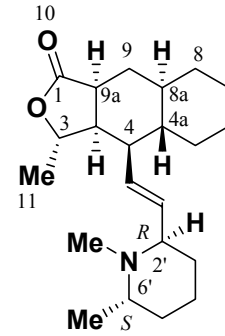
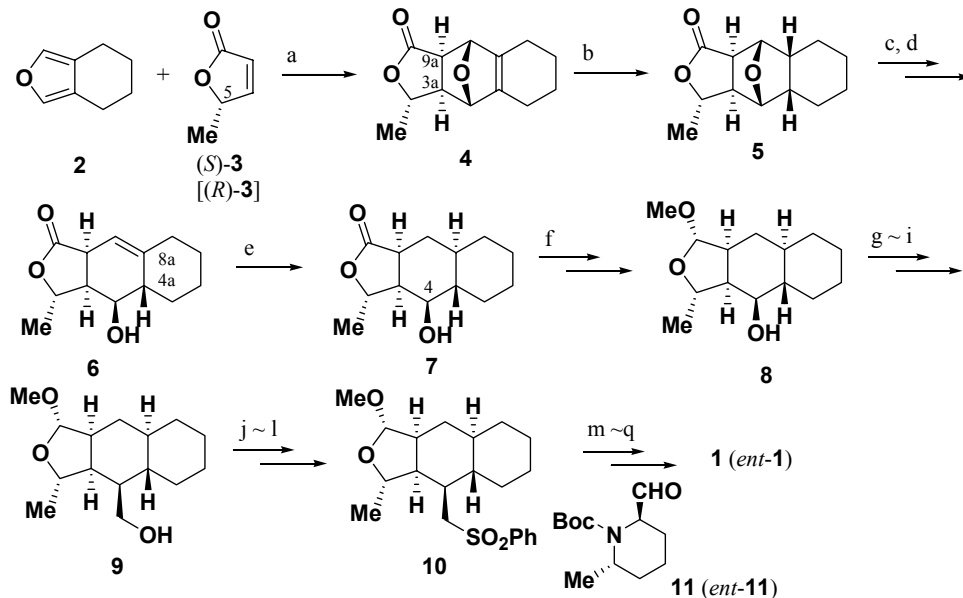


Figure. Structure of himbacine **1**

高土居雅法は、**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。

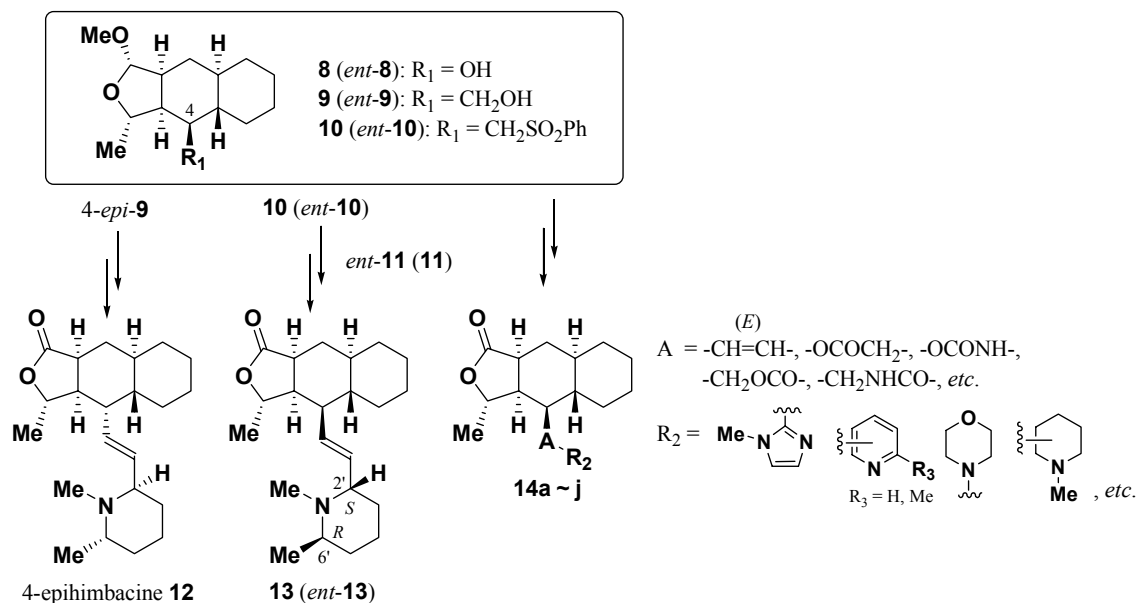
Scheme 1. Total synthesis of himbacine **1** (*ent-1*) featuring intermolecular Diels-Alder reaction



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) Ph₃PCH₂I, 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%.

まず、Scheme 1 に記すルートでビンバシン **1** の合成ルートを確認した。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、(*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、天然型絶対配置の重要性を確認した。

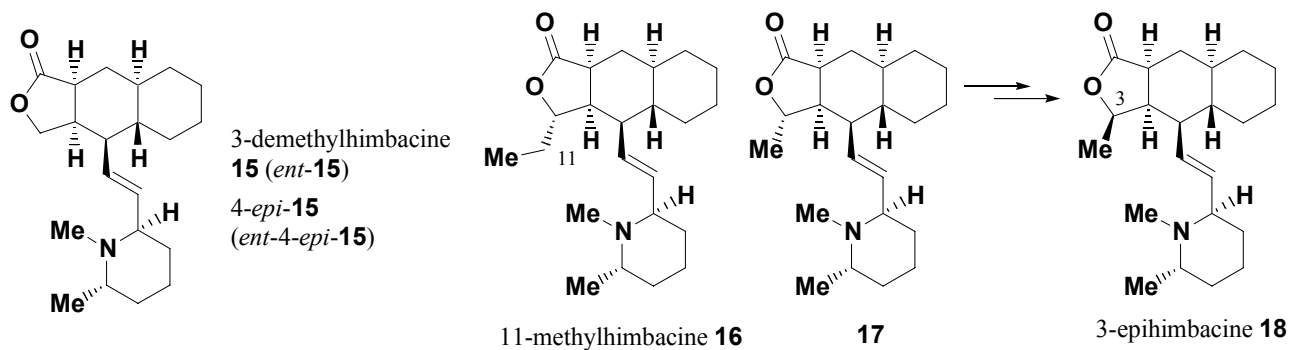
Scheme 2. Synthesis of novel himbacine congeners **12**, **13** (*ent-13*), and **14a~j**



高土居雅法は、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体 **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、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。

次に高土居雅法は、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)。すなわち **15**、4-*epi-15*、およびそれらの対掌体 (*ent-15*, *ent-4-epi-15*) の合成に成功した。また、**16**、**18** の合成を達成した。これらのうち、4-*epi-15*、*ent-15*、*ent-4-epi-15*、**16**、および **18** は **1** より活性が低下したが、**15** 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、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。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。

Scheme 3. Synthesis of novel himbacine congeners **15**, 4-*epi*-**15**, and their enantiomers (*ent*-**15**, *ent*-4-*epi*-**15**), **16**, and **18**



以上、本研究成果は今後の医薬化学研究に大きな貢献をされると考えられ、博士（薬学）に相当すると判断した。