

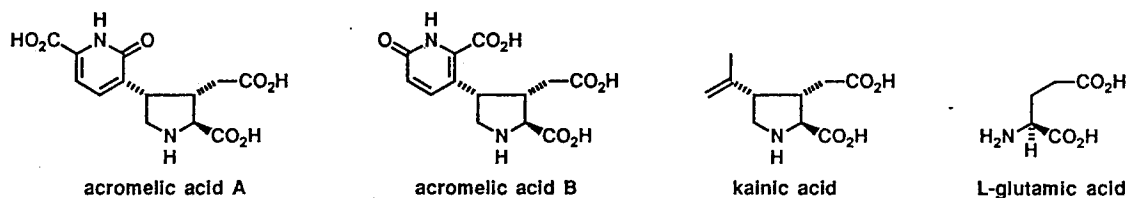
学 位 論 文 題 名

Chemical Studies on Excitatory Amino Acids

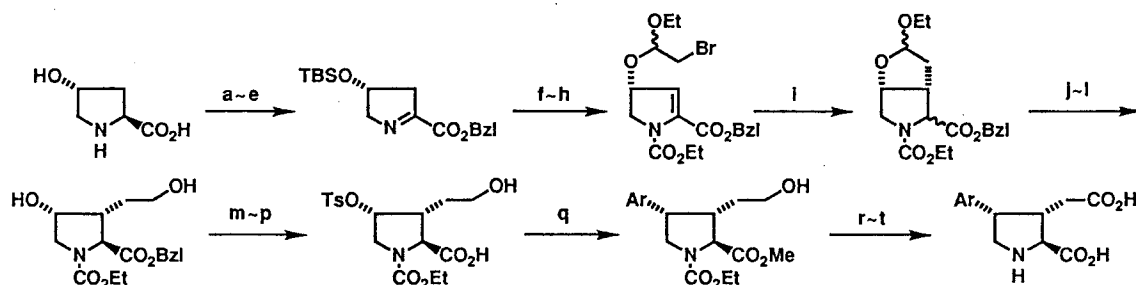
（興奮性アミノ酸の化学的研究）

学位論文内容の要旨

グルタミン酸、アスパラギン酸等の酸性アミノ酸は、哺乳類の中枢神経系で興奮を伝える物質として働いている。このレセプターは、学習や記憶というヒトの高度な脳作業に関わっていると同時に、過剰な興奮により神経疾患を引き起こすことも知られており、重要な研究対象となっている。申請者の所属する研究室で毒キノコの有毒成分として単離されたアクロメリン酸類は、この興奮性アミノ酸レセプターのサブタイプの一つであるカイネートタイプに作用して、強力な脱分極作用を示す。この強い活性の原因を探るとともに、このレセプター側の構造や機能を調べるために研究を行った。



1. 新しいカイノイド合成法の開発



a) BocON, Et₃N b) BzlCl, Et₃N c) TBSCl, imidazole d) TFA e) ^tBuOCl then Et₃N f) ClCO₂Et, py g) TBAF
h) 1,2-dibromoethyl ethyl ether, N,N-dimethylaniline i) ⁿBu₃SnH, AIBN / PhH j) DBU / toluene k) Jones' ox
l) BH₃-DMS / THF m) TBSCl, Et₃N, DMAP n) TsCl, py o) H₂ / Pd-C p) TBAF q) Ar₂CuLi then CH₂N₂
r) PDC / DMF then CH₂N₂ s) KOH t) Ba(OH)₂

アクロメリン酸やカイニン酸等のカイノイド型アミノ酸は、そのC4位置換基の種類により、活性の強さが変化する。そこでまずC4位の構造と生理活性の関係を調べるために、C4位のグループを自由に入れ換えられるような合成法を開発した。

2. カイノイド型アミノ酸の構造と活性

合成したカイノイドの活性を調べたところ、強い活性を示すにはC4位の置換基に π 電子をもつことが必須であり、先の合成法で合成したo-アニシル体が最も強い活性を示すことがわかった。C4位置換基の π 電子の存在が活性の強さを左右することから、原因には以下の二つが考えられた。A)強い活性はC4位置換基が分子内のグルタミン酸分子の三つの極性基を適当な空間に配置するためである(コンホメーション説)。B)C4位置換基が直接レセプターのアロステリックサイトに作用する(直接的相互作用説)。まずC4位置換基のモデルについてab initio計算を行ったところ、HOMOエネルギーと活性の間に相関性があることがわかった。このことは、C4位置換基がレセプターへ電子を与えるという相互作用を行っていることを示唆している。

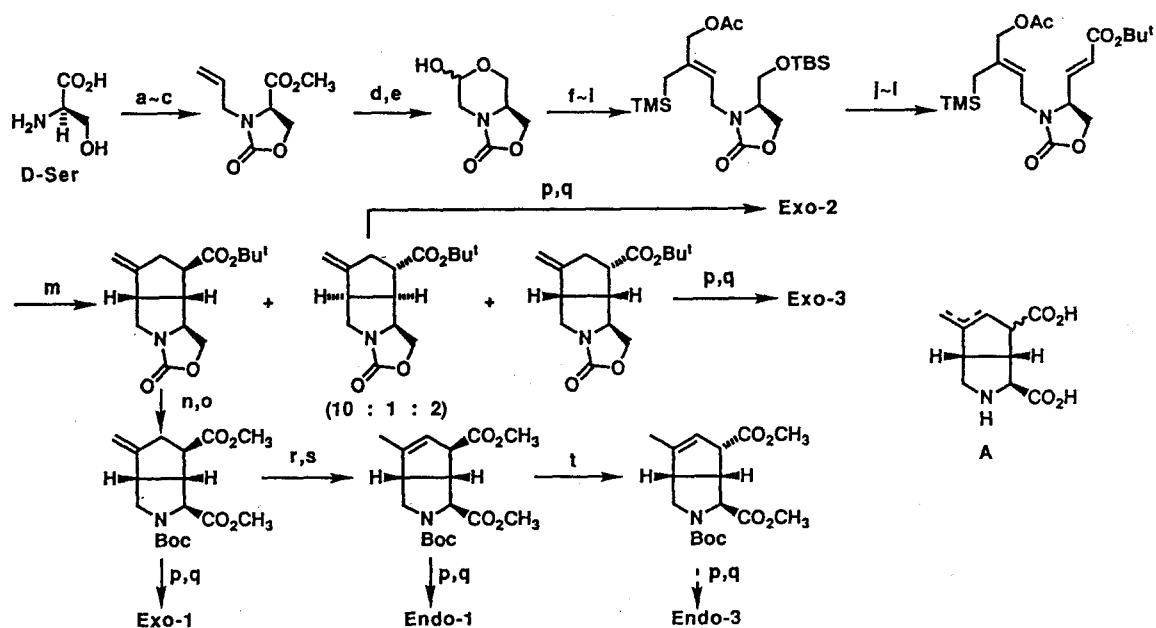
3. カイノイド型アミノ酸の ^1H NMRにおける相対配置決定法

カイノイドの水溶液中における ^1H NMRで、その相対配置を決定するためのルールを確立し、その原因を考察した。2,3位の相対配置は2位のプロトンのケミカルシフトにより判断でき、 δ 2-H: 2,3-cis > 4.3ppm > 2,3-trans (C4位置換基のC1'(X)=sp²)、2,3-cis > 2,3-trans (X=sp³)が成り立つ。これは、分子内のプロトンの受渡し、あるいは2位のカルボキシル基の分子内水素結合によって生ずるカルボニル基のアニソトロピーにより説明できる。また、3,4位の相対配置に関しては、 δ 4-H: 3,4-cis > 3,4-trans (X=sp²)が成り立つ。この原因は、C4位のsp²性置換基がピロリジン環に対して垂直に立っているために生じるアニソトロピーであることがわかった。

4. C4位置換基の角度を固定したカイノイドの合成

カイノイドがカイネートタイプのレセプターと相互作用を行う際に、そのC4置換基が活性の強さやサブタイプ選択性に重要な役割を果たしていることがわかり、また ^1H NMRよりC4位置換基平面がピロリジン環に対してほぼ垂直に位置していることもわかつ

た。そこで、この角度をピロリジン環とほぼ同一面内になるように固定した化合物Aの合成を行った。合成した化合物は弱い活性しか示さなかった。この結果は先に示した二つの原因中、コンホメーション変化によるものよりも、直接相互作用の寄与が高いことを示している。



- a) Boc_2O , NaHCO_3 then CH_2N_2 b) SOCl_2 / THF c) Allyl bromide, NaH , 0°C d) NaBH_4 / MeOH , 0°C
e) O_3 then DMS f) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_2\text{TMS})\text{CO}_2\text{Me}$, NaH g) TBSCl , imidazole h) DIBAL , $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$
i) Ac_2O / py j) CSA / $^i\text{PrOH}$ k) Swern ox l) $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bu}^t$, NaH m) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, DIPHOS , BSA / $m\text{-Xylene}$ n) 1N KOH then Boc_2O and CH_2N_2 o) PDC / DMF then CH_2N_2 p) 1N KOH q) TFA
r) Li_2PdCl_4 , Li_2CO_3 s) $^n\text{BuZnCl}$, Ph_3P t) LITMP , -78°C then pivalic acid

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 白 濱 晴 久

副 査 教 授 西 田 進 也

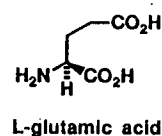
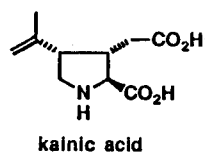
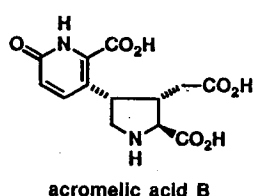
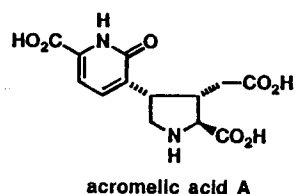
副 査 教 授 村 井 章 夫

学 位 論 文 題 名

Chemical Studies on Excitatory Amino Acids

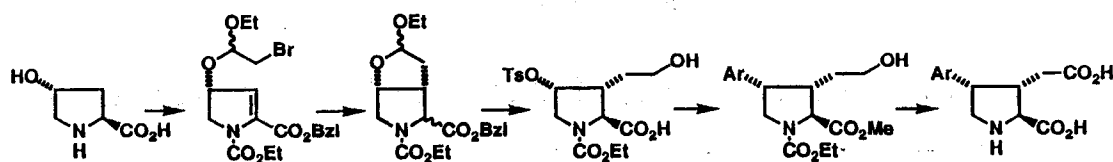
(興奮性アミノ酸の化学的研究)

グルタミン酸、アスパラギン酸等の酸性アミノ酸は、哺乳類の中樞神経系で興奮を伝える物質として働いている。このレセプターは、学習や記憶というヒトの高度な脳作業に関わっているとともに、過剰な興奮により神経疾患を引き起こすことも知られており、重要な研究対象となっている。申請者の所属する研究室で毒キノコの有毒成分として単離されたアクロメリン酸類は、この興奮性アミノ酸レセプターのサブタイプの一つであるカイネートタイプに作用して、強力な脱分極作用を示す。本論文はこの強い活性の原因を探るとともに、このレセプター側の構造や機能を、基質を通して有機化学的に調べたものである。



アクロメリン酸やカイニン酸等のカイノイド型アミノ酸は、そのC4位置換基の種類により、活性の強さが変化する。そこでまずC4位の構造と生理活性の関係を調べるために、C4位のグルーブを自由に入れ換えられるような新合成法を開発した。合成法は

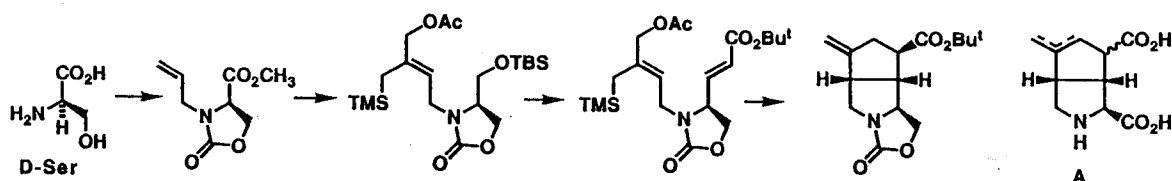
プロリンの3位に酢酸基を、4位にアリール基を立体選択的に導入する反応をそれぞれ鍵段階としている。



次に合成したカイノイドの活性調査より、強い活性を示すにはC4位の置換基に π 電子を持つことが必須であり、先の合成法で合成した*o*-アニシル体が最も強い活性を示すことがわかった。そこで、C4位置換基のモデルについて *ab initio*計算を行って、HOMOエネルギーと活性の間に相関性があることを示した。このことは、C4位置換基がレセプターへ電子を与えるという相互作用を行っていることを示唆している。

またカイノイド型アミノ酸の水溶液中における¹HNMRを詳細に調べ、その相対配置を決定するための経験則を確立した。

種々のカイノイドの活性を調べた結果、カイネートタイプのレセプターと相互作用を行う際に、そのC4位置換基が活性の強さやサブタイプ選択性に重要な役割を果たしていることがわかり、また¹HNMRよりC4位置換基平面がピロリジン環に対してほぼ垂直に位置していることもわかった。そこで、この角度をピロリジン環とほぼ同一面内になるように固定したカイニン酸類縁体Aの合成を行ったところ、Aは弱い活性しか示さなかった。この結果は、活性を示すためにはC4置換基の π 電子平面がピロリジン環と直交している必要があることを示している。



以上の成果は生命科学に於ける有機化学の功献を如実に示したものであり、高く評価される。審査員一同は申請者が博士（理学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認めた。