

リコペルジン酸および類縁体の 多様合成の試み

(横浜市大院生命ナノ) ○諸熊 賢治・及川 雅人

Studies on stereodivergent synthesis of lycoperdic acid

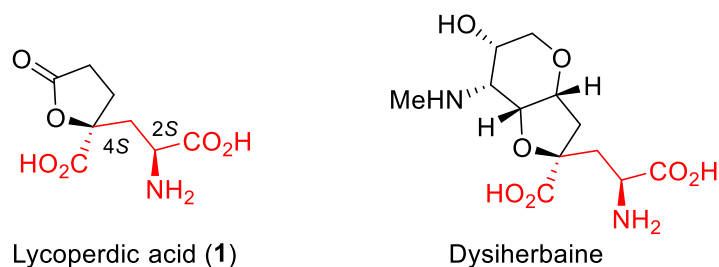
(Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City University) ○Morokuma, Kenji・Oikawa, Masato

E-mail : morokuma.kenji@mc.mt-pharma.co.jp

Ionotropic glutamate receptors (iGluRs) mediate the majority of the fast excitatory neurotransmission in the mammalian central nervous system, to play a pivotal role in the higher brain functions such as learning, memory, and nociception. Many of the naturally occurring iGluR ligands typically contain Glu motif fused to five-membered heterocycle such as tetrahydrofuran and pyrrolidine. Here, we planned to synthesize artificial Glu analogs inspired by mushroom-derived lycoperdic acid bearing Glu motif on the γ -butyrolactone core which, however, has been reported to show only weak affinity to iGluRs. We expect the analogs would allow us to develop a novel ligand for iGluR, and the efficient stereodivergent syntheses will be presented.

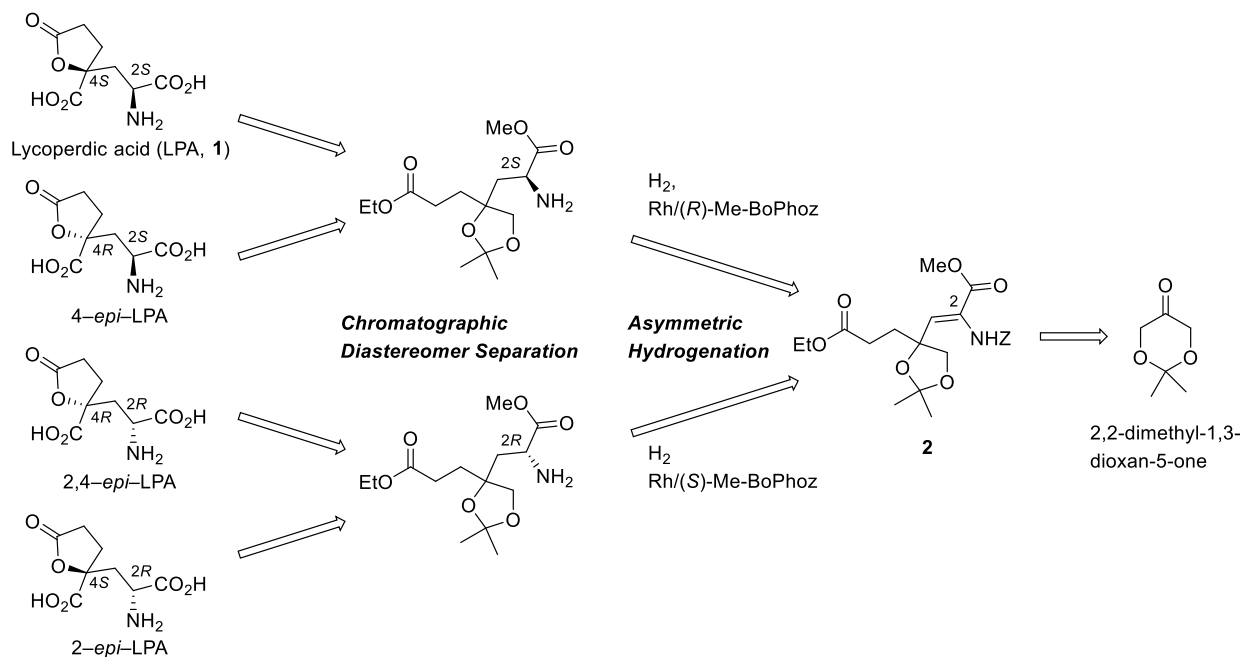
1. 緒言

中枢神経系の興奮性シナプスに存在するイオンチャネル型グルタミン酸受容体 (iGluR) にはグルタミン酸をはじめとする神経伝達物質として作用するが、天然から得られるリガンドの中にはヘテロ5員環にグルタミン酸が縮合した構造を有するものが多い。リコペルジン酸 (**1**) はある種のキノコに見いだされた天然物で、ブチロラクトンにグルタミン酸が縮合した構造を有している。自然界にはダイシハーベインなど似通った構造の神経生理活性化合物が存在するにもかかわらず、リコペルジン酸 (**1**) の生理機能については報告がない。本研究では、類縁体合成にも適用が可能なリコペルジン酸 (**1**) の全合成経路を開発し、シナプス受容体に特異的に作用するリガンドの開発につなげることを目的とした。これまでにリコペルジン酸 (**1**) およびその光学異性体の合成に成功したので報告する。

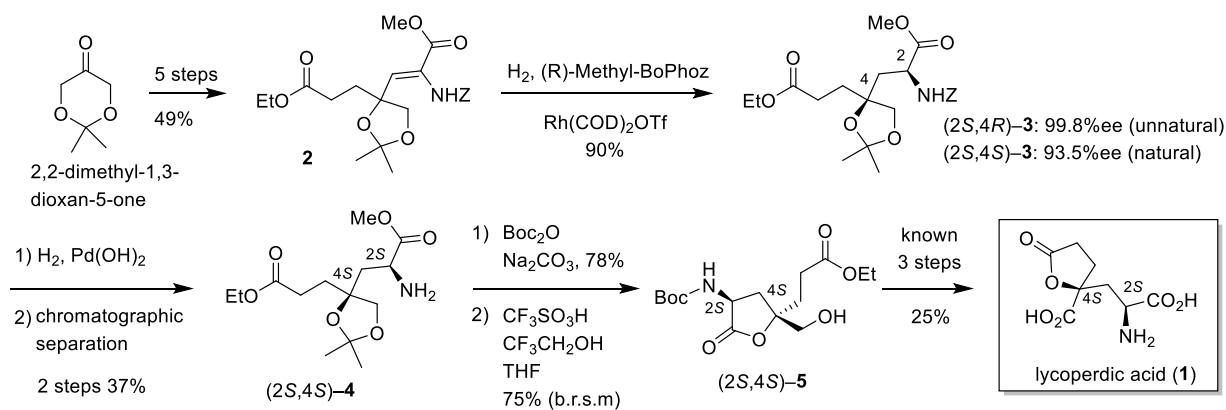


2. 結果と考察

リコペルジン酸 (LPA, **1**) およびその3種のジアステレオマーについて、不斉水素化反応とジアステレオマー分割を用いた共通の経路により合成することを計画した。すなわち、LPA (**1**) のアミノ酸部分を、エナミド **2** の不斉水素化反応により構築し、得られたジアステレオマー混合物を分割できれば、LPA (**1**) とその4位エピマー (4-*epi*-LPA) が合成できると考えた。また、2位の立体化学は不斉水素化のリガンド (Me-BoPhoz) により制御できるため、2位エピマー (2-*epi*-LPA, 2,4-*epi*-LPA) についてもエナミド **2** から合成が可能であると期待した。エナミド **2** の合成については、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-オンを出発原料に設定した。



市販の2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-オンから 5 工程でエナミド **2** を調製し、(R)-Me-BoPhoz をリガンドに用いた不斉水素化¹⁾を行って、天然型 (2*S*,4*S*)-**3** と非天然型 (2*S*,4*R*)-**3** の混合物をそれぞれ 93.5 %ee、99.8 %eeの光学純度で得た。混合物のまま脱Z化を行ったところ、生じたアミンのジアステレオマーが分離可能になり、(2*S*,4*S*)-**4** を得ることができた。Boc基で再保護したのち、TfOH²⁾ によるイソプロピリデン基の脱保護はラクトンの形成反応を伴って、既知化合物³⁾ の (2*S*,4*S*)-**5** を与えた。このγ-ブチロラクトンから3段階³⁾ でリコペルジン酸 (**1**) へ変換し、その全合成を達成した。



なお、エナミド **2** の不斉還元には (S)-Me-BoPhoz リガンドを用いると、(2*R*,4*R*)-**3** と (2*R*,4*S*)-**3** の混合物がそれぞれ 94.5 %ee、99.6 %eeの光学純度で得られた。このうち (2*R*,4*R*)-**3** を同様に変換し、LPAの antipode ((2*R*,4*R*)-LPA) を得ることができた。現在、カラム分離したジアステレオマーから (2*R*,4*S*)-LPA および (2*S*,4*R*)-LPA への合成を進めている。

3. 参考文献

- (1) W. Chen et al, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3922–3923
- (2) M. Inoue et al, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6500–6505
- (3) O. Tamura et al, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4569–4577

4. 謝辞

在学支援していただいた田辺三菱製薬(株)に感謝いたします。