

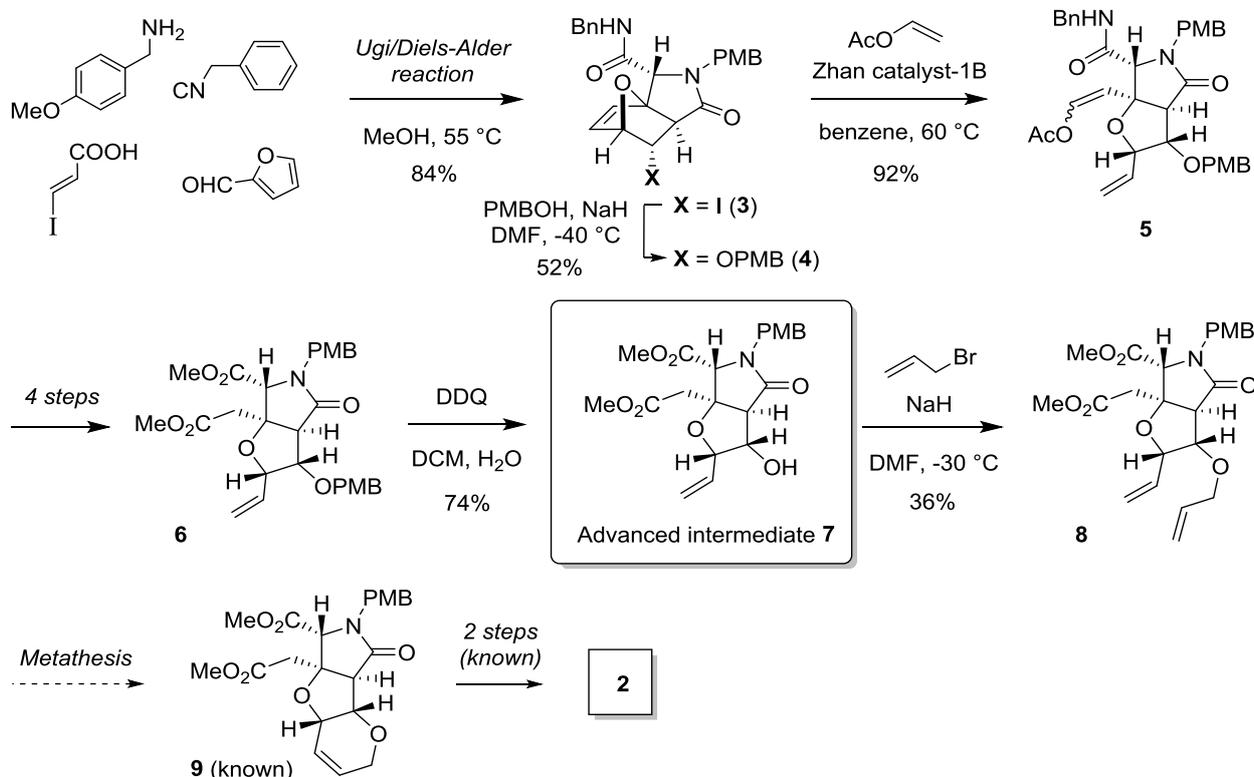
ドミノメタセシス反応を鍵とするシナプス受容体リガンド骨格の構築

(横浜市大院) ○千葉まなみ、藤本千賀子、石川裕一、及川雅人

当研究室で開発された IKM-159 (**1**)¹ は、AMPA 受容体の阻害剤であり、マウス脳室内投与においては自発的行動の抑制が観察される。先行研究において、C 環の存在が活性に重要であること、C 環の大きさと官能基によって活性に変化があることがわかっている (Fig. 1)。このことから本研究では、その C 環部に多様性を持たせた類縁体を複数合成し、構造活性相関の理解を深めることとした。

また類縁体合成の過程で、ドミノメタセシス反応の位置選択性の反転を見出したのであわせて報告する。

この類縁体合成を効率的におこなうため、本研究では共通の中間体に相当する advanced intermediate **7** を合成の最終段階に設定することとした。この合成を Scheme 1 に示す。



Scheme 1 Synthesis of IKM-159 C-ring analog **2** via the advanced intermediate **7**

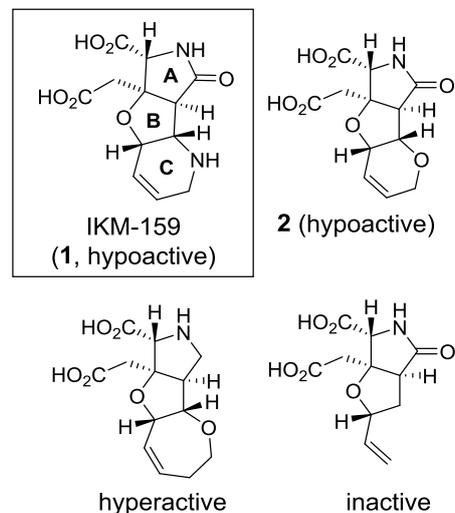
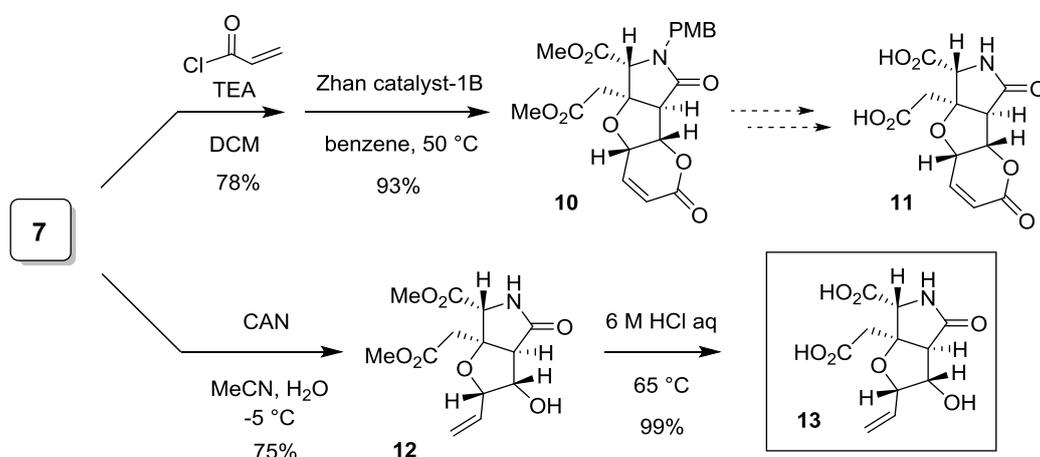


Fig. 1 Structure and activity of IKM-159 and analogs

○ちば まなみ、ふじもと ちかこ、いしかわ ゆういち、おいかわ まさと

まず、既知の Ugi/Diels-Alder 反応によって得たノルボルネン **3** に対し、アニスアルコールのアルコキシドを作用させて **4** を得た。この **4** に対し酢酸ビニル存在下 Zhan catalyst-1B を用いてドミノメタセシス (ROM/CM) 反応をおこなったところ、完全な位置選択性で **5** が得られた。このとき、酢酸ビニルの代わりにメチルビニルケトンを用いると、CM は逆側のオレフィンにおいて起こった。得られた **5** は、4 段階の官能基変換により **6** へ導くことができた。さらに、C 環構築のため PMB エーテルを脱保護した **7** に臭化アリルを作用させたところ、アリルエーテル **8** が得られた。この **8** に RCM をおこない C 環を構築することで、既知化合物である **9** に導くことができると考えられる。この手法を用いれば、**7** に導入するアルケニル基を変更することで C 環のサイズが異なる類縁体も合成できるため、C 環部類縁体の効率的な多様合成が可能であると考えられ現在検討を進めている。



Scheme 2 Synthetic approach toward C-ring lactone, and C-ring truncated analogs

さらに我々は、C 環にエステルを持つラクトン類縁体にも興味を持ち、合成を進めている (Scheme 2)。アルコール **7** に対して塩化アクリロイルを作用させたところ、アクリル酸エステルが好収率で得られ、続くドミノメタセシス反応によりラクトン **10** を容易に得ることができた。現在、この **10** の官能基変換をおこない C 環部類縁体 **11** へ導く検討を進めている。

また、C 環を持たない類縁体 **13** に関しても、アルコール **7** に対して CAN を作用させて PMB アミドを脱保護し、得られた **12** のメチルエステルを加水分解することで合成に成功した。この類縁体 **13** は C 環を持たないため不活性であることが予想されるが、構造活性相関の研究を進める際の比較対象として有用であると考えられる。

References

- 1) M. B. Gill, S. Fraust, M. Ikoma, M. Sasaki, M. Oikawa, R. Sakai, and G. T. Swanson, *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *160*, 1417–1429; M. Oikawa, M. Ikoma, M. Sasaki, M. B. Gill, G. T. Swanson, K. Shimamoto, and R. Sakai, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3795–3804; M. Oikawa, M. Ikoma, M. Sasaki, M. B. Gill, G. T. Swanson, K. Shimamoto, and R. Sakai, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5531–5548.