総合論文

シクロプロパン環上の隣接置換基間の立体反発を利用する新規配座制御法とその NMDA 受容体特異的アンタゴニスト創製への展開

周 東 智*・松 田 彰*

A New Method for Conformational Restriction Based on Repulsion between Adjacent Substituents on a Cyclopropane Ring, and Its Application to Designing Potent NMDA Receptor Antagonists.

Satoshi SHUTO* and Akira MATSUDA*

Adjacent substituents on a cyclopropane ring mutually exert steric repulsion quite significantly, because they are fixed in eclipsed conformation to each other. Based on this structural feature of the cyclopropane ring, we devised a new method for restricting the conformation of cyclopropane derivatives. Using this strategy, conformationally restricted analogs of milnacipran, a useful antidepressant, were designed as potent NMDA receptor antagonists, and were synthesized highly enantioselectively from chiral epichlorohydrins. Throughout the synthetic study, we found that nucleophilic addition reactions on cyclopropylcarbaldehyde and α -ketones proceeded highly stereoselectively *via* either the bisected *s-trans* or *s-cis* conformation of the cyclopropylcarbonyl derivatives. The structures of the conformationally restricted analogs detected by the X-ray crystallographic analysis suggested that their conformations can be restricted as we hypothesized.

Some of the synthesized analogs were significantly effective compared with milnacipran as an NMDA receptor antagonists.

Key words: Conformationally restricted analogs, Cyclopropane, Bisected conformation, NMDA receptor, Milnacipran.

1. はじめに

薬理活性は多くの場合、低分子有機化合物である医薬分子と酵素・膜受容体等の蛋白質または DNA 等の生体有機高分子(広義の薬物受容体)との特異的結合に基づき発現する。このような特異的結合は医薬と受容体両者の複数の官能基が効果的に相互作用することではじめて可能となる。従って、ある薬物受容体に特異的に結合する医薬を創製するには、受容体との結合に必要なすべての

官能基を相互作用に適するよう三次元配置する必要がある。この観点から有効な配座制御法は創薬研究において利用価値が高く、薬理活性の増強または副作用との分離を目的にリード化合物の配座を制御した誘導体(配座制限誘導体)の合成が試みられてきた^{1,2)}。

アセチルコリン、セロトニン等の化学伝達物質は、立体的自由度が大きく様々な配座をとることで構造の異なる複数の受容体サブクラスに結合して、多彩な生理作用を発現する。このことを医薬化学の立場から考えると、これら化学伝達物質の配座を制限することで受容体サブクラスを区別でき、各サブクラスに選択的に結合する化合物、すなわち選択性の高い医薬を創製できる可能性を意味する。また、有効な配座制限誘導体の創製は、化

* 北海道大学薬学部 ()

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University ()

物がある受容体に特異的に結合する際の三次元構造(受容体結合配座)の解明にも役立つ。

特定の官能基の配座制限は、図1に模式的に示すように、しばしば分子中に適当な環構造を合成化学的に導入することで行われる(研究者が“しばる”と表現する)。ドパミンとセロトニンの配座制限誘導体¹⁰を合成例として図2に示したが、このような閉環を伴う配座制限誘導体は興味深いことに天然にも見いだされる。たとえば、アセチルコリン受容体を区別するアゴニストであるニコチンとムスカリンはそれぞれアセチルコリンを異なる配座に固定した誘導体とみなすことができる¹⁰。また、細菌細胞壁合成酵素を阻害を機序とするペニシリン等のβ-ラクタム系抗生物質は、細菌細胞壁を構成するペプチドグリカンのD-Ala-D-Ala 末端部の配座制限誘導体と見なすことができる(図2)。

一方、配座制限することで活性が消失あるいは減弱することもしばしば起こる。その原因として、1)受容体との結合に不適当な配座に制御された、2)分子の物理化学的性質が変化した、3)環部が立体障害となり受容体との結合を妨げた等¹¹が考えられるが、さらに、4)分子の立体的自由度が失われるために受容体と結合できない可能

性がある。受容体と薬物との結合は両者が相互作用しながら、配座を変えて安定な複合体を形成する(誘導結合またはジッパーモデル等と呼ばれる)ものと考えられているが、環構造を導入することでこのような配座変化が妨げられるのかもしれない。このような観点から筆者らは、医薬分子の設計に利用可能なより有効な配座制限法が必要と考え、シクロプロパン環の構造上の特性を基にして、さらに活性発現に重要な官能基のα-位へのアルキル基導入による立体効果を組み合わせた新規配座制御法を考案した。この考えを抗うつ薬(±)-ミルナシبران[(±)-1]の配座制限誘導体の設計に適用し、その有用性を確認³するとともに、優れたNMDA受容体特異的アンタゴニストを創製することができた⁴。また、合成研究の過程でシクロプロパン誘導体に関する興味深い化学的知見を得た^{5,6}。本稿では、これまでに得られた結果³⁻⁷を以下にまとめる。

2. シクロプロパン環の特性を利用する配座制御

2.1. 配座制御に利用するうえでのシクロプロパン環の特性

従来より様々な大きさの環が配座制限に利用されるが、シクロプロパン環は元の構造にメチレン1つを付与して形成できるので、1)分子の物理化学的性質をほとんど変化させることがない、2)シクロプロパン部が他の環に比べて受容体と相互作用時の立体障害となりにくい、3) sp^3 炭素と類似の結合角に配座を固定できる等、他に比較していくつかの利点を有し、配座制御に有効に活用されてきた²。

一方、シクロプロパン環は立体的自由度がないうえに、環上の置換基がすべてeclipse配座に固定される特徴を有することから、環上のcis-配置の置換基は立体的に互いに強く反発しあう。この立体効果によりシクロプロパン環上の置換基の配座は、図3に示すように制御されると推論⁸、この性質を利用した新規配座制御法の

Fig.1 Scheme of conformational restriction of functional groups by introducing a cyclic moiety.

Fig.2 Synthetic and naturally occurring conformationally restricted analogs.

Fig. 3 Conformational restriction by the repulsion between adjacent substituents on a cyclopropane ring.

開発が可能ではないかと考えた。

2.2. ミルナシبران配座制限誘導体の分子設計：官能基 α -位へのアルキル基導入の立体的効果

NMDA 受容体は、中枢興奮性アミノ酸であるグルタミン酸をアゴニストとする受容体 (Glu 受容体) のサブクラスの 1 つで、そのアンタゴニストは種々の疾患治療薬開発への期待から活発に研究されている⁹⁾。抗うつ薬 (±)-ミルナシبران [(±)-1] は、セロトニン再取り込み阻害作用を機序とする抗うつ薬であるが、¹⁰⁾ 筆者らは (±)-1 が NMDA 受容体拮抗作用を持つことを最近見いだした⁷⁾。(±)-1 の NMDA 受容体親和性は強くはないものの、NMDA アンタゴニストとしての構造上および薬理学的に極めて興味深い性質を持つ。筆者らは (±)-1 の配座を制限することで両活性の分離および NMDA 拮抗作用の増強が可能であると推定した。

一方、筆者らは抗ウイルス薬の開発を目的にヌクレオシド系抗生物質ネプラノシン A (NPA) の構造変換研究を進めている。NPA は S-アデノシルホモシステイン水解酵素阻害に基づく抗ウイルス作用とアデノシンキナーゼによるリン酸化を経る細胞毒性作用を併せもつが、筆者らは両活性に必須な NPA の 6'-位一級水酸基の α -位へアルキル基を導入することが活性分離に有効であることを見いだした。すなわち、(6'R)-メチル体 (RMNPA) は、優れた抗ウイルス活性を保持しかつ細胞毒性作用を示さなかった。一方、(6'S)-メチル体 (SMNPA) は、ほとんど生物活性を示さなかった¹¹⁾。この際導入したアルキル基がヒドロキシメチル部近傍の配座を制御すること、および酵素との相互作用時に立体障害として機能し

Fig. 5 Neplanocin A and its 6'-C-methyl derivatives.

た結果活性の分離をもたらしたと推定される。

このようなアルキル基導入の効果に関する知見を踏まえたうえで (±)-1 の構造に着目し、シクロプロパンの構造特性に基づく配座制限誘導体、2 (*ent*-2) および 3 (*ent*-3) を設計した (図 4)。化合物 1 はシクロプロパン環上に 3 つの置換基を有し、各置換基間の立体反発からかさ高いフェニル基とジエチルカルバモイル基は配座が制限されている。一方、活性発現に必須なアミノメチル部⁷⁾はあまりかさ高くなく立体的自由度が比較的大きいが、ジエチルカルバモイル基との反発が生じる C 型の配座は不利で、A 型または B 型の配座を優先すると推定される (図 6)。このアミノ基 α -位にアルキル基を導入すると、かさ高いジエチルアミド部との立体反発から、アミノメ

Fig. 6 Conformational restriction of milnacipran by introducing an alkyl group.

Fig. 4 Milnacipran and its conformationally restricted analogs.

チル部は1'-位立体配置に依存して化合物2(*ent*-2)はB型, 3(*ent*-3)はA型の配座をそれぞれ優先すると推論した(図6)。即ち, 先にNPA誘導体で経験した活性発現に重要な官能基の α -位へのアルキル基導入による配座制御が, シクロプロパン環を用いることで極めて効果的となると考えた。

コンピューターで安定配座を理論計算した結果もこの推論に一致した。

3. 光学活性ミルナシプランの合成と絶対配置決定^{3,6)}

($\pm$)-ミルナシプランは($\pm$)-エピクロロヒドリン[($\pm$)-4]とフェニルアセトニトリルより得られる5を鍵中間体として合成される(スキーム1)¹²⁾。一方, 光学活性ミルナシプランは5の光学分割を経る合成が報告されたが¹³⁾, 両対掌体の光学純度は高くないのに加えて, それらの絶対構造は明らかにされていない。ミルナシプランの絶対構造を決定し両対掌体の薬理学的性質を知ることが重要であるので, まず, 光学活性ミルナシプランの効率的な合成法を開発し, 絶対構造の決定を試みることにした。

Scheme 1

($\pm$)-ミルナシプラン合成の鍵中間体5の両対掌体は光学活性ミルナシプランだけでなく目的とする配座制限誘導体合成の中間体としても有用である。最近光学純度に優れる市販品が入手可能な(+)-および(-)-エピクロロヒドリン[(*R*)-4および(*S*)-4]¹⁴⁾を原料に検討した結

果, フェニルアセトニトリルをナトリウムアミド処理して調製したカルバニオンとベンゼン中室温下反応した場合に最もよい結果であった。生成物を単離することなくアルカリ加水分解後酸処理すると, ラクトン(-)-5が(*R*)-4よりの収率67%, 96% eeで得られた(スキーム2)。なお, (-)-5の立体構造は後述のように(1*S*, 2*R*)-配置であったことから, この反応は炭素求核剤がまずエポキシ末端に高選択的に反応して進行したことがわかった。

従来の($\pm$)-1合成法(スキーム1)は, Gabriel反応とフタルイミドのヒドラジン分解の段階の収率が悪い。筆者らは(-)-5を-78℃でリチウムジエチルアミドで処理すると開環したアミド7が高収率で得られることを見だし, アジド化, 接触水素還元を経て(+)-ミルナシプラン塩酸塩[(+)-1·HCl]を高収率で得た。同様にして(-)-1·HClも(*S*)-4より合成した。以上のように, ミルナシプラン両対掌体の効率的合成法を確立し, それらの絶対構造を(+)-ミルナシプラン塩酸塩が(1*S*, 2*R*)-配置, (-)-ミルナシプラン塩酸塩が(1*R*, 2*S*)-配置と決定した。

4. 配座制限誘導体の合成

4.1. シクロプロピルカルボニル基への高立体選択的求核付加反応^{3,5)}

アルコール体7をSwern酸化するとホルミル体9が容易に得られた。9の1'-位での増炭を経て目的の配座制限誘導体2および3の両者が合成可能と考えた。

ホルミル体9をGrignard試薬で処理すると, *si*-面から選択的に付加反応が進行し1'-*S*-体10(1'-位の立体配置の決定は後述する)を高収率で与えた(スキーム3)¹⁵⁾。

10の1'-ジアステレオマーを得る目的で, 1'-*O*-メシル化またはトシル化を経る反転を試みたが成功せず, クロロ酢酸を用いた光延反応では立体保持したクロロ酢酸エステルを高収率で与えた。続いて, 10をPDC酸化して得られるケトン11の還元反応を経る立体反転を検討した。11bを水素化ホウ素ナトリウム処理すると, 1'-*S*-

Scheme 2

Scheme 3

体を主生成物として与え(収率70%, 1'R:1'S=1:4), L-Selectrideを用いると1'S-体がさらに高選択的に生成し, 目的の12bはほとんど得られなかった(収率90%, 1'R:1'S=1:50)。すなわち, この還元反応は*re*-面から高選択的に進行した。ところが, 水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL-H)を用いると面選択性は完全に逆転し, 望みの2'R-体12bが高収率で得られた(収率95%, 1'R:1'S=50:1)。メチルケトン11aを基質とするDIBAL-H還元でも同様の結果であった(スキーム3)。

4.2. 立体構造の決定^{3,6)}

ホルミル体9のGrignard反応産物10aをMPA-エステル13へ導き, 改良Moshier法よりその1'-位はS-配置であることがわかった。さらに, 10aとそのジアステレオマー12aをラクトン14および15にそれぞれ導き, ¹H-NMRスペクトルにおけるJ_{2,1'}値より, これらの2-位と1'-位の相対配置が明らかとなった結果, 10aが(1S,2R,1'S)-, 12aが(1R,2S,1'R)-配置であることがわかった。その後, 10aの*p*-ヨードベンゾイル体16のX線結晶解析からもこの立体構造は確認された。この結果は, このような歪の大きい3員環と5員環が縮合した系においても¹H-NMRスペクトルによる立体構造の決定が可能なことを示す。

4.3. 二等分配座中間体を経る面選択性の制御⁵⁾

前述したシクロプロピルアルデヒド9およびケトン11に対する求核反応の面選択性を整理すると, アルデヒド9へのGrignard反応およびケトン11へのDIBAL-H還元は*si*-面から, 一方, ケトン11のL-Selectride還元は*re*-面から, それぞれ高選択的に進行した。ケトン11に対するヒドリド還元立体選択性が, 用いた還元剤が求核的(L-Selectride)かまたは求電子(DIBAL-H)であるかによって逆転したことになるが, このような例は筆者らの知る限りあまりない¹⁶⁾。

シクロプロパン環は特異的な立体電子の性質を有する。^{17a)} シクロプロパン環のπ-供与体としての性質から, ビニル基・カルボニル基等の不飽和基が結合したシクロプロパン類(図7-1,2)¹⁷⁾, あるいはシクロプロピルカルボカチオン(図7-3)¹⁸⁾では, 隣接する不飽和結合面

Fig.7 The bisected conformations of cyclopropanes.

Fig. 8 X-ray crystallographic structures of **9** (left) and **11b** (right).

がシクロプロパン環平面を二等分する配座(bisected 配座)が安定であることが明らかにされている¹⁷⁾。NMR 解析^{17b,c)}, 理論計算^{17d)}, X線結晶解析^{17e-g)}, 等より, シクロプロピルアルデヒドでは *s-trans*, シクロプロピルケトンでは *s-cis* 配座がより安定であると考えられている^{17a)}。実際, 筆者らはアルデヒド **9** およびケトン **11b** の X線結晶解析を行ったところ, これらがそれぞれ *s-trans* および *s-cis* の二等分またはそれに類似した配座をとっていることが確認できた(図 8)。なお, **9** の解析データはシクロプロピルアルデヒドの二等分配座を X 結晶構造解析でとらえた最初の例である¹⁹⁾。

この結果をもとに, 前述した求核付加反応で高い面選択性が観察された理由を考察することができる。シクロプロピルカルボニルへの求核付加反応は, シクロプロパン環の π -供与性が最も効果的に働く *s-trans* あるいは *s-cis* の二等分配座類似の遷移状態を経て進行するものと考えられる(図 9)。すでに, シクロプロピルカルボカチオンに対する求核置換反応では, シクロプロパン環の π -供与性が効果的にはたらく二等分配座を経る場合に, 反応が顕著に促進されることが知られている¹⁸⁾。主に立体的要因からアルデヒド **9** では *s-trans* 型, ケトン **11** では *s-cis* 型の二等分配座がそれぞれ有利であり, Grignard 反応および L-Selectride 還元はこれらの配座の立体障害の小さい面から選択的に進行したと推定される。一方, 求電子的還元剤である DIBAL-H の反応で

は, ケトンカルボニルへの DIBAL-H の配位を経て反応は進行するものと推論される。この配位中間体ではかさ高い 2 つのイソブチル基の立体的効果により *s-trans* の二等分配座が有利となり, 立体障害の小さい *si*-面からヒドリドが反応したものと考えられる(図 9)。

4.4. アミドカルボニル基の隣接基関与を経る窒素官能基の立体選択的導入³⁾

アルコール体 **10** およびその 1'-ジアステレオマー **12** の 1'-アジド化では, S_N2 型の反応で進行することが知られている方法(NaN_3 , CBr_4 , Ph_3P)²⁰⁾を用いたにも関わらず, いずれも 1'-位の立体が保持されたアジド体 **17** および **18** がそれぞれ得られた(スキーム 4)。さらに, **10** をトリフルオロアセチル体 **19** へ変換した後アジ化ナトリウムで処理した場合も立体保持でアジド化反応が進行し, **17a** を高収率で与えた。これらの結果および前述した光延反応が立体保持で進行したことを考慮すると, 1'-位での求核置換反応は, 図 10 に示すような隣接基関与と中間体 I または II を経由して立体を保持して進行したものと推定される。また, 別途合成した *N,N*-ジメチル体 **20** を先と同様のアジド化の条件で処理すると, 隣接

Scheme 4

Fig. 9 Conceivable reaction pathway of the nucleophilic addition reaction in cyclopropylaldehyde and -ketones via their bisected conformations.

Fig.10 Conceivable neighboring group participated intermediates in the nucleophilic substitution reaction at the 1'-position.

基関与中間体の水解産物と考えられるラクトン 21 が得られたこともこの反応機構を裏付ける。

いずれのアジド体も接触水素還元することで目的の配座制限誘導体 2 および 3 へ導いた。また(+)-エピクロロヒドリンを原料に、同様にして *ent*-2 および *ent*-3 を合成した。

5. 配座制限誘導体の諸性質

5.1. 結晶中構造³⁾

(1*R*,2*S*,1'*R*)-型の誘導体 *ent*-2b とそのジアステレオマー *ent*-3b の X 線結晶解析の結果を図 11 に示す。

Fig.11 X-ray crystallographic structures of *ent*-2b (left) and *ent*-3b (right).

図 6 で示したコンフォーマーのうち, *ent*-2b は B-型, *ent*-3b は A-型コンフォーマーとしてそれぞれ結晶中で存在していることが明らかとなった。この結果から筆者らの当初の作業仮説の妥当性が示された。もちろん, これらは結晶中での構造で, 今後 NMR 等での溶液状態での立体構造解析を進める必要があろう。

5.2. 薬理活性⁴⁾

ラット大脳シナプス膜画分 NMDA 受容体に対する親和性を [³H]MK-801 を放射性リガンドとして用いて調べた結果を表 1 に示すが, 同受容体への親和性は化合物の立体構造に依存することが示唆された。特に, (1*S*,2*R*,1'*S*)-配置の誘導体 2a および 2b が母化合物(±)-1 に比べて約 30 倍強い優れた親和性を有することがわかった。

神経末端でのセロトニン再取り込み阻害作用を [³H]パロキセチンを放射性リガンドとして調べた結果を同じく表 1 に示す。優れた NMDA 受容体親和性を示した 1'-メチル体 2a は(±)-1 と同程度の強力なセロトニン再取り込み阻害作用を示し, 期待した薬理活性の分離は認められなかった。ところが, 同様に強い NMDA 受容体親和性を示した 1'-エチル体 2b は(±)-1 に比べてセロトニン再取り込み阻害活性が約 1/30000 であり, NMDA 受容体に特異的に作用することが示唆された。2a と 2b は同一の立体構造を持ち, かつ類似の優れた NMDA 受容体親和性を有するが, メチル基とエチル基の違いでセロトニン再取り込み阻害活性が明確に異なる事実は極めて興味深い。

次に, これらの誘導体の NMDA 受容体の機能に対する効果を知る目的で, アフリカツメガエル卵母細胞膜上に発現した NMDA 受容体に対する作用を検討した。NMDA およびグリシンが NMDA 受容体を刺激して誘

Table 1 Effects of compounds on the NMDA receptor binding and the 5-HT uptake.

Compound	Configurations	2'-Substituent	NMDA receptor binding ^a (IC ₅₀ , μM)	5-HT uptake ^b (K _i , μM)	Selectivity index ^c (5-HT/NMDA)
(±)-1			6.3±0.3	0.0085±0.0006	0.0013
2a	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 1' <i>S</i>	Me	0.35±0.08	0.014±0.002	0.040
2b	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 1' <i>S</i>	Et	0.20±0.02	24±0.9	125
3a	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 1' <i>R</i>	Me	6.5±0.5	2.4±0.3	0.37
3b	1 <i>S</i> , 2 <i>R</i> , 1' <i>R</i>	Et	8.2±2.1	>100	>12
<i>ent</i> -2a	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 1' <i>R</i>	Me	19±1.8	0.17±0.003	0.0089
<i>ent</i> -2b	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 1' <i>R</i>	Et	8.2±2.0	>100	>12
<i>ent</i> -3a	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 1' <i>S</i>	Me	31±0.1	>100	>3.2
<i>ent</i> -3b	1 <i>R</i> , 2 <i>S</i> , 1' <i>S</i>	Et	11±0.05	>100	>9.1

^aAssay was done with cerebral cortical synaptic membrane of rats using [³H]-MK-801. ^bAssay was done with cerebral cortical synaptic membrane of rats using [³H]-paroxetine. ^cThe ratio: 5-HT uptake inhibition (K_i)/NMDA receptor binding (IC₅₀).

Table 2 Blocking effects of compounds on the NMDA receptors produced by oocytes^a.

Compound	IC ₅₀ (μM) or Inhibition %
1	53 (%) ^b
2a	2.3±1.1 μM
2b	2.2±2.1 μM
3a	50±13 (%) ^c
3b	51±24 (%) ^c
ent-2a	51±3 (%) ^c
ent-2b	39±2.1 μM
ent-3a	59±18 (%) ^c
ent-3b	51±24 (%) ^c

^aEstimated from the inhibition curves obtained from at least three oocytes voltage-clamped at -50 mV.

^bInhibition at 10 μg/mL. ^cInhibition at 100 μg/mL.

^dInhibition at 0.1 μg/mL.

起される膜電流応答に対する化合物の抑制効果を IC₅₀ 値として表 2 に示す。この結果は、先の放射性リガンドを用いた受容体結合阻害実験の結果とよく相関し、これらの誘導体が NMDA 受容体に対してアンタゴニストとして作用することが明らかとなった。

6. 新規誘導体

薬理活性評価の結果より、(1S,2R,1'S)-配置の配座制限誘導体が顕著な NMDA 受容体アンタゴニスト活性を示すことがわかった。特に 1'-エチル体 2b は母化合物の有する強力なセロトニン再取り込み阻害活性が除去された好適な化合物であった。この結果から、さらに有用な NMDA 受容体アンタゴニスト創製を目指して、図 12 に示すような(1S,2R,1'S)-配置の誘導体を先と類似の方法で合成した。一旦合成法が確立できると、種々のアルキル基を持つ誘導体が類似の方法で合成可能であるのが、この配座制御による分子設計法の 1 つの利点と言える。その結果、1'-ビニル体および 1'-エチニル体が 2b を凌駕する NMDA 受容体親和性を有する優れた誘導体であることがわかった。

Fig.12 Another conformationally restricted analogs of milnacipran.

7. おわりに

以上述べたように、筆者らはシクロプロパン環上の隣接する置換基間に生じる強い立体反発に基づく配座制御法を考案し、抗うつ薬(±)-ミルナシプラン[(±)-1]の配座制限誘導体の設計に適用した。その結果、本法が配座制御法として有効であることを確認するとともに、NMDA 受容体特異的新規アンタゴニストを見いだした。今後、さらに有効な誘導体の探索、ならびにこれらアンタゴニストの詳細な薬理評価が実施される予定である。

本配座制御法の特徴は、配座制御された官能基(ミルナシプランの場合は、アミノメチル基、カルバモイル基、およびフェニル基)間の 3 次元的関係にある程度の自由度があることである。従って、薬物受容体との相互作用にともなう配座変化(誘導適合)にある程度対応できる可能性があり、今後種々の生理活性物質の配座制限誘導体の分子設計への利用が期待される。

一方で、本法はシクロプロパン誘導体にしか適用できないという大きな制限がある。しかし、鎖状の母化合物を適当なシクロプロパン誘導体に変換し、その後本配座制御法を適用することは可能であろう。

配座制限誘導体合成研究の過程で、シクロプロピルカルボニル基に対する求核付加反応が、シクロプロパン環の特異的立体電子の効果に基づく二等分配置を経て進行するために、高い立体選択性を発現することを見いだした。この知見は今後のシクロプロパン誘導体の合成研究へ寄与するものと思われる。

本研究は、北海道大学薬学部薬化学講座、小野静香さん、羽瀬友佳子さん、神山典子さんの努力の成果であり、ここに記して感謝いたします。高田浩尚、望月大介、辻田隆一、山田慎二、山下香菜子、小川 潔の各研究員をはじめとする旭化成工業(株)の方々に、薬理活性評価・X 線結晶解析等のご協力をいただきました。厚くお礼申し上げます。アフリカツメガエル卵母細胞系での実験は九州工業大学情報工学部吉井清哲助教授との共同研究によるものです。厚くお礼申し上げます。本研究は文部省科学研究費の助成を受けたもので、ここに感謝いたします。光学活性エピクロロヒドリンをご供与いただきましたダイソー(株)に感謝いたします。

(平成 9 年 7 月 3 日受理)

文 献

- 1) (a) R. B. Silverman, "The organic chemistry of drug design and drug action", Academic

- Press, San Diego, 1992; (b) A. Kozikowski, Eds. "Drug design for neuroscience", Raven Press, New York, 1993; (c) P. A. Hart, D. H. Rich, "The practice of medicinal chemistry", ed. by C. G. Weremuth, Academic Press; San Diego, 1996. 本号 "十字路" 参照,
- 2) たとえば (a) K. Shimamoto, Y. Ofune, *J. Med. Chem.*, **39**, 407 (1996); (b) C. H. Stammer, *Tetrahedron*, **46**, 2231 (1990); (c) 児玉浩明, 下東康幸, 有合化, **52**, 180 (1994)
 - 3) S. Shuto, S. Ono, Y. Hase, N. Kamiyama, H. Takada, K. Yamashita, A. Matsuda, *J. Org. Chem.*, **61**, 915 (1996)
 - 4) S. Shuto, S. Ono, Y. Hase, Y. Ueno, T. Noguchi, K. Yoshii, A. Matsuda, *J. Med. Chem.*, **39**, 4844 (1996)
 - 5) S. Ono, S. Shuto, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 221 (1996)
 - 6) S. Shuto, S. Ono, Y. Hase, N. Kamiyama, A. Matsuda, *Tetrahedron Lett.*, **37**, 641 (1996)
 - 7) S. Shuto, H. Takada, D. Mochizuki, R. Tsujita, Y. Hase, S. Ono, N. Shibuya, A. Matsuda, *J. Med. Chem.*, **38**, 2964 (1995)
 - 8) シクロプロパン環上の置換基の隣接 *cis*-位に置換基が存在しない場合 (図3, R=H) でも, 置換基とプロトンとの立体反発から, ある程度の配座制御を受けるものと推定される。
 - 9) G. L. Collingridge, J. C. Watkins, "The NMDA Receptor", IRL Press; Oxford, UK, 1994
 - 10) (a) M. Briley, *Drugs of the Future*, **11**, 21 (1986); (b) C. Moret, M. Charveron, J. P. M. Finberg, J. M. Cozinier, M. Briley, *Neuropharmacology*, **24**, 1211 (1985)
 - 11) (a) S. Shuto, T. Obara, M. Toriya, M. Hosoya, R. Snoeck, G. Andrei, J. Balzarini, E. De Clercq, *J. Med. Chem.*, **35**, 324 (1992); (b) S. Shuto, T. Obara, Y. Kosugi, Y. Saito, M. Toriya, S. Yaginuma, S. Shigeta, A. Matsuda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 606 (1994); (c) S. Shuto, T. Obara, Y. Saito, K. Yamashita, M. Tanaka, T. Sasaki, G. Andrei, R. Snoeck, J. Neyts, E. Padalko, J. Barzarini, E. De Clercq, A. Matsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1163 (1997); (d) 周東 智, 蛋白質核酸酵素, **40**, 1261 (1995)
 - 12) B. Bonnaud, H. Cousse, G. Mouzin, M. Briley, A. Stenger, F. Fauran, J. -P. Couzinier, *J. Med. Chem.*, **30**, 318 (1987)
 - 13) B. Bonnaud, R. Calmel, J-F. Patoiseau, N-T. N'Guyen, H. Cousse, *J. Chromatogr.*, **318**, 398 (1985)
 - 14) ダイソー (株) より, 98% ee 以上の (+)-および (-)-エピクロロヒドリンが市販されている。
 - 15) 痕跡量の 1'-位ジアステレオマーの生成が TLC 上確認された。
 - 16) ステロイド側鎖ケトンを求電子的または求核的ヒドリド還元剤で還元した場合に面選択性が逆する例が知られている: M. M. Midland, Y. C. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 3725 (1983)
 - 17) (a) H. N. C. Wong, M-Y. Hon, C-Y. Tse, Y-C. Yip, *Chem. Rev.*, **89**, 165 (1989); (b) J. L. Gerasimos, J. Nelsom, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 2864 (1965); (c) J. L. Pierre, P. Arnaud, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 1690; (d) J. Bordner, L. A. Jones, R. L. Johnson, *Cryst. Struct. Comm.*, **1**, 389 (1972); (e) C. N. A. Lute, C. H. Stam, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas (Rec. J. R. Neth. Chem. Soc.)*, **95**, 130 (1976); (f) R. Roques, F. Crasnier, J. P. Declercq, G. Germain, H. Cousse, G. Mouzin, *Acta Cryst.*, **B38**, 1375 (1982); (g) F. Crasnier, J. F. Labarre, H. Cousse, L. D. D'Hinterland, G. Mouzin, *Tetrahedron*, **31**, 825 (1975)
 - 18) (a) J. Haywood-Farmer, *Chem. Rev.*, **74**, 315 (1974); (b) C. F. Wilcox, M. M. Loew, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 8192 (1973)
 - 19) シクロプロピルケトンの二等分配座の X 線解析は報告されている (ref. 17d~f)。
 - 20) I. Yamamoto, M. Sekine, T. Hata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 306