

ダイシベタイン CPb の合成研究

(横浜市大院・生命ナノシステム科学) ○田中 健斗・石川 裕一・及川 雅人

Synthetic studies on dysibetaine CPb (Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City Univ.)

○TANAKA, Kento; ISHIKAWA, Yuichi; OIKAWA, Masato

Abstract : Dysibetaine CPb (DBCPb) has been isolated from Micronesian marine sponge, *L. chondrodes*, as a novel amino acid bearing cyclopropane core structure. Because of the presence of three different substituents on the cyclopropane, we have previously studied cyclopropanation between fumaric acid diester and ylide derived from α -sulfonium acetate, whose three carboxyl groups were differently protected as methyl, benzyl and *t*-butyl esters. Herein, we report preparative efficacy of cyclopropanation by employing α -chloroacetate ester to gain access to *meso*-cyclopropane directly, and its application to the synthesis of DBCPb.

Keywords : Dysibetaine CPb; Cyclopropanation; *meso*-Cyclopropane; Organocatalytic Asymmetric Methanolysis; GABA

ダイシベタイン CPa (DBCPa, **1a**) および CPb (DBCPb, **2a**) はミクロネシア産海綿 *L. Chondrodes* より単離されたアミノ酸関連化合物である。

L. Chondrodes はグルタミン酸受容体の強力かつ特異的リガンドのダイシハーベインを含んでおり、DBCP 類もシナプス受容体に作用すると期待されるが、天然からの供給量に限りがあり生理学的研究は進んでいない。我々は最近、DBCPa (**1a**) の不斉合成に成功し、その絶対立体配置を明らかにするとともに、類縁体として *N*-desmethyl 体 (**1b**) の合成も行った。本研究では、DBCPb (**2a**) の合成による絶対立体配置の確定と類縁体 **2b** の合成を目指している。

DBCP 類は 1,2,3-三置換シクロプロパン上にカルボキシ基とアンモニウム塩を配置する独特な構造を有している。このシクロプロパン環は従来、硫黄イリドを用いて構築しており、DBCPa (**1a**) の不斉合成はトリエチルエステル、また DBCPb (**2a**) の不斉合成では 3 つのカルボキシ基をすべて異なるエステルで保護した中間体を経る戦略を採用した(一部は第 93 本年会にて発表済み)。

しかしながら DBCPb (**2a**) の不斉合成法に関しては、化合物供給の観点から改良の必要があった。そこで今回、大量合成を実現するためフマル酸ジエステルとクロロ酢酸エステルを用いたシクロプロパン化反応を検討した。一般にこの反応はキラル体を優先的に与えるが、非対称のフマル酸ジエステル **3** にクロロ酢酸メチル **4** を作用させることで生成するメソ体の割合を 40% に向上させることができた。

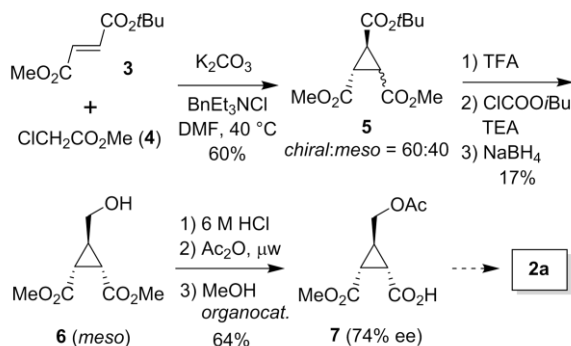


図 2. DBCPb 合成ルート

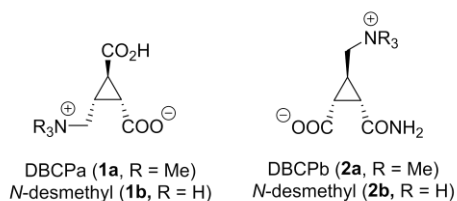


図 1. DBCPa および CPb と類縁体

このシクロプロパン混合物 **5** より 2 段階で *meso*-**6** を分離して得た。さらに環状酸無水物へ変換し、有機触媒を用いた不斉メタノリシスによりモノカルボン酸 **7** へ導いた(絶対立体配置は経験則に基づき推定)。以上の方法によれば、再結晶後に 97% ee 以上の光学純度を有するカルボン酸 **7** を数百 mg スケールで得ることができる。現在は **7** からアミドおよびアミノ基の導入を経て DBCPb (**2a**) の合成に取り組んでいる。