

立体選択的 Prins-Ritter 反応によるシナプス受容体リガンドの合成化学的開発の試み

(横浜市立大学 生命ナノ) ○千葉 まなみ・藤本 千賀子・石川 裕一・及川 雅人
Synthetic efforts to develop the ligands for neuronal receptor via stereoselective Prins-Ritter reaction (Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University)
○CHIBA, Manami; FUJIMOTO, Chikako; ISHIKAWA, Yuichi; OIKAWA, Masato

Abstract: Development of specific ligands for neuronal receptor is of use toward understanding the higher brain functions at a molecular level. We have previously developed AMPA receptor-selective inhibitors whose structure had been inspired by marine-derived natural products. Modification of the synthetic route has been expected to allow us to develop other useful ligands. In this context, we started to investigate possibility of the synthetic intermediates as a substrate for multi-component coupling reaction toward realization of diverted synthesis.

Prins-Ritter reaction is the three-component coupling reaction for construction of the tetrahydropyran skeleton in one step from aldehyde, homoallylic alcohol, and nitrile mediated by Brønsted acid or Lewis acid. It was found in our case with **1** that stereoselectivity is completely controlled to give sole product **2A-2L** in all reactions. Dimethyl esters **2A-2L** were then hydrolyzed under acidic conditions to afford novel analogs **3A-3L**. The synthesis and in vivo activity will be presented.

Keywords: Prins-Ritter reaction, stereoselective three-component coupling reaction, heterotricyclic glutamate analog, specific ligand for neuronal receptor

中枢神経シナプス受容体のリガンドを複数開発し、その構造活性相関を明らかにすることは、複雑な脳機能の分子レベルでの理解に役立つ。我々は海洋天然物の構造をモチーフにした三環性グルタミン酸類縁体群を設計し、その多様合成に取り組んでいる。今回はホモアリルアルコール **1** を有用な共通中間体として設定し、これに Prins-Ritter 反応を適用することで新たな多様性の導入に成功した。

Prins-Ritter 反応は、酸触媒の存在下、ホモアリルアルコールにアルデヒドとニトリルを作用させることで、アミド化されたテトラヒドロピラン構造を一挙に構築する三成分縮合反応である。検討の結果、反応は完全な立体選択性で進行し、単一の生成物を与えることが判明した。得られたテトラヒドロピラン **2A-2L** は、メチルエステルの酸加水分解をおこない新規類縁体 **3A-3L** とした。これまでに 12 種の類縁体の合成に成功しており、それらの *in vivo* 活性と併せて報告する。

