

7-Oxanorbornene 類のドミノメタセシス反応によるシナプス受容体リガンド候補化合物の合成研究

(横浜市大院 生命ナノ) ○千葉 まなみ・藤本 千賀子・石川 裕一・及川 雅人

Studies directed toward development of specific ligands for neuronal receptors by domino metathesis of 7-oxanorbornenes (Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City Univ.)

○CHIBA, Manami; FUJIMOTO, Chikako; ISHIKAWA, Yuichi; OIKAWA, Masato

Abstract : Domino metathesis reactions of 7-oxanorbornenes allow one-step construction of heterotricyclic framework of specific ligands for neuronal receptors. In the present study, we found the cross metathesis substrate can be introduced regioselectively with unsymmetrical 7-oxanorbornenes depending on its structure. In addition, with the improved domino metathesis reactions using Zhan Catalyst-1B, we have accomplished the synthesis of subgram quantity of IKM-159, a neuronal receptor inhibitor. We furthermore embarked on diversity-oriented synthesis of the C-ring analogs of IKM-159 to develop novel modulator for neuronal receptors. Our efforts toward this goal as well as the molecular design will be presented.

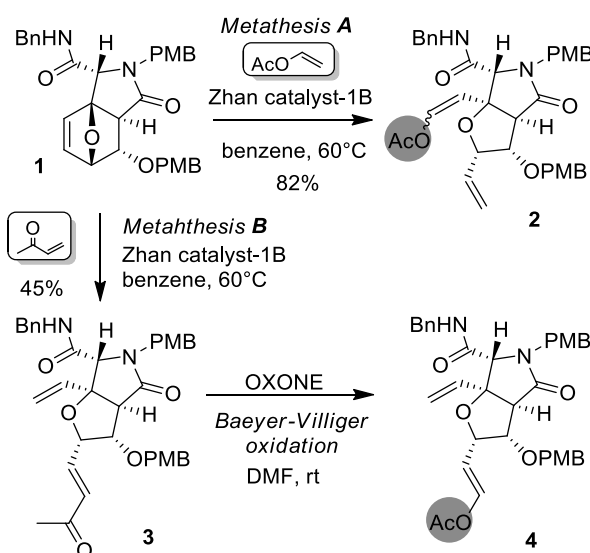
Keywords : Ligand for Neuronal Receptor; AMPA Receptor Inhibitor; Domino Metathesis Reaction; 7-Oxanorbornene; Zhan Catalyst-1B

7-Oxanorbornene に対するドミノメタセシス反応は、我々が開発を進めているシナプス受容体リガンド候補化合物の三環性骨格を 1 段階で与える。今回我々は、非対称な 7-oxanorbornene **1** に対して ROM/CM を施す際、共存させる CM 基質の構造によりその導入位置が制御できることを見出した (Scheme 1)。

CM 基質に酢酸ビニルを用いたメタセシス **A** では Fischer-Carbene 錯体を介して反応が進行し、この錯体と 7-oxanorbornene 骨格との立体障害により上側のオレフィンで CM が起こり **2** を与える。これに対しメチルビニルケトンを用いたケース (メタセシス **B**) では、触媒由来のメチリデン錯体と 7-oxanorbornene のメタセシスが立体障害により位置制御を受け、結果的に下側のオレフィンで CM が起こった **3** が得られる。ここで生じる enone **3** は Baeyer-Villiger 反応により酢酸ビニル **4** に変換することができるため¹⁾、これらの反応は酸化度の異なる側鎖を有する ROM 生成物を選択的に得る手法として有用である。

メタセシス **A** はシナプス受容体リガンド化合物 IKM-159 合成の鍵反応のひとつである。その大量合成と、C 環部類縁体の合成にも取り組んでおり、あわせて報告する。

1) Poladura et al, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2810-2813



Scheme 1. Selective introduction of vinyl acetate