

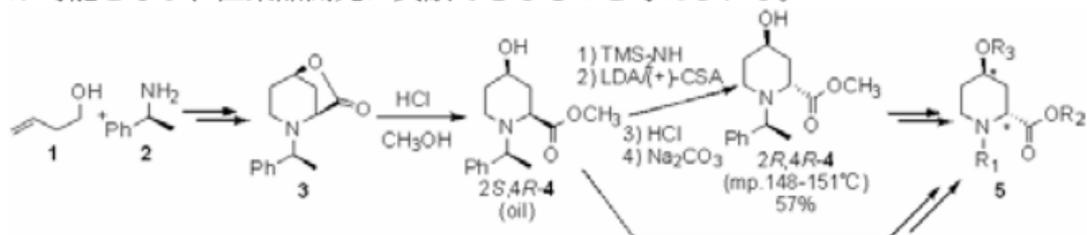
28P-pm388

光学的に純粋な4種の4-hydroxy-2-pipecolic acid 誘導体の簡便合成

川崎 郁勇¹, 西尾 さとこ¹, 久留米 愛², 内本 ひとみ¹, 古川 愛珠沙²,
田淵 裕佳子¹, 山下 正行², 太田 俊作², 西出 喜代治¹ (¹武庫川女大薬, ²京都薬大)

【目的】ピペリジン環は創薬化学上重要な複素環のひとつであることは言うまでもない。例えばH₁受容体拮抗薬やオピオイドμ受容体拮抗薬などの構造中に、高度に官能基化され、多数の不斉炭素をもつピペリジン誘導体が見出される。そこで今回、創薬化学研究上重要なツールとなり得る、多置換ピペリジン誘導体の不斉合成研究として光学的に純粋な4種の4-hydroxy-2-pipecolic acid誘導体の簡便な合成法の開発を企画した。

【結果】文献の方法に従って **1** および **2** から架橋ラクトン部をもつピペリジン誘導体 **3** を合成した。¹⁾ この **3** のラクトン部をエステル交換反応にて開環させると油状化合物である (2*S*,4*R*)-**4** が得られた。O-TMS化した後、α位の異性化を種々検討した。その結果、LDAを作用させ、続く (+)-CSA処理により (2*R*,4*R*)-**4** が結晶性化合物 (mp 148-151°C) が 57% で得られることを見出した。これら (2*S*,4*R*)-**4** および (2*R*,4*R*)-**4** を鍵中間体として、可能な4種の4-hydroxy-2-pipecolic acid誘導体へと導くことができた。このことから、これらキラルビルディングブロックの供給が可能となり、医薬品開発に貢献できるものと考えられる。



1) James Gillar *et al*, *J. Org. Chem.* 2226, 61 (1996).