イミダゾール C-ヌクレオシド 誘導体の合成研究とヒスタミン H₃ および H₄ リガンドへの応用

春沢 信哉*
荒木 理佐
栗原 拓史

Synthetic Studies of Imidazole C-Nucleoside Derivatives : Their Application to Histamine H₃- and H₄-Ligands

Shinya Harusawa*, Lisa Araki, and Takushi Kurihara

Synthetic studies of imidazole C-nucleoside derivatives and their application to novel histamine H₃- and H₄-ligands are described, in which the following items are covered. 1) Stereoselective synthesis of imidazole C-nucleosides *via* diazafulvene intermediates. 2) Synthesis of tetrahydrofuranylimidazoles using efficient use of a PhSe group and its application to novel histamine H₃-ligands. 3) Histamine H₃- and H₄-agonistic activities of imifuramine derivatives. 4) Efficient synthesis of imifuramine and its stereoisomer *via* diazafulvene intermediates. 5) Difference between diazafulvene cyclization and intramolecular Mitsunobu reaction of 1,4-diols.

Key words: imidazole, C-nucleoside, histamine, H₃-receptor, H₄-receptor, tetrahydrofuran, agonist, diazafulvene, phenylseleno group, Mitsunobu reaction

はじめに

核酸の構成成分であるヌクレオシド(N-ヌクレオシド)は糖の1位とヘテロ環窒素の間で結合しているが、糖の1位とヘテロ環炭素原子の間で結合している化合物はC-ヌクレオシドとして一括されている¹⁾。天然には数種のC-リボヌクレオシドが発見され、中でも5員複素環を持つショウドマイシンやピラゾプリン²⁾は強い抗腫瘍活性、抗ウイルス活性を示すことが知られており、またシアゾプリンやセリナゾプリンなどの合成C-ヌクレオシドにも幅広い抗ウイルス活性化合物が見出されている¹⁾。

イミダゾールは生物学的に重要なヘテロ環化合物であり、ヒスタジンやヒスタミンなどの生体成分として広く分布し、重要な役割を果たしている²⁾。また、イミダゾールは医薬品にも広く見られ、強い生理活性に関わる重要な官能基である。しかし、イミダゾールを塩基に持つC-ヌクレオシドの合成研究は少なく、C-2置換イミダゾール1の合成例³⁾と、Bergstromら⁴⁾によるC-4置換イミダゾールC2'-デオキシ体2の合成が見られる程度であった(図1)。しかも、その合成法はいずれも糖部の1位に適当な官能基(例えばホルミル基とかシアノ基など)を導入した後、イミダゾール環を構築していくもので、効率的な方法ではなかった。

一方、シメチジンははじめとするヒスタミン H₂ 拮抗

Fig. 1

薬は、消化性潰瘍治療薬として現在広く用いられているが⁵⁾、それらの作用発現には、図2のAに示されるように分子内水素結合によりコンパクトな立体配座をとることが有利であると考えられていた⁶⁾。我々は、本学石田寿昌教授らとの共同研究⁷⁾の中から抗潰瘍活性化化合物を求めて、イミダゾールC-ヌクレオシドの5'-アミノ体3とシメチジンの立体配座固定モデル4を設計したことが、本研究の発端となった(図2)。本稿では、我々の開発したジアザフルベン中間体を用いるβ-イミダゾールC-ヌクレオシドの立体選択的合成法とPhSe基の特性を用いるテトラヒドロフランイミダゾールの新規合成法を基軸に、H₂アンタゴニストへの興味からヒスタミンH₃アゴニストであるイミフラミンの創製、さらにH₄アゴニストOUP-13とOUP-16の発見へと展開していった経緯を述べたい。

1. ジアザフルベン中間体を用いるイミダゾールC-ヌクレオシドの立体選択的合成

我々が最初に目指したイミダゾールC-ヌクレオシド合成は、N-ヌクレオシド合成で用いられる糖とヘテロ環を合成素子とし、両者を結合する手法であった。しか

* 大阪薬科大学 ()

* Osaka University of Pharmaceutical Sciences ()

Fig. 2

し、この方法でイミダゾール C-ヌクレオシドの合成を種々検討しても好ましい結果は得られなかった⁸⁾。C-N 結合と C-C 結合の違いを考えれば当然であったが、こうした試行錯誤の中で、我々は横山らの光延反応を活用した芳香族ヘテロ環を持つ C-リボヌクレオシド合成に着目するようになった(スキーム 1)⁹⁾。この合成法では、生成物 6 の立体配置は、用いたジオール 5 の 1'位の立体配置(R/S)に依存する。すなわち、1'位の水酸基が選択的に活性化を受け、生成した 4'位アルコキシド 7 が分子内 S_N2 反応により閉環するため、1'R 体からは α-アノマーが、1'S 体からは β-アノマーが生成する。我々はこの方法をイミダゾール C-ヌクレオシドに適応できるかどうかを調べた。

Scheme 1

1.1 4(5)-(β-リボフラノシル)イミダゾールの立体選択的合成¹⁰⁾

D-リボースを、3 工程でトリベンジルリボース 8 とした後、二置換イミダゾール¹¹⁾のリチウム塩 9 を付加させると、1'R と 1'S が 1:1 のジオール体 10RS を定量的に得た(スキーム 2)¹⁰⁾。10RS を光延反応条件¹²⁾、すなわちアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)-トリフェニルホスフィン(Ph₃P)で閉環反応を試みたが、TLC 上で多数のスポットが見られた。そこで、ジオール 10RS を塩酸で脱保護した無置換イミダゾール 11RS について閉環反応を種々検討することにした(表 1)。

Scheme 2 Reagents and conditions : a) (i) H₂SO₄, MeOH; (ii) BnCl, KOH; (iii) 0.1 N HCl; b) 9, THF, -70 °C to rt then 2 h; c) 1.5 N HCl, reflux, 1.5 h; d) TMAD, Bu₃P, benzene; e) H₂/Pd-C.

11RS を DEAD-Ph₃P で処理すると、イミダゾール窒素がエトキシカルボニル化を受けた 14β が 15% の低収率ながら単離でき、その立体配置は X 線結晶解析により決定した(表 1, run 1)。一方、角田らが、新しい光延試薬としてアゾジカルボキサミド類 ADDP[1, 1'-(azodicarbonyl)dipiperazine]¹³⁾および TMAD (N, N, N', N'-tetramethylazodicarboxamide)¹⁴⁾を報告していたので、ADDP-トリブチルホスフィン(Bu₃P)と 11RS を反応させたところ、12β(R=H)が 53% で生成した(表 1, run 2)。1'R と 1'S のジアステレオ混合物から β 体(12β)のみが生成したので、11R と 11S を分離して ADDP で閉環したところ、いずれからも同一の 12β 体のみが生成した(表 1, run 3, 4)。(run 2, 3, 4 の収率のばらつきは、生成物と副成するヒドラジンとの分離の困難さによるもので、反応自体は同程度の効率で進行していた)さらに、TMAD を用いた 11RS の閉環反応では、TMAD 由来のヒドラジンが水溶性であるため、12β の単離が容易となり 92% の高収率で得ることに成功した(表 1, run 5)。この時、少量の α-体(12α, 3.5%)もカラムで単離したが、その比は 26:1 となり高選択性を示した。12β は脱ベンジル化により β-リボフラノシルイミダゾール 13β へと導かれ、トリベンジル体 8 から 4 工程、総収率 87% で 13β の合成を達成した(スキーム 2)。

1.2 反応機構¹⁰⁾

本反応における β-選択性の発現は次のように推定している。まず、TMAD-Bu₃P 付加体が、11R の 1'-水酸基を活性化し、ベタイン 15R が生成する(スキーム 3)。通常の光延反応では、この時点で分子内 S_N2 反応により閉環するため、グリコシド結合の立体配置は、基質の立体配置によって制御される。しかし、15R はイミダ

Table 1 Cyclization of diols 8.

11RS

Run	Substrate	Reaction Condition (eq.)	Product	Yield (%)
1	RS	DEAD (2.2), Ph ₃ P (2.6), THF, rt, 3h	14β (R = CO ₂ Et)	15
2	RS	ADDP (2.0), Bu ₃ P (2.0), benzene, rt, 22h	12β (R = H)	53
3	R	ADDP (2.0), Bu ₃ P (2.0), benzene, rt, 22h	12β (R = H)	47
4	S	ADDP (2.0), Bu ₃ P (2.0), benzene, rt, 22h	12β (R = H)	78
5	RS	TMAD (1.5), Bu ₃ P (1.5), benzene, rt, 16h	12β (R = H)	92
			12α (R = H)	3.5

(ADDP) (TMAD)

ゾールからの電子の押し出しによりトリブチルホスフィンオキサイドの脱離が優先し、活性種ジアザフルベン **16**¹⁵⁾が生成すると考えられる。一方、**11S**からは、ペタイン **15S**を経たジアザフルベン **16'**が生成するが、C2'-ベンジルオキシ基とイミダゾール環の立体電子的反発のため、安定な **16**をとり閉環することで、基質のC1'位の立体配置に関係なく **12β**体が立体選択的に生成したものと推定している。なお、メチレンシクロペンタジエンはIUPAC命名法の慣用名でフルペンと呼ばれるため、2つの窒素原子が存在することから **16**のような中間体を本稿ではジアザフルベンと呼び、以下この手法をジアザフルベン法と称する。ジアザフルベン中間体の生成は、イミダゾール特有のもので、基質の持つ固有の性質を無理なく活かすことで、緩和な条件下、高立体選択的なβ-C-ヌクレオシドの合成反応を見出すことができた。

1.3 4(5)-メチル-5(4)-(5-アミノ-5-デオキシ-β-D-デオキシリボフラノシル)イミダゾールとその誘導体合成¹⁶⁾

ジアザフルベン法が確立できたので、次に標的化合物であるアミノ体 **3**とシアノメチルグアニジン **4**の合成について検討した(スキーム4)。ブロモイミダゾール **17**をブチリチウムによる臭素-リチウム交換の後、-30℃でトリベンジル体 **8**を添加するという方法で、付加体 **18**を72%の収率で得た。次の加水分解反応は、先とは若干異なり、脱保護体 **19**(51%)の他に、一挙に閉環した生成物 **20**(35%)も同時に生成した。**19**はジアザフルベン法で閉環することで86%でC-ヌクレオシド **20**へと変換し、次いでエトキシカルボニル体 **21**とした。**21**の脱ベンジル化、フタルイミド化、ヒドラジン分解により5'-アミノ体 **3**の合成に成功した。**3**のアミノ基をジチオイミノカーボネート、つづいてメチルアミンで処理することにより、シメチジンの立体固定モデル **4**の合成

Scheme 4 Reagents and conditions : a) 17, BuLi (2.5 eq), -40°C then rt, 2 h; b) 1.5 N HCl, reflux, 24 h; c) TMAD, Bu_3P ; d) ClCO_2Et , py.; e) (i) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, cyclohexene; (ii) DEAD, Ph_3P , phthalimide; f) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; g) (i) $(\text{MeS})_2\text{C}=\text{NCN}$; (ii) MeNH_2 .

に成功した。

1.4 イミダゾール C-ヌクレオシド誘導体の H_2 受容体に対する評価

先に合成した無置換イミダゾールを持つ C-ヌクレオシド中間体 12 β (スキーム 2) から同様の方法 (スキーム 4) でアミノ体 23 を効率よく合成することができた。また、後で述べる 2-デオキシリボフラノシルイミダゾール 55 から (スキーム 10)、アミン 24 に変換した (図 3)。23 と 24 からシアノメチルグアニジンと、さらに生物学的等価体であるチオ尿素および尿素誘導体などを合成し、3 と 4 を含む計 11 個の化合物のヒスタミン H_2 アンタゴニスト活性と *in vivo* 抗潰瘍作用を調べた¹⁶⁾。しかし、 H_2 アンタゴニスト活性は予想に反し全く認められず、わずかにメチルシアノグアニジン 25 とフェニルチオ尿素 26 にシメチジンの約 1/2 の抗潰瘍作用が認められたにすぎない (表 2)。これらの結果から、 H_2 受容体リガンドの研究は断念したが、 β -イミダゾール C-ヌクレオシドの立体選択的合成法をここで開発できたので、別の領域でそれを活かさないものか模索することとした。

Fig. 3

Table 2 *In vivo* antiulcer activities of compounds 25, 26 and cimetidine on water immersion stress-induced ulceration in rats.

Drug	Dose (mg / Kg)	N	Inhibition (%)
Control	-----	9	-----
25	50	6	38 $\pm$ S. E.
26	50	6	37 $\pm$ S. E.
Cimetidine	50	6	83 $\pm$ S. E.

N is number of data. The values present the mean $\pm$ S. E.

2. テトラヒドロフラニルイミダゾール合成とその H_3 アゴニスト活性

2.1 ヒスタミン H_3 受容体

ヒスタミン研究の中心は、現在脳内に高密度で存在するヒスタミン H_3 受容体に移っている¹⁷⁾。ヒスタミン神経系の細胞体は後部視床下部にあり、神経線維を脳のほとんど全領域に送りだしている。そのため、中枢ヒスタミン神経系は、脳全体の機能を調節していると考えられている。この神経線維は多数のバリコシティー (軸索瘤) を持つが、 H_3 受容体は、神経終末とこのバリコシティーの表面に存在し、ヒスタミンの遊離と合成を調節するオートレセプターとして提唱されている (図 4)。従って、放出されたヒスタミンが H_3 受容体と結合すると、負のフィードバック機構によりヒスタミンの遊離を抑制する。このため H_3 アゴニストはヒスタミンの遊離を抑制し、逆に H_3 アンタゴニストは、ヒスタミンの遊離を促進する。さらに H_3 受容体は、他の神経伝達物質の遊離・抑制を調節するヘテロレセプターとしても知られている。ヒスタミンは、覚醒や脳の賦活化に関与することから、 H_3 アンタゴニストはアルツハイマー病などの痴呆、肥満、睡眠発作、てんかんなどの治療薬として期待され¹⁷⁾、一方 H_3 アゴニストは、不安や不眠症、偏頭痛への有効性に加えて、末梢では気道平滑筋の収縮抑制作用が解明されて以来、気管支喘息の治療薬の標的になっている¹⁷⁾。

2.2 PhSe 基の特徴を活かしたテトラヒドロフラニルイミダゾール合成¹⁸⁾

現在、薬理実験によく使用されている強力な H_3 アゴニストは、*R*- α -methylhistamine, imetit, immapip など

Fig. 4 A schematic presentation of the central histaminergic neurons.

がある(図5)¹⁶⁾。我々がH₃リガンドに興味を持ちはじめた頃、ヒスタミンを含むこれらの強力なアゴニストの活性立体配座が理論計算によっていくつか発表されていた(図5)。それらは、アミノ基とイミダゾールが分子内水素結合を形成したコンパクトな立体配座A¹⁹⁾と、伸びた形B²⁰⁾とする相反する報告がなされていた。そこで、先に合成した5'-アミノ-リボフラノシルイミダゾール23の糖部の水酸基を除去し、テトラヒドロフラン環にしたシス-(-)-27とそのエナンチオマー(+)-27、トランス-(+)-28とそのエナンチオマー(-)-28は、H₃リガンドの活性立体配座を解明するテンプレートになるのではないかと考え、これらの4異性体を合成することを計画した(図6)。

想定した4異性体のうち、シス体でH₃アゴニスト活性が認められれば、分子内水素結合の可能性が考えられ、一方、トランス体に活性があれば分子内水素結合とは関わりがないという仮説が成り立つ。この場合、4異性体すべてが必要であるので、合成計画にあたり、1つ

Fig. 5

Fig. 6

の方法を開発することで4異性体を同時に得ることを念頭に置いた。そこで、メディシナルケミストリーの分野でよく見られる分岐型の合成ルート(stereodivergent synthesis)でセレン原子の特性を活用することが適当であると考えた。

レ-グルタミン酸から容易に合成できるブチロラクトン(+)-31をセレン化し、 β -セレン体32(30%)と α -体33(52%)を得た(スキーム5)。次に、 α -セレン体33をDIBAL還元によりラクツール34とした後、リチオイミダゾール9と付加させると、1'位がS配置の主成績体35(73%)と1'R体36(10%)が生成した。そのジアステレオマー比は7.3:1と、比較的高い選択性を示した。この35のC1'S選択性は、キレーション-環化モデルにより説明できる(スキーム5)。

ジオール体35を1.5N-THF塩酸と還流すると、閉環体37と、2'位でエピメリ化した38が生成した他に、トランス-オレフィン39の生成も見られた(表3, run 1)。さらに、塩酸加水分解後、ベンゼンを加え共沸脱水すると37と38が、それぞれ42%, 56%で生成することが判明した(表3, run 2)。この反応では、イミダゾール環は脱保護の後、プロトン化されるため、閉環反応にはイミダゾールの関与はなく、セレン原子が鍵となる反応機構を考えた。すなわち、イミダゾールの脱保護と塩素イオンによる1,2-トランス脱離が進行し、トランス-オレフィン39とPhSeClが生成する(スキーム6)。つづいてPhSeClは、39の二重結合の上下両面からエピセレンウムイオン40と41を生成し、4'-水酸基の見かけ上の5-endoモードの閉環反応で、テトラヒドロフラン体37, 38を与えたものと推定した。また、オレフィン39と

Scheme 5

PhSeCl を THF 中還流すると、2 種の閉環体が高収率で得られたことも、この反応機構を支持した。この閉環反応はイミダゾールの脱保護、トランス立体選択的脱離、さらにセレンエーテル化反応が同一フラスコ中で進行したもので、このような組み合わせによる C-ヌクレオシド誘導体の合成はそれまで報告されていなかった¹⁾。

この方法を先のマイナーセレンラクトン **32** (スキーム 5) に適応すると、同様に 1',2'-アンチ付加体 **42** をジアステレオ選択的に与え、酸触媒閉環反応に付すと、先の 2 つの閉環体 **37**, **38** が高収率で得られた (スキーム 7)。従って **32** と **33** のいずれのセレンラクトンも無駄なく利用できた。

次いで、トランス体 **38** から標的化合物である (–)-トランスアミン **28** への変換は、イミダゾールのエトキシカルボニル化、ラジカル的脱セレン化反応、還元的脱ベンジル化、フタルイミド化、ヒドラジン分解の 5 工程で

28 を合成することができた (スキーム 8)。一方、THF 環は柔軟な立体配座をとり得るので、環内に二重結合を導入することで平面性構造を持たせた誘導体の合成も試みた。すなわち **38** の PhSe 基を酸化することで C2', C3' 位に二重結合を導入した **44** に変換後 (スキーム 8)、トランス-4(5)-(5-アミノメチル-2,5-ジヒドロフラン-2-イル)イミダゾール **30** を合成した。これらの方法で対応するシス体の合成も行った。本法の有用性は、出発物質を L-グルタミン酸から D-グルタミン酸に変えることで、それぞれのエナンチオマー合成を達成できることにあり、L-および D-グルタミン酸から 4 種のテトラヒドロフラン体とそのジヒドロフラン体の計 8 個のアミンを合成することに成功した (図 6)。

Table 3

$\mathbf{35} : \text{P} = \text{-Si}^t\text{BuMe}_2$

Runs	Reaction conditions	Yields (%)		
		37	38	39
1	1.5 N HCl - THF (1 : 1), reflux, 15h	22	38	28
2	i) 1.5 N HCl - THF (1 : 3), reflux, 1h ii) benzene, reflux, 1h water separator (MS 4A)	42	56	0

Scheme 6

3. イミフラミン誘導体の H_3 および H_4 アゴニスト活性

3.1 マイクロダイアリシス法による評価^{18a, 21)}

In vivo マイクロダイアリシス法(脳微小透析法)²²⁾により、合成した8つの化合物のラットの脳におけるヒスタミン遊離への影響を最初に調べた。これらの中で、D-グルタミン酸から合成した(+)-(2*R*, 5*R*)-28(イミフラミン)のみが、 H_3 アゴニスト活性を示した(図7)。人工脳脊髄液の灌流液にイミフラミンの10 μ M 溶液を投与すると、ヒスタミンの遊離は30%近くにまで急速に減少した。さらに1時間半後に10 μ M の濃度で既存の H_3 アンタゴニスト、クロベンプロピットを同時に灌流させると、ヒスタミンの遊離が160%にまで増加した。このように、クロベンプロピットはイミフラミンの効果に完全に拮抗したことから、イミフラミンの作用発現が H_3 受容体を介したものであることを強く支持した。しかもその作用は、既存の H_3 アゴニスト、イメピップに匹敵する強力なものであった²³⁾。この結果、 H_3 アゴニストの作用発現に対し、構造上分子内水素結合をとり得ないイミフラミンがアゴニスト活性を示したことで、分子内水素結合が直接作用発現に関与していないことも示唆した。

3.2 ヒトの H_3 および H_4 受容体に対する評価²⁴⁾

H_4 受容体は、2000年にヒトゲノムデータベースに基

づくクローニングによりいくつかのグループからほぼ同時期に発見された(表4)^{25, 26)}。その構造は H_3 受容体と同じGi結合型GPCR(Gタンパクサブタイプi結合型レセプター)であり、そのアミノ酸配列は H_3 受容体の約40%の相同性を持つ。特に注目すべき点はその発現部位で、 H_3 受容体が主に脳に局限しているのに対し、 H_4 受容体は末梢白血球、骨髄、胸腺、脾臓、結腸、小腸など多岐にわたっている。

H_4 受容体では、その発現部位などから免疫や造血機能の調節に関係していると考えられているため、抗炎症、抗アレルギー薬としての期待が持たれている。また、 H_3 受容体ではアミノ酸配列の動物間種差は小さいのに対して、 H_4 受容体では大きく、例えばヒトとモルモットでは100:65の比率しかない。 H_3 選択的リガンドは、現在までに多数見つけられているが、 H_4 受容体については特異的リガンドは知られていない。 H_4 受容体の生理的、病理的機能は不明であるため、今後特異的なアゴニスト、アンタゴニストの創製による H_4 受容体の薬理的な解析が期待されている。

このように H_3 受容体は H_4 受容体と相同性が高いため、既存の H_3 リガンドは H_4 受容体とも作用する。 H_4 受容体の発現により、我々の合成した化合物の中から H_3 作用が認められる16個の化合物の再評価が、ヒトの培養細胞(SK-N-MC細胞)に強制発現させたヒト H_3 および H_4 受容体を用いて行われた(図8)²⁴⁾。その結果、ヒトの H_3 受容体と H_4 受容体に対して特異性を示すいくつかの分子を見つけることができた。イミフラミン(+)-28は H_3 受容体に対して最も強いアゴニスト活性($pEC_{50}=7.4$)を示したが、 H_3 と H_4 の選択性という点では、イミフラミンのエナンチオマー(-)-28が、 H_3 受容体に対し H_4 より300倍もの選択性を示した。また、イミフラミンのジデヒドロ体(+)-30も H_4 より90倍も

Scheme 7

Scheme 8 Reagents and conditions : a) (i) ClCO_2Et ; (ii) Et_3B , Bu_3SnH ; (iii) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, cyclohexene; (iv) DIAD, 4- $\text{Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{PPh}_2$, phthalimide; b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; c) H_2O_2 , py.(cat.); d) sodium naphthalenide; e) ClCO_2Et ; f) (i) phthalimide, DEAD, Ph_3P ; (ii) CH_3NH_2 , EtOH .

Fig. 7 Effect of imifuramine and clobenpropit on the *in vivo* release of histamine.

H_3 選択性が見られた。最も興味深い化合物は、イミフラミンのシアノグアニジン体 OUP-16 とシス-アミン (+)-27 のシアノグアニジン OUP-13 で、これらは H_4 受容体に対して特異的アゴニスト活性を示し、その選択性は H_3 のそれぞれ 41 倍、46 倍であった。また、ヒスタミンの最大反応を 1 とした最大効果 α は、OUP-16 では H_3 受容体で 0.8 が、 H_4 受容体で 1.0 に上昇し、OUP-13 では H_3 の 0.4 が H_4 で 1.0 まで上昇した ($\alpha=0.4$ というのは、用量を増加してもヒスタミンに比べ 40% で頭打ちとなる部分作用薬ということを意味する)。OUP-13 と 16 が、 H_4 で $\alpha=1.0$ であることから、これらの H_4 受容体に対して特異性の高さをよく示した。これらの結果は、 EC_{50} と α 値の両面から評価したこと、種差の大きい H_4 受容体に対してヒトの H_4 受容体を用いた点で意義深いものと考えている。

4. ジアザフルベン法を用いるイミフラミンおよびシス-アミン(+)-27 の効率合成²⁷⁾

これまでのテトラヒドロフラニルイミダゾールの合成は、 PhSe 基を活用する分岐型合成法によって行ってきたが(スキーム 7)、この方法は、シスとトランスの両異性体を同時に得ることができるため、初期の生物学的評価には有利な反面、 PhSe 基の導入と除去の工程が必要であり、また立体選択的の合成が困難であるといった欠点があった。そこで、ジアザフルベン法による基盤化合物イミフラミンとシス-アミン(+)-27 の効率合成法を検討した^{27a)}。

ベンジルラクトン(-)-31 から出発し、無置換イミダゾールを持つジオール 48 を得た(スキーム 9)。48 は $\text{TMAD-Bu}_3\text{P}$ で処理することでジアザフルベン中間体

Table 4 H_3 と H_4 受容体の比較

	H_3 受容体	H_4 受容体
1 同定	1983 (Arrang <i>et al.</i>)	1994 (Rabille <i>et al.</i>)
2 クローニング	1999 (Lovenburg <i>et al.</i>)	2000 - 2001 (6 グループ)
3 構造	Gi 結合型 GPCR	Gi 結合型 GPCR (40 % の相同性)
4 発現部位	脳	末梢白血球・骨髄
5 種差	小さい	大きい (ヒト : モルモット = 100 : 65)
6 選択的リガンド	多数あり	未知
7 応用性	作用薬 --- 気管支喘息を標的 拮抗薬 --- 抗痴呆薬を標的	免疫機能への関与? 抗炎症・抗アレルギー薬?

Fig. 8 Selectivity of imifuramine derivatives for human H₃ and H₄ receptors expressed in SK-N-MC cells.

49の閉環後、Boc 化し二置換テトラヒドロフラン 50 を *trans/cis* 比 3 : 1, 収率 90% で生成した。この場合、先のリボフラノシリミダゾール 11*RS* の場合(スキーム 2)と違い、C 2', C 3' 位に水酸基がないため反応性が低く、また立体制御も困難であった。しかし溶媒効果を種々検討したところ(表 5), THF やトルエンでは低収率であったものが、塩化メチレン中 0 °C の条件下で 3 : 1 のジアステレオマー比を高収率で与えることが判明した(表 5, run 5)。次いで 50 の脱ベンジル化、フタルイミド体への変換後、生成したトランス体をカラム分離し、ヒドラジン分解により目的のイミフラミン(+)-28 をラクトン 31 から 7 工程、総収率 34% で得ることに成功し、OUP-16 へと誘導した。

一方、2-デオキシリボースから合成したジオール 53 をジアザフルベン法で閉環すると 8.08 g の 53 から C-ヌクレオシド 55 を 6.65 g のスケールで合成できるので、55 から (+)-27 への変換を行った(スキーム 10)。55 の脱ベンジル化、フタルイミド化、ラジカル的脱酸素化、ヒドラジン分解により 5 工程でシス-アミン(+)-27 の効率合成を達成し、H₄ アゴニスト OUP-13 に誘導した。

5. ジアザフルベン法と分子内光延反応との違い

L-アラビノースから合成したトリベンジル体 58 にリチオイミダゾール 9 を付加させると、1'位の *R/S* 比が 72 : 28 のジオール体 59*RS* が生成した(スキーム 11, 式 1)²⁸⁾。この *RS* 混合物を脱保護したジオール 60*RS* を

Scheme 9 Reagents and conditions : a) (i) DIBAL; (ii) 9; b) HCl; c) (i) Bu₃P, TMAD, CH₂Cl₂, 0 °C, 15 h; (ii) Boc₂O; d) H₂, Pd-C; e) (i) phthalimide, Ph₃P, DEAD; (ii) SiO₂ separation; (iii) NH₂NH₂·EH₂O; f) (i) (MeS)₂C=NCN; (ii) MeNH₂.

Table 5 Solvent effects for cyclization of 48.

52a (trans)
52b (cis)

run	solvent	temp. (°C)	yield (%)	52a / 52b
1 ^a	THF	0	38	1 / 4
2	THF	0	12	3 / 1
3	toluene	0	50	2 / 1
4	CH ₂ Cl ₂	rt	68	1 / 1
5	CH ₂ Cl ₂	0	80	3 / 1
6	CH ₂ Cl ₂	-35	15	5 / 1

a : DEAD (1.5 eq) and Ph₃P (1.5 eq) were used as reagents.

TMAD-Bu₃P で処理すると、ジアザフルベン 61 を経由して、α-アラビノフラノシリミダゾール 62 が選択的 (α/β=20/1) に生成した。この結果は、60*RS* の 2' 位の置換基 (OBn) の立体配置が生成物のグリコシド結合の方向を制御する directing group であることを改めて支持した。グリコシド結合の選択性は溶媒の影響を受け、THF で α/β 比は 4.5 : 1 (収率 95%) が、ベンゼンでは 9 : 1 (収率 89%)、さらに塩化メチレン中 -35 °C では 20 : 1 に改善された。このように、ジアザフルベン法では 2' 位の置換基と溶媒効果の両方が C-ヌクレオシドの立体配座を制御する要因であることが明らかとなった。

一方、二置換イミダゾール 59*R* の分子内光延反応で

Scheme 10 Reagents and conditions : a) (i) **9**; (ii) HCl; b) (i) Bu₃P, TMAD; (ii) ClCO₂Et; c) (i) Pd(OH)₂/C, cyclohexene; (ii) DEAD, Ph₃P, phthalimide; d) (i) Im₂C=S; (ii) Bu₃SnH, AIBN (cat.); e) NH₂NH₂·EH₂O; f) (i) (MeS)₂C=NCN; (ii) MeNH₂.

は(スキーム 11, 式 2), 4'位の水酸基が活性化されたオキシホスホニウム塩 **63** を形成し, 1'水酸基からの S_N2 反応により α-D-キシロ型生成物 **64** を与えた²⁹⁾。分子内光延反応において 4'位の水酸基が活性化された例は, 我々の 3-あるいは 4-アミノテトラヒドロフランイミダゾール **65**, **66** (図 9) の合成においても見られた^{30,31)}。これらの分子内光延反応では, ヘテロ環に隣接する 1'位水酸基より 4'位水酸基が選択的に活性化を受ける結果となった。

我々は, さらにイミダミンの効率合成(スキーム 9)を検討する中で, 二置換イミダゾール **47RS** の光延閉環反応についても調べた(スキーム 12)^{27b)}。**47RS** を TMAD-Bu₃P で処理した場合, シスとトランスのテトラヒドロフラン体の混合物 **67ab** が生成した。それぞれの分離は困難であったが, 脱シリル化後カラム分離するとトランス体 **68a**(47%)とシス体 **68b**(53%)を得ることができた。しかし, これらの生成物の光学純度は低く, わずか 9% ee と 20% ee にすぎなかった。これは, **47RS** の 1'と 4'位の水酸基の活性化が区別されずに, そのまま分子内 S_N2 反応が進行したことによる。別途に合成した **47S** と **47R** をそれぞれ光延閉環反応に付すと, **47S** からはトランス体 **67a** を, **47R** からはシス体 **67b** のみが生成し, 同様に低い光学純度しか示さなかった事実から反応機構を理解することができた。

このように, 無置換イミダゾールからジアザフルベンを発生させる手法では, 1,4-ジオール化合物の 1'位水酸基が選択的に活性化されるため, 生成物の予測が容易であるという利点がある。最近 Benhida³²⁾らは, この手法

Scheme 11 Reagents and conditions : a) **9**, THF - toluene; b) HCl; c) (i) Bu₃P (1.5 eq), TMAD (1.5 eq), CH₂Cl₂, -35 °C; (ii) ClCO₂Et; d) Bu₃P (3.0 eq), TMAD (3.0 eq), benzene, rt, 48 h.

Fig. 9

Scheme 12 Reagents and conditions : a) Bu₃P (3.0 eq), TMAD (3.0 eq), benzene, rt, 18 h; b) (i) Bu₄NF; (ii) SiO₂ separation.

を他のアゾール類, ベンゾイミダゾール, インドールに拡張し, いずれも β-ヘテロ環 C-スクレオシドの高選択的合成を達成している(スキーム 13)。このように我々の開発したジアザフルベン法は容易に行うことができるため応用性の高い反応である。

おわりに

我々はヒスタミン H₂ アゴニストの活性立体配座に興味を持ち, イミダゾール C-スクレオシドの合成法の研

Scheme 13

究中、ジアザフルベン法を見出した。さらに PhSe 基の効果的な活用により、テトラヒドロフラン誘導体の新規合成法を開発した。合成した化合物のヒト H_3 および H_4 受容体を用いる評価から H_3 アゴニスト、イミプラミンと H_4 アゴニスト、OUP-13 と 16 を見出した。ヒスタミン H_4 受容体は 2000 年に発見されたばかりで、その生理学的意義や病態との関わりは不明である。そのため、それらを解明する有効な H_4 アゴニスト、アンタゴニストの創製が強く望まれている。もしこの小文が、C-ヌクレオシド合成やヒスタミンリガンド研究において、何らかの寄与を与えるなら筆者のこれにまさる喜びはない。

H_3 受容体に関する生物活性は、大阪大学医学部保健学科の大和谷厚教授、山本由美子博士、橋本剛修士により、ヒト H_3 , H_4 受容体に関する評価は大和谷教授らとアムステルダム自由大学の R. Leurs 教授のグループとの共同研究として行われたもので、衷心より謝意を表します。また H_3 , H_4 受容体に関する知見は大和谷厚教授から懇切なご教示を受けたものでお礼申し上げます。坂本靖彦博士をはじめ株式会社アズウェルの諸氏には側面から研究のご協力をいただき深謝いたします。さらに本研究に参加していただいた皆さんに厚く感謝の意を表します。研究費の一部は文部科学省科学研究費の援助をいただきました。最後に、機会あるごとに暖かく励ましていただいた名城大学大学院総合学術研究科の塩入孝之教授に深く感謝の意を表します。

(2003 年 2 月 14 日受理)

文 献

- (a) K. A. Watanabe, *The Chemistry of C-Nucleosides. In Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*, L. B. Townsend, Ed., Plenum Press, New York, 1994, Vol. 3, p 421 (b) D. E. Levy, C. Tang, *The Chemistry of C-Glycosides*, Pergamon Press, Oxford, 1995 (c) 渡辺恭一, 有合化, **45**, 212 (1987)
- M. R. Grimmett, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: Imidazoles*, Vol. 3, A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F. Scriven, Eds., Pergamon Press, Oxford, 1996
- M. S. Poonian, E. F. Nowoswiat, *J. Org. Chem.*, **45**, 203 (1980)
- D. E. Bergstrom, P. Zhang, J. Zhou, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1994, 3029
- R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, *J. Int. Med. Res.*, **3**, 86 (1975)
- (a) R. C. Mitchell, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1980, 915; (b) D. J. Gilman, D. F. Jones, K. Oldham, J. M. Wardleworth, *Spec. Publ. R. Soc. Chem.*, **42**, 58 (1978)
- T. Ishida, Y. In, M. Inoue, T. Kurihara, K. Morimoto, K. Morisaka, K. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1803 (1990)
- S. Harusawa, M. Kawabata, Y. Murai, R. Yoneda, T. Kurihara, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 152 (1995)
- M. Yokoyama, A. Toyoshima, T. Akiba, H. Togo, *Chem. Lett.*, **1994**, 265
- (a) S. Harusawa, Y. Murai, H. Moriyama, H. Ohishi, R. Yoneda, T. Kurihara, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3165 (1995); (b) S. Harusawa, Y. Murai, H. Moriyama, T. Imazu, H. Ohishi, R. Yoneda, T. Kurihara, *J. Org. Chem.*, **61**, 4405 (1996)
- R. I. Ngochindo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1990, 1645
- (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1; (b) B. H. Lee, A. Biswas, M. J. Miller, *J. Org. Chem.*, **51**, 106 (1986); (c) D. L. Hughes, *The Mitsunobu Reaction*, *Org. React.*, L. A. Paquette, Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1992, Vol. 42, p 335
- T. Tsunoda, Y. Yamamiya, S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1639 (1993)
- T. Tsunoda, J. Otsuka, Y. Yamamiya, S. Itô, *Chem. Lett.*, **1993**, 539
- T. C. Bruice, J. L. Herz, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4109 (1964)
- S. Harusawa, H. Moriyama, Y. Murai, T. Imazu, H. Ohishi, R. Yoneda, T. Kurihara, H. Hata, Y. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 53 (1997)
- (a) W. Schunack, *Actual. Chim. Ther.*, **20**, 9 (1993); (b) W. Schunack, H. Stark, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, **19**, 173 (1994); (c) R. Leurs, R. C. Vollinga, H. Timmerman, *Prog. Drug Res.*, **45**, 107 (1995); (d) H. Stark, E. Schlicker, W. Schunack, *Drug Future*, **21**, 507 (1996); (e) R. Leurs, P. Blandina, C. Tedford, H. Timmerman, *TIPS*, **19**, 177 (1998)
- (a) S. Harusawa, T. Imazu, S. Takashima, L. Araki, H. Ohishi, T. Kurihara, Y. Yamamoto, A. Yamatodani, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2561 (1999); (b) S. Harusawa, T. Imazu, S. Takashima, L. Araki, H. Ohishi, T. Kurihara, Y. Sakamoto, Y. Yamamoto, A. Yamatodani, *J. Org. Chem.*, **64**, 8608 (1999)
- (a) P. I. Nagy, G. J. Durant, W. P. Hoss, D. A. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 4898 (1994); (b) A. P. Mazurek, G. Z. Karpinska, *Naturforsch.*, **49c**, 471 (1994)
- W. Sippl, H. Stark, H. -D. Höltje, *Quant. Struct. -Act. Relat.*, **14**, 121 (1995)
- S. Harusawa, T. Imazu, S. Takashima, L. Araki, H. Ohishi, T. Kurihara, Y. Sakamoto, Y. Yamamoto, A. Yamatodani, *In Histamine Research in the New Millennium*, T. Watanabe, H. Timmerman, K. Yanai, Eds., Elsevier, Amsterdam, 2001, p 83
- T. Mochizuki, A. Yamatodani, K. Okakura, M. Takemura, N. Inagaki, H. Wada, *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **343**, 190 (1991)

- 23) Y. Yamamoto, T. Mochizuki, K. Okakura-Mochizuki, A. Uno, A. Yamatodani, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, **19**, 289 (1997)
- 24) T. Hashimoto, S. Harusawa, L. Araki, O. P. Zuiderveld, M. J. Smit, T. Imazu, S. Takashima, Y. Yamamoto, Y. Sakamoto, T. Kurihara, R. Leurs, R. A. Bakker, A. Yamatodani, *J. Med. Chem.*, in press (JM 0300025)
- 25) (a) C. Liu, X. J. Ma, X. Jiang, S. J. Wilson, C. L. Hofstra, J. Ble-vitt, J. Pyati, X. Li, W. Chai, N. Carruthers, T. W. Lovenberg, *Mol. Pharmacol.*, **59**, 420 (2001); (b) T. Nakamura, H. Itadani, Y. Hidaka, M. Ohta, K. Tanaka, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **279**, 615 (2000); (c) K. L. Morse, J. Behan, T. M. Laz, R. E. West, S. A. Greefeder, J. C. Anthes, S. Umland, Y. Wan, R. W. Hipkin, W. Gonsiorek, N. Shin, E. L. Gustafson, X. Qiao, S. Wang, J. A. Hendrick, J. Greene, M. Bayne, F. J. Mon-sma, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **296**, 1058 (2001); (d) Y. Zhu, D. Michalovich, H. L. Wu, K. B. Tan, G. M. Dytko, I. J. Man-nan, R. Boyce, J. Alston, L. A. Tierney, X. Li, N. C. Herrity, L. Vawter, H. M. Sarau, R. S. Ames, C. M. Davenport, J. P. Hieble, S. Wilson, D. J. Bergsma, L. R. Fitzgerald, *Mol. Phar-macol.*, **59**, 434 (2001); (e) T. Nguyen, D. A. Shapiro, S. R. George, V. Setola, D. K. Lee, R. Cheng, L. Rauser, S. P. Lee, K. R. Lynch, B. L. Roth, B. F. O'Dowd, *Mol. Pharmacol.*, **59**, 427 (2001); (f) T. Oda, N. Morikawa, Y. Saito, Y. Masuho, S. Matsumoto, *J. Biol. Chem.*, **275**, 36781 (2000)
- 26) For a review, see L. B. Hough, *Mol. Pharmacol.*, **59**, 415 (2001)
- 27) (a) S. Harusawa, L. Araki, H. Terashima, M. Kawamura, S. Takashima, Y. Sakamoto, T. Hashimoto, Y. Yamamoto, A. Yamatodani, T. Kurihara, *Chem. Pharm. Bull.*, in press; (b) S. Harusawa, L. Araki, T. Imazu, H. Ohishi, Y. Sakamoto, T. Kurihara, *ibid.*, **51**, 325 (2003)
- 28) L. Araki, S. Harusawa, H. Suzuki, T. Kurihara, *Heterocycles*, **53**, 1957 (2000)
- 29) L. Araki, S. Harusawa, M. Fukuda, T. Kurihara, *Heterocycles*, **55**, 1907 (2001)
- 30) S. Harusawa, I. Ijichi, L. Araki, T. Kurihara, *Heterocycles*, **53**, 2739 (2000)
- 31) L. Araki, S. Harusawa, I. Ijichi, H. Ohishi, T. Kurihara, *Hete-rocycles*, **55**, 889 (2001)
- 32) (a) D. Guianvarc'h, R. Benhida, J. -L. Fourrey, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 647 (2001); (b) D. Guianvarc'h, J. -L. Fourrey, M. -E. T. H. Dau, V. Guérineau, R. Benhida, *J. Org. Chem.*, **67**, 3724 (2002)

PROFILE

春沢信哉 大阪薬科大学・助教授 薬学博士
〔経歴〕1977年大阪薬科大学卒業。1982年名古屋
市立大学大学院薬学研究科博士課程修了。1983年
大阪薬科大学助手、講師を経て1991年より現職。
1984年9月-85年5月バージニア工科大学博士研究
員。1985年5月-86年9月フロリダ州立大学博士研究
員。〔専門〕有機合成化学、創薬化学。〔連絡先〕
e-mail: [redacted]

荒木理佐 大阪薬科大学・助手
〔経歴〕1996年大阪薬科大学薬学部製薬学科
卒業、1998年大阪薬科大学大学院薬学研究
科博士前期課程修了、同年4月より現職。
〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail:
[redacted]

栗原拓史 大阪薬科大学・教授 薬学博士
〔経歴〕1962年大阪薬科大学卒業。1967年大
阪大学大学院薬学研究科博士課程修了。1967
年大阪薬科大学助手、講師、助教授を経て
1983年より現職。1967年8月-71年8月ミ
シガン大学博士研究員。〔専門〕有機合成化
学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]