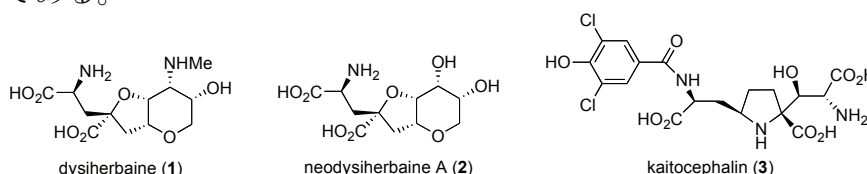


# グルタミン酸受容体作用性天然アミノ酸の合成研究

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 高橋圭介

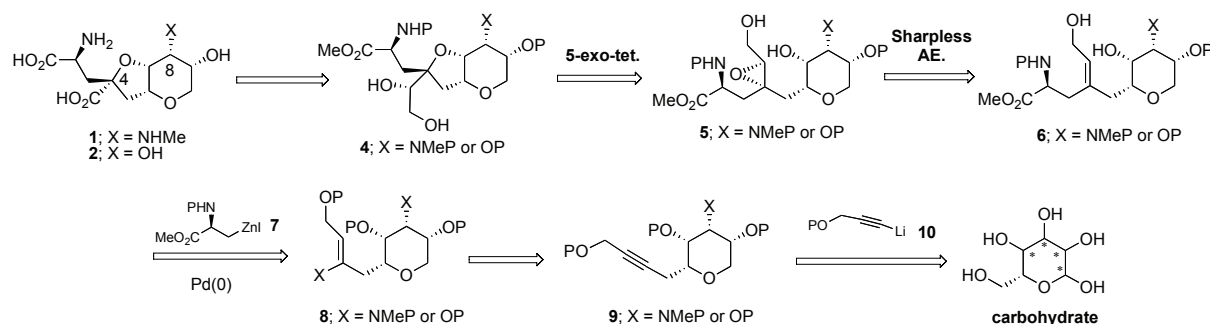
## [目的]

中枢系におけるグルタミン酸受容体サブタイプに選択的なアゴニストとして作用する **dysiherbaine (1)**<sup>1</sup> と **neodysiherbaine A (2)**,<sup>2</sup> アンタゴニストとして作用する **kaitocephalin (3)**<sup>3</sup> の三種の天然アミノ酸を研究対象として取り上げ、それらの効率的な合成ルートを確立することにより、生命科学研究に有用なツールの供給を目指す。またこれらの合成研究をとおして新たな合成化学的手法、方法論を確立することも本研究の目的である。



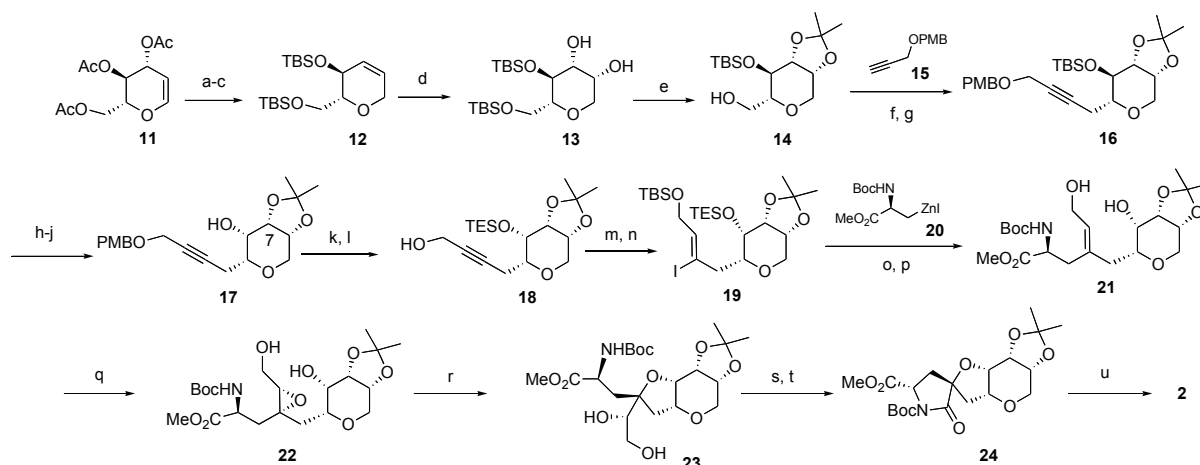
## [結果・考察]

**Dysiherbaine (1)** と **neodysiherbaine A (2)** の新たな効率的合成法として、Scheme 1 に示す合成計画を立案した。**1** と **2** の C4 位 4 級不斉中心を含む分子骨格を有する前駆体 **4** は、アリルアルコール **6** の Sharpless 不斉エポキシ化により立体選択的に得られる **5** の立体反転を伴う 5-exo 環化によって得るものとし、**6** はビニルヨード **8** とヨードアラニン由来の有機亜鉛試薬 **7** とのクロスカップリングにより合成することとした。テトラヒドロピラン環部を含む **8** は糖類を出発原料とし、**1** と **2** のピラン環上の必要な官能基の導入と **10** とのアセチレンカップリングにより **9** を経て得ることとした。



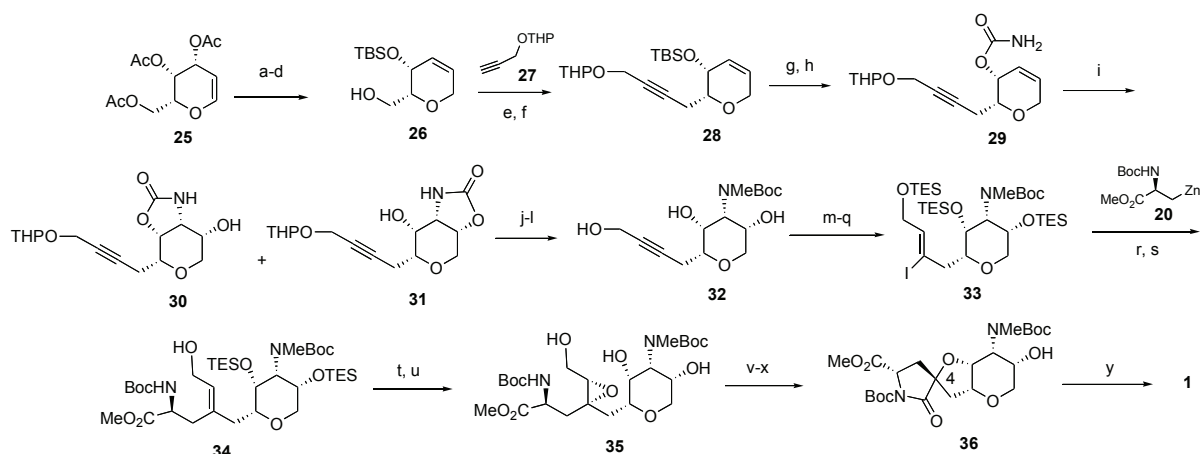
Scheme 1. Synthetic plan of **1** and **2**.

まず、C8 位の官能基が水酸基であり比較的合成が容易であると考えられる **neodysiherbaine A (2)** の全合成研究を行ない、**dysiherbaine** 型化合物の新たな合成戦略の確立を行うこととした (Scheme 2)。Tri-*O*-acetyl-D-glucal (**11**) を **12** へと導いた後、立体選択的ジヒドロキシル化とアセトニドの形成を経て得られる **14** の小槻らの手法に従った **15** を用いるアセチレンカップリングにより **16** を得た。酸化-還元により C7 位の不斉中心を整え **17** とした後、プロパルギルアルコール誘導体 **18** へと導いた。このものを Red-Al® を用いる還元的ヨウ素化により、ビニルヨード **19** へと変換し、パラジウム触媒存在下、ヨードアラニン由来の有機亜鉛試薬 **20** とのカップリングと脱シリル化により、**2** の全炭素骨格を有する **21** を得た。アリルアルコール単位を有する **21** の (+)-DIPT を不斉源とする Sharpless 不斉エポキシ化は高収率、高立体選択的に進行し、エポキシアルコール **22** を与えた。このものに当量の PPTS を作用させると、4 級中心において完全な立体反転を伴う環化が進行し、**2** の C4 位 4 級不斉中心を有する **23** が生成した。続く過ヨウ素酸酸化と TPAP 酸化によりラクタム **24** を得、これを酸性条件下加水分解することにより **2** の全合成を達成した。



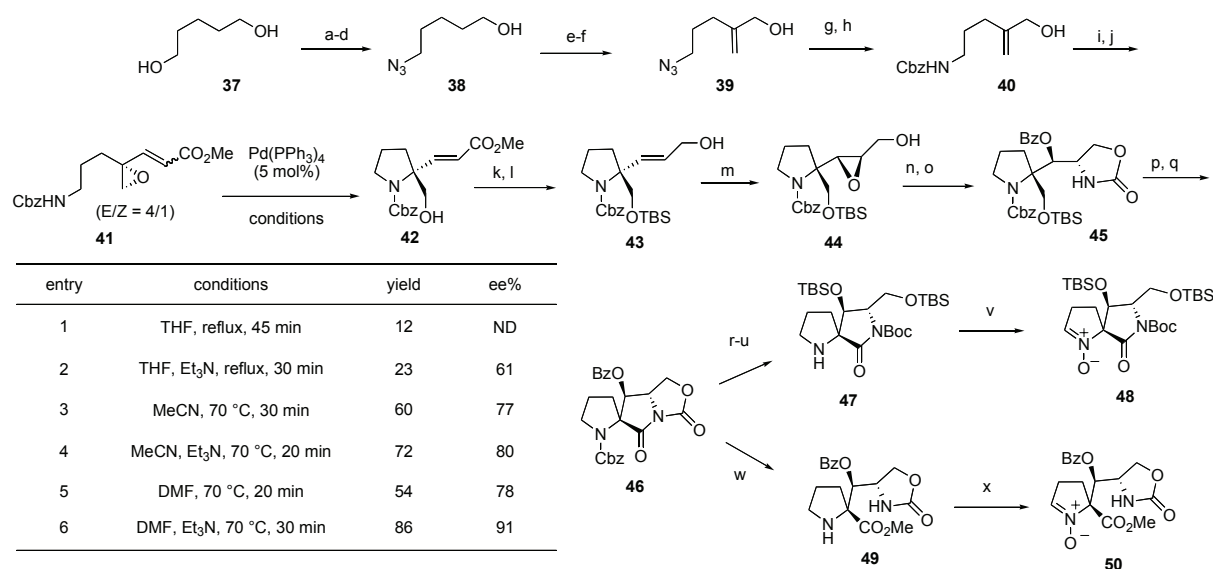
**Scheme 2** Reagents and conditions. (a)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt.; (c)  $\text{TBSCl}$ , imid.,  $\text{DMF}$ , rt.; (d)  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{NMO}$ , acetone- $\text{H}_2\text{O}$  (4:1), rt.; (e)  $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ ,  $\text{TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt., then  $\text{MeOH}$ , 54% overall; (f)  $\text{Ti}_2\text{O}$ , 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-65^\circ\text{C}$ ; (g) **15**,  $^t\text{BuLi}$ ,  $\text{THF}$ - $\text{DMPU}$  (6:1),  $-65^\circ\text{C}$ , 96% 2 steps; (h)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{THF}$ , rt., quant.; (i)  $\text{SO}_3\text{-pyr}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt.; (j)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{THF}$ - $\text{MeOH}$  (1:1),  $-78^\circ\text{C}$ , 93% 2 steps; (k)  $\text{TESCl}$ , imid.,  $\text{DMF}$ , rt.; (l)  $\text{DDQ}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt. 98% 2 steps; (m)  $\text{Red-Al}^\oplus$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ , then  $\text{I}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$  to rt. 76%; (n)  $\text{TBSCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt., quant.; (o) **20**,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PhH}$ - $\text{DMA}$ - $\text{HMPA}$  (20:1:1),  $80^\circ\text{C}$ ; (p)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{THF}$ , rt., 80% 2 steps; (q) (+)- $\text{DIPT}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ,  $\text{TBHP}$ , 4A MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-35^\circ\text{C}$ , 90%; (r)  $\text{PPTS}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt.; (s)  $\text{NaIO}_4$ , aq.  $\text{THF}$ , rt.; (t)  $\text{TPAP}$ ,  $\text{NMO}$ , 4A MS,  $\text{MeCN}$ , rt., 56% overall.; (u) 6 M  $\text{HCl}$ ,  $60^\circ\text{C}$ , neutralisation with  $\text{NaOH}$ .; quant.

続いて、**2**の合成を踏まえて**1**の全合成を行なった(Scheme 3)。Tri-*O*-acetyl-D-galactal (**25**)を**26**へと導いた後、**27**とのアセチレンカップリングにより**28**を得た。このものにカルバメート基を導入した**29**をDonohoeらの分子内アミノヒドロキシル化の条件に付したところ、**1**のテトラヒドロピラン環上の官能基と不斉中心を備えた**30**がカルバメートが転位した**31**とともに得られた。これらを分離することなく単一の**32**へと変換後、還元的ヨウ素化を経てビニルヨウジド**33**を得た。このものと**20**とのクロスカップリングと続く脱シリル化により、**1**の全炭素骨格を有する**34**を得た。**34**のSharpless不斉エポキシ化は**2**の合成時と同様に高立体選択的に進行し、続く脱シリル化を経てエポキシアルコール**35**を与えた。続いて、5-*exo*環化、過ヨウ素酸酸化とTPAP酸化によりラクタム**36**を得、これを酸性条件下、加水分解することにより**1**の全合成を達成した。



**Scheme 3** Reagents and conditions. (a)  $\text{Et}_3\text{SiH}$ ,  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt.; (c)  $\text{TBSCl}$ , imidazole,  $\text{DMF}$ , rt.; (d)  $\text{NH}_4\text{F}$ ,  $\text{MeOH}$ , rt., 88% overall; (e) 2,6-lutidine,  $\text{Ti}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; (f) **27**,  $^t\text{BuLi}$ ,  $\text{DMPU}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-65^\circ\text{C}$ , 81%; (g)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{THF}$ , rt.; (h)  $\text{CCl}_3(\text{CO})\text{NCO}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ , then  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , rt., quant.; (i)  $\text{NaOH}$ ,  $t\text{-BuOCl}$ ,  $i\text{-Pr}_2\text{Net}$ ,  $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$ ,  $n\text{-PrOH}$ , rt., 57% **29**, 8% **30**; (j) 2-methoxypropene,  $\text{PPTS}$ ,  $\text{DMF}$ -acetone (27:7),  $0^\circ\text{C}$ ; (k)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (l) conc.  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ , reflux, then  $\text{NaOH}$ ,  $\text{Boc}_2\text{O}$ , rt., 54% 3 steps; (m)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , pyridine; (n) 2,6-lutidine,  $\text{TESOTf}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; (o)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ , rt., 80% 3 steps.; (p)  $\text{Red-Al}^\oplus$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ , then  $\text{I}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$  to rt., 58%; (q)  $\text{TESCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt., quant.; (r) **20**,  $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ , benzene,  $\text{HMPA}$ ,  $\text{DMA}$  (20:1:1),  $80^\circ\text{C}$ ; (s)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{THF}$ , rt., 91% 2 steps; (t) (+)- $\text{DIPT}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ ,  $\text{TBHP}$  4A MS,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-35^\circ\text{C}$ , 79%; (u)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{AcOH}$ ,  $\text{THF}$ , rt., quant.; (v)  $\text{PPTS}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt.; (w)  $\text{NaIO}_4$ , aq.  $\text{THF}$ , rt.; (x)  $\text{TPAP}$ ,  $\text{NMO}$ , 4A MS,  $\text{MeCN}$ , rt. 32% 3 steps; (y) 6 M  $\text{HCl}$ ,  $80^\circ\text{C}$ , neutralisation with  $\text{NaOH}$ ., quant.

一方、Kaitocephalin (**3**)に関しては Scheme 4 に示す検討を行った。即ち、1,5-pentanediol(**37**)を出発原料とし、4段階でアジドアルコール**38**とし、酸化、メチレン化、還元によりアリルアルコール誘導体**39**を得た。アジド基を還元後、Cbz基で保護し、**40**の Sharpless 不斉エポキシ化とそれに続く酸化、Horner-Wadsworth-Emons 反応によりエポキシアクリレート誘導体**41**を光学的にほぼ純粋な形で得た。このものに Pd(0)触媒を作用させる Tsuji-Trost 型反応によるピロリジン環**42**の合成を検討したところ、DMF 中、Et<sub>3</sub>N を加え加熱する条件(entry 6)において、基質の光学純度をよく保持したまま反応中心の2重反転を経て**42**が高収率で得られることを見出した。生じた一級水酸基のシリル化と DIBAL 還元により得られる**43**の mCPBA を用いるエポキシ化は立体選択的に進行し**44**を単一の異性体として高収率で与えた。このもののベンゾイルイソシアナートとの反応と続く K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> での処理により、位置及び立体選択的に窒素原子が導入された**45**が得られ、シリル基の除去と Jones 酸化によりラクタム**46**へと導いた。**46**から**47**を経てニトロン**48**を、**49**を経てニトロン**50**を合成し、**3**の右コア部の全官能基と不斉中心を有する鍵中間体を得た。



**Scheme 4 Reagents and conditions.** (a) DHP, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) *p*-TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) NaN<sub>3</sub>, DMF; (d) PPTS, MeOH, 56% (4 steps); (e) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, then *N,N*-dimethylmethyleneammonium iodide, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 77%; (f) NaBH<sub>4</sub>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, -78 °C, 78%; (g) PPh<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, THF then CbzCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 89%, (h) (-)-DIPT, Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, TBHP, 4A MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 100%, >99% ee.; (i) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; (j) (MeO)<sub>2</sub>POCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, NaH, THF, 69% (2 steps). (k) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 88%; (l) DIBALH, THF, -78 °C, 96%; (m) mCPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -40 °C, 99%; (n) PhN=C=O, THF; (o) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NCl, MeCN, 55% (2 steps); (p) TBAF, AcOH, THF; (q) H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, acetone, 0 °C, 99% (2 steps); (r) CsCO<sub>3</sub>, MeOH, 96%; (s) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 98%; (t) Boc<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, MeCN, 81%; (u) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, 76%; (v) Urea·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeReO<sub>3</sub> (20 mol %), MeOH, SiO<sub>2</sub>, 81%; (w) H<sub>2</sub>, 10% Pd/C, MeOH, 95%; (x) Urea·H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, MeReO<sub>3</sub> (11 mol %), MeOH, SiO<sub>2</sub>, 64%.

#### [基礎となった学術論文]

1. Takahashi K., Matsumura T., Corbin G. R. M., Ishihara J., Hatakeyama S., A highly stereocontrolled total synthesis of neodysierbaine A., *J. Org. Chem.*, **71**, 4227-4231 (2006).
2. Takahashi K., Matsumura T., Ishihara J., Hatakeyama S., A highly stereocontrolled total synthesis of dysierbaine. *Chem. Commun.* **2007**, 4158-4160.
3. Takahashi K., Haraguchi N., Ishihara J., Hatakeyama S., Synthetic studies directed toward kaitocephalin: A highly stereocontrolled route to the right-hand pyrrolidine core. *Synlett* **2008**, 671-674.