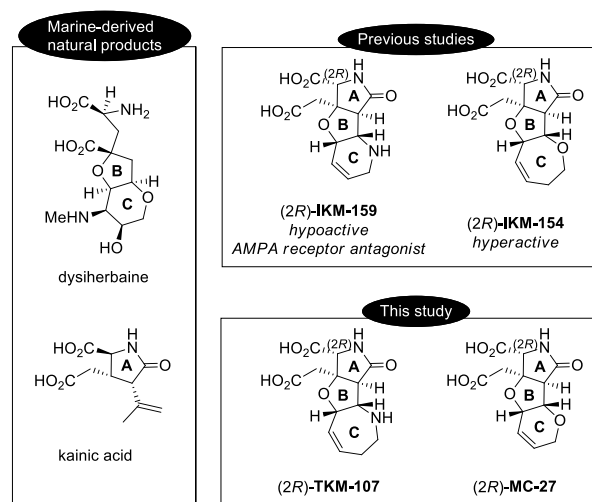


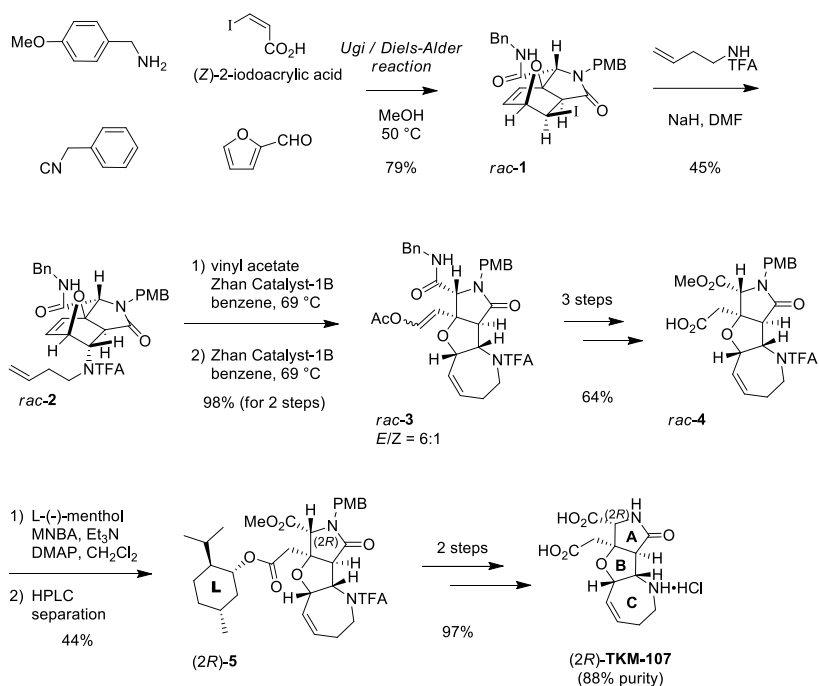
シナプス受容体人工リガンドの不斉合成と活性評価

(横浜市大院生命ナノ) ○塚本俊太郎・諸熊賢治・石川裕一・及川雅人

IKM-159 は興奮活性を持つ天然物のアミノ酸をモチーフに当研究室で開発された人工グルタミン酸類縁体であり、*in vivo* ではマウスに自発的行動の抑制を引き起こす¹。また、C環部類縁体である **IKM-154** は、これとは対照的に興奮性を示す。興味深いことに、いずれも *2R* 体が活性エナンチオマーであることが判明している。そのうち *(2R)*-**IKM-159** は *in vitro* 試験においてサブタイプ選択的に AMPA 受容体を阻害した²。しかし、結合親和性が低く、AMPA 受容体への作用機構の解明には至らなかった。そこで本研究では IKM 系の人工グルタミン酸をケミカルプローブとして活用することを見据え、1) 7員環アミンを有する *(2R)*-**TKM-107** と、6員環エーテルを有する *(2R)*-**MC-27** の不斉合成、および 2) 予備的な *in vivo* 評価を行った。



Ugi/Diels-Alder 反応により、ヨウ化オキサノルボルネン **1** を得た。N-ブテニル TFA アミドとのカップリング反応により得られた **2** を、酢酸ビニル存在下で Zhan-1B 触媒によるドミノメタセシス反応を行うことで、三環性骨格を持った **3** へと誘導した。続く 3 段階の反応を経て得られたカルボン酸 **4** に対しメントールと椎名エステル化を行ってジアステレオマー混合物へと変換し、HPLC を用いて分割した。立体化学は NOESY 測定と配座解析 (CONFLEX) を組み合わせて決定した。*(2R)*-**5** に対して 2 段階の脱保護反応を行い、最終的に 26.3 mg の *(2R)*-**TKM-107** を合成した。総収率は *(Z)*-2-ヨウ化アクリル酸から 10 段階で 9.0% であった。同様のルートにより、*(2R)*-**MC-27** も 31.7 mg 合成された (計 10 段階、総収率 12.0%)。 *in vivo* 試験の結果、いずれも *(2R)*-**IKM-159** と同様に抑制性の活性があることが確認された。



(2R)-**5** に対して 2 段階の脱保護反応を行い、最終的に 26.3 mg の *(2R)*-**TKM-107** を合成した。総収率は *(Z)*-2-ヨウ化アクリル酸から 10 段階で 9.0% であった。同様のルートにより、*(2R)*-**MC-27** も 31.7 mg 合成された (計 10 段階、総収率 12.0%)。 *in vivo* 試験の結果、いずれも *(2R)*-**IKM-159** と同様に抑制性の活性があることが確認された。

謝辞：マウス *in vivo* 活性試験は酒井教授 (北海道大学) により実施されました。

参考文献

1. M. B. Gill, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *160*, 1417-1429.
2. L. Juknaite, et al., *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 2283-2293.