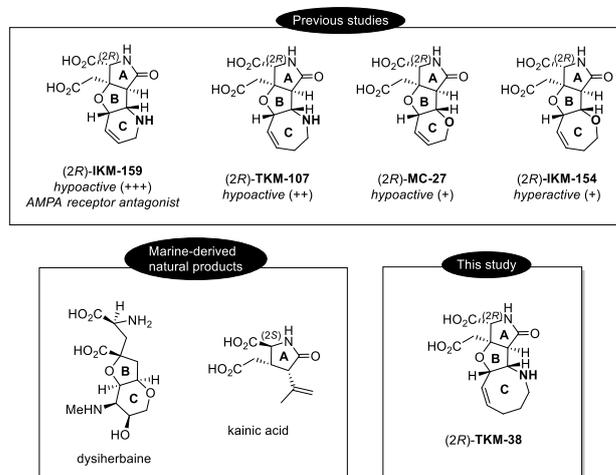


人工 iGluR リガンドの不斉合成と構造活性相関

(横浜市大院生命ナノ)○塚本 俊太郎、諸熊 賢治、入江 樂、
及川 雅人

AMPA 受容体はイオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) に属し、中枢神経シナプス前終末にて興奮性の神経伝達をコントロールする。海洋由来の興奮性アミノ酸である dysiherbaine と kainic acid をモチーフに当研究室で開発された IKM-159 は、AMPA 受容体をサブタイプ選択的に阻害する¹。個体レベルではマウスにふさぎ込みをもたらさず。一方、C 環部類縁体である 7 員環エーテルを有する IKM-154 は *in vivo* 試験において、弱い興奮性の活性を示した²。前回の本シンポジウムでは 7 員環アミンを有する TKM-107 と 6 員環エーテルの MC-27 は共にマウスに対して抑制性の活性を示すことを報告した³。特に TKM-107 に関してはマウスの勃起作用も確認されている。このように IKM-159 類縁体には C 環部の構造が変化することにより様々な活性を有するユニークな特徴がある。また、天然物は 2S 体が活性体であるにも関わらず IKM 系の人工グルタミン酸類縁体は 2R 体のみが活性エナンチオマーであった。



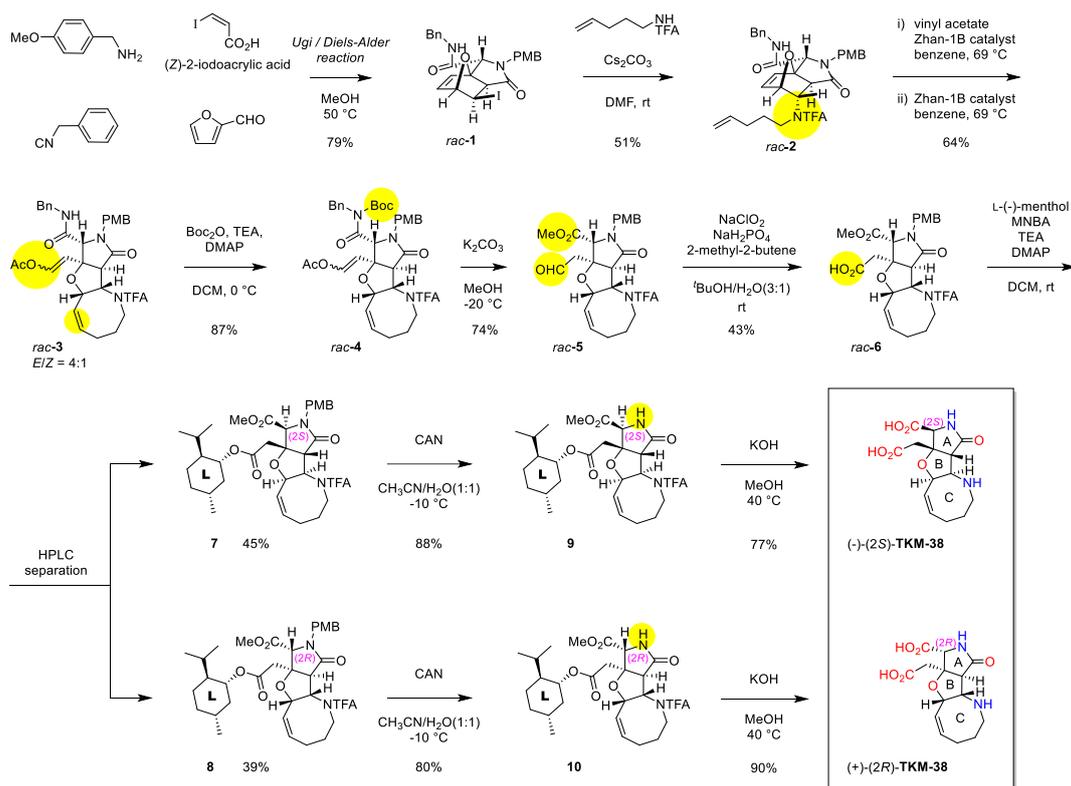
そこで、本研究では IKM 系の人工グルタミン酸類縁体と AMPA 受容体との構造活性相関 (SAR) を調べるために、C 環部に 8 員環アミンを有する新規類縁体 (2R)-TKM-38 の不斉合成と *in vivo* 活性評価を行った。

初めに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** をラセミ体として得た。次に *N*-pentenyl TFA amide 基の導入を常法³により行った。すなわち、ここでは *N*-pentenyl TFA amide とカップリングさせて 51% の収率で **2** へと導いた。7 員環アミンの合成時には、この段階で *N*-butenyl TFA amide とカップリングさせることにより全合成を達成した。続くドミノメタセシス反応では、酢酸ビニル存在下で Zhan catalyst-1B を作用させることによりトリエン中間体を経て 8 員環を形成し三環性化合物 **3** を収率 64% で合成した。Boc 保護された **4** に対してメタノリシスを行いアルデヒド **5** へと変換し、続くピニック酸化によってカルボン酸 **6** を得た。ここで、キラルアルコールを用いた椎名エステル化によってラセミ体 **6** をジアステレオマー混合物へと誘導し、HPLC を用いて **7** と **8** に分離した。

つかもとしゅんたろう、もろくまけんじ、いりえらく、おいかわまさと

しかし、この時点では立体化学を決定することができなかつた。そこで、分割したそれぞれのジアステレオマーの PMB 基を CAN を用いて除去し、**9** と **10** に誘導することにより、NMR 解析(NOESY)と配座解析(CONFLEX)を行い立体化学を決定することができた。得られた **9** の残った保護基をアルカリ加水分解により全て脱保護して、最終的に 26 mg の(2*R*)-TKM-38 の合成に成功した。総収率は (Z)-2-iodoacrylic acid から 10 段階で 1.9%であった。同様の脱保護により、(2*S*)-TKM-38 も 31 mg 合成された (計 10 段階、総収率 2.1%)。

(2*R*)-TKM-38 及び、(2*S*)-TKM-38 を 5 mg/mL の濃度でマウスの脳室内に 10 μ L 投与したところ、(2*R*)-TKM-38 のみ活性があつた。もがき苦しむ様子や、尻尾を持ち上げると痙攣する様子が確認されたが、他の IKM 系化合物のような明瞭な活性は見られなかつた。6 員環アミン(IKM-159)は強い抑制性、7 員環アミン(TKM-107)はやや弱い抑制性、8 員環アミン(TKM-38)は最も活性が弱かつたことから、アミンを有した IKM 系グルタミン酸類縁体は環のサイズが大きくなるにつれ活性が弱くなることがわかつた。今後は、より強い活性が期待される 5 員環アミンを不斉合成すると共に、フォトアフィニティラベル法を用いた作用機序の解明に取り組んでいく。



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. 塚本俊太郎ら, 第 75 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2018), C08