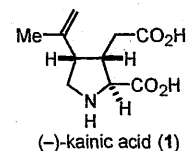
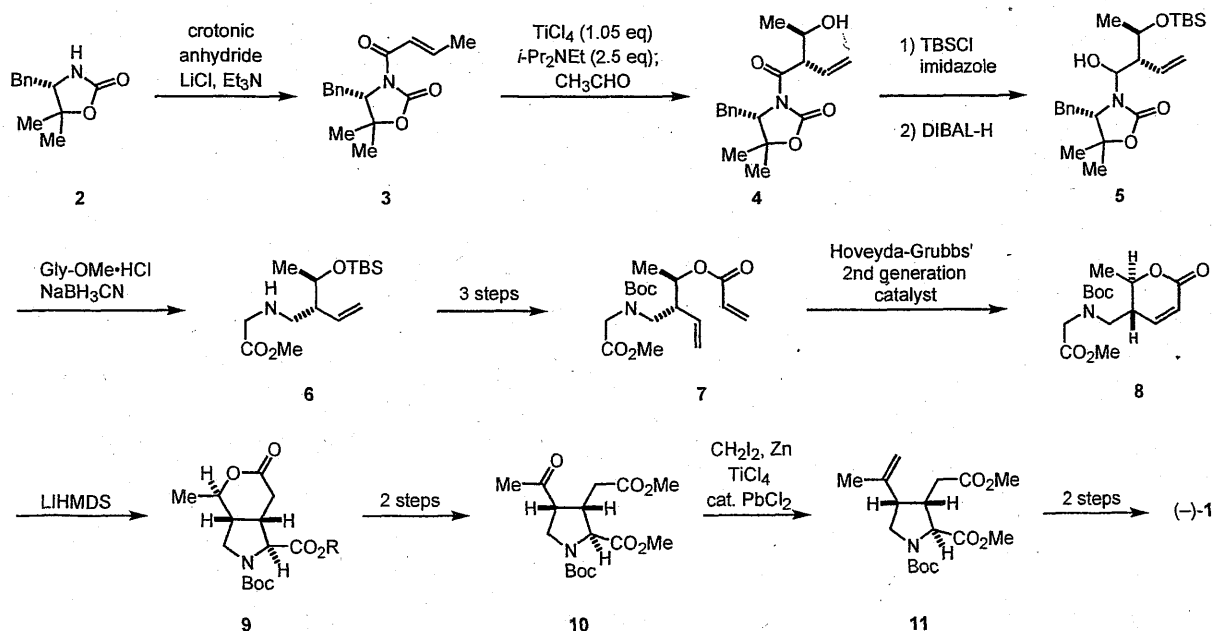


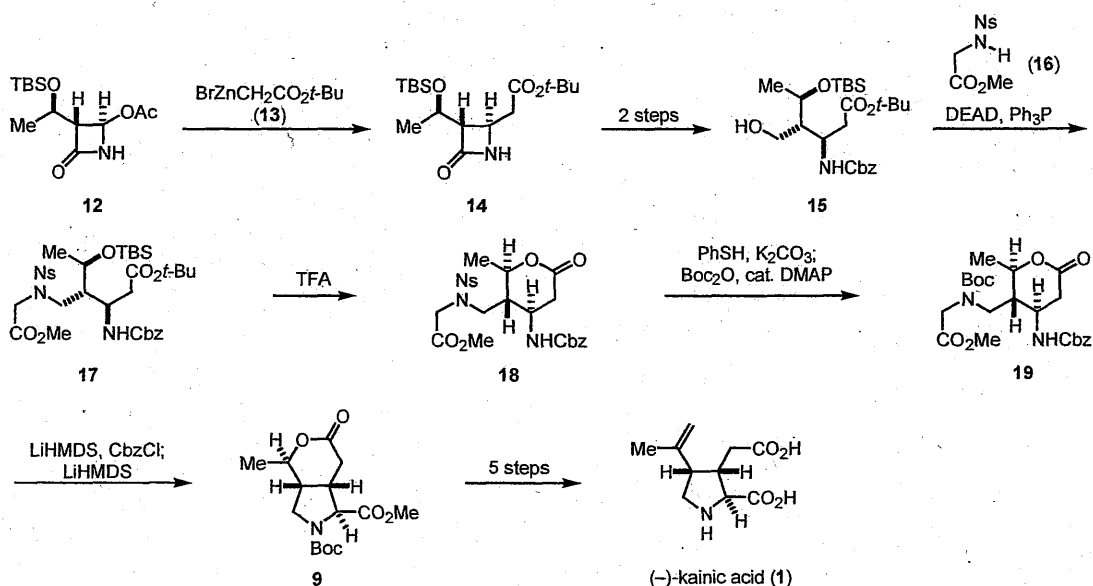
(-)-Kainic acid (**1**)は紅藻類である海人草 (*Digenea Simplex*) より抽出、単離された天然物であり、グルタミン酸イオンチャネル型受容体における AMPA/kainate 受容体に選択的かつ非常に強力なアゴニスト活性を示すことが知られている。(-)-Kainic acid (**1**)は回虫の駆虫薬として以前は使用されていたが、現在では、受容体サブタイプの種類や、てんかん、アルツハイマー病など神経変成疾患の分野で必須の標準物質として汎用されている。そのため、安定供給が望まれているが、回虫駆虫薬としての需要減少と同時に、日本近海の高人草の激減によりその供給不足が問題となっている。そこで阪口はこの問題を解決すべく大量合成可能な全合成経路の開発を行なった。



まず阪口は、分子内 Michael 付加反応を鍵反応とした全合成経路の開発を企画し、不斉補助基 **2** を有するクロトン酸誘導体 **3** を、四塩化チタンを用いた Evans aldol 反応に付し、対応するアルコール **4** を単一異性体として得た。次に、**4** の水酸基を保護した後、DIBAL-H を用いて還元しヘミアミナル **5** へ誘導した。得られた **5** 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すと、望みとする二級アミン **6** を高収率で得ることができた。**6** より導いた **7** の閉環メタセシス反応を試みたところ、触媒量を 0.8 mol% に減じても望みの環化反応が効率的に進行し、**8** がほぼ定量的に得られる条件を見出した。続いて **8** を塩基(LIHMDs)で処理すると、鍵反応である分子内 Michael 付加反応が進行し、良好な選択性および高い収率で **9** を得た。**9** より 2 工程の後、得られた **10** のケトン部分を緩和な条件下でエキソメチレン化し、ついで脱保護を行い、(-)-kainic acid (**1**)の新規全合成を完成させた。



次に阪口は、より実用的な(-)-kainic acid (1) の合成ルートの確立を目的として、アゼチジン誘導体を出発原料に使用した全合成経路の開発を行なった。出発物質の 12 はチエナマイシン系抗生物質の製造中間体として工業的スケールで製造されており、大量に入手が可能であることから出発原料として適していると考えられる。まず、文献に従って 12 に有機亜鉛試薬 13 を作用させてラクタム 14 を合成し、ここから二工程で導かれる 15 と Ns グリシン誘導体 16 を縮合して 17 を得た。得られた 17 をトリフルオロ酢酸で処理したところ、脱保護およびラクトン化が進行し、18 を高収率で得た。ついで 18 の Ns 基を Boc 基へ変換して 19 を得た後、19 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鍵反応により重要中間体 9 を得た。これは窒素を活性化して脱離・付加を一挙に行う注目すべき変換法といえる。9 からは先と同様に数工程を経て (-)-kainic acid (1) を合成することができた。このように、阪口は (-)-kainic acid (1) のより効率的な新規全合成ルートの確立も達成した。



阪口は、(-)-Kainic acid (1) の効率的な合成ルートの開発に成功し、(-)-Kainic acid (1) の大量合成による供給不足の解消に道を開いた。また、本合成法は広くカイノイド類およびその誘導体の合成にも応用可能であり、薬学研究に寄与するところ大である。よって、博士 (薬学) の学位を授与するに値すると認めた。