

# Prins-Ritter 反応による シナプス受容体リガンド候補化合物群の構築

(横浜市大院生命ナノ) ○及川雅人, 千葉まなみ, 板垣ひより, 石川裕一

Prins-Ritter 反応は、ホモアリルアルコール、アルデヒド、ニトリルの三成分縮合反応で、多置換テトラヒドロピラン環を与える。私たちは、カイニン酸およびダイシハーベインをモチーフとするシナプス受容体リガンド IKM-159<sup>1,3</sup> や MC-27<sup>4</sup> の開発に成功しているが (図 1)、そのサブタイプ選択性や親和性の改良を目的として、IKM-159 類縁体化合物群の構築に Prins-Ritter 反応を用いることを計画した。IKM 類のようなシス縮環した多環性化合物の合成にこの反応が利用された例はなく、本研究ではその適用性や立体選択性に着目して研究を進めた。

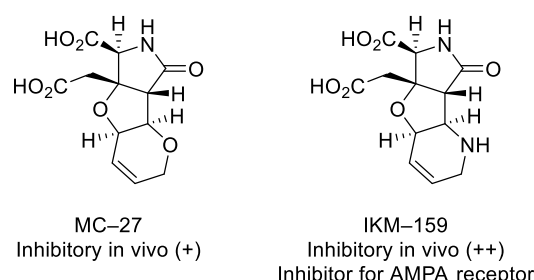


図 1. 本研究でテンプレートとした MC/IKM 類

Ugi / Diels-Alder 反応を始めとする数段階の合成によってマルチグラムスケールで得られるホモアリルアルコール **A**<sup>4</sup> に対し、ベンズアルデヒドとアセトニトリルを  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  の存在下で反応させると、期待どおりテトラヒドロピラン環の形成が中程度の収率で確認された (図 2)<sup>5</sup>。得られた **B** は単一のジアステレオマーで、選択的に反応が進行したことが判明した。モデル化合物を用いた立体化学解析により、テトラヒドロピラン環上の置換基はすべてシス配置であることがわかった。これは中間体カルボカチオンに対しニトリルがエカトリアル攻撃を起こして与えるものであったが、これはすでに提出されていた超共役にもとづくモデル<sup>6</sup>で理解することが可能であった。この反応は一般性があり、さまざまなアルデヒドおよびニトリルとの組み合わせで 10 種類を超えるシナプス受容体リガンド候補化合物群 **C** の合成に成功した<sup>5</sup>。マウスに対する脳室内投与により活性を評価したところ、今回の類縁体はすべて完全に IKM 類に特徴的なマウスの行動変化を引き起こさないことが判明した。新たに導入した置換基 **X** がシナプス受容体との相互作用を阻害していると考えられる。

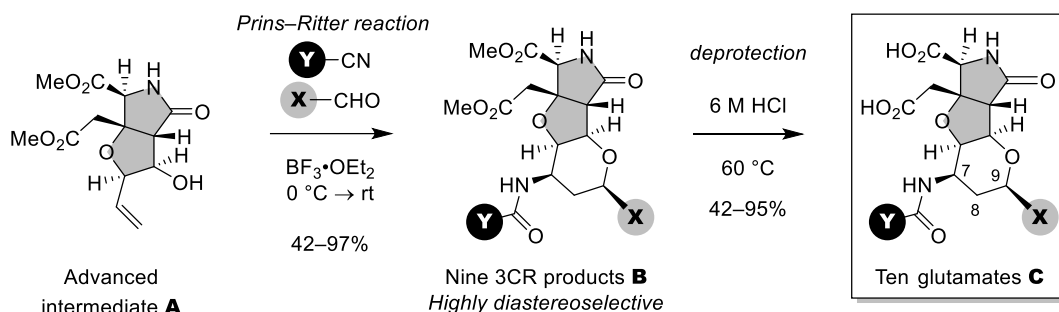


図 2. Prins-Ritter 三成分縮合反応によるグルタミン酸類縁体の多様合成

謝辞：マウスを用いた in vivo アッセイを実施していただいた酒井隆一教授（北海道大学）に感謝します。

## 引用文献

- Gill, M. B.; Frausto, S.; Ikoma, M.; Sasaki, M.; Oikawa, M.; Sakai, R.; Swanson, G. T. *Br. J. Pharmacol.* **2010**, *160*, 1417.
- Juknaite, L.; Sugamata, Y.; Tokiwa, K.; Ishikawa, Y.; Takamizawa, S.; Eng, A.; Sakai, R.; Pickering, D. S.; Frydenvang, K.; Swanson, G. T.; Kastrop, J. S.; Oikawa, M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 2283.
- Oikawa, M.; Kasori, Y.; Katayama, L.; Murakami, E.; Oikawa, Y.; Ishikawa, Y. *Synthesis* **2013**, *45*, 3106.
- Chiba, M.; Fujimoto, C.; Sakai, R.; Oikawa, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1869.
- Chiba, M.; Ishikawa, Y.; Sakai, R.; Oikawa, M. *ACS Comb. Sci.* **2016**, *18*, 399.
- Alder, R. W.; Harvey, J. N.; Oakley, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960.