

有機触媒による不斉シクロプロパン化と、 配座固定アミノ酸合成への応用

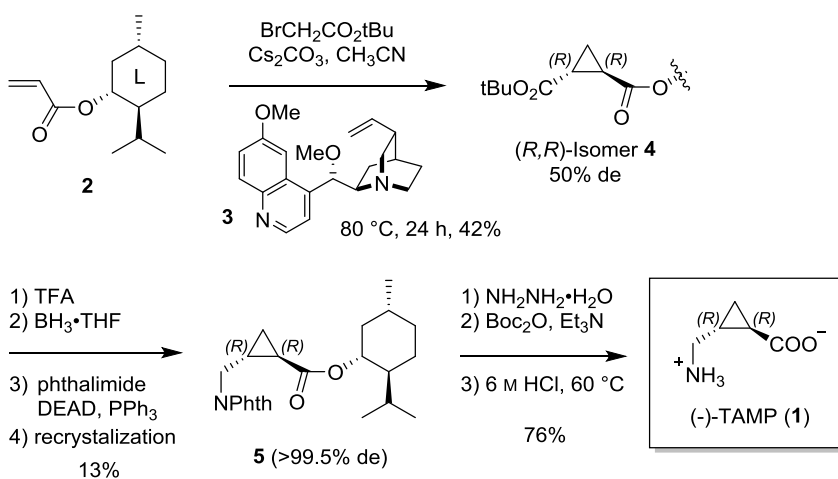
(横浜市大院生命ナノ) ○田中 健斗・菅野 由香・石川 裕一・及川 雅人

Organocatalytic asymmetric synthesis of cyclopropane-containing amino acid (Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City Univ.) ○TANAKA, Kento; SUGENO Yuka; ISHIKAWA Yuichi; OIKAWA, Masato

Abstract : Cyclopropane is an important class of structural motif for conformational restriction of biologically functional small molecules. Here, we report construction of enantiomerically pure cyclopropanes by organocatalytic cyclopropanation of menthyl acrylate mediated by cinchona alkaloid derivatives. The methodology successfully allowed us to synthesize both enantiomers of *trans*-2-(aminomethyl)cyclopropanecarboxylic acid (TAMP), selective modulators for GABA receptors. We also studied asymmetric cyclopropanation of α -bromoacetate and fumarate diester, for 1,2,3-trisubstituted cyclopropanes as a precursor to dysibetaine CPa and CPb isolated from Micronesian marine sponge *L. chondrodes*.

Keywords : Asymmetric Cyclopropanation; Organocatalyst; *trans*-2-(Aminomethyl)cyclopropanecarboxylic acid; Dysibetaine CPb; GABA Analog

シクロプロパンは生物活性化合物の配座を固定し構造活性相関に関する知見を得る上で有用である。本研究ではメンチルエステルを含むキラルなアルケンに対し cinchona alkaloid 類の誘導体とプロモ酢酸 *tert*-ブチルから生じるアンモニウムイリドを作用させる不斉シクロプロパン化を行う方法により、光学活性



Scheme 1. Synthesis of (-)-TAMP (1)

二置換シクロプロパンの合成を検討した。その結果、アクリル酸の L-メンチルエステル **2** とキニジン誘導体 **3**¹⁾ の組み合わせにより、低収率ではあるが 75:25 のジアステレオ選択性が得られることを見出した (Scheme 1)。キニーネ誘導体を有機触媒に用いた場合には 93:7 にまで選択性が向上した。そこで **4** を用いて GABA 受容体リガンドである *trans*-2-(aminomethyl)cyclopropanecarboxylic acid (TAMP) の不斉合成を行うこととした。tBu エステルを除去したのちカルボキシ基の選択的還元を行い、さらに光延反応によりフタルイミド基を導入した。ヘキサンより再結晶を一度行くと、その純度は 99.5% de 以上に向上した。得られた **5** の構造は X 線結晶構造解析により決定したが、その構造は不斉有機触媒 **3** を用いたシクロプロパン化で主生成物として経験的に得られる構造¹⁾ と一致するものであった。保護基の除去を順次行い、**1** の合成に成功した。全 8 段階の総収率は 3.9% であった。この方法により (+)-TAMP の合成も行った。さらに、1,2,3-三置換シクロプロパンの合成も試みたのであわせて報告する。

1) Papageorgiou et al, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.