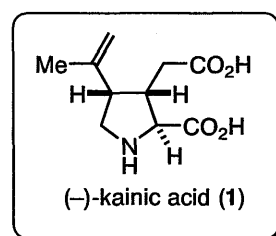


## 論文の内容の要旨

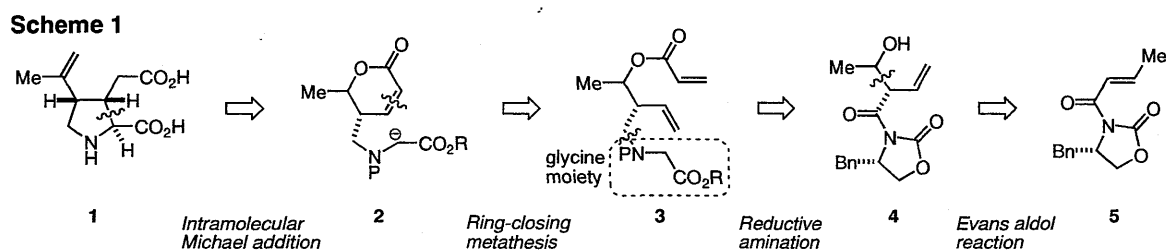
論文題目 (-)-Kainic Acid の全合成

氏名 阪口 裕史

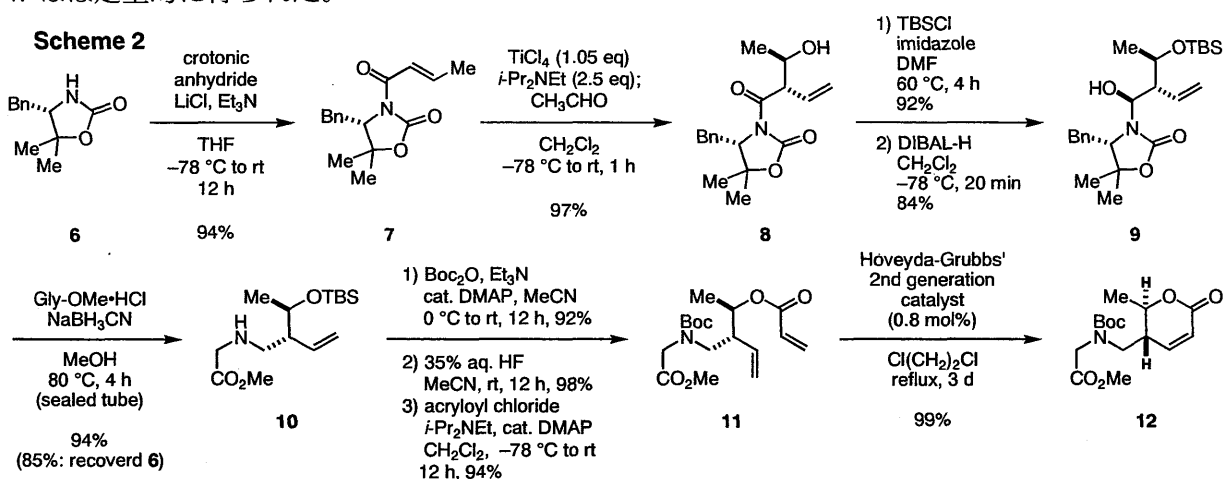
【序】 (-)-Kainic acid (**1**)は1953年、フジマツモ科 (*Rhodomelaceae*) に属する紅藻類である海人草 (*Digenea Simplex*)より抽出、単離され<sup>1</sup>、グルタミン酸イオンチャンネル型受容体における AMPA/Kainate 受容体に選択的かつ非常に強力なアゴニスト活性を示すことが知られている。(-)-Kainic acid (**1**)は従来は回虫駆虫薬として汎用されてきたが、現在では、受容体サブタイプの種類や、てんかん、アルツハイマー病など神経変成疾患の分野で必須の標準物質として汎用されている。そのため、安定供給が望まれているが、従来の回虫駆虫薬としての需要減少に伴い生産量が激減し生産が一時停止するなどその供給不足が問題となっている<sup>2</sup>。そこで我々は、大量合成が可能な全合成経路の開発に着手した。



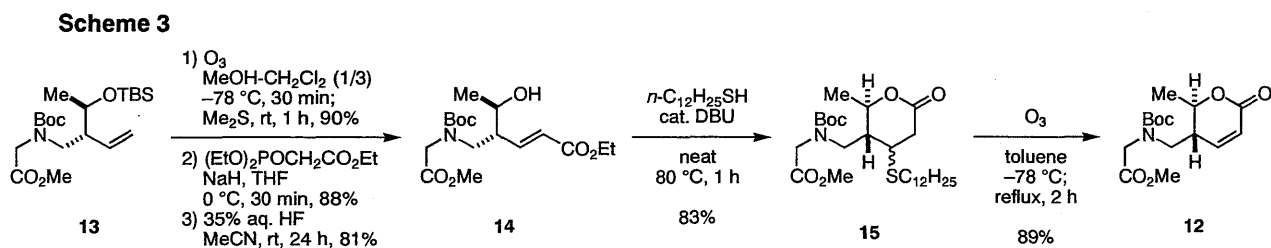
【分子内 Michael 付加反応を鍵反応とした合成】 (-)-Kainic acid (**1**)の逆合成解析を Scheme 1 に示す。ピロリジン環の C2-C3 結合を $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ラクトン **2** の立体選択的な分子内 Michael 付加反応で構築することとし、**2** は対応するアクリル酸エステル誘導体 **3** の閉環メタセシスにより構築することとした。**3** のグリシン部分は、不斉補助基を有する **4** とグリシン誘導体と還元的アミノ化反応で導入することとし、**4** はクロトン酸誘導体 **5** とアセトアルデヒドとの Evans aldol 反応により合成することを計画した。



不斉補助基 **6** を有するクロトン酸誘導体 **7** を、四塩化チタンを用いた Evans aldol 反応<sup>3</sup> に付し、対応するアルコール **8** を単一異性体として得た (Scheme 2)。 **8** の水酸基を TBS 基で保護した後、DIBAL-H を用いて還元しヘミアミナール **9** へ誘導した。得られた **9** とグリシンのメチルエステル塩酸塩を、還元的アミノ化の反応条件に付したところ、望みとする二級アミン **10** を高収率で得ることができた。その際、不斉補助基 **6** はシリカゲルクロマトグラフィーで容易に回収することができた。次に、二級アミンを Boc で保護し、TBS 基の脱保護に続いてアクリル酸エステル **11** に変換し、閉環メタセシス反応を試みた。その結果、第二世代の Hoveyda-Grubbs 触媒<sup>4</sup> を用いて、1,2-ジクロロエタン中で加熱還流を行うと、触媒量をわずか 0.8 mol% に減じても望みの環化反応が効率的に進行し、鍵反応である分子内 Michael 付加反応の前駆体である  $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン **12** がほぼ定量的に得られた。



一方、閉環メタセシスを用いない  $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン **12** の別途合成方法についても検討した (Scheme 3)。 **10** より合成した **13** のオレフィン部分をオゾンで開裂し、得られたアルデヒドを Horner-Wadsworth-Emmons 反応に付し、TSB 基を除去してアルコール **14** を得た。得られた **14** を野出らにより報告されている微臭チオール<sup>5</sup> と触媒量の DBU の存在下、無溶媒で加熱したところ Michael 付加反応が進行するとともにラクトン化が進み、 $\delta$ -ラクトン **15** を合成した。次いで **15** にオゾンガスを用いてスルフィドをスルホキシドへ酸化し、引きつづき 1 ポットで加熱することで生じたスルホキシドを *syn*- $\beta$ 脱離し、目的の  $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン **12** を高収率で得た。

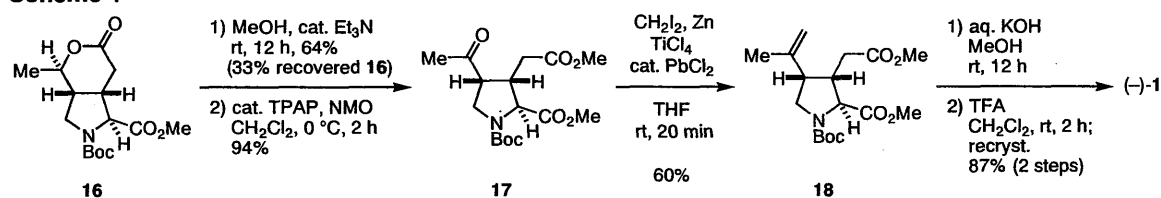


続いて、鍵工程である分子内 Michael 付加反応によるピペリジン環の構築に関して反応条件の詳細な検討を行った (Table 1)。その結果、立体選択性に関して顕著な溶媒効果がみられ、DMF を用いた際に最も高いジアステレオ選択性で望みの 2,3-シス体を与えた (Entries 1-3)。次に、塩基の種類を検討したところ LiHMDS が最も良好な結果を与え、生成比は 91 : 9 まで改善し、高い収率

で目的の **16a** が得られた (Entries **3-5**)。また、生成比の改善を目的により嵩高いエステル部分を有する基質で反応を行ったところ、生成比は若干改善されるものの、これらの基質では還元的アミノ化工程 (**9 to 10**) の収率が低下することが判った (Entries **5-7**)。

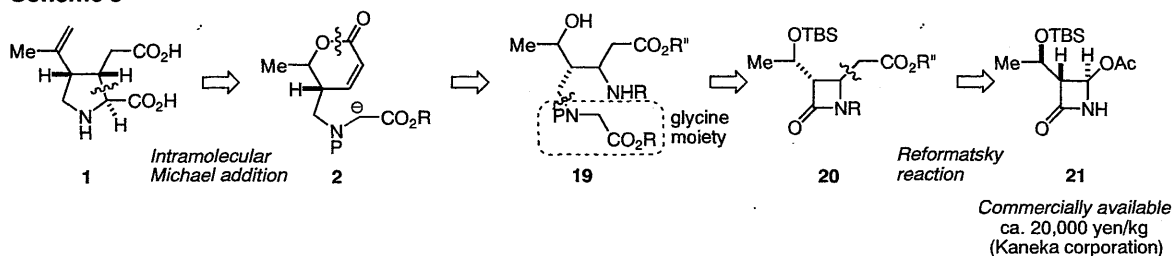
望みの 2 環性化合物を高立体選択的に構築することができたので、次に得られた  $\delta$ -ラクトン **16** をメタノリシスにより開環し、2 級アルコールのケトンへの酸化、高井らの条件 <sup>6</sup> を用いてエキシメチレン化し **18** へ誘導した。最後にエステルの加水分解と Boc 基の除去を経て、再結晶により C-2 エピマーを分離し、(-)-kainic acid (**1**) の全合成経路の確立に成功した (Scheme **4**)。6 から全工程 15 ステップ、総収率は 13% であった。

**Scheme 4**



【アゼチジン誘導体を原料に使用した(-)-kainic acid (**1**)の全合成】 先に述べた合成方法により、中間体の  $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン **12** から目的の(-)-kainic acid (**1**)が短工程で合成できることがわかったので、より効率的な方法の確立を目的に、**12** の別途合成方法を検討した。その逆合成解析を **Scheme 5** に示す。 $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン **2** のラクトン部分を開裂後、グリシン部分を別途導入しアルコール部分とアミン部分是对應するアミド結合を還元的に開裂することで、アゼチジン誘導体 **20** から導くことを計画した。**20** は市販のアゼチジン誘導体 **21** に酢酸ユニットを置換することで合成できる。出発物質の **21** は抗生物質の製造原料として工業的スケールで製造されており、大量入手が可能であることから出発原料に適していると考えた。

**Scheme 5**



**Table 1**, Optimization of the Intramolecular Michael Addition Reaction.

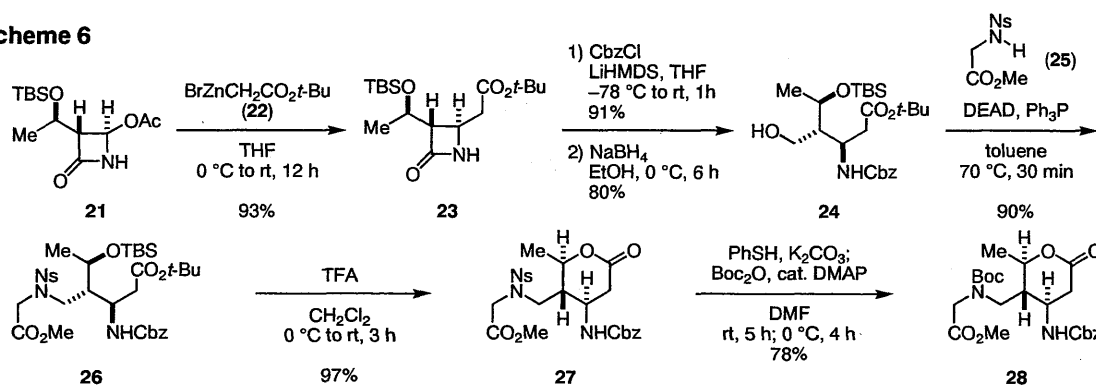
Entry	R	Base	Conditions		16a : 16b <sup>a</sup>	Yield (%)
			solvent	temp (°C)		
1	Me	KHMDS	toluene	-78	71 : 29	89
2	Me	KHMDS	THF	-78	73 : 24	73
3	Me	KHMDS	DMF	-60	89 : 11	60
4	Me	NaHMDS	DMF	-60	92 : 8	79
5	Me	LiHMDS	DMF	-60	91 : 9	95 (94) <sup>b</sup>
6	Et	LiHMDS	DMF	-60	94 : 6	89 (85) <sup>b</sup>
7	<i>t</i> -Bu	LiHMDS	DMF	-60	94 : 6	96 (32) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> The ratio of epimers was calculated based on <sup>1</sup>H NMR chart of **17**.

<sup>b</sup> The yield in the parenthesis is the yield of reductive amination step (Scheme **2**, **9 to 10**).

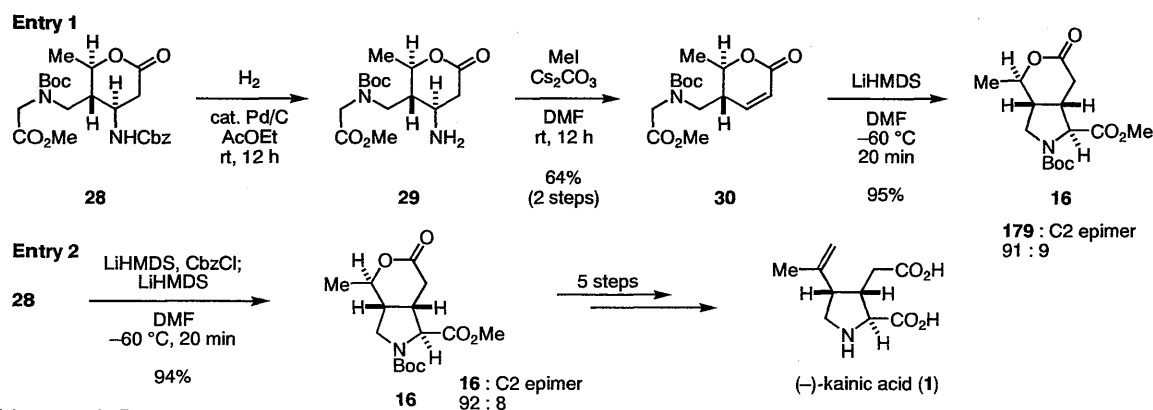
**21** に対して容易に調製可能な有機亜鉛試薬 **22** を作用させて増炭したラクタム **23** を Cbz 基で保護した後、水素化ホウ素ナトリウムでラクタム部分を還元的に開裂してアミノアルコール **24** を得た(Scheme 6)。アルコール **24** と Ns グリシン誘導体 **25** を光延反応条件下縮合し二級アミン **26** を得た。得られた **26** をトリフルオロ酢酸で処理したところ、TBS 基の脱保護およびラクトン化が進行し、ラクトン **27** を高収率で得ることができた。ついで **27** の Ns 基を Boc 基へ変換しラクトン **28** を得た。

Scheme 6



**28** の Cbz 基を脱保護した後、生じたアミノ基をヨウ化メチルにより Hofmann 脱離し、鍵中間体である $\alpha,\beta$ -不飽和ラクトン **16** を合成することができた(Scheme 7)。次に、工程短縮を検討した結果、Entry 2 に示すように **28** のアミノ基を Cbz 化するとともに、系内でそのまま塩基処理することにより、1 工程で **16** を得る方法を見出した。そのとき、**16** とその 2 位のエピマーの生成比は 92 : 8 であり、Table 1 で検討した分子内 Michael 付加反応の場合とほぼ同じであった。**16** からは Scheme 4 の方法で(-)-kainic acid (**1**)を合成し、(-)-kainic acid (**1**)の改良合成法の確立に成功した。本合成法では原料のラクタム **21** から全工程 12 ステップで総収率は 14%であった。

Scheme 7



【参考文献】 (1) Murakami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, *73*, 1026. (2) (a) Tremblay, J.-F. *Chem. Eng. News* **2000**, Jan 3, 14. (b) Tremblay, J.-F. *Chem. Eng. News* **2000**, March 6, 31. (c) Tremblay, J.-F. *Chem. Eng. News* **2001**, Jan 29, 19. (3) Crimmins, M. T.; King, B. W.; Tabet, E. A.; Chaudhary, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 894. (4) Kingsbury, J. S.; Harrity, J. P. A.; Bonitatebus, P. J. Jr.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 791. (5) Node, M.; Kumar, K.; Nishide, K.; Ohsugi, S.; Miyamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9207. (6) (a) Hibino, J.; Okazoe, T.; Takai, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5579. (b) Takai, K.; Kakiuchi, T.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2668.