カイノイドの合成

橋 本 貴美子*・白 濱 晴 久*

Syntheses of Kainoids.

Kimiko HASHIMOTO* and Haruhisa SHIRAHAMA*

Recent syntheses of kainoids were reviewed with 96 references. In the syntheses, formation of the proline nucleus and stereochemical arrangement of the substituents around the proline ring were the key steps, in which ene-reactions, homo- and hetero-Diels-Alder reactions, radical ring closures, Claisen rearrangement and 1,3-dipolar cyclo-additions were mainly employed. A new method for a pyridine synthesis was also developed for acromelic acids. The synthetic schemes were classified into the following 5 groups according to the position of C-C bond formation in the key steps. 1) C₃-C₄ bond formation, 2) C₂-C₃ and C₄-C₅ bond formation, 3) side chain introduction to proline moiety, 4) conversion of kainic acid to other kainoids and 5) some other synthetic approaches and syntheses of derivatives.

1. はじめに

カイノイドはカイニン酸(L-α-カイニン酸) 1を母化合物とする一連の異常アミノ酸¹⁾で、これまでに天然から10個の化合物が得られている(図1)。これらは共通の構造としてプロリンの3位にカルボキシメチル基、4位に様々な置換基を有し、α-アロカイニン酸を除き、すべて2,3-*trans*, 3,4-*cis*の立体配置をとっている。また、分子を左右二つに切断すると右側はグルタミン酸、左側はテルペノイド(カイニン酸、ドウモイ酸類)あるいはアミノ酸由来の化合物(アクロメルイン酸類)となり、合成においても興味の持たれる化合物群である。

グルタミン酸はいろいろな動物の興奮性神経伝達物質として最有力候補である。これらの化合物は分子内にグルタミン酸構造を含んでいて強力な神経興奮作用をもち、薬理学の分野で神経伝達機構解明のための重要な道具として用いられている²⁾。そのため試薬の供給を目的とした合成や、薬理作用を頭において設計した合成、既存のカイノイドの修飾が求められており、報告を目にする機会も増えている。以下、カイノイドの由来について

Fig.1 Naturally occurring kainoids.

* 北海道大学理学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University ()

簡単に述べた後、最近の合成報告について紹介する。

2. カイノイドの由来

2.1. カイニン酸類 カイニン酸類は古典的な海洋天然物であり竹本らにより海人草(マクリ: *Digenea Simplex* Agardh) から単離、構造決定された^{3,4)} (1975年に *Centroceras clavulatum* という海藻からも得られている)⁵⁾。海人草の水抽出液は古来、回虫の駆除剤として用いられておりこの活性成分として得られたものである。これらの化合物に神経興奮作用があることが1970年篠崎ら⁶⁾により報告されて以来再び注目を集めることとなった。カイニン酸と α -アロカイニン酸の活性と比較してみると駆虫作用においても神経興奮作用においてもカイニン酸の方が強い。このことより4位の立体配置が活性発現に重要であることが判る。また駆虫作用は、この神経興奮作用によるようである。

2.2. ドウモイ酸類 ドウモイ酸も竹本ら^{7,8)}により、ハナヤナギ(*Chondria armata* Okamura)という紅藻から単離された。1975年に *Alsidium corallinum* という海藻からも得られている⁹⁾。ドウモイ酸は回虫ばかりでなく、ぎょう虫の駆除作用もあるが天然からは微量にしか得られなかったために、薬剤にはなり得なかった。カイニン酸との関連より、その生理活性が期待され実際にカイニン酸の10倍程度の神経興奮作用を示すことが判った。最近になり再びこの紅藻の成分検索が行われ、殺虫活性を指標としてイソドウモイ酸 A, B, C が単離された⁹⁾。また活性はないものの類縁体としてドウモイラクトン A, B が得られている¹⁰⁾。

2.3. アクロメリン酸類 アクロメリン酸は著者らにより、有毒きのこドクササコ(*Clitocybe acromelalgae* Ichimura)より単離、構造決定、合成されたものである¹¹⁾。ドクササコは日本特産の毒きのこで誤って食べると数日後に手足の先端が赤くはれ、痛みだし、それが一ヶ月以上も続くという珍しい中毒症状を示す。このきのこの毒成分をマウスの致死作用を指標として検索し、いくつかの化合物とともに¹²⁻¹⁵⁾アクロメリン酸 A, B を得た。期待された生理活性はカイノイド中で最強であり、カイニン酸の100倍もの神経興奮作用を示す^{16,17)}。4位の置換基が活性に大きな影響を与えていることは明らかである。アクロメリン酸類も天然からは極微量しか得られないために、合成によるサンプル供給が待たれているところである。

3. カイノイドの合成

アミノ酸は両性物質であるために独特の性質、独特の

ケミストリーをもつ^{18,19)}。一般に水溶性であるが、水溶液中での反応は限られているため有機溶媒可溶となるよう修飾することが多い。その際の保護基の選択; β 位に電子吸引基があったり、*N*-アシル化された場合にはラセミ化しやすくなること;合成後の精製は再結晶、イオン交換、電気泳動等となり、一般の有機化合物とは少し異なってくるなどの問題がある。更にカイノイドは数少ないイミノ酸(2級アミン)であり、エステルは遊離で存在し難く、二量化してジケトピペラジンになりやすい等の特徴がある。合成に際してはこれらの特徴をわきまえておく必要がある。カイノイドの最初の合成は1957年の立岡らによるカイニン酸の合成²⁰⁻²²⁾、 α -アロカイニン酸の合成²³⁻²⁷⁾であるが、ここではそれ以降の報告についてC-C結合生成の位置により5つに分類して紹介することにした。

- (1) C₃-C₄結合生成を鍵段階とするもの
- (2) C₂-C₃とC₄-C₅結合生成を鍵段階とするもの
- (3) プロリン核3,4位への側鎖導入を行うもの
- (4) カイニン酸からの他のカイノイドへの変換
- (5) その他、誘導体の合成

3.1. C₃-C₄結合生成による合成 カイノイドの生合成経路は図2のように考えられており、最も自然に考え

Fig. 2

られる合成経路でもある。アミノ酸部分としてL-グルタミン酸をそのまま使うことも出来る便利さも考えられる。更にこの経路はとなりあった置換基を *cis* 配向させながら5員環を形成するという魅力的な合成法である。キーステップにはエン反応、ラジカル環化反応、エノレー

トクライゼン転位, ヘテロ Diels-Alder 反応が用いられている。

3.1.1. 分子内エン反応-Oppolzer らの合成 エン反応は Diels-Alder 反応ほど広くは用いられていない反応であるが, 最近の研究²⁸⁻³¹⁾により分子内エン反応が5員環化合物を合成するのに有用であることが判った。Oppolzer らはこれを鍵段階として L-, dl- α -アロカイニン酸, L-, dl-カイニン酸の合成を行っている。

(1) dl- α -アロカイニン酸の合成-1³²⁾

アミノマロン酸エステル誘導体 11 を出発物質として N-アルキル化の後, 分子内エン反応をし 13 を得た (図 3)。加水分解後, 脱炭酸により 2 へと導いている。この時 C₂ の protonation は 3 位の酢酸ユニットから脱炭酸後のエノール中間体 14 へと分子内でおこるため 2,3-*trans* となると説明されている。

Fig. 3

(2) dl- α -アロカイニン酸の合成-2³³⁾

(1)と同様だが, 鍵段階において Et₂AlCl 存在下で反応させると -78°C でエン反応が起こり (Z), (E)-enophile ともに *trans* 体を選択的に与える (図 4, 5)。この反応速度の違いは主にルイス酸とアクリル酸エステルが complex をつくることに起因するものと考えられている^{34, 35)}。

Fig. 4

Fig. 5

立体選択性に関しては, 以下のように説明される (図 6)。(Z)-Enophile は A, C, E の遷移状態が考えられ, 主に A と E を経て生成物を与える。(E)体は B, D, F が考えられ, 主に B と F を経る。ルイス酸を加えるとアミドやエステルと complex をつくるためエステルグループが bulky になり (Z) は主に A を, (E) は主に B を経て *trans* 体を与える。

Fig. 6

(3) L- α -アロカイニン酸の合成^{36, 37)}

(2)と同様にして合成した (Z) または (E) の (-)-メンチルエステルを使って不斉導入を試みたが 18% ee 程度にとどまった。そこで Corey ら³⁸⁾により不斉 Diels-Alder 反応に用いられた (-)-8-フェニルメンチルエステルを使用してエン反応を行ったところ, 高温では選択性が無く, ルイス酸存在下低温でのみ図 7 に示すような選択性が得られた。遷移状態を図 8 に示す。(Z)体は遷移状態 A を経て, 即ち ene が enophile の β -炭素の *re* 面

より, また (*E*) 体は B を経て β -炭素の *si* 面より攻撃することで不斉導入が起きたと考えられる (20 より 2 へ導かれる)。

Fig. 7

Fig. 8

(4) *dl*-カイニン酸の合成³⁹⁾

メチルトリフルオロアセチルグリシネートを *N*-イソペンテニル化し, ついでマイケル反応で C3 ユニットの導入後スルホキシドに導き, 脱硫して重要中間体 24 を合成した (図 9)。これを, トルエン中 180°C に加熱すると, 1,5-と 1,6-ジエンの混合物となるが 1,6-ジエンからエン反応がおき 25 を生成する。脱保護の後, 再結晶で ($\pm$)-1 を得た (ephedrine で光学分割も行っている)。C₃, C₄ の立体化学はグルタミン酸の β 位に生成する二重結合の *trans* geometry によってプロリン環上で *cis* になっている。

(5) *L*-カイニン酸の合成⁴⁰⁾

アミノ酸の不斉を生かした光学活性体の合成である

Fig. 9

(図 10)。L-グルタミン酸を出発物質とし, N を BOC 基で保護し, 酸基は α 位のラセミ化を防ぐために還元してシリルエーテルとして保護した。これを *N*-アルケニル化, 引き続きセレン化, 脱セレンノキシド化を行い重要中間体 27 へと導いた。鍵段階であるエン反応は良い収率と選択率で 28 を与えた。これを常法により 1 に変換している。

Fig. 10

3.1.2. ラジカル環化反応-Baldwin らの合成 ラジカル反応による C-C 結合生成は古くから知られている反応であるがこれを分子内で用い, 複雑な天然物合成へ応用するという試みがなされたのは最近のことである⁴¹⁾。様々な官能基を保護することなく反応させられ, 分子内では競争反応である H の引き抜きが抑えられ更に位置選択性も立体選択性も良いのが利点である。ことに 5 員環生成の場合は 1,2 置換基が優先的に *cis* に配置されるという Beckwith (式 1)⁴²⁾ や Corey (式 2)⁴³⁾ の合成はカイノイドの C₃-C₄ 形成やアプローチに希望を与えた。

Baldwin らはアルキルハライドに Co^I を作用させて, ラジカル環化を行いカイニン酸, アクロメリン酸 A の合

成をしている。Co^Iによる環化は Bu₃SnH などの還元剤によるもの(式3)⁴⁴⁾と異なり、環化後Hがβ脱離する点の特徴であり^{45,46)}カイノイドの合成には都合がよい。

(1) L-カイニン酸の合成⁴⁷⁾

モデルとして、まず29を合成しコバルトを用いたラジカル環化を行ったところ、立体化学の都合は良くないが環化生成物は5員環のもののみであった(図11)。そこで次にラジカルを生成する炭素上の置換基の影響による立体化学を確かめるために34を合成し同様の反応を行った(図12)。すると2,3位は選択的に *trans*, 3,4位

は *cis* のもの35がすべて *trans* の36に優先することが判り、これをカイニン酸合成に応用することとした(図13)。

容易に得られる2,3-エポキシアルコール37を出発物質としてイソシアネートと反応させ生成したウレタン38を立体選択的に分子内N-アルキル化するRoushらの方法⁴⁸⁾に従い39へと導いた。この方法を用いるとNと-CO₂Hになる部分が両方とも一挙に保護できて便利である上、この形で保護したものは立体化学を確かめるにも都合がよい。プロリンの場合N上の保護基の立体化学がα⇌βの平衡となってコンホマーの混合物としてNMRが観測されることがままあるが、この場合は2個の5員環が融合した形となるためコンホマーが1個に限定されてしまうからである。ここでは、この分子内カルバメートを別の保護基に変換してから合成を行っているが、次のアクロメリン酸の合成ではそのまま使っている。39の保護基の調整を行い40とし、水酸基をヨウ素に変換した後、Co^Iによる環化を行うと、2,3-*trans*・3,4-*cis*体42が50%、2,3-*trans*・3,4-*trans*体43が30%の収率で得られ、図に示す通りそれぞれカイニン酸、α-アロカイニン酸へと導かれた。この合成では環化後、保護基を外すときアルコールの一方とアミンのものが外れるため再びアミンの方を保護し、もう一方のアルコールを脱保護して酸化するという回りくどさがある。

(2) アクロメリン酸の合成⁴⁹⁾

カイニン酸のときと同様の手法で **44** を合成しオゾン酸化後 Wittig 反応, 引き続き水酸基をヨウ素に変換し Co^I を用いたラジカル環化を行った (図 14)。カイニン酸のときよりは選択性が良く, 望まれる立体配置のもの **46** とその C_4 -エピマーがそれぞれ 64%, 11% の収率で得られている。環化して, ケタールを除去しピリドン環を形成後, 保護基の変換, 酸化段階の調整をしてアクロメリン酸へと導いている。アクロメリン酸合成の時は Roush 法でアルケニル化した時のオキサゾリドン環をそのままにしてピロリジン環形成を行っており, アクロメリン酸合成時の方が *cis* 選択性がよいのはそのためかもしれない。アクロメリン酸合成も 2 つの一级アルコールの保護基が異なっているため, 一つずつ酸化するなどジカルボン酸に導くところはすっきりしない。

Fig. 14

3.1.3. エノレートクライゼン転位—Knight らの合成
エノレートクライゼン転位は Ireland らや Katzenellenbogen らにより開発された γ, δ 不飽和カルボン酸を得るのに有用な反応である^{50, 51)}。また中員環の不飽和ラクトンからのエノレートクライゼン転位もよく調べられている⁵²⁻⁵⁴⁾。Knight らはこの反応を用い, 中員環のコンホメーションによる立体制御で 3, 4 位の不斉を導入しカイニン酸の合成を行った (図 15)⁵⁵⁾。

L-アスパラギン酸から導かれる **51** と butynoate **52** から導かれる (*Z*)-アリルクロリド **54** をカップリング後,

向山法でラクトン化して重要中間体 **55** を得た。鍵段階であるエノレートクライゼン転位は, *in situ* でエノレートをトラップした時のみスムーズに反応し 55% の収率で **58** を与えた。この時他の異性体は得られていない。これは 9 員環内の 2 つの二重結合の geometry によって **57** のような遷移状態を経て, boat like の形でのみ反応して *cis* 体 **58** を与えていると考えられる。鍵段階であるこの環化の収率があまり良くなく, 残部がどうなっているのか不明であるが 3, 4-*cis* のみが得られる点是非常に有利である。

環化生成物を Arndt-Eistert 反応により増炭後, 脱保護, 酸化段階の調節によりカイニン酸へと導いている。N の保護基として BOC ではなく EtOCO が使われているのは向山法でのラクトン化の際 N-BOC が分解したためで, EtOCO は TMSI で容易に除去できる⁵⁶⁾。

Fig. 15

3.1.4. 分子内ヘテロ Diels-Alder 反応—Takano らの合成
ヘテロ 6 員環を合成するのに有用なヘテロ Diels-Alder (D-A) 反応⁵⁷⁾を用い, カイニン酸の合成を行っている⁵⁸⁻⁶⁰⁾ (図 16)。L-酒石酸エステルよりキラルなエポキシド **60** へと導き, 水酸基をアジドで置換後カルバメート **62** とし, N-アルキル化して **63** とした。これを Meldrum's acid と反応させると Knoevenagel タイプの縮合が起き, 同時に室温で inverse electron demand ヘテロ D-A 反応が進行し, 三環性化合物 **65** を与えた。このとき窒素原子が炭素や酸素で置き換えられたものは⁶¹⁾, ア

ロ型が優先するために、生成物はアロ型のものではないかと予測されたが、結果はカイニン酸型のものであった。これはカルバメートであるN原子が sp^2 性を帯びているため、アロ型が生成するような遷移状態は不利になることが原因ではないかと推測されている(図17)。

Meldrum's acid の Diels-Alder 反応⁶²⁻⁶⁴は低温で進行するが6員環生成と同時に5員環を生成するとき、5員環がピロリジンの時のみ C_3-C_4 *cis* となることは興味深い。アミノ酸を原料とせず、酒石酸の不斉中心をもとにしているところに特徴がある。

Fig. 16

Fig. 17

3.2. C_2-C_3 と C_4-C_5 結合生成による合成 報告されているのはすべて1,3-双極性環化付加反応を鍵段階とするものである。アゾメチンイリドとオレフィンの1,3-双極性付加反応は、ピロリジン環を合成する上で有

用な反応であり、さまざまなアゾメチンイリドが用いられ、分子間あるいは分子内反応による合成が試みられている⁶⁵。

3.2.1. Porter らの合成^{66,67} 図18に示すようなスキームによる最初の1,3-双極性環化付加によるカイニン酸へのアプローチであったが、分子間反応であるために副生成物が多く成功には至っていない。ベンジルアジドとメチレンマロネートの縮合によって得られるジヒドロトリアゾール70を熱分解してアゾメチンイリド71を得、これをシクロペンテノンと反応させたが望まれるものは10%にすぎなかった。

Fig. 18

3.2.2. Kraus らの合成⁶⁸ チアゾリウム誘導体73から得られるイリドを原料として dl - α -アロカイニン酸の合成を行った。このイリドは比較的反応性が高く、様々なオレフィンと反応するが後の段階での除去が難しい。図19に示すように立体選択性は残念ながら望まれるものではなく α 位の立体配置を反転させて天然物へと変換した。使われたオレフィンの Z,E は不明であるが、 Z を使えば3,4-*cis*になるはずである。チアゾールからのアプローチはユニークである。

3.2.3. DeShong らの合成⁶⁹ 図20に示すように、アジリジン79の熱平衡で生じるアゾメチンイリド80を(E)体のオレフィンに反応させ、Krausらと同様の立体配置の環化生成物を得ている。 (Z) 体のオレフィンとの反応ではカイニン酸型の立体化学をもつ化合物が得られるはずだが (Z) 体のオレフィンが熱により異性化してしまうためにカイニン酸型の立体配置のものは10%程度に留まっている。

ACE-Cl (α -chloroethyl chloroformate) は, *tert*-アミンから脱アルキルをする性能の良い試薬として Olofson ら⁷⁰⁾ により開発されたものである。環化反応は高温で行われるので N の保護基選択の幅はせまくなる。

Fig. 19

Fig. 20

3.2.4. Takano らの合成 Takano らはキラルなグリシドール誘導体を用いその不斉中心をもとに分子内 1,3-双極性環化付加反応を鍵段階とし一挙に 2,3,4 位の立体配置制御を試みた(図 21)。この方法によりアクロメリン酸 A⁷¹⁾, カイニン酸⁷²⁾ の合成を行っている。アクロメリン酸 A 合成ではキラルなグリシドール 84 にリチウムアセチリド 85 を作用させた後, 部分水素添加により (Z) 体のオレフィン を合成した。これに C3 ユニットのエステル結合させ one pot で重要中間体のアジリジン

化合物 88 へと導いた。鍵段階の 1,3-双極性環化付加反応は好収率で進行し, 単一の付加体を与えた。NOE 実験よりこの化合物は all-*cis* 体であると判り保護基, 側鎖の調整を行った後 NaH/DBU/ベンゼンという条件で α 位を反転させ, 既知の 91 へと導いた。カイニン酸合成も同様にして重要中間体 92 を合成し, all-*cis* 体 93 を経て 1 へと導いている。

アゾメチンイリドの分子内 1,3-双極性環化付加反応も DeShong らによって詳しく調べられている⁷³⁾。生成するピロリジン環上の立体化学には出発時のオレフィンの geometry が反映し, *cis* を用いれば C₃-C₄ が *cis* となるが 2 位の配置は単一にならない。この方法ではピロリジン環上の不斉中心を光学活性にすることは難しいが, Takano らはこれにグリシドール由来の不斉中心を導入し一挙に 2,3,4 位の立体配置を制御している。また, 初めからピリジン環を入れていることが合成を簡潔にしている。

Fig. 21

3.3. プロリン核 3,4 位への *cis* の側鎖導入 このタイプの報告は大船らによるドウモイ酸の合成⁷⁴⁾ だけである。この合成ではデヒドロピログルタミン酸の Diels-Alder 反応⁷⁵⁾ で C₃-C₄ *cis* の置換基を入れる段階が鍵となっている。彼らはこの合成により, 初めに提出されていた構造を訂正している(図 22)。

L-グルタミン酸から容易に得られるピログルタミン酸誘導体 **94** のカルボキシル基を混合酸無水物法により還元の後、シリル基で保護し、セレン化-脱セレノキシド化により α, β 不飽和アミド **96** へと導いた。これを *trans*-3-ペンテン-2-オンから導かれたジエンと分子間 Diels-Alder 反応を行い、単一生成物として **97** を得た。D-A 反応ではジエンが **96** の 2 位 (カイノイドの No.) の立体障害の少ない側から *endo* 則に従って付加しており、位置選択性も望ましい方向に起きている。このエノールエーテル **97** をオゾン酸化で開裂後、エステル化・アルデヒドの保護を行い **98** とし、アミドのボラン還元によりアミン **99** とした。ここまででピロリジン環上の不斉がそろったので、酸化段階の調整後 C_4 の側鎖の合成を行った。アセタールを除去後 Wittig 反応によりエノールエーテルとし、これを hydroxy selenation して **101** とした。これをオゾン酸化により α, β 不飽和アルデヒド **102** へと導くと *E*:*Z* の比は 10:1 であり、臭素化により行くと *E*:*Z*=1:2 であった。最初に提出されていた構造は、1'*E*, 3'*E*, 5' の立体化学が不明であったので (*E*) 体から光学活性な Wittig 試薬を用い *EER*, *EES* 体を合成した後、酸化、エステル化したものを天然物と比較したところ、どちらも一致せず提出されていた構造がまちがっていることが判った。そこで同様にして *Z*

体より *ZER* 体を合成したところ、これが天然物と一致した。

3.4. カイニン酸から他のカイノイドへの変換¹¹⁾ 著者らはアクロメリン酸 A・B を単離したが、その量が非常に少なく (16 kg のきのこからそれぞれ 110 μ g, 40 μ g) 得られたデータは NMR, UV, CD のみであった。そこで合成により、その絶対配置も含めて構造を確定することとした。

アクロメリン酸の立体配置はカイニン酸と同様であると推定されたためにカイニン酸を原料として合成することにした。 C_4 にピリドンカルボン酸を組み立てるわけだがアクロメリン酸 A については図 23 のような逆合成を考えた。ピリドン環はピリジンカルボン酸 *N*-オキシドの転位反応で合成できると思われた。またピリジンカルボン酸はメチルピリジンの酸化により、更にピリジン環は不飽和 1,5-dicarbonyl にアンモニアを作用させれば合成できる。この 1,5-ジカルボニルは一方のカルボ

Fig. 23

Fig. 22

ニル基をフェニルチオ基で置換したものと等価であり、マロンアルデヒド等価体とアセトンユニットの縮合で合成できる。実際の合成ではスキームに示すようにカイニン酸のアミノ基とカルボキシル基を保護した後、イソプロペニル基をセレン酸化してアリールアルコール **104** へと導こうとしたが C_4 位が酸化されるのみで望まれるものは得られなかったため、エポキシドを経て合成した (図 24)。これを酸化後チオフェノールの共役付加, Horner-Emmons 反応により **105** へと導いた。鍵段階であるピリジン環の合成⁷⁶⁾ はスルフィドをスルホキシドに酸化後, Pummerer 反応により **106** を合成しこれを one pot でアンモニアと処理することにより達成できた。

Pummerer 反応はもともとスルホキシドを無水酢酸中加熱というきびしい条件が必要であったが、当教室での illudin M の合成⁷⁷⁾ の際に、この反応はピリジンを加えると加速されることが、酸の種類によっても変化することが調べられており⁷⁸⁾、これを参考にして行った。常法によりピリジン上のメチル基を酸化後カルボン酸を再生し、*N*-オキシドを経てピリドン **109** へと変換した。このときの条件も TFAA を DMF 中で用いることにより室

温で反応がスムーズに進行した⁷⁹⁾。保護基を除去して得られたものは天然物とスペクトルデータがすべて一致し、絶対配置は2*S*, 3*S*, 4*S*であることが判った。

Fig. 24

アクロメリン酸BもAと同様に逆合成するとBは2,3-二置換ピリジンより合成できる(図25)。実際の合成は図26に示す通りである。この合成によりBも絶対配置を含めて構造が確定できた。

Fig. 26

この合成は構造確定のために行ったものであるから、試薬としてアクロメリン酸を供給するためには原料が高価過ぎるきらいがある。

3.5. その他のアプローチおよび誘導体の合成 これまでに挙げたものの他に synthetic approach として(式4, 5)のものが発表されている。(式4)の合成⁸⁰⁾では4位に当たるところに置換基をもつ場合、C₃-C₄がどのような立体配置になるであろうか。また4位に当たる場所のエピメリ化も問題となろう。

(式5)の合成⁸¹⁾は分類上C₂-C₃, C₄-C₅に入るべきだが詳細が判らないのでここに紹介する。

また生理活性を調べるために図27に示すような誘導体が合成され試験されている(図27)⁸²⁻⁹⁵⁾。

Fig. 27

4. おわりに

最近グルタミン酸は中枢神経系における学習や記憶に関係すると言われ、高齢化社会での問題点となる老人性

痴呆症との関連より研究が進められている。カイノイドはこのミックスであり、現在は試薬として神経生理学の研究に使われているが使い方によっては毒にも薬にもなる化合物である⁹⁶⁾。カイノイドの合成では本稿に見られるように、既に多くの試みがなされているが生体での重要性を考えるならばカイノイドの化学はこれからますます広がるものと思う。

(昭和63年9月30日受理)

文 献

- 1) 大船泰史, 黒川奈津子, 有合化, **44**, 647 (1986)
- 2) E.G. McGeer, J.W. Olney, P.L. McGeer, "Kainic Acid As A Tool In Neurobiology", Raven Press, New York, 1978
- 3) 村上信三, 竹本常松, 清水然昌, 薬誌, **73**, 1026 (1953)
- 4) I. Nitta, H. Watase, Y. Tomiie, *Nature*, **181**, 761 (1958)
- 5) G. Impellizzeri, S. Mangiafico, G. Oriente, M. Piattelli, S. Sciuto, E. Fattorusso, S. Magno, C. Santacroce, D. Sica, *Phytochemistry*, **14**, 1549 (1975)
- 6) H. Shinozaki, S. Konishi, *Brain Res.*, **24**, 368 (1970)
- 7) 醍醐皓二, 薬誌, **79**, 350, 353 (1959)
- 8) 竹本常松, 醍醐皓二, 近藤嘉和, 近藤一恵, 薬誌, **86**, 874 (1966)
- 9) M. Maeda, T. Kodama, T. Tanaka, H. Yoshizumi, T. Takemoto, K. Nomoto, T. Fujita, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4892 (1986)
- 10) M. Maeda, T. Kodama, T. Tanaka, H. Yoshizumi, T. Takemoto, K. Nomoto, T. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 633 (1987)
- 11) K. Konno, K. Hashimoto, Y. Ohfune, H. Shirahama, T. Matsumoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4807 (1988)
- 12) K. Konno, K. Hayano, H. Shirahama, H. Saito, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 481
- 13) K. Konno, K. Hayano, H. Shirahama, H. Saito, T. Matsumoto, *Tetrahedron*, **38**, 3281 (1982)
- 14) K. Konno, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 1617 (1981)
- 15) K. Konno, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Phytochemistry*, **23**, 1003 (1984)
- 16) H. Shinozaki, M. Ishida, T. Okamoto, *Brain Res.*, **399**, 395 (1986)
- 17) M. Ishida, H. Shinozaki, *Brain Res.*, **474**, 386 (1988)
- 18) タンパク質化学, **1**, アミノ酸・ペプチド, 共立出版, 1969
- 19) G.C. Barrett, "Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids", Chapman and Hall, 1985
- 20) Y. Ueno, K. Tanaka, J. Ueyanagi, H. Nawa, Y. Sanno, M. Honjo, R. Nakamori, T. Sugawa, M. Uchibayashi, K. Osugi, S. Tatsuoka, *Proc. Jpn. Acad.*, **33**, 53 (1957)
- 21) 上柳次三郎, 那波速男, 中守律夫, 三野 安, 内林政夫, 田中邦喜, 上農義雄, 立岡末雄, 薬誌, **77**, 613 (1957)
- 22) 上柳次三郎, 那波速男, 本庄美喜男, 中守律夫, 田中邦喜, 上農義雄, 立岡末雄, 薬誌, **77**, 618 (1957)
- 23) 宮本益雄, 須川利男, 森本 浩, 内林政夫, 田中邦喜, 立岡末雄, 薬誌, **77**, 580 (1957)
- 24) 宮本益雄, 本庄美喜男, 三野 安, 内林政夫, 田中邦喜, 立岡末雄, 薬誌, **77**, 586 (1957)
- 25) 本庄美喜男, 薬誌, **77**, 598 (1957)
- 26) 須川利男, 薬誌, **78**, 867 (1958)
- 27) 本庄美喜男, 薬誌, **78**, 888 (1958)
- 28) F. Leyendecker, J. Drouin, J. M. Conia, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2931
- 29) J.M. Conia, P. LePerchec, *Synthesis*, **1975**, 1
- 30) W. Oppolzer, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 476 (1978)
- 31) W. Oppolzer, *Pure and Appl. Chem.*, **60**, 39 (1988)
- 32) W. Oppolzer, H. Andres, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3397
- 33) W. Oppolzer, C. Robbiani, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 2010 (1980)
- 34) B.B. Snider, D.J. Rodini, R.S.E. Conn, S. Sealfon, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 5283 (1979)
- 35) B.B. Snider, D.J. Rodini, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1815 (1980)
- 36) W. Oppolzer, C. Robbiani, K. Battig, *Helv. Chim. Acta*, **63**, 2015 (1980)
- 37) W. Oppolzer, C. Robbiani, K. Battig, *Tetrahedron*, **40**, 1391 (1984)
- 38) E.J. Corey, H.E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 6908 (1975)
- 39) W. Oppolzer, H. Andres, *Helv. Chim. Acta*, **62**, 2282 (1979)
- 40) W. Oppolzer, K. Thirring, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4978 (1982)
- 41) B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds", Pergamon Press, 1986
- 42) A.L.J. Beckwith, C.H. Schiesser, *Tetrahedron*, **41**, 3925 (1985)
- 43) E.J. Corey, K. Shimoji, C. Shin, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6425 (1984)
- 44) A. Padwa, H. Nimmesgern, G.S.K. Wong, *J. Org. Chem.*, **50**, 5620 (1985)
- 45) M. Okabe, M. Tada, *ibid.*, **47**, 5382 (1982)
- 46) M. Okabe, M. Abe, M. Tada, *ibid.*, **47**, 1775 (1982)
- 47) J.E. Baldwin, C.-S. Li, *J. Chem. Soc., Chem.*

- Commun.*, 1987, 166
- 48) W.R. Roush, M.A. Adam, *J. Org. Chem.*, 50, 3752 (1985)
- 49) J.E. Baldwin, C.-S. Li, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 261
- 50) R.E. Ireland, R.H. Mueller, A.K. Willard, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 2868 (1976)
- 51) J.A. Katzenellenbogen, K.J. Christy, *J. Org. Chem.*, 39, 3315 (1974)
- 52) J. Cooper, D.W. Knight, P.T. Gallagher, *Tetrahedron Lett.*, 28, 3031 (1987)
- 53) A.G. Cameron, D.W. Knight, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1986, 161
- 54) R.L. Funk, M.M. Abelman, J.D. Munger Jr., *Tetrahedron*, 42, 2831 (1986)
- 55) J. Cooper, D.W. Knight, P.T. Gallagher, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 1220
- 56) M.E. Jung, M.A. Lyster, *ibid.*, 1978, 315
- 57) G. Desimoni, G. Tacconi, A. Barco, G.P. Pollini, "Natural Products Synthesis Through Pericyclic Reactions", ACS Monograph 180, American Chemical Society, 1983
- 58) S. Takano, *Pure and Appl. Chem.*, 59, 353 (1987)
- 59) 小笠原国郎, 化学増刊 114, 天然物化学の新しい展開, p.127 (1988)
- 60) S. Takano, T. Sugihara, S. Satoh, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 6467 (1988)
- 61) S. Takano, S. Satoh, K. Ogasawara, *Heterocycles*, 23, 41 (1985)
- 62) L.-F. Tietze, G.V. Kiedrowski, *Tetrahedron Lett.*, 22, 219 (1981)
- 63) L.-F. Tietze, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 22, 828 (1983)
- 64) L.-F. Tietze, H. Denzer, X. Holdgrun, M. Neumann, *ibid.*, 26, 1295 (1987)
- 65) E. Vedejs, J.W. Grissom, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 3238 (1988) and references cited therein.
- 66) S. Husinec, A.E.A. Porter, J.S. Roberts, C.H. Strachan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1984, 2517
- 67) S. Husinec, A.E.A. Porter, C.H. Strachan, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 52, 207 (1987)
- 68) G.A. Kraus, J.O. Nagy, *Tetrahedron*, 41, 3537 (1985)
- 69) P. DeShong, D.A. Kell, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3979 (1986)
- 70) R.A. Olofson, J.T. Martz, J.-P. Senet, M. Piteau, T. Malfroot, *J. Org. Chem.*, 49, 2081 (1984)
- 71) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5523 (1987)
- 72) S. Takano, Y. Iwabuchi, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 1204
- 73) P. DeShong, D.A. Kell, D.R. Sidler, *J. Org. Chem.*, 50, 2309 (1985)
- 74) Y. Ohfuné, M. Tomita, *J. Am. Chem. Soc.*, 104, 3511 (1982)
- 75) E. Vedejs, R.C. Gadwood, *J. Org. Chem.*, 43, 376 (1978)
- 76) K. Konno, K. Hashimoto, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Tetrahedron Lett.*, 27, 3865 (1986)
- 77) T. Matsumoto, H. Shirahama, A. Ichihara, H. Shin, S. Kagawa, F. Sakan, S. Matsumoto, S. Nishida, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 3280 (1968)
- 78) T. Matsumoto, H. Shirahama, F. Sakan, T. Takigawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 50, 325 (1977)
- 79) K. Konno, K. Hashimoto, H. Shirahama, T. Matsumoto, *Heterocycles*, 24, 2169 (1986)
- 80) S.-E. Yoo, S.-H. Lee, N.-J. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 29, 2195 (1988)
- 81) H.H. Mooiweer, H. Hiemstra, W.N. Speckamp, *16th International Symposium on the Chemistry of Natural Products (IUPAC)*, p.361 (1988)
- 82) O. Goldberg, A. Luini, V.I. Teichberg, *Tetrahedron Lett.*, 21, 2355 (1980)
- 83) R.D. Allan, *ibid.*, 1978, 2199
- 84) P.D. Kennewell, S.S. Matharu, J.B. Taylor, P.G. Sammes, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1980, 2542
- 85) O. Goldberg, V.I. Teichberg, *J. Med. Chem.*, 28, 1957 (1985)
- 86) O. Goldberg, A. Luini, V.I. Teichberg, *ibid.*, 26, 39 (1983)
- 87) G.A. Foster, P.J. Roberts, V.I. Teichberg, O. Goldberg, *Neurosci. Lett.*, 29, 169 (1982)
- 88) O. Goldberg, A. Luini, V.I. Teichberg, *ibid.*, 23, 187 (1981)
- 89) H. Anand, P.J. Roberts, G. Badman, A.J. Dixon, J.F. Collins, *Biochem. Pharmacol.*, 35, 409 (1986)
- 90) O. Goldberg, V.I. Teichberg, *Neurosci. Lett.*, 60, 101 (1985)
- 91) J.F. Collins, A.J. Dixon, G. Badman, G. Desarro, A.G. Chapman, G.P. Hart, B.S. Meldrum, *ibid.*, 51, 371 (1984)
- 92) N. Bizzozero, L. Merlini, J.T. Coyle, *Farmaco. Ed. Sci.*, 39, 612 (1984)
- 93) G.A. Conway, J.S. Park, L. Maggiora, M.P. Mertes, N. Galton, E.K. Michaelis, *J. Med. Chem.*, 27, 52 (1984)
- 94) H. Takeuchi, K. Watanabe, K. Nomoto, Y. Ohfuné, T. Takemoto, *Eur. J. Pharmacol.*, 102, 325 (1984)
- 95) H. Shirahama, K. Konno, K. Hashimoto, T. Matsumoto, *Neurotox '88: Molecular Basis of Drug and Pesticide Action*, Chapter 9, p.105 (1988)
- 96) 篠崎温彦, 現代化学, 10月号, p.38 (1987)