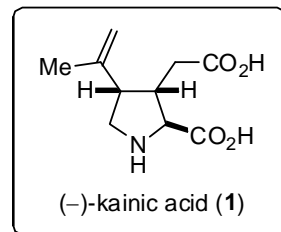


(-)-カイニン酸の実用的合成

杏林製薬¹、東大院薬² ○瀧田 哲志¹、横島 聡²、福山 透²

【序論】

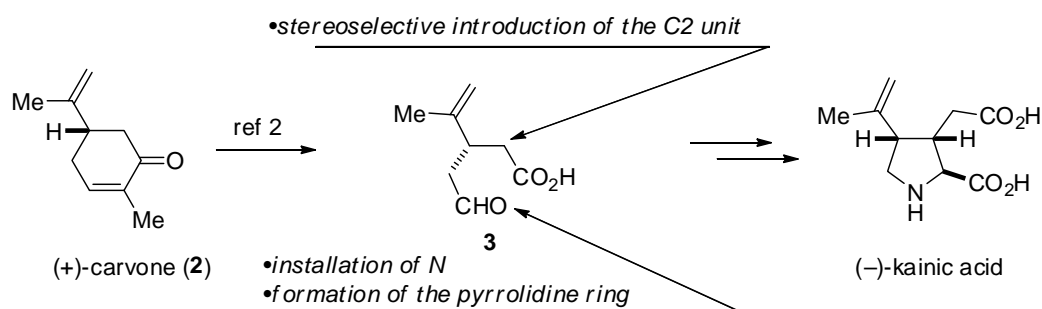
(-)-カイニン酸(1)は1953年、フジマツモ科(*Rhodomelaceae*)に属する紅藻類である海人草(*Digenea Simplex*)より抽出、単離された天然物である¹。グルタミン酸イオンチャンネル型受容体に対し、選択的かつ非常に強力なアゴニスト活性を示すことが知られており、従来回虫駆虫薬として汎用されてきたが、現在では、受容体サブタイプの種類や、てんかん、アルツハイマー病など神経変成疾患の分野で必須の標準物質として汎用されている。(-)-カイニン酸の合成法は数多く報告されているものの、量的供給を満足する方法は限られているため、我々はより確実な安定供給を目指した(-)-カイニン酸の実用的合成法の確立に着手した。



【合成計画】

我々は、テルペン類の有するイソプロペニル基に注目し、その部分構造をカイニン酸合成に利用することを計画した (Scheme 1)。カルボン(2)は、酸化的な分解により有用な中間体3へ誘導できることが報告されている²。この中間体3に対し、カルボン酸α位への立体選択的なC2ユニットの導入、窒素原子の導入、及びピロリジン環構築を行うことが出来れば、カイニン酸の効率的合成が行えるものと考えた。

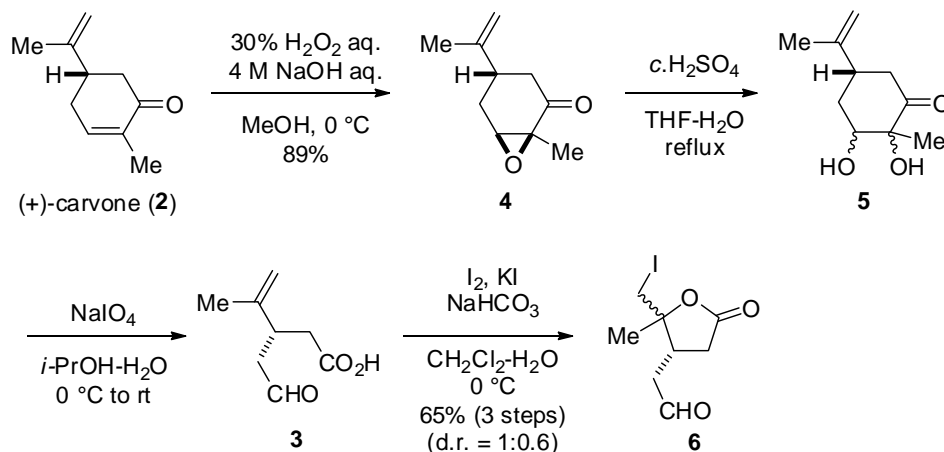
Scheme 1. Synthetic plan



【結果・考察】

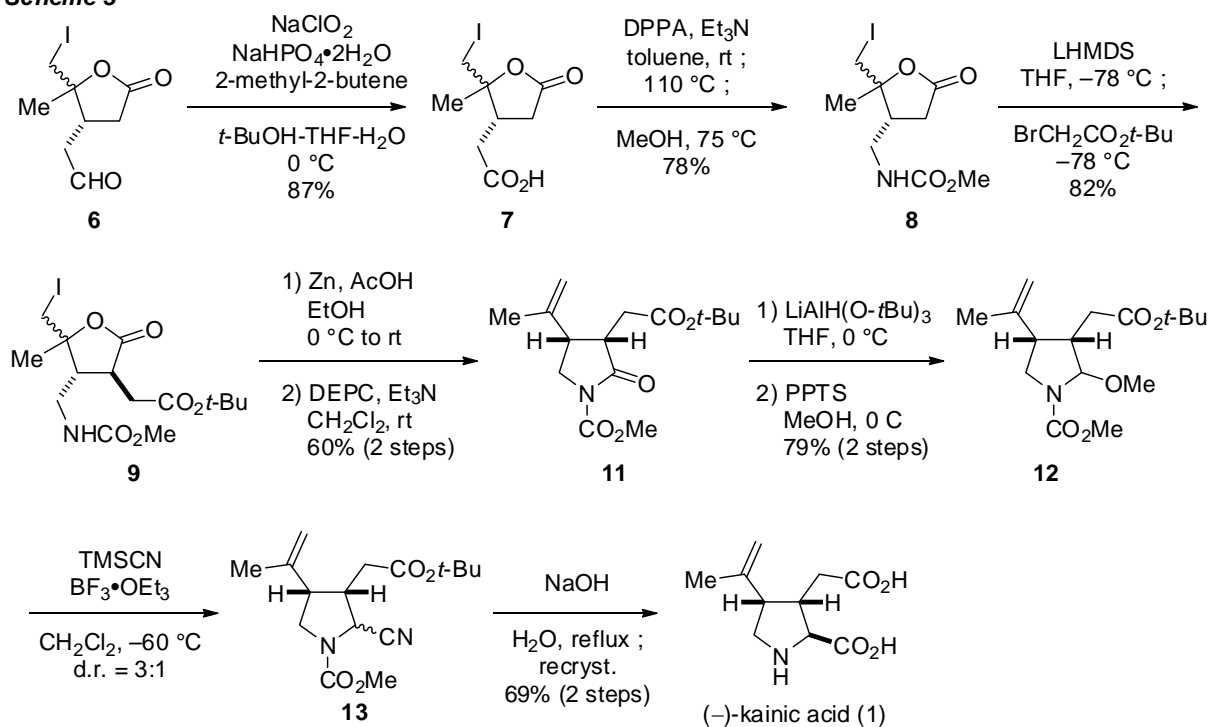
(+)-カルボン(2)に対し、塩基性条件下過酸化水素を作用させることでエポキシド4を得た後、酸性条件にてジオール5へ変換後、過ヨウ素酸ナトリウムによる酸化的解裂反応に付すことで中間体3へ誘導した² (Scheme 2)。次に立体選択的なC2ユニット導入を行うためにコンフォメーションを固定すべく、中間体3に対しヨードラクトン化反応を行うことでラクトン6を合成した。

Scheme 2



得られたラクトン **6** に対し、アルデヒドの酸化反応、続くクルチウス転位反応によりカーバメート **8** へ誘導した (Scheme 3)。ここで C2 ユニットの導入を行うべく 2.5 等量の LHMDS を作用させた後、ブromo酢酸 *t*-ブチルを反応させたところ、予想通り β 位置換基の反対側からアルキル化反応が進行し³、立体選択的に **9** を得ることに成功した。なお、 γ 位の立体化学は選択性に全く影響を与えなかった。続いて **9** に対し、ヨードラクトン環の還元的な開環を行った後、ラクタム環構築を検討したところ、縮合剤として DEPC を用いた場合に最も良い結果を与えラクタム **11** へ誘導することが出来た。次にラクタム **11** に対して、(-)-カイニン酸の 2 位カルボキシル基の導入を検討した。まず、 $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{Bu})_3$ による選択的なイミドの還元反応と続く酸性条件下でのヘミアミナル化を行うことで **12** へと導いた。**12** に対し、TMSCN 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を作用させシアノ化反応を行ったところ、3:1 のジアステレオ選択性で目的の立体化学を有するシアノ体 **13** が優先して得られたものの、更なる選択性の向上を目指し種々検討を行ったがこれ以上の選択性向上には至らなかった。しかしながら、シアノ体 **13** のジアステレオマーをそれぞれ分離した後、水酸化ナトリウムによる加水分解反応に付したところ、いずれのジアステレオマーも(-)-カイニン酸に誘導出来ることが明らかとなった。すなわち、シアノ体 **13** はエピ化を伴いながら(-)-カイニン酸に変換出来ることを見出すことが出来た。以上のようにして (+)-カルボンより 13 工程 10.3% の全収率にて(-)-カイニン酸の全合成に成功した。

Scheme 3



本合成法は、入手容易な比較的安価な試薬を用いており、煩雑な反応操作も要していない。また、スケールアップ合成に適用することで 100g の(+)-カルボンより 14.6g の(-)-カイニン酸合成を達成することが出来たことより実用的な合成法であることを示すことが出来たものと考えている。

【参考文献】

- 1) Murakami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, *73*, 1026.
- 2) (a) Lavallée, J.-F.; Spino, C.; Ruel, R.; Hogan, K. T.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1406. (b) González, M. A.; Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5039. (c) Mori, K.; Fukumatsu, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 489.
- 3) (a) Chamberlin, A. R.; Dezube, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3055. (b) Chamberlin, A. R.; Dezube, M.; Reich, S. H.; Sall, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6247.