

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K15958

研究課題名（和文）ドウモイ酸の合成を基盤とする新規カイニン酸受容体制御分子の創製

研究課題名（英文）Synthetic study of new kainate receptors selective molecules based on the total synthesis of domoic acid

研究代表者

大内 仁志（Ouchi, Hitoshi）

静岡県立大学・薬学部・助教

研究者番号：70798842

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：カイニン酸受容体は脳における神経細胞の興奮やシナプス伝達を調節する役割を担っている。そのため関連する神経疾患の研究や医療薬開発において本受容体を選択的な薬剤は重要である。一方、ジエン構造を分子内に持つカイニン酸誘導体であるドウモイ酸はこの受容体に対し特徴的な活性化様式を示すことから、ドウモイ酸を基盤とすることで新たなカイニン酸受容体の制御分子創製が期待できる。本研究では、ドウモイ酸の新規合成法を確立した。この合成法は構造活性相関研究に必要となるジエン側鎖構造の異なる誘導体の合成が可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した合成法は、活性に大きく影響することが判明しているドウモイ酸の三置換オレフィンが完全な選択性でZ体となり、合成終盤において様々なジエン構造を導入可能である。これによりカイノイドの新たなライブラリーを構築することで、これまで行うことが困難であった構造活性相関研究が可能となる。それにより新たな受容体制御分子を発見することができれば、受容体に関連した中枢神経研究の進展へと貢献することにも繋がる。

研究成果の概要（英文）：Kainate receptors (KARs) are a subtype of glutamate receptors that respond to the neurotransmitter glutamate. Their function in brain is less defined than the other subtype of glutamate receptors, AMPA and NMDA receptors. This research focus on domoic acid as a lead compound of subtype selective drugs for KARs, and established new synthetic route of domoic acid. This synthetic method is applicable to various derivatives which required to the structure-activity relationship study.

研究分野：天然物合成化学

キーワード：全合成 カイノイド ドウモイ酸

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳における神経伝達物質であるグルタミン酸は、グルタミン酸受容体に結合することによりシナプス間で興奮を伝達する。その受容体サブタイプとして AMPA 受容体、NMDA 受容体、カイニン酸受容体が知られているが、他 2 つがシナプス伝達のトリガーとなるのに対して、カイニン酸受容体は神経伝達物質の放出抑制など、神経細胞の興奮やシナプス伝達を調節する役割を担っている。中枢神経系における興奮と抑制のバランスの乱れは、うつ、てんかん、片頭痛などの様々な神経症状を引き起こすため、カイニン酸受容体のみで直接作用する分子はこれらの病態の研究や医療薬へと直結する。しかし、カイニン酸受容体に対して選択的に作用する薬剤は非常に限られている。

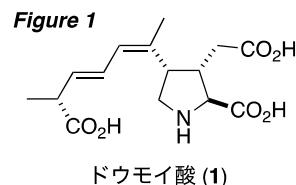
一方、カイニン酸受容体に対する親和性の高いカイニン酸類縁体 (カイノイド) は、その中枢神経研究における重要な生物活性に加え、ピロリジン環上の密集した不斉炭素構築への合成化学的な興味から多くの合成研究が存在する。しかし、これらの研究はそのほとんどがカイニン酸やピロリジン環 4 位が芳香環である化合物を対象としており、ドウモイ酸 (1) のように側鎖にジエン構造を有する化合物の合成報告はほとんど存在しない。またピロリジン環上の立体化学を制御しつつ 1 に特有のジエン構造を幾何選択的に構築することは、既存のカイノイド合成法では困難である。そのため、ジエン構造を有するカイノイドを用いた生物学的研究は、天然からわずかに得られる 1 やその幾何異性体を用いたものに限定されている。

2. 研究の目的

本研究では、ジエン構造を持つカイノイドに適用可能である新たなカイノイド合成法の開発を行った。開発した合成法を用いることで得られる各種誘導体のライブラリーはこれまでの合成法では得ることが困難であり、これを用いた構造活性相関研究を行うことで、これまででない特性を有するカイニン酸受容体の制御分子の創製への展開も期待できる。

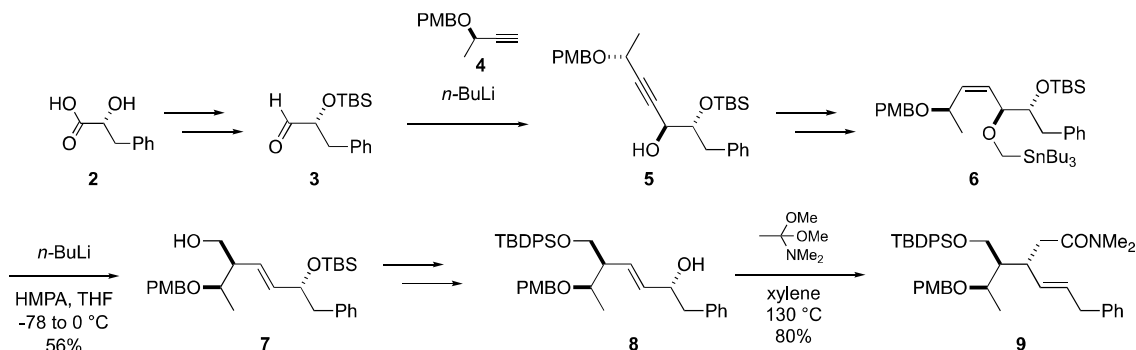
3. 研究の方法

合成の方法論開発のための標的として Figure 1 に示す天然物であるドウモイ酸 (1) を選択し、不斉合成を検討した。活性に大きく影響することが判明している三置換オレフィン Z 体を選択的に構築することを計画し、また誘導体合成への展開を視野に入れジエン構造の構築は合成終盤に行う合成計画を立案した。

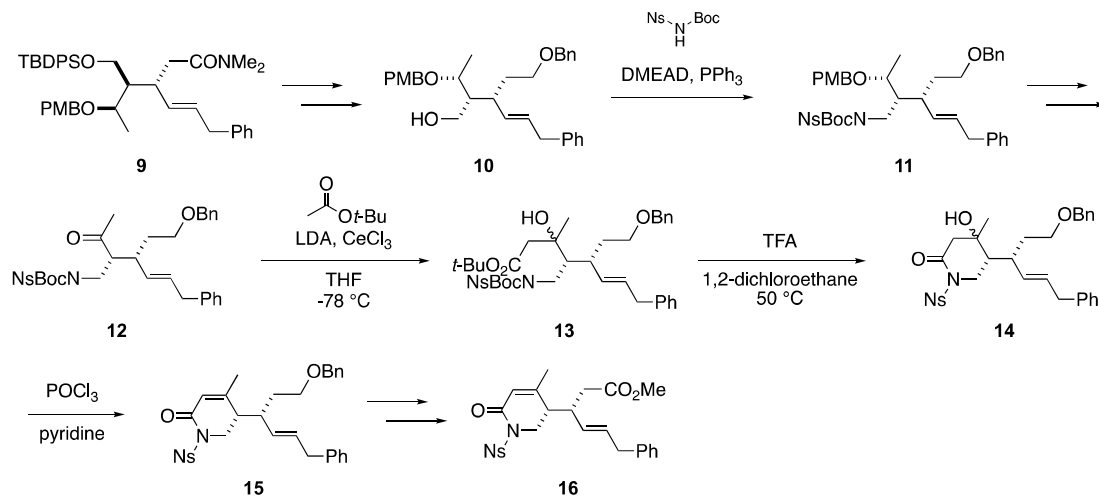


4. 研究成果

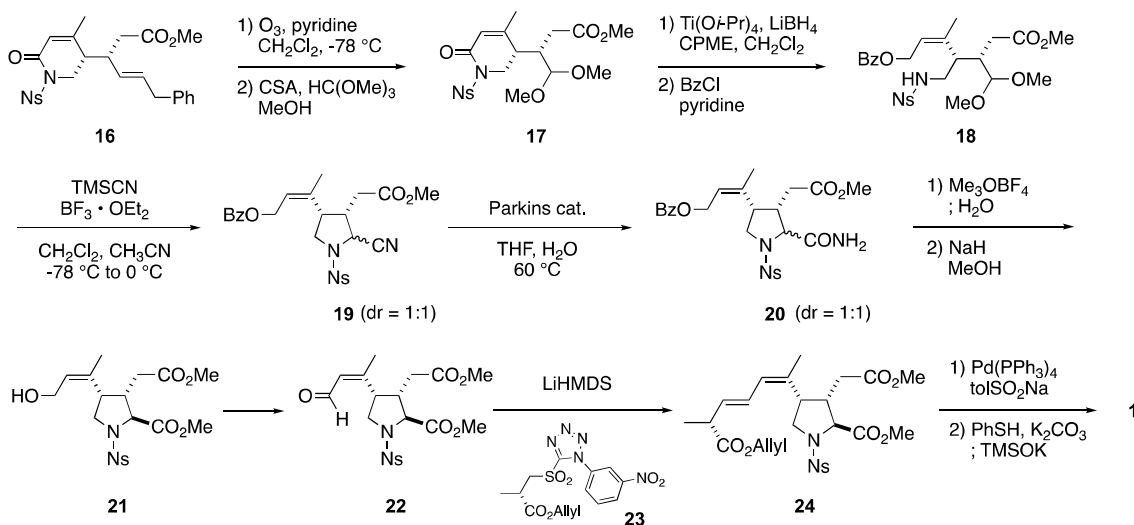
1 のピロリジン環 3, 4 位の不斉炭素原子は熱力学的に不利な cis 型であることから、環構築に先立って光学活性アルコールからの不斉転写反応により導入した。市販の D-フェニル乳酸 (2) を出発原料として合成したアルデヒド 3 に光学活性アセチレン 4 より調製したリチウムアセチリドを付加させ光学活性アルコール 5 とし、これを変換することで不斉転写反応の基質となる有機スズ化合物 6 とした。6 に *n*-BuLi を作用させることで 2,3-Wittig 転位反応が進行し、1 のピロリジン環 4 位に相当する不斉炭素原子を有する 7 が得られた。アルコールの保護基を着脱して得られた 8 に対し Eschenmoser-Claisen 転位反応を行うことで、1 のピロリジン環 3 位に相当する不斉炭素原子を有する 9 を合成した。



続いて 9 のアミド部位を還元した後、水酸基の保護基を着脱することで 10 とした。10 と NsBoc イミドを光延反応条件に付すことで、窒素原子が分子内へと導入された 11 を得た。11 の PMB 基を除去した後、生じる二級水酸基を酸化することで得られる 12 に対し、無水塩化セリウム存在下にて酢酸 *tert*-ブチルと LDA により調製したリチウムエノラートを反応させることで、カルボニル α 位の立体化学を損なうことなく付加体 13 を得ることに成功した。これを TFA 存在下加熱することで、Boc 基の脱保護と続くエステルとの分子内脱水縮合が進行し、六員環ラクタム



14が生じた。**14**に対しピロリジン中オキシ塩化リンを作用させることで、三級水酸基が脱離した α, β -不飽和ラクタム**15**へと変換し、続く Bn 基の除去と酸化反応により**16**へと誘導した。**16**の不飽和ラクタムの二重結合はドウモイ酸(**1**)の三置換オレフィン部分に対応している。このように六員環の不飽和ラクタムを経由することにより、活性に大きく影響することが判明している三置換オレフィンを Z 体選択的に構築した。



16の二つの二重結合のうち一方を選択的にオゾン酸化により開裂させ、アセタール保護することで**17**とした。続く**17**の α, β -不飽和ラクタム部位に対する 1,2-還元による開環は、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ と LiBH_4 を組み合わせて用いることで達成され、生じたアリルアルコールを Bz 保護することにより**18**とした。続いて**18**に対し、申請者のカイノイド合成における知見を基にピロリジン環を構築した。**18**のような Ns アミドとアルデヒド等価体を持つ化合物に対し、Lewis 酸存在下 TMSCN を作用させると直ちにイミニウムカチオン中間体を経由したニトリルの求核付加が進行し、ピロリジン環の構築と 2 位へのカルボン酸等価体の導入が一挙に達成可能となる。通常このニトリルの求核付加はピロリジン環 3,4 位の置換基を避けるよう β 面から選択的に進行するが、本基質の場合、4 位側鎖の 1,3-アリル歪みの存在によりベンゾエートが β 面を遮蔽しているためか、ジアステレオ比が 1:1 のアミドニトリル**19**が得られた。**19**のシアノ基を Parkins 触媒によりアミドへと変換後、生じた**20**のアミドは Meerwein 試薬による酸素原子選択的メチル化と続く加水分解によりメチルエステルへと導いた。これを NaOMe により処理することで、Bz 基の脱保護とピロリジン環 2 位の異性化が進行し、単一のジアステレオマーとして**21**を得ることに成功した。**21**を酸化して得られるアルデヒド**22**に対し、**23**を用いた Julia-Kociensky 反応を行うことで E 体選択的にジエン部位が構築された**24**が得られた。**24**のピロリジン環 4 位の側鎖上の立体化学は、塩基性条件により容易に異性化されてしまうため、他のエステルの加水分解に先立ってパラジウム触媒を用いた温和な条件によりカルボン酸へと変換した。その後 Ns 基の除去とメチルエステルの加水分解を行うことで、ドウモイ酸(**1**)の全合成を達成した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ohmi Kohki, Miura Yusuke, Nakao Yuta, Goto Atsumi, Yoshimura Satoshi, Ouchi Hitoshi, Inai Makoto, Asakawa Tomohiro, Yoshimura Fumihiko, Kondo Mitsuru, Kan Toshiyuki	4. 巻 2020
2. 論文標題 Pactamycin and Its Derivatives: Improved Synthesis Route	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 488 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901747	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miura Yusuke, Ouchi Hitoshi, Inai Makoto, Osawa Taisei, Yoshimura Fumihiko, Kanazawa Junichiro, Uchiyama Masanobu, Kondo Mitsuru, Kan Toshiyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Synthetic Studies on Pactamycin: A Synthesis of Johnson's Intermediate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3515 ~ 3518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00959	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami Haruka, Asakawa Tomohiro, Muramatsu Yoshihiro, Ishikawa Ryo, Hiza Aiki, Tsukaguchi Yuta, Tokumaru Yohei, Egi Masahiro, Inai Makoto, Ouchi Hitoshi, Yoshimura Fumihiko, Taniguchi Tooru, Ishikawa Yoshinobu, Kondo Mitsuru, Kan Toshiyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Total Synthesis of Sophoraflavanone H and Confirmation of Its Absolute Configuration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3820 ~ 3824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01063	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Akinobu, Choi Jae-Hoon, Takemura Hirohide, Kotajima Mihaya, Wu Jing, Tokuyama Shinji, Hirai Hirofumi, Asakawa Tomohiro, Ouchi Hitoshi, Inai Makoto, Kan Toshiyuki, Kawagishi Hirokazu	4. 巻 83
2. 論文標題 Biosynthesis of the Fairy Chemicals, 2-Azahypoxanthine and Imidazole-4-carboxamide, in the Fairy Ring-Forming Fungus <i>Lepista sordida</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 2469 ~ 2476
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.0c00394	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西澤 慈
2. 発表標題 ドウモイ酸の合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------