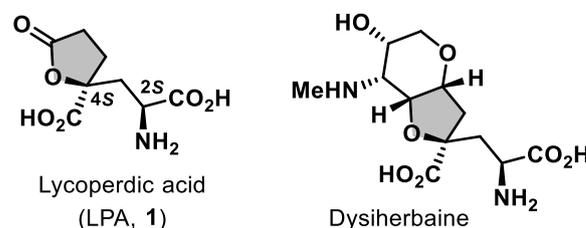


リコペルジン酸および類縁体の多様合成の試み

(横浜市大院生命ナノ) ○諸熊 賢治、及川 雅人

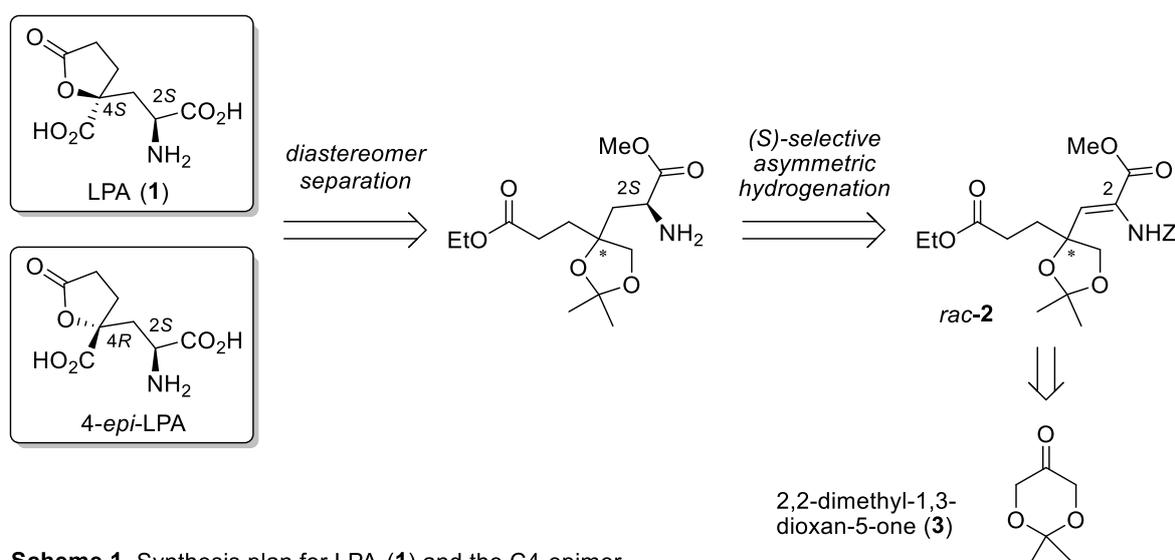
緒言

中枢神経系の興奮性シナプスに存在するイオンチャン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が作用するが、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 (LPA, **1**) はある種のキノコに見いだされた天然物で、 γ -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、LPA (**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LPA (**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LPA (**1**) およびその立体異性体3種類の合成に成功したので報告する。



結果と考察

LPA (**1**) およびその3種の立体異性体について、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 (Scheme 1)。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。

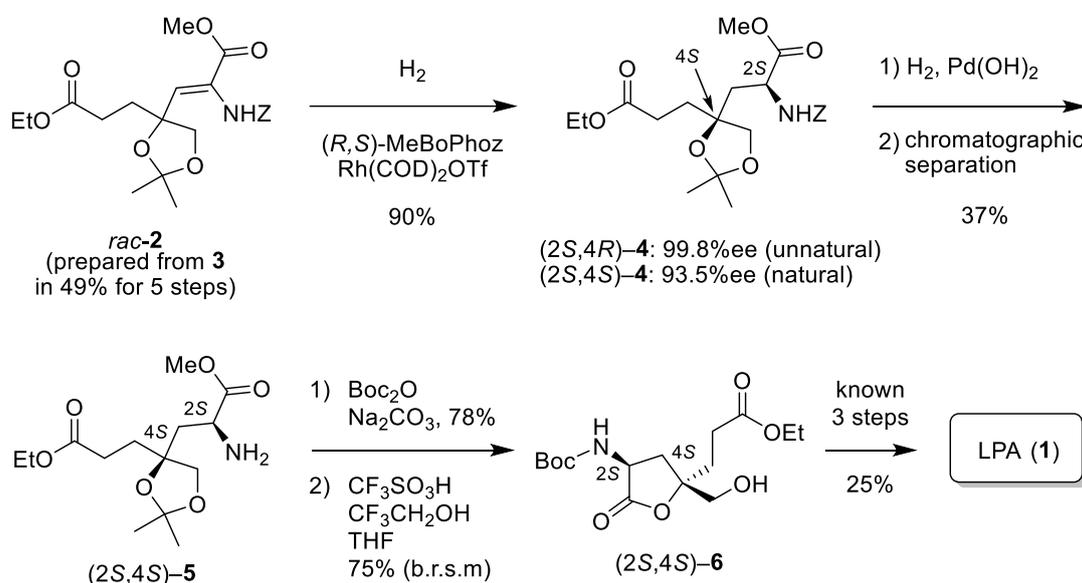


Scheme 1. Synthesis plan for LPA (**1**) and the C4-epimer

○もろくまけんじ、おいかわまさと

また、2位の立体化学は不斉水素化のリガンド（本研究ではMeBoPhoz）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 (**3**) を出発原料に設定した。

実際の合成をScheme 2に示す。市販のケトン**3**から5工程でエナミド *rac*-**2** を調製し、(*R,S*)-MeBoPhoz 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*)-**4** と非天然型 (2*S*,4*R*)-**4** 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*)-**5** を単離することができた。Boc基で再保護したのちの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 (2*S*,4*S*)-**6**³⁾ を与えた。このγ-ブチロラクトン**6**から既知の3段階³⁾でLPA (**1**)へ変換し、その全合成を達成した。なお、不斉水素化で得られた (2*S*,4*R*)-**4** を用いて4-*epi*-LPAの合成も行うことができた。



エナミド **2** の不斉還元には (*S,R*)-MeBoPhoz 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。さらにこれらから、*ent*-LPA および (2*R*,4*S*)-LPAにそれぞれ誘導した。以上のように、共通中間体 **2** からLPA (**1**) およびその3種の立体異性体を効率的に合成することに成功した。

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。

参考文献

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