

活性反転する iGluR リガンドの不斉合成

(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

イオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) は哺乳類の中樞神経系の興奮性神経伝達を司り、記憶や学習といった複雑で高度な脳機能を支えている。また、iGluR はアルツハイマー型認知症やてんかん、パーキンソン病などの神経疾患に深く関わりがあるとされているが、その詳細な生物機能発現メカニズムについては明らかになっていない。

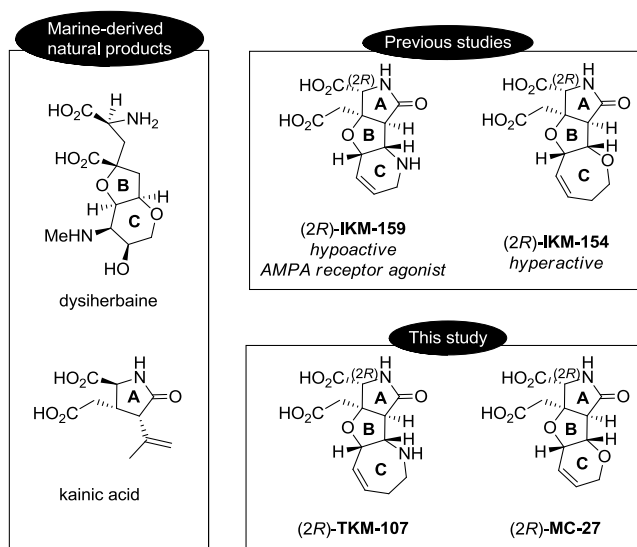
IKM-159 は海洋由来の興奮性アミノ酸 (ダイシハーベインとカイニン酸) をモチーフに当研究室で開発された人工グルタミン酸類縁体であり¹、個体レベルではマウスに自発的行動の抑制を引き起こす。また、昨年の本シンポジウムにおいて、C 環部に 7 員環エーテルを有する類縁体 (2R)-IKM-154 は *in vivo* において興奮性を示すことを報告した²。興味深いことに、いずれも 2R 体が活性エナンチオマーであることが判明し、

そのうち (2R)-IKM-159 は *in vitro* 試験において iGluR の一つである AMPA 受容体を弱いながらもサブタイプ選択的に阻害した。さらに我々は AMPA 受容体のサブユニットである GluA2 のリガンド結合ドメインと (2R)-IKM-159 との複合体の結晶構造解析に成功したが、その結合が弱いことから、生理条件下ではアロステリックな部位に結合している可能性を残している³。

そこで本研究では、IKM 系の人工グルタミン酸が持つ、AMPA 受容体への特異な作用をより解明するために、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。

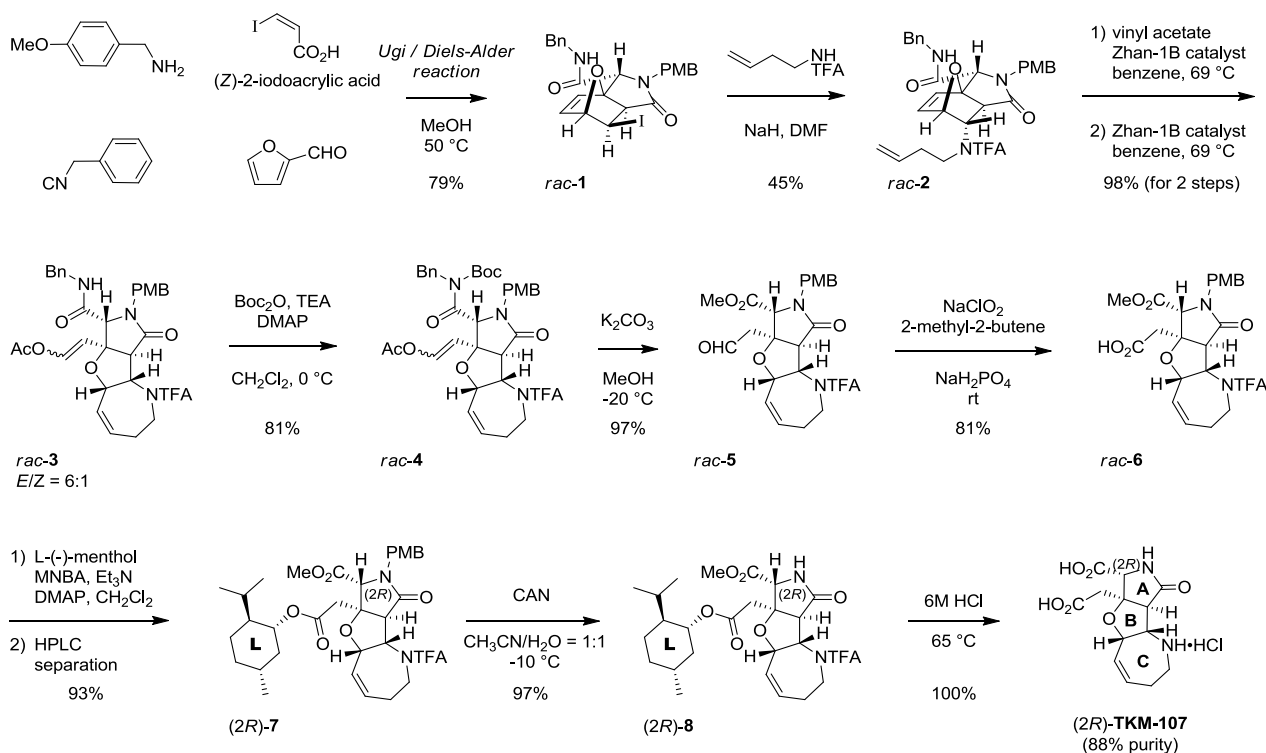
タンデム型四成分縮合反応により、ヨウ化オキサノルボルネン **1** を得た。N-ブテニル TFA アミドとのカップリング反応により 45% の収率で **2** を導き、さらに酢酸ビニル存在下で Zhan-1B 触媒を用いたドミノメタセシス反応を行い、三環性骨格を持った **3** を合成した。収率は 98% であった。

つかもとしゅんたろう、もろくまけんじ、いしかわゆういち、おいかわまさと



N-Boc 化、メタノリシス、そして Pinnick 酸化を経て誘導されたカルボン酸 **6** に対して、キラルアルコールとの椎名エステル化を行うことでジアステレオマー混合物へと変換した。この混合物は HPLC を用いることで分割可能であることが判明し、さらにそれらの立体化学は NOESY と配座解析 (CONFLEX) を用いることで決定することができた。得られた (2*R*)-**7** の PMB 基を CAN を用いて除去し、残った保護基を 6 M 塩酸により全て脱保護して、最終的に 26.3 mg の (2*R*)-TKM-107 の合成に成功した。総収率は (Z)-2-ヨウ化アクリル酸から 10 段階で 20.4% であった。同様のルートにより、(2*R*)-MC-27 も 31.7 mg 合成された (計 10 段階、総収率 24.3%)。

(2*R*)-TKM-107 及び、(2*R*)-MC-27 を 5 mg/mL の濃度でマウスの脳室内に投与したところ、いずれも (2*R*)-IKM-159 と同様に抑制性の活性があることが確認された。このことは、両者共に AMPA 受容体を阻害していることを示唆していると思われ、そのサブタイプ選択性に興味を持たれる。今後は *in vitro* における評価を結合活性試験や NMR などを用いて行い、一連の化合物群の AMPA 受容体に対する作用機構を明らかにしていく。



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。

References

1. M. B. Gill, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **2010**, *160*, 1417-1429.
2. 板垣ひよりら, 第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2017), B15
3. L. Juknaite, et al., *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 2283-2293.