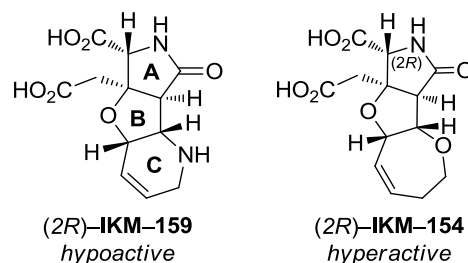


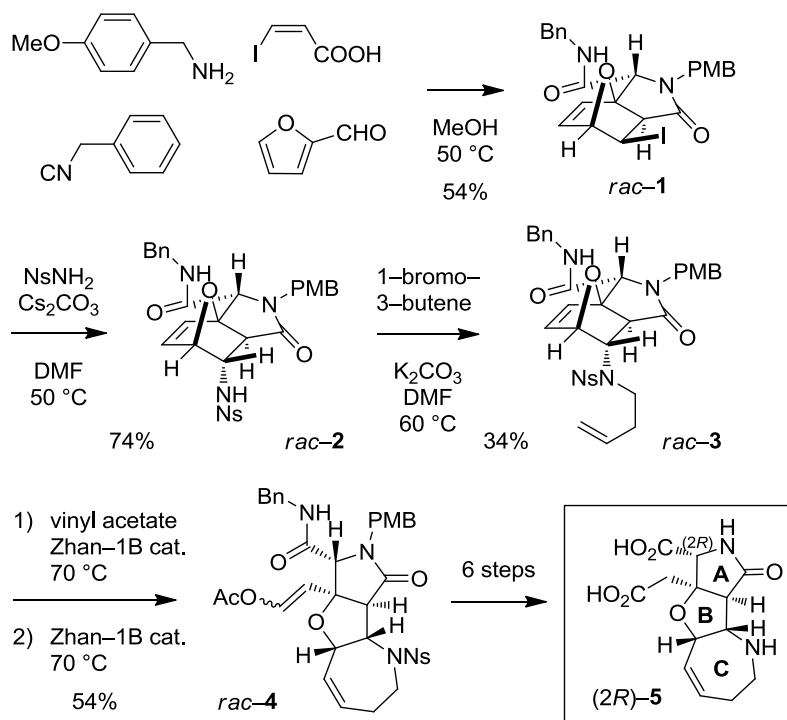
AMPA 受容体阻害剤 IKM-159 類縁体の不斉合成研究

○塚本 俊太郎・石川 裕一・及川 雅人（横浜市立大学）

IKM-159 は海洋生物由来の興奮性アミノ酸であるダイシハーベインとカイニン酸をモチーフに当研究室で開発された抑制性化合物で、中枢神経シナプスの AMPA 受容体をサブタイプ選択的に阻害し、個体レベルではマウスにふさぎこみをもたらす¹。また、C 環が 7 員環エーテルの IKM-154 は、IKM-159 とは対照的に *in vivo* 興奮性を示すが、両者共に 2R 体が活性エンチオマーである。本研究では、C 環部が 7 員環アミンである類縁体 **5** の 2R 体を不斉合成し、活性評価を行うことを目的とした。



タンデム型四成分縮合反応により一段階で oxanorbornene 骨格 **1** を構築したのちにアミノ基を導入し、更に *N*-アルケニル化を行って diene **3** を合成した。これに酢酸ビニル存在下で Zhan-1B 触媒を作用させてドミノメタセシス反応を行い、C 環部に 7 員環アミンを持つ三環性骨格 **4** を得た。



現在、ラセミ体の **4** に対し、光学分割を含む 6 段階の反応を行い、目的の (2R)-**5** の合成に取り組んでいる。

1) M. B. Gill, S. Fraust, M. Ikoma, M. Oikawa, R. Sasaki, G. T. Swanson, *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *160*, 1417–1429.