

Clickable ダイシハーベインの合成研究

(横浜市大院生命ナノ) ○福島 孝一・石川 裕一・及川 雅人

Synthetic study of clickable dysiherbaine (Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City Univ.) ○FUKUSHIMA, Koichi; ISHIKAWA, Yuichi; OIKAWA, Masato

Abstract : Dysiherbaine (DH) is a potent agonist selective to GluK1 and GluK2 in the central nervous system. In the present study, we planned to synthesize clickable DH as a precursor for the chemical probe. While several total syntheses have been reported, de novo synthetic route was needed to be developed for the clickable DH bearing additional quaternary carbon center at C6. Herein we report stereoselective synthesis of a vital intermediate which has three oxymethyl groups, over 7 steps starting from D-ribose. The key transformation includes domino aldol-Cannizzaro reaction followed by stereoselective aldol reaction at the ring juncture of bicyclo[3.3.0]octane skeleton.

Keywords : dysiherbaine; click chemistry; chemical probe; ionotropic glutamate receptor; domino aldol-Cannizzaro reaction

ダイシハーベイン **1** (DH, Fig.1) は、1997 年に Sakai らによってミクロネシア産海綿 *Lendenfeldia chondrodes* より単離、構造決定された興奮性アミノ酸で、中枢神経系イオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluRs) の GluK1 と GluK2 に対し強力なアゴニスト作用をサブタイプ選択的に示す。本研究では DH のケミカルプローブ化を見据え、プローブ前駆体として C6 位にアルキニル基を導入したクリックブルダイシハーベイン **2** (clickable DH, Fig.1) を設計し、これを合成することを目的とした。

Clickable DH **2** の合成においては、C4 位と C6 位に四級不斉中心を有する furo[3,2-b]pyran 骨格をどのように構築するかが鍵になる。これまでの **1** の合成例では furo[3,2-b]pyran 骨格および C4 位の四級不斉中心の構築が解決されているが、本研究ではそれらに加え **2** の C6 位の四級不斉中心の構築を実現するために新たな合成経路の開発が必要となった。そこで我々は出発原料に D-リボースを選び、2 段階で得られるアルデヒド **3** に対しドミノ型アルドール反応-カニッツァロ反応により C4 位の四級不斉中心を構築した (Scheme 1)。得られたジオールを選択的に保護し **4** に導いた。C6 位の四級不斉中心は、**4** のアリル基を除去したのち、立体選択的なアルドール反応をおこなって構築することができた。出発原料から 7 段階で得られた **5** はふたつの四級不斉中心を含む重要中間体として位置づけている。現在は C5 位の脱酸素化および六員環エーテルの構築に取り組んでおり、あわせて報告する。

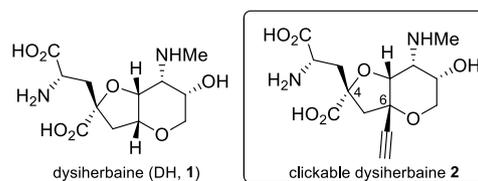
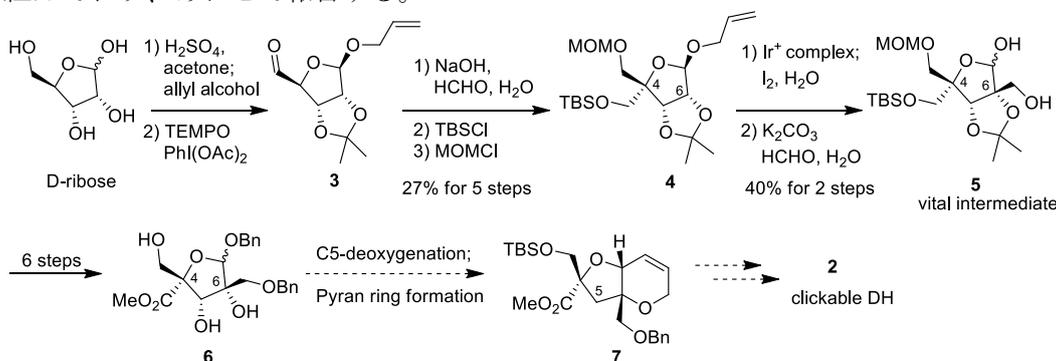


Figure 1



Scheme 1