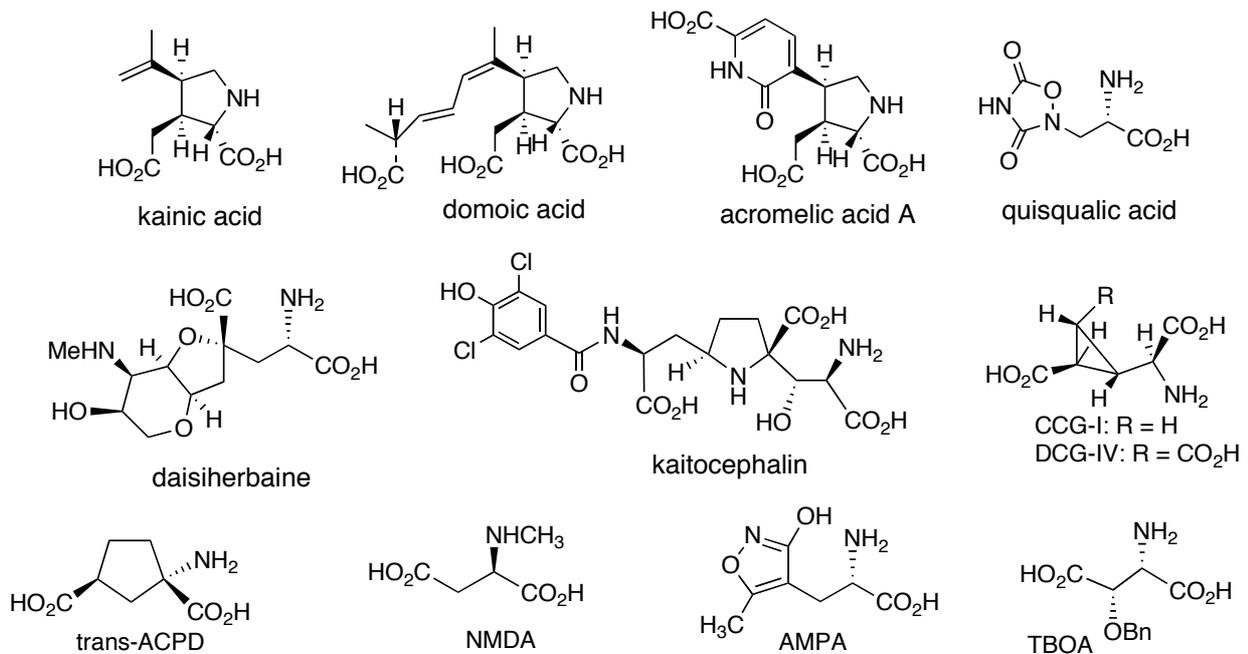


# 天然神経毒の全合成とその展開

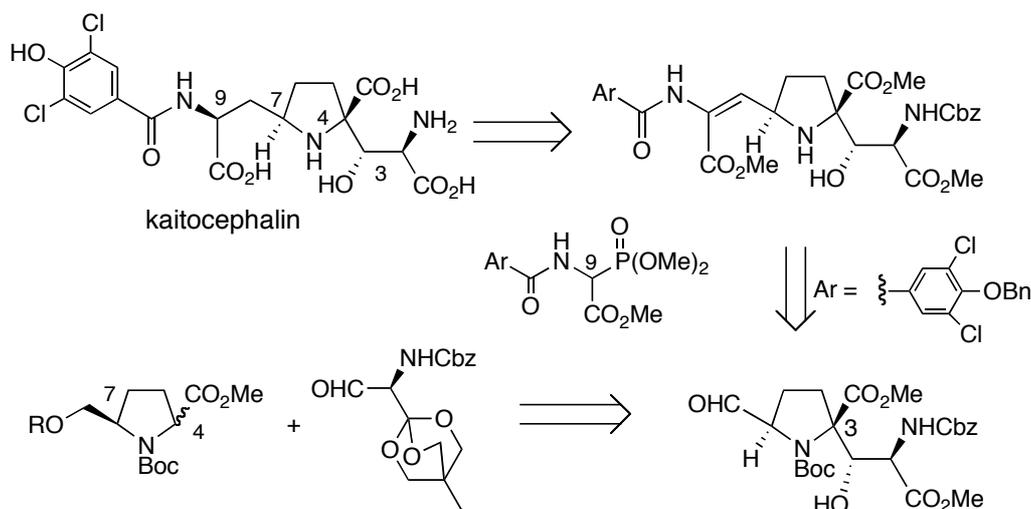
大阪市立大学大学院理学研究科 大船 泰史

運動、感覚、記憶、学習、認知、思考、情動などが脳の「高次機能」と位置づけられている。この複雑な機能の基本単位は神経細胞であり、神経細胞どうしがシナプス伝達を介してネットワークをつくり、情報のやりとりを通じて高次機能が発現する。グルタミン酸受容体はこれらの機能発現に主要な役割を果たすのみならず、ポスト細胞の過剰興奮を引き起こすことにより神経細胞死に連なる重篤な脳・神経疾患に深く関連している。<sup>1)</sup> これらの脳・神経機能研究には天然から得られる神経毒物や人工合成物が大きな役割を果たしてきた。カイノドと総称されるカイニン酸、ドウモイ酸、アクロメリン酸及び海綿からダイシハーベイン、微生物起源からはカイトセファリンが代表的であり、合成リガンドにはNMDA、AMPA、ACPD、CCG類、DCG-IV、TBOAがグルタミン酸受容体の必須の研究ツールとなっている。<sup>2)</sup> 一般に、天然神経毒は、内因性の神経伝達物質がもつ活性配座に対応した極性官能基が適切な空間に配置された構造特性をもつ。これらの空間的な配置情報は、高活性アゴニスト、アンタゴニストの分子設計に有力な手がかりを与え、上記の各種合成リガンドの開発につながった。これらの研究のさらなる推進と神経細胞死から脳を守るリード化合物の開発には、天然物化学からの取り組みが不可欠である。本講演で天然由来の神経毒の全合成とそれをリードとした脳保護薬開発に向けた取り組みについて、カイトセファリンを例に紹介する。



カイトセファリンはグルタミン酸受容体のアンタゴニストとして天然から初めて単離された化合物であり、低濃度でイオンチャンネル型受容体を遮断するとともに、*in vivo* でグルタミン酸毒性を抑制する。したがって、カイトセファリンには脳虚血による脳疾患から

脳を護る保護薬のリードとして期待が高まっている。<sup>3)</sup> カイトセファリンはプロリンの両端にセリンとアラニンが炭素・炭素結合で連結し、特にその $\alpha$ 位は4級炭素置換型アミン構造を有している。当初、セリン部位には *2S* 配置の構造が提案されていたが、北原、渡辺らによる全合成研究により *2R* 配置に改定された。<sup>4)</sup> 本化合物の合成上の大きな問題点は (1) 4級炭素置換型アミンの構築、(2) セリンユニットを含む3連続不斉中心の構築、及び (3) 芳香族アシル基をもつアラニン部位の導入である。これまでに、北原、渡辺ら、<sup>4)</sup> 筆者ら、<sup>5)</sup> 及び Chamberlin ら<sup>6)</sup> による全合成、及び Ma ら<sup>7)</sup> による (*2S*)-異性体の合成が報告されている。しかしながら、いずれの全合成もカイトセファリンのグラム単位の量的供給には至っていない。そこで、新たに図に示す三成分からなる縮合反応を基盤とした合成計画を立てた。高効率かつ短段階で目的を達成するために次の (1) — (3) に留意した：(1) 各アミノ酸ユニットの酸化段階を保持すること、(2) 保護基の脱着を最小限に止めること、(3) 立体選択性、再現性が高い反応を用いることである。その結果、新規エステル交換反応やグリシン型 Horner-Wadsworth-Emmons 反応剤の開発を伴った、12段階 (通算収率 9%) のカイトセファリンの全合成経路が開発できた。<sup>8)</sup> 本ルートを用いることにより、3, 9位異性体、7位誘導体、及び芳香族アシル基の多様性をもった類縁体も合成できた。カイトセファリン及び類縁体のグルタミン酸受容体との結合実験結果についてもあわせ紹介したい。



#### 参考文献

1. Bräuner-Osborne, H.; Engelberg, J.; Nielsen, E. O.; Madsen, U.; Krosgaard-Larsen, P. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2609.
2. Shimamoto, K.; Ohfuné, Y. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 407.
3. (a) Shin-ya, K.; Kim, J.-S.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7079. (b) Kobayashi, H.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4021.
4. (a) Okue, M.; Kobayashi, H.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 857. (b) Watanabe, H.; Okue, M.; Kobayashi, H.; Kitahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 861.
5. Kawasaki, M.; Shinada, T.; Hamada, M.; Ohfuné, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4165.
6. Vasawani, R. G.; Chamberlin, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1661.
7. Ma, D.; Yang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9706.
8. Hamada, M.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4664.