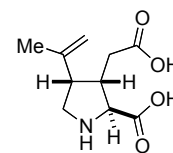


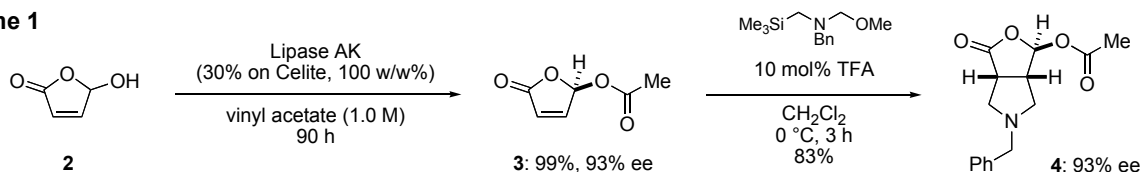
(-)-Kainic acid (**1**)は1953年、フジマツモ科 (*Rhodomelaceae*)に属する紅藻類である海人草 (*Digenea simplex*)より抽出単離され、グルタミン酸イオンチャネル型受容体の AMPA/Kainate receptor に選択的かつ非常に強力なアゴニストであることが見い出されている。現在では、受容体サブタイプのカテゴリ分類などの基礎生物医学研究に貢献し、さらには、てんかん、アルツハイマーなど神経変成疾患の分野で必須の標準物質として汎用されるに至っている。そのため、(-)-kainic acid (**1**)の大量供給が強く望まれているが、実際にはその供給不足が問題になっている。そこで盛田は、大量合成可能かつ種々類縁体合成を視野に入れた(-)-kainic acid (**1**)の全合成経路の開発を目的として検討を行った。



(-)-Kainic Acid (**1**)

まず、合成経路の出発物質 **3** は、酵素 Lipase AK を用いた **2** の dynamic kinetic resolution により 99%, 93% ee と高収率、高光学収率にて大量合成を行った。続いて、(-)-kainic acid (**1**)の中心骨格であるピロリジン環 **4** は、TFA を触媒として用いた 1,3-双極子付加環化反応により高立体選択的かつ高収率にて構築した (Scheme 1)。

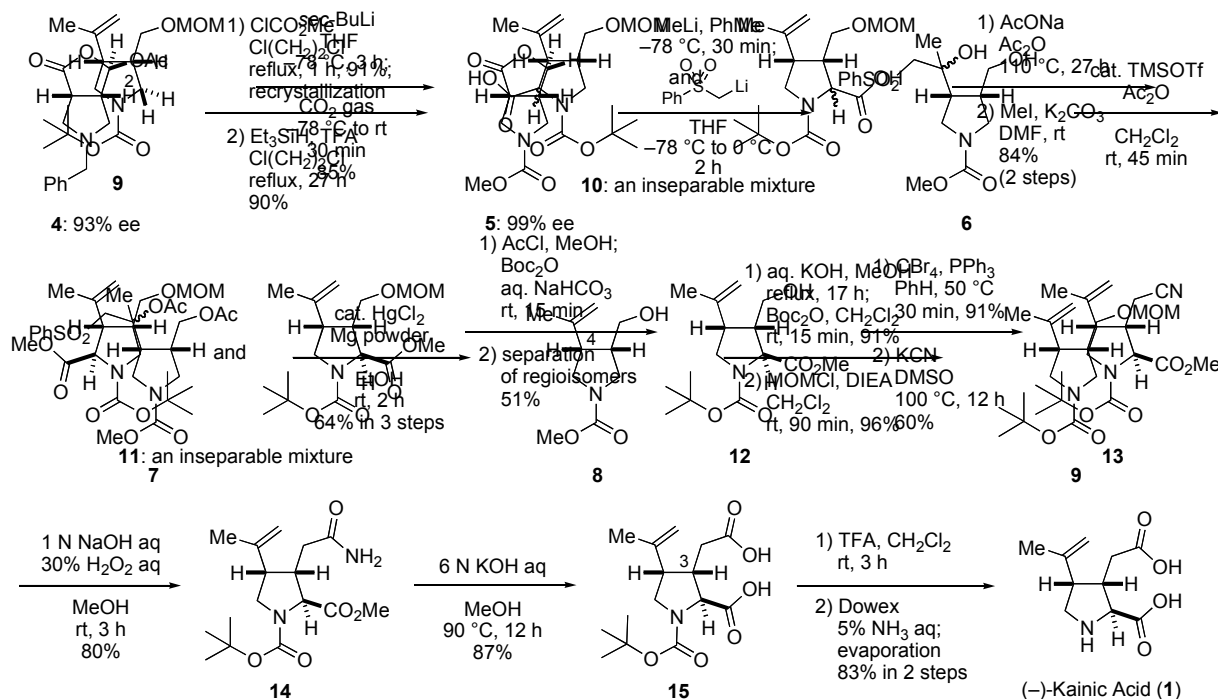
Scheme 1



Kainic acid の構造上の特長である4位プロペニル基は、**5**の 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**6**とし、Julia olefination 中間体であるジアセテート体**7**へと変換した。その後、スルホン部位を脱離させることにより**8**とし、4位プロペニル基を効率的に構築した (Scheme 2)。

9 から三置換ピロリジン誘導体への変換は、分子内隣接基関与によるカルボキシル基導入反応を試みた。その

Scheme 2



結果、三置換ピロリジン誘導体 **10** が位置異性体の混合物として得られ、続く 2 位の立体反転及びエステル化により **11** とした後、MOM 基の除去を経て **12** とした。変換後の主成績体は望む位置異性体であったが、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、課題を残した。3 位酢酸ユニットは、シアノ基導入、過酸化水素によりアミド体 **14** へ変換後、続く加水分解により構築し、*N*-Boc-kainic acid (**15**)を得た。最後に、Boc 基の除去を経て(-)-kainic acid (**1**)へと変換した (Scheme 3)。以上のように、新規方法論を用いた本合成経路により総工程数 : 18、総収率 : 4.4%にて(-)-kainic acid (**1**)の不斉全合成を達成したことは注目に値する。

(-)-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。盛田は位置選択性の向上を目的として、種々の検討を行った。その結果、キラルジアミン **16** 存在下、カルボキシル基導入反応を行い、位置選択性を 81:19 まで改善することに成功し、大量合成への道を開いた。(Scheme 4)。

以上のように、盛田は必須の標準物質として汎用される(-)-kainic acid (**1**)の効率的全合成を達成した。従って、今後の神経変成疾患領域における薬学研究に寄与するところ大であり、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと認めた。

Scheme 4

