

# シナプス受容体に活性反転を引き起こすリガンドの不斉合成研究

## Studies on Asymmetric Synthesis of Neuronal Receptor Ligands with Diverse Activities

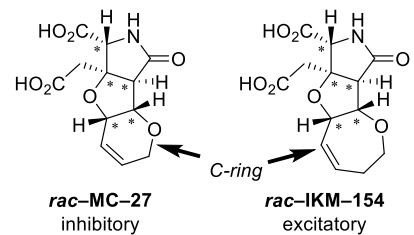
○及川雅人、板垣ひより、石川裕一

○Masato Oikawa, Hiyori Itagaki, 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

哺乳類の神経活動は複雑で、その全容解明には至っていないが、最小単位はシナプス受容体とそのリガンドの相互作用にあると考えられており、分子レベルでの理解にはさまざまな作用を示すリガンドを用いるのが一般的である。我々は興奮性神経伝達を担うイオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) に焦点を当て、共通中間体を経る多様合成の手法により、興奮と抑制の機能を有する人工リガンド群を合成化学的に開発し、それらを分子プローブへと進化させ、さらに構造生物学的解析と組み合わせて、iGluR の構造的基盤を確立することを目的とした研究を進めてきた。今回は C 環のサイズにより抑制から興奮への活性反転が起こる例として IKM-154 の不斉合成と活性再評価を行ったので報告する。



ドミノ型多成分縮合反応および共役付加型エーテル化により得られるラセミ体の **1** に対し、ドミノメタセシス反応を行って IKM-154 の三環性構造 **2** を構築した。常法 3 段階によりカルボン酸 **3** へ導き、保護基の変換を行ってラセミ体 IKM-154 を 130 mg 合成した。マウス脳室内投与により IKM-154 は高濃度 (2.8 mg/mL) において典型的な興奮活性を示した。

次にカルボン酸 **3** から IKM-154 の不斉合成を試みることにした。さまざまな検討の結果、メンチルエステル化による光学分割が有効であることが判明した。分割後の立体化学を <sup>1</sup>H NMR により決定し、PMB 基の除去とエステル加水分解を順次行って IKM-154 の両鏡像体を得た。マウスに対する活性評価は、(2R)-体がその興奮活性を担っていることを示した。

これまでの我々が進めてきた一連の構造活性相関研究と、天然物リガンドにおいて見いだされてきたものとの比較も進めており、併せて報告する。

謝辞 マウス活性試験は酒井教授 (北海道大学) により実施されました。

