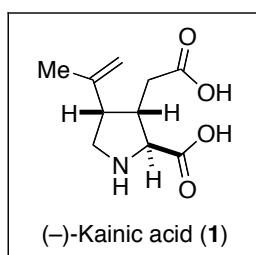


論文の内容の要旨

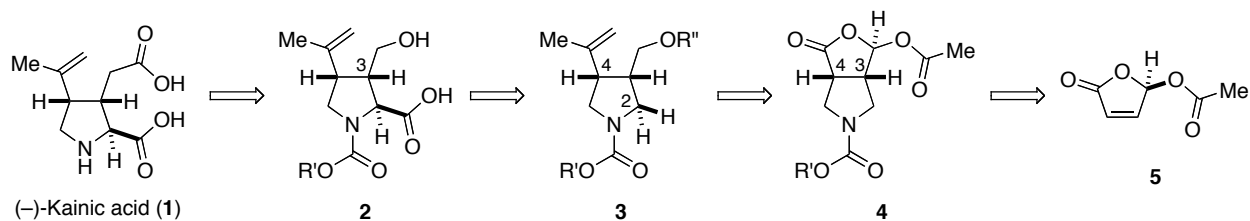
論文題目 (-)-Kainic Acid の全合成

氏 名 盛田 康弘

【序】 (-)-Kainic acid (**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¹、グルタミン酸イオンチャンネル型受容体の AMPA/Kainate receptor に選択的かつ非常に強力なアゴニストであることが見い出されている。現在では、受容体サブタイプの分類などの基礎生物医学研究に貢献し、さらには、てんかん、アルツハイマー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るに至っている。そのため、カイニン酸の大量供給が強く望まれているが、実際にはその供給不足が問題になっている²。そこで我々は、大量合成可能かつ種々類縁体合成を視野に入れた全合成経路の開発に着手した。

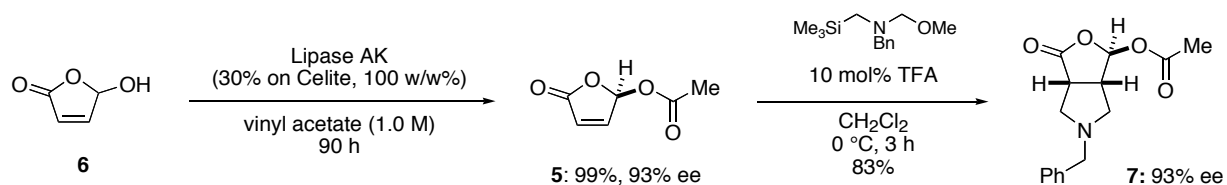


【逆合成解析】 (-)-Kainic acid (**1**)の全合成研究を行うにあたり、以下のように逆合成解析を行った。3 位酢酸ユニットは **2** の一級水酸基より合成の終盤に構築することとした。 α -アミノ酸部位は、二置換ピロリジン誘導体 **3** の 2 位への分子内隣接基関与によるカルボキシル基導入により構築することとした。Kainic acid 及びその誘導体の特徴的な様々な 4 位官能基は **4** の γ -ラクトンより変換可能と考えた。3, 4 位-*cis* の官能基を有する二置換ピロリジン環 **4** は光学活性プテノライド **5** への 1, 3-双極子付加環化反応により構築することとした (Scheme 1)。



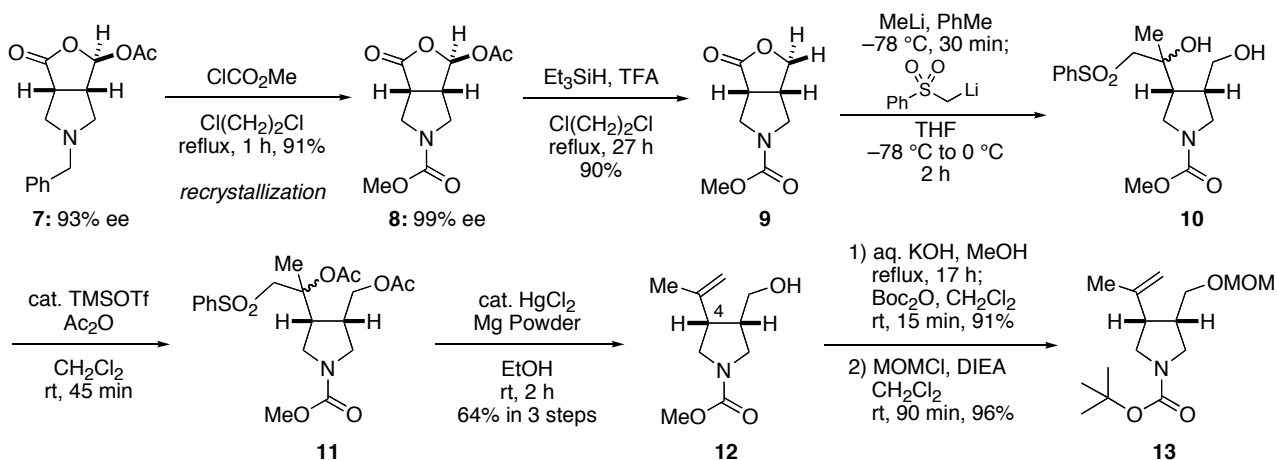
Scheme 1

【ピロリジン環構築】 光学活性ブテノライド **5** は Feringa らの方法³を応用し酵素 Lipase AK を用いた **6** の dynamic kinetic resolution により 99%, 93% ee と高収率、高光学収率にて合成した。続いて、1,3-双極子付加環化反応は、TFA 触媒⁴を用いた結果、極めて穏和な条件下進行し、光学収率の低下を伴わずに望む付加体 **7** を高立体選択的かつ高収率にて与えた (Scheme 2)。



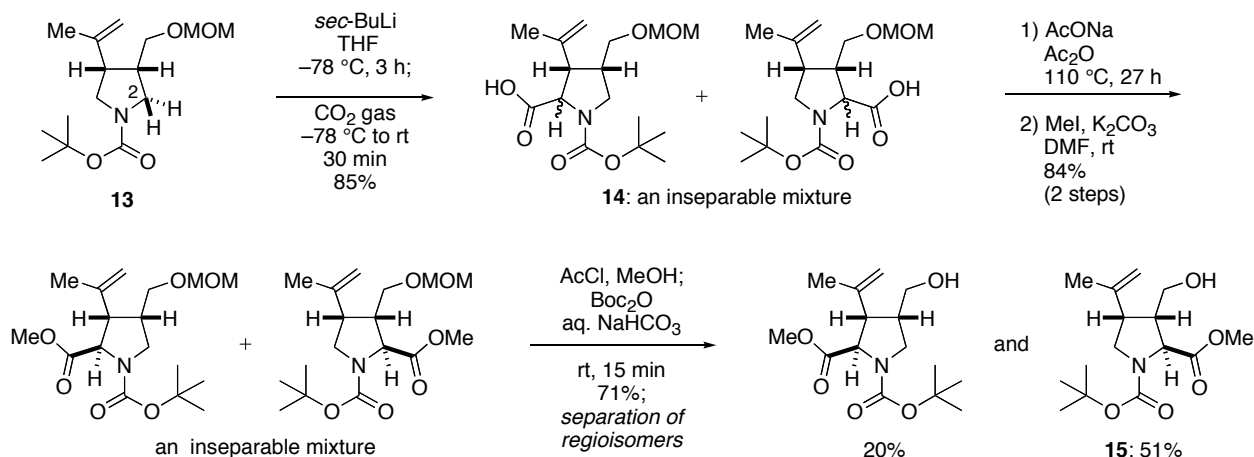
Scheme 2

【Julia olefination による 4 位プロペニル基への変換】 Kainic acid の構造上の特徴である 4 位プロペニル基は以下のように構築した。まず、**7** の *N*-ベンジル基をメトキシカルボニル基へ変換し **8** とした。得られた **8** は結晶性が高く、一回の再結晶により 99% ee とした。続いてアセタールの還元を経てγ-ラクトン **9** を得た。γ-ラクトン部位に対しメチル基及びメチルフェニルスルホン基を連続的に導入し **10** とし、ジアセテート体 **11** へ変換後、Julia olefination⁵により 4 位プロペニル基を構築した。得られた **12** より、*N*-Boc 基への変換及び MOM 基を導入して **13** とした (Scheme 3)。



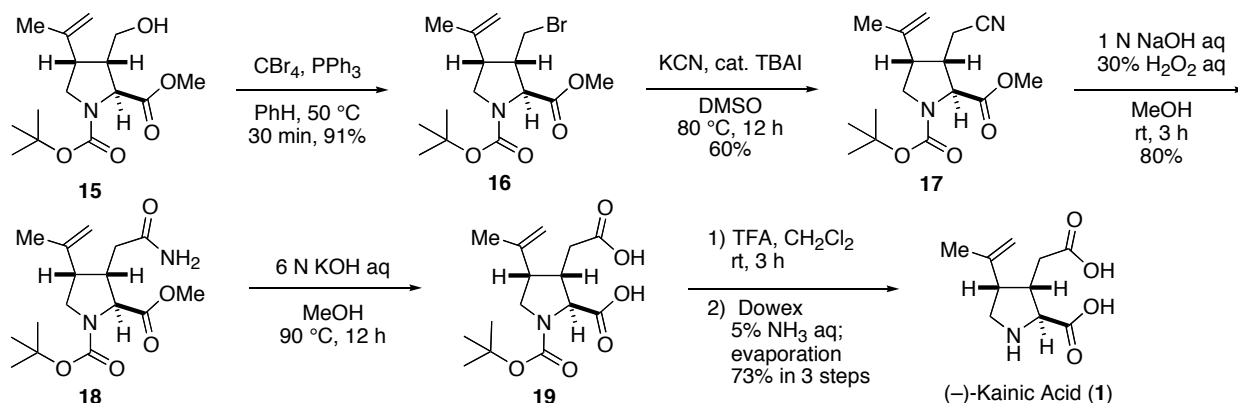
Scheme 3

【カルボキシル基導入】 三置換ピロリジン誘導体への変換に関しては、分子内隣接基関与によるカルボキシル基導入反応⁶を試みた。基質 **13** に対し、ピロリジン環のリチオ化、続く二酸化炭素処理により 2 位にカルボキシル基を導入した結果、分離困難な **14** が位置異性体及びジアステレオマーの混合物として得られた。続いて、2 位の立体反転、エステル化及び MOM 基の除去を経て **15** が主生成物として得られた。変換後の主生成体は望む位置異性体 **15** であったが、ピロリジン環のリチオ化の際、MOM 基による位置の制御は不十分であり、また再現性の点において課題を残す結果となった (Scheme 4)。



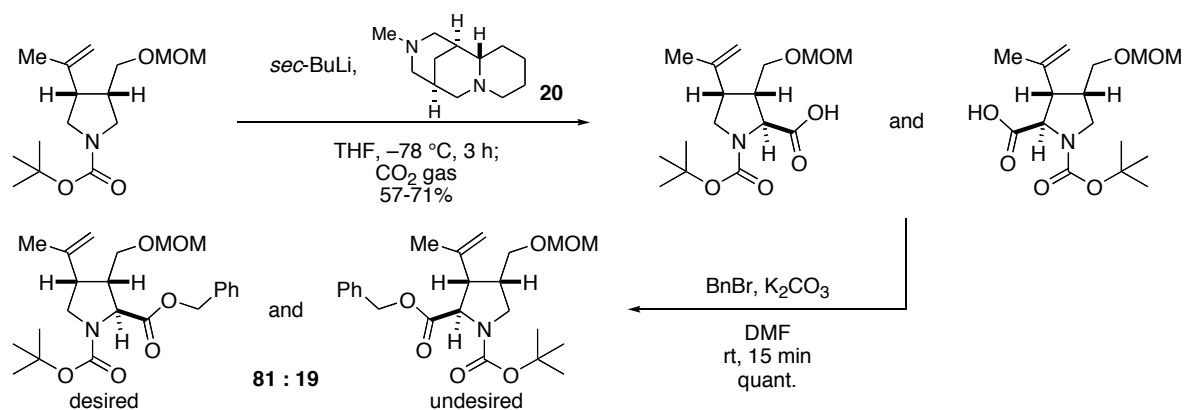
Scheme 4

【酢酸ユニットの導入及び全合成の達成】 得られた **15** に対し 3 位酢酸ユニットの導入を行った。まず、一級水酸基をブロモ体 **16** へ変換後、シアノ基を導入し **17** とした。続いてシアノ基を過酸化水素水によりアミド体 **18** へ変換後、続く加水分解により、*N*-Boc-kainic acid (**19**)を得た。最後に、Boc 基の除去及び陽イオン交換樹脂による精製を経て(-)-kainic acid (**1**)を得た (Scheme 5)。



Scheme 5

【位置選択性の向上】 (-)-Kainic acid (**1**)の全合成を達成したが、 α -アミノ酸部位の構築、すなわちピロリジン環 2 位へのカルボキシル基導入の際、位置の制御は不十分であった (Scheme 4)。そこで位置選択性の向上を目的として、種々の検討を行った。種々検討の結果、キラルジアミン **20**⁷ 存在下、カルボキシル基導入反応を行えば、位置選択性が 81:19 まで改善できることが判明した (Scheme 6)。



【総括】 我々は、光学活性ブテノライド **2** を出発物質とし、1,3-双極子付加環化反応によるピロリジン環の構築、 γ -ラクトンから改良 Julia olefination を用いた 4 位プロベニル基への変換、*cis*-二置換ピロリジン環 2 位へのカルボニル基導入反応による α -アミノ酸部位の構築、3 位酢酸ユニットの導入を経て、総工程数 : 18、総収率 : 4.4%にて(-)-kainic acid (**1**)の不斉全合成を達成した。

【References】

- (1) Murakami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, 73, 1026.
- (2) (a) Tremblay, J. -F. *Chem. Eng. News* **2000**, 14. (b) Tremblay, J. -F. *Chem. Eng. News* **2000**, 131.
- (3) (a) Brinksma, J.; Van Der Deen, H.; Van Oeveren, A.; Kellogg, R. M.; Feringa, B. L. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1* **1998**, 4159. (b) Van Der Deen, H.; Cuiper, A. D.; Hof, R. P.; Van Oeveren, A.; Feringa, B. L.; Kellogg, R. M.; Richard, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3801.
- (4) (a) Hosomi, A.; Sakata, Y.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1984**, 1117. (b) Terao, Y.; Kotake, H.; Imai, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2762.
- (5) Lee, G. H.; Lee, H. K.; Choi, E. B.; Kim, B. T.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5607.
- (6) (a) Beak, P.; Zajdel, W. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 471. (b) Kerrick, S. T.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9708. (c) Nikolic, N. A.; Beak, P. *Org. Synth.* **1998**, 74, 23. (d) Johnson, T. A.; Jang, D. O.; Slafer, B. W.; Curtius, M. D.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11689.
- (7) (a) Dearden, M. J.; Firkin, C. R.; Hermet, J. -P. R. O'Brien, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 11870. (b) Hermet, J. -P. R.; Porter, D. W.; Dearden, M. J.; Harrison, J. R.; Koplin, T.; O'Brien, P.; Parmene, J.; Tyurin, V.; Whitwood, A. C.; Gilday, J.; Smith, N. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3977.