

多成分縮合反応による、シナプス受容体リガンド創製の試み

Multi-component reactions for creation of neuronal receptor ligands

○及川雅人、千葉まなみ、藤本千賀子、石川裕一

○Masato Oikawa, Manami Chiba, Chikako Fujimoto, Yuichi Ishikawa

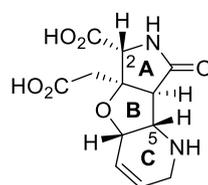
横浜市立大学 生命ナノシステム科学研究科

Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University

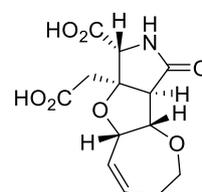
グルタミン酸受容体 (iGluR) は中枢神経シナプスにあって、記憶、学習、痛みの伝達といった高等動物における神経伝達の要である。我々は、iGluR の選択的リガンドの開発を通して神経科学へ寄与すべく研究を進めてきた。すでに我々は、KA 受容体の選択的アゴニストであるダイシハーベイン (DH) とカイニン酸をモチーフとした AMPA 受容体阻害剤 IKM-159 (**1**) の開発に成功している。IKM-159 は *in vivo* ではマウスの自発的行動を数十分にわたって抑制する。この一連の研究において、我々は IKM-159 およびその類縁体が C 環部の構造の違いによって活性に変化を受けることを見いだしていた。特に、これを七員環エーテル **2** としたときに、*in vivo* ではマウスに軽い興奮性がもたらされること着目し、本研究では、過去に見いだされた C 環部エーテル類縁体の構造を合成化学的に拡張し、構造活性相関の知見を得るとともに、より活性が強いか、あるいはサブタイプレベルでの選択性が高い化合物を開発することを目的とした。

我々はすでに、共通中間体を経た C 環部エーテル類縁体の合成経路の開発に成功し、昨年度の本大会で報告した。その研究では、テイラーメイド型経路によって C 環部の骨格が異なる化合物群の合成を行った。今回は、さらに同じ中間体を用いた Prins-Ritter (PR) 反応について検討し、シス縮環した二環性化合物を与えるそのケースにおいても PR 反応は円滑かつ立体選択的に進行することを見いだした。この PR 反応は、ホモアリルアルコールおよびアルデヒド (X-CHO) とニトリル (Y-CN) の三成分縮合反応であり、置換基多様性の獲得を容易に実現するものであった。それに加え、生成物の立体化学は DH と相対的には同じであり、IKM-159 (**1**) をはじめとする人工の iGluR リガンドと同様にシナプス受容体リガンドとしての機能が期待された。PR 反応のメカニズムについては、椅子型の六員環カルボカチオンに対し、ニトリルがエカトリアル方向から攻撃することで説明でき、それは 2002 年に Alder らによって提唱されたモデルと同一であった。

共通中間体に対する PR 反応により得られた縮合反応生成物は、メチルエステルの酸加水分解によって 10 種を超える人工グルタミン酸類縁体を与えた。それらの構造活性相関と今後の展望について報告する。



IKM-159 (**1**)
AMPA receptor inhibitor
(hypoactive *in vivo*)



2
(hyperactive *in vivo*)