

平成21年 3月31日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19790016
 研究課題名（和文） グルタミン酸受容体作用性天然アミノ酸の合成研究
 研究課題名（英文） Synthetic Studies of Natural Amino Acids; Selective Agonists and Antagonist of Glutamate Receptors
 研究代表者
 高橋 圭介 (TAKAHASHI KEISUKE)
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
 研究者番号：60380854

研究成果の概要：

グルタミン酸受容体アゴニストである dysiherbaine と neodysiherbaine A の全合成ならびにグルタミン酸受容体アンタゴニストである kaitocephalin の右側鎖、コア部の立体選択的合成を達成した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	0	1,700,000
2008年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

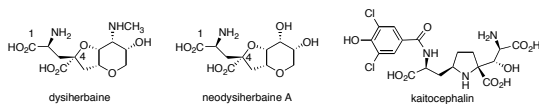
キーワード：グルタミン酸受容体、dysiherbaine、kaitocephalin、全合成、天然物

1. 研究開始当初の背景

グルタミン酸受容体が中枢神経系の興奮性神経伝達を担う伝達物質として認知されて以来、グルタミン酸受容体の機能研究が活発に展開され、現在では単に興奮性神経伝達ばかりでなく、記憶や学習といった脳のより高次な機能にもグルタミン酸受容体が関与しているものと考えられている。また、脳梗塞のように脳の血流が何らかの原因で一時的に止まる虚

血の状態や癲癇発作のような異常なストレスが発生した場合に、過剰に放出されたグルタミン酸が受容体に過剰刺激を与え、神経細胞を破壊することが知られている。このような脳神経細胞の機能を分子レベルで解明するためにもグルタミン酸受容体作用物質の精密合成化学に基づく系統的な研究が切望されている。さらに、グルタミン酸受容体作用物質の研究はアンタゴニストの構造デザイン等に関

して、脳神経疾患治療薬開発に繋がる研究として大きな関心が持たれている。しかし一方で、上記のようなケミカルバイオロジーに関する研究において鍵を握るとされる高い機能を有する生理活性物質の多くは、多くの不斉点、極性官能基を有しており、今日の有機合成化学を持ってしてもその供給、誘導体化は容易でないのも現状である。以上の点を踏まえ、今回研究対象としてグルタミン酸受容体アゴニストであるダイシハーバイン(以下、DH)、ネオダイシハーバイン A(NDH), アンタゴニストであるカイトセファリン(KC)をとりあげた。これら天然物はいずれも最近単離されたばかりであり、これまでにない特異な構造、サブタイプ特異性を持つグルタミン酸受容体作用物質として大きな注目を集めている。



2. 研究の目的

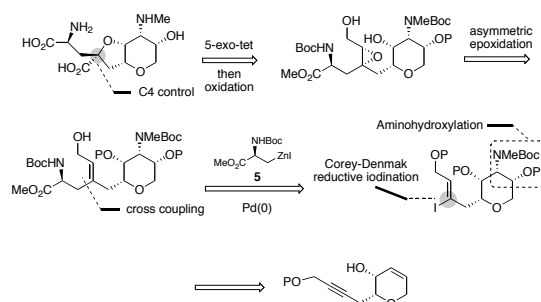
DH に関しては、その量的供給、高機能化を小能とする新規合成ルートを確認する。

KC に関しては量的供給を可能とする新規合成法の確立を目的とする。また KC の合成において計画しているカルバメートの窒素原子を求核種とする分子内辻・Trost 反応による新規 4 級置換ピロリジン構築法についても条件、基質等に関して詳細に検討し、KC のように注目を浴びながらもその供給が分子構造の複雑さ故に阻まれている生理活性物質が多く存在する現状を打破する一つの「鍵」となるような合成化学的手法を確認することも本研究の目的である

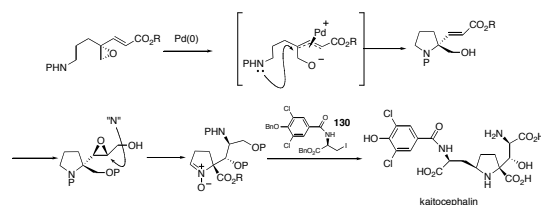
3. 研究の方法

DH に関しては、アミノヒドロキシル化を用いてピラン環部を構築した後、以前当研究室において確立した NDH の合成ルートに準じ

て、ヨウ素化、クロスカップリング反応、を経る以下の合成計画を立案し、研究に着手した。



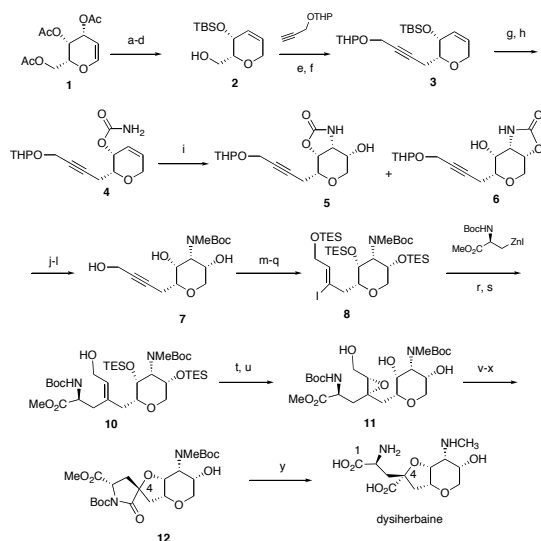
KC に関しては以下に示すカルバメートの窒素原子を求核種とする分子内辻・Trost 反応による新規 4 級置換ピロリジン構築法を確立し、その生成物より側鎖部を構築する合成計画を立案し、合成研究を行った。



4. 研究成果

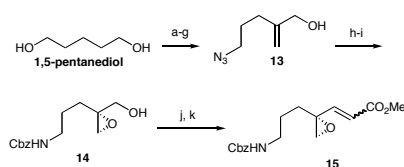
まず *Dysiherbaine* の全合成研究を行なった (Scheme 1)。Tri-*O*-acetyl-D-galactal (**1**) を **2** へと導いた後、アセチレンカップリングにより **3** を得た。このものにカルバメート基を導入した **4** を Donohoe らの分子内アミノヒドロキシル化の条件に付したところ、DH のピラン環上の官能基と不斉中心を備えた **5** がカルバメートが転位した **6** とともに得られた。これらを分離することなく単一の **7** へと変換後、還元的ヨウ素化を経てビニルヨード **8** を得た。このもののクロスカップリングと続く脱シリル化により、DH の全炭素骨格を有する **10** を得た。**10** の Sharpless 不斉エポキシ化は高立体選択的に進行し、続く脱シリル化を経てエポキシアルコール **11** を与えた。続いて、5-*exo* 環化、過ヨウ素酸酸化と TPAP 酸化に

よりラクタム **12** を得、これを酸性条件下加水分解することにより DH の全合成を達成した。



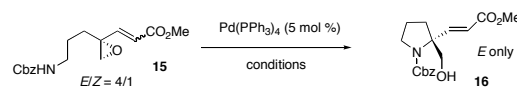
Scheme 1 Reagents and conditions. (a) Et_3SiH , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , 0°C ; (b) NaOMe , MeOH , rt; (c) TBSCl , imidazole, DMF , rt; (d) NH_4F , MeOH , rt., 88% overall; (e) 2,6-lutidine, TiF_2 , CH_2Cl_2 , -78°C ; (f) $\text{THPOCH}_2\text{CCH}$, $^t\text{BuLi}$, DMPU , THF , -65°C , 81%; (g) TBAF , THF , rt; (h) $\text{CCl}_3(\text{CO})\text{NCO}$, CH_2Cl_2 , 0°C , then K_2CO_3 , MeOH , rt., quant.; (i) NaOH , $t\text{-BuOCl}$, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, $\text{K}_2\text{OsO}_2(\text{OH})_4$, $n\text{-PrOH}$, rt., 57%**5**, 8% **6**; (j) 2-methoxypropene, PPTS , DMF -acetone (27:7), 0°C ; (k) LiAlH_4 , THF , 0°C ; (l) conc. HCl , MeOH , reflux, then NaOH , Boc_2O , rt., 54% 3 steps; (m) Ac_2O , pyridine; (n) 2,6-lutidine, TESOTf , CH_2Cl_2 , -78°C ; (o) K_2CO_3 , MeOH , rt., 80% 3 steps.; (p) Red-Al° , Et_2O , 0°C , then I_2 , -40°C to rt., 58%; (q) TESCl , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 , rt., quant.; (r), $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$, benzene- HMPA - DMA (20:1:1), 80°C ; (s) TBAF , AcOH , THF , rt., 91% 2 steps; (t) (+)- DIPT , $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, TBHP , 4A MS, CH_2Cl_2 , -35°C , 79%; (u) TBAF , AcOH , THF , rt., quant.; (v) PPTS , CH_2Cl_2 , rt; (w) NaIO_4 , aq THF , rt; (x) TPAP , NMO , 4A MS, MeCN , rt. 32% 3 steps; (y) 6 M HCl , 80°C , neutralisation with NaOH , quant.

KC の右コア部に関しては以下の様に検討した。1,5-Pentanediol を出発原料とし、THP 保護、トシル化、アジド化、脱 THP 化、Swern 酸化後、Eshenmoser メチレン化により **13** を得た。アジド基を Staudinger 還元後、アミノ基を Cbz 基で保護し続いて、触媒的香月-Sharpless 不斉エポキシ化によりエポキシド **14** を高収率、高エナンチオ純度で得、Swern 酸化後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応により **15** を得た(Scheme 2)。



Scheme 2 Reagents and conditions: (a) dihydropyran, PPTS , CH_2Cl_2 ; (b) TsCl , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 ; (c) NaN_3 , DMF ; (d) PPTS , MeOH , 56% 4 steps; (e) $(\text{COCl})_2$, DMSO , Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C ; (f) N , N -dimethylmethyleammonium iodide, Et_3N , CH_2Cl_2 , 77% 2 steps; (g) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH , -78°C , 78%; (h) PPh_3 , H_2O , THF then CbzCl , Na_2CO_3 , 89%, (i) (-)- DIPT , $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, TBHP , 4A MS, CH_2Cl_2 , -40°C , quant, > 99% ee.; j) $(\text{COCl})_2$, DMSO , Et_3N , CH_2Cl_2 , -78°C ; (k) $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, NaH , THF , 69% 2 steps.

15 を用いて環化の検討を行った(Table 1)。その結果、 DMF 中トリエチルアミンを加え、 70°C で加熱する条件において、収率 86%、91% ee で環化体 **16** が得られた。また、これらの条件の何れにおいても、**15** を幾何異性体の混合物として用いたにもかかわらず、 E 体の **16** のみが得られてきた。

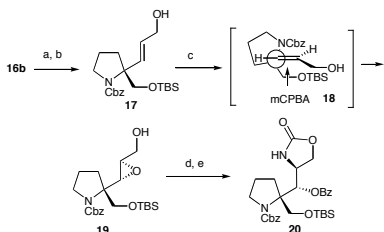


entry	conditions	yield	ee%
1	THF , reflux, 45 min	12	ND
2	THF , Et_3N , reflux, 30 min	23	61
3	MeCN , 70°C , 30 min	60	77
4	MeCN , Et_3N , 70°C , 20 min	72	80
5	DMF , 70°C , 20 min	54	78
6	DMF , Et_3N , 70°C , 30 min	86	91

Table 1 Pd-catalyzed cyclization

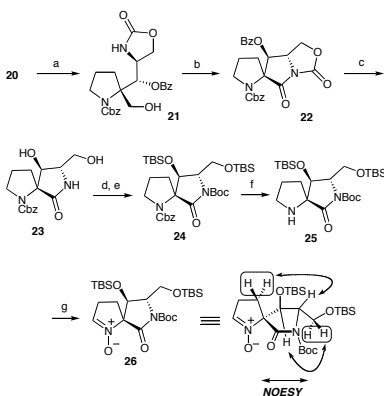
得られた環化体 **16** の一級水酸基をシリル化後、 DIBALH 還元により、アリルアルコール **17** へと変換した。このものに低温下、 mCPBA を作用させると、完全な立体選択性でエポキシド **19** が得られた。この場合、 $\text{VO}(\text{acac})_2$ を用いるエポキシ化と香月-Sharpless 不斉エポキシ化の条件では全く反応が進行しなかった。この立体選択性は Felkin-Ahn モデル **18** に対して空間的に空いた面から mCPBA が接近したことによると考えられる。こうして得られた **18** をベンゾイルイソシアネートと反

応させ、続いて、 K_2CO_3 で処理すると N-ベンゾイル基の転位を伴う立体選択的環化が起こり、環状カルバメート **20** が得られた。この段階までで **KC** の右側鎖部の不斉中心と官能基が導入できたことになる(Scheme 3)。



Scheme 3 Reagents and conditions: (a) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 88%; (b) DIBALH, THF, $-78^\circ C$, 96%; (c) mCPBA, CH_2Cl_2 , $-40^\circ C$, 99%; (d) benzoyl isocyanate, THF; (e) K_2CO_3 , Bu_4NCl , 55% 2 steps.

20 の TBS 基を除去後、**21** を Jones 酸化に付したところ、ラクタム体 **2** が定量的に得られた (Scheme 39)。**2** の環状カルバメート基とベンゾイル基をメタノリシス後、両水酸基をシリル化し **24** を得た(Scheme 4)。次いで、Boc 化、ピロリジン環窒素上の Cbz 基を加水素分解を経て **25** へと導いた。次に、北原らと同様の方法によりニトロン **26** へと酸化した。この段階で、NOE 解析によりその立体構造が確認でき、上記 Scheme 3 に示した **17** のエポキシ化が **18** に示す様に進行し望むエポキシド **19** を与えたことがわかった。



Scheme 4 Reagents and conditions: (a) TBAF, AcOH, THF, quant.; (b) CrO_3 , H_2SO_4 , acetone, $0^\circ C$, 99%; (c) $CsCO_3$, MeOH, 96%; (d) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH_2Cl_2 , 98%; (e) Boc_2O , Et_3N , MeCN, 81%; (f) H_2 , Pd/C, MeOH, 76%; (g) Urea $\cdot H_2O_2$, $MeReO_3$ (20 mol%), MeOH, SiO_2 , 81%.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7件)

以下の論文は全て査読有り。

- Asymmetric synthesis of (+)-trachyspic acid. K. Morokuma, Y. Taira, Y. Uehara, S. Shibahara, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6043-6045.
- Entry to heterocycles based on indium-catalyzed Conia-ene reactions: asymmetric synthesis of (-)-salinosporamide A. K. Takahashi, M. Midori, K. Kawano, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6244-6246.
- Asymmetric total synthesis of (+)-phoslactomycin B. S. Shibahara, M. Fujino, Y. Tashiro, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2139-2142.
- Synthetic studies directed toward kaitocephalin: A highly stereocontrolled route to the right-hand pyrrolidine core. K. Takahashi, N. Haraguchi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Synlett* **2008**, 671-674.
- A highly stereocontrolled total synthesis of dysiherbaine, K. Takahashi, T. Matsumura, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Chem. Commun.* **2007**, 4158-4160.
- Synthesis of 1,3-diepi-ED-71, a biologically important diastereomer of 1 α ,25-dihydroxy-2 β -(3-hydroxypropoxy)vitamin D3 (ED-71), A. Fujiyama, M. Kaneko, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, N. Kubodera, *Heterocycles* **2007**, *71*, 2263-2271.
- Total synthesis of neooxazolomycin. E. O. Onyango, J. Tsurumoto, N. Imai, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Angew. Chem. Int.*

Ed. 2007, 46, 6703-6705.

[学会発表] (計 19 件)

1. 高橋圭介、緑美智子、石原淳、畑山範；
Conia-ene 型反応に基づく新規ラクタム構築法：Salinosporamide A と Neooxazolomycin の合成；第 49 回天然有機化合物討論会、講演要旨集 p133(札幌市)；2007 年 9 月 20 日
2. 高橋圭介、松村貴志、石原淳、畑山範；
Dysiherbaine の効率的立体制御合成；第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム、講演要旨集 p138(2007. 11. 5 長崎市)
3. 今井直子、Evans Otieno Onyango, 鶴本穰治、高橋圭介、石原淳、畑山範；
第 24 回日本薬学会九州支部大会、講演要旨集 p45(200. 7. 12. 8. 福岡市)；
4. 緑美智子、高橋圭介、石原淳、畑山範；
Conia-ene 型反応を基軸とする新規ラクタム構築法の開発；第 24 回日本薬学会九州支部大会、講演要旨集 p46(200. 7. 12. 8. 福岡市)；
5. 芝原攝也、藤野正堂、高橋圭介、石原淳、畑山範；Phoslactomycin B の合成研究；第 24 回日本薬学会九州支部大会、講演要旨集 p47(200. 7. 12. 8. 福岡市)；
6. 近藤維志、高橋圭介、石原淳、畑山範；
Marinomycin の合成研究；第 24 回日本薬学会九州支部大会、講演要旨集 p48(200. 7. 12. 8. 福岡市)；
7. Keisuke Takahashi, Takashi Matsumura, Jun Ishihara and Susumi Hatakeyama.
Syntheses of Dysiherbaine and Neodysiherbaine A, Potent Glutamate Receptorgonists: The 12th Japan-Korea Joint Symposium on Drug Design and Development: 2008.5.15 仙台
8. Synthesis of Phoslactomycin B, a Potent PP2A Inhibitor Setsuya Shibahara, Masataka Fujino, Keisuke Takahashi, Jun Ishihara and Susumi Hatakeyama* The 12th Japan-Korea Joint Symposium on Drug Design and Development: 2008.5.15 仙台
9. Keisuke Takahashi, Takshi Matsumura, Jun Ishihara, Susumi Hatakeyama. Highly Stereocontrolled Total Synthesis of Dysiherbaine and Neodysiherbaine A, Potent Glutamate Receptor Agonists. ICOS-17 (2008.6.24, 韓国、太田市)
10. 芝原攝也, 藤野正堂, 田代泰理, 高橋圭介, 石原淳, 畑山範
Phoslactomycin B の全合成. 第 25 回有機合成化学セミナー(2008. 9.8. 阿蘇市)
11. 江藤康平, 今井直子, 高橋圭介, 石原淳, 畑山範. オキサゾロマイシン類抗生物質の合成研究. 第 25 回有機合成化学セミナー(2008. 9.8. 阿蘇市)
12. 芝原攝也、藤野正堂、田代泰理、高橋圭介、石原淳、畑山範. PP2A 阻害活性天然物 PhoslactomycinB の全合成研究. 第 50 回天然有機化合物討論会(2008. 10.1.福岡市)
13. 諸熊賢治、多以良優子、上原優美子、芝原攝也、高橋圭介、石原淳、畑山範. (+)-トラキスプ酸の不斉全合成. 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム(2008, 11, 4, 京都市)

14. 多比良 優子、高橋 圭介、石原 淳、
畑山 範 キニジンの不斉合成研究第
25 回日本薬学会九州支部大会(2008.
12. 5. 延岡市)
15. 徳田 宙久、西野 幸宏、高橋 圭介、
石原 淳、畑山 範. クルチオライドの
合成研究第 25 回日本薬学会九州支部
大会(2008. 12. 5. 延岡市)
16. 山口 峻、西野 幸宏、高橋 圭介、石
原 淳、畑山 範. ギムノジミンの合成
研究. 第 25 回日本薬学会九州支部大
会(2008. 12. 5. 延岡市)
17. 小山典子、西野幸宏、高橋圭介、石原
淳、畑山範. インジウムを用いる
Reformatsky-Claisen 転位反応の開
発. 日本薬学会第 129 年会(2009.3.27.
京都)
18. M. Shaeen SARKAR, Nafuna
Everlyne WANZALA, 芝原攝也、高
橋圭介、石原淳、畑山範. 不斉
Baylis-Hillman 反応を活用する
fostriecin の効率的合成ルートの開発.
日本薬学会第 129 年会(2009.3.27. 京
都)
19. 江藤康平、今井直子、高橋圭介、石原
淳、畑山範. オキサゾロマイシンコア
の合成. 日本薬学会第 129 年会
(2009.3.28. 京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋圭介

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者