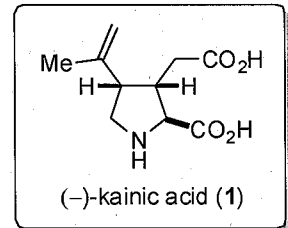


論文の内容の要旨

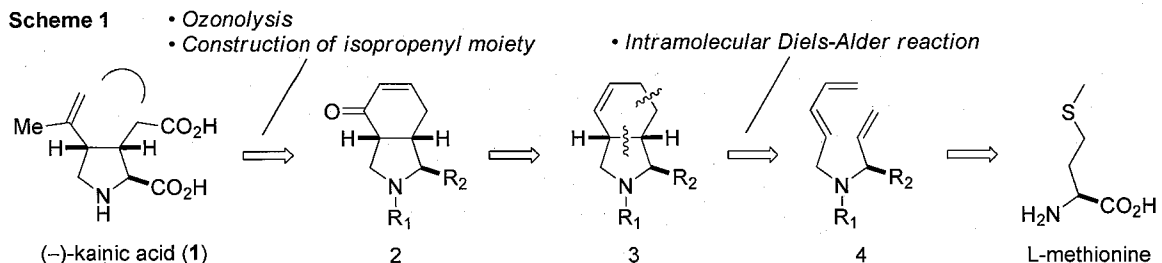
論文題目 カイニン酸の実用的合成

氏名 瀧田 哲志

【序論】 (-)-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、単離された天然物である¹。グルタミン酸イオンチャンネル型受容体に対し、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おり、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カテゴリや、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。(-)-kainic acid (1)の合成法は数多く報告されているものの、量的供給を満足する方法は限られているため、我々はより確実な安定供給を目指した(-)-kainic acid (1)の実用的合成法の確立に着手した。

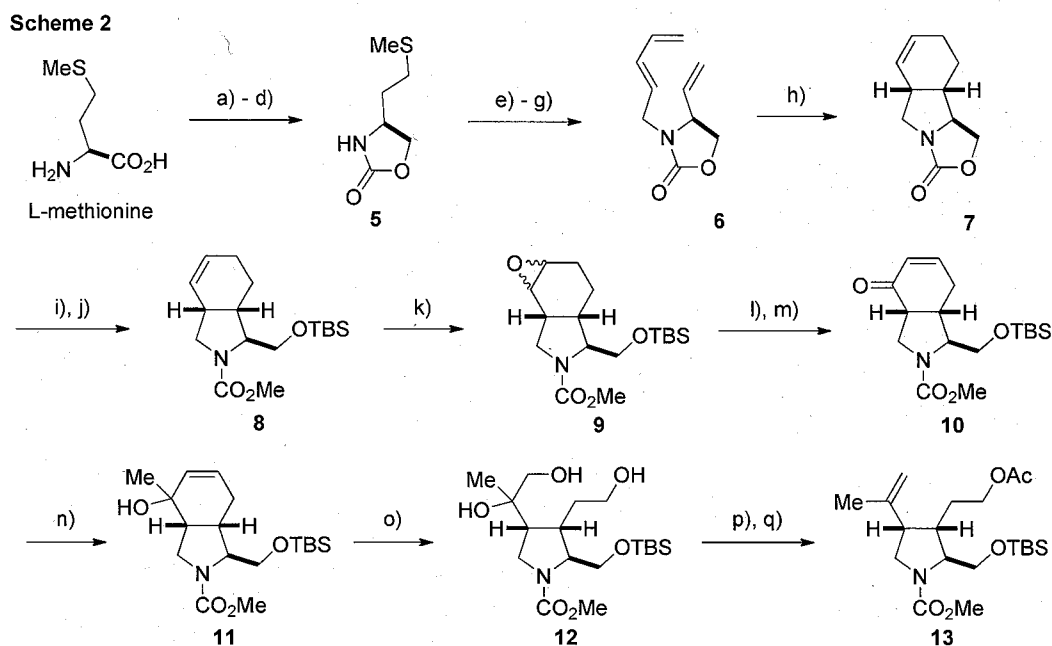


【合成研究(1)】 (-)-kainic acid (1)の逆合成解析を **Scheme 1** に示す。(-)-kainic acid (1)のイソプロペニル基及び酢酸部位を最後に構築すると考え前駆体としてエノン **2** を設定した。エノン **2** はオレフィン **3** の変換により誘導すると考え、オレフィン **3** はトリエン **4** の分子内 Diels-Alder 反応によりアミン α 位置換基の立体化学を利用して選択的に得られるものと考えた。トリエン **4** は L-methionine より誘導することを計画した。



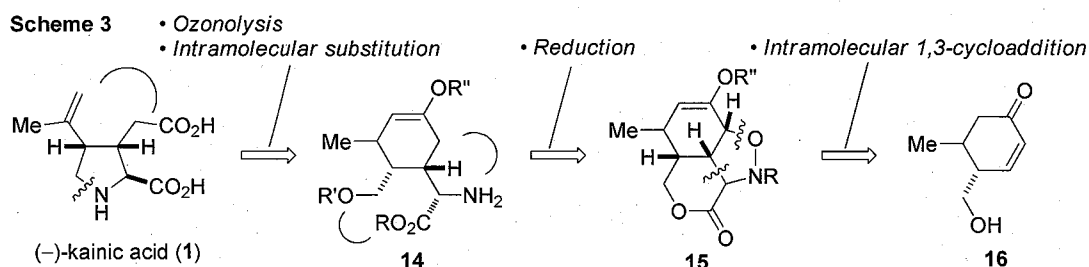
L-methionine よりオキサゾリジン **5** を得た後、スルフィドを脱離させることでビニル基に変換し、ジエン側鎖をアルキル化反応により導入することでトリエン **6** を得た(**Scheme 2**)。トリエン **6** に対する分子内

Diels-Alder 反応は 5 : 1 のジアステレオ選択性にて進行し、再結晶により単一異性体として **7** を得ることが出来た。次に **7** のオキサゾリジノン環を開環し **8** を得た後、オレフィン部のエポキシ化、続くセレニドによるアリルアルコールへの変換を経た後、酸化反応に付すことでエノン **10** とした。エノン **10** に対しメチル基の導入を行った後、オゾン酸化によりトリオール **12** とし、**12** のジオール部位を脱離させることでイソプロペニル体 **13** を得ることに成功した。**13** から(-)-kainic acid (**1**)への変換は可能であると考えられるが、20 工程以上を要する合成ルートとなるため効率的とはいえない、そこで本ルートでの検討はここで中断した。



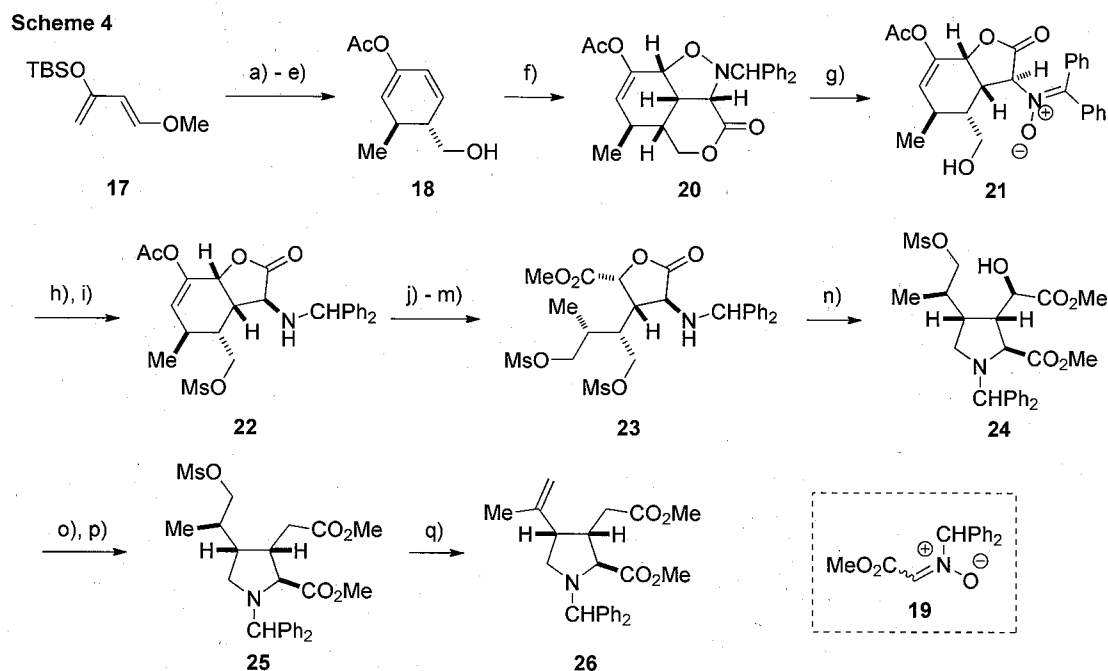
Reagents and conditions: (a) AcCl, MeOH, reflux; (b) ClCO₂Et, NaHCO₃, H₂O, rt, 95% (2 steps); (c) NaBH₄, CaCl₂, THF-EtOH, rt; (d) K₂CO₃, toluene, reflux, 94% (2 steps); (e) NaIO₄, MeOH-H₂O, 0 °C, 99%; (f) CaCO₃, *o*-Cl₂C₆H₄, 170 °C, 84%; (g) 5-bromopenta-1,3-diene, NaH, DMF, rt, 92%; (h) BHT, *o*-Cl₂C₆H₄, 160 °C; recryst., 58%; (i) NaOMe, MeOH, rt, 99%; (j) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 94%; (k) OXONE, NaHCO₃, acetone-H₂O, 0 °C, 96%; (l) PhSeSePh, NaBH₄, THF, 65 °C; 30% H₂O₂ aq., 65 °C; (m) MnO₂, CH₂Cl₂, rt, 55% (2 steps); (n) MeMgBr, THF, 0 °C, 85%; (o) O₃, MeOH-CH₂Cl₂, -78 °C; NaBH₄, -78 °C to rt, 93%; (p) CH(OCH₃)₃, PPTS, THF, rt; (q) Ac₂O, reflux, 64% (2 steps).

【合成研究(2)】 新たな逆合成解析を **Scheme 3** に示す。(-)-kainic acid (**1**)のピロリジノン環は分子内置換反応により構築すると考え、またイソプロペニル基及び酢酸部位を終盤で導入するとし、前駆体として **14** を設定した。**14** に対し、**Scheme 3** に示す 2ヶ所を結ぶと **15** が考えられ、**15** は 1,3-双極子付加環化反応を利用することでヒドロキシメチル体 **16** より合成することを計画した。



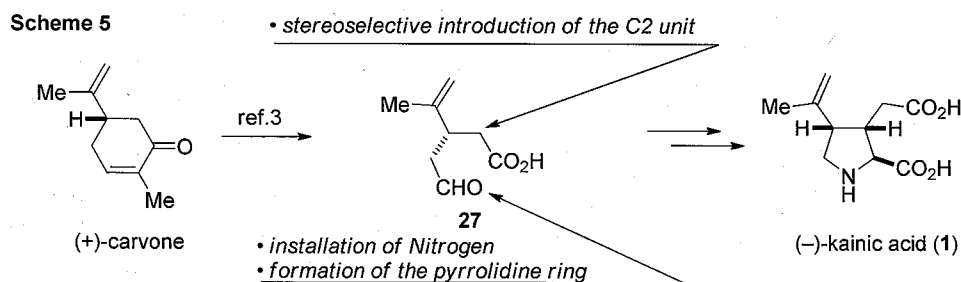
ジエン **17** より誘導したヒドロキシメチル体 **18** に対し、ニトロン **19** を用いたエステル交換に続く分子内 1,3-双極子付加環化反応²を行った結果、目的の立体を有する **20** を主生成物として得ることが出来た(**Scheme 4**)。次に、得られた **20** を mCPBA による酸化条件に付したところ、ニトロン **21** が生成することを見出した。ニトロン **21** に対し、還元反応とメシル化反応を順次行うことでアミン **22** を得た後、オゾン分解によりエノール

アセテート部位の開裂と種々官能基調整を行うことで **23** とした。**23** に対し、メタノール中メシル酸を作用させたところ、ラクトン環の開環に続く分子内求核置換反応によりピロリジン **24** を得ることが出来た。続いて、ピロリジン **24** の水酸基の除去を行った後、メシル基を脱離させることでイソプロペニル体 **26** を得ることに成功した。しかしながら、すでに 17 工程を要しており、不斉合成を考慮すると更なる工程数の増加が予想され効率的合成法とは言い難い。そこで、本ルートでの合成検討もここで中止した。



Reagents and conditions: (a) methyl crotonate, 130 °C; (b) LiAlH_4 , THF, rt; 1N HCl aq., rt, 74% (2 steps); (c) TBSCl, imidazole, DMF, rt, 94%; (d) LDA, Ac_2O , THF, -78 °C, 85%; (e) TBAF, AcOH, THF, rt, 88%; (f) **19**, TiCl_4 , MS4A, DCE, 80 °C, 83% (dr = 4.5 : 1); (g) *m*CPBA, CH_2Cl_2 , rt, 73%; (h) Zn, sat. NH_4Cl aq., MeOH, rt, 68%; (i) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 94%; (j) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, -78 °C; Me_2S , rt; (k) TMSCHN_2 , CH_2Cl_2 -MeOH, 0 °C; (l) NaBH_3CN , AcOH, THF, rt, 25% (3 steps); (m) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 74%; (n) MsOH, MeOH, rt, 63%; (o) TCDI, CH_2Cl_2 , rt, 76%; (p) AIBN, Bu_3SnH , toluene, 90 °C, 54%; (q) NaI, toluene, 60 °C; DBU, reflux, 70%.

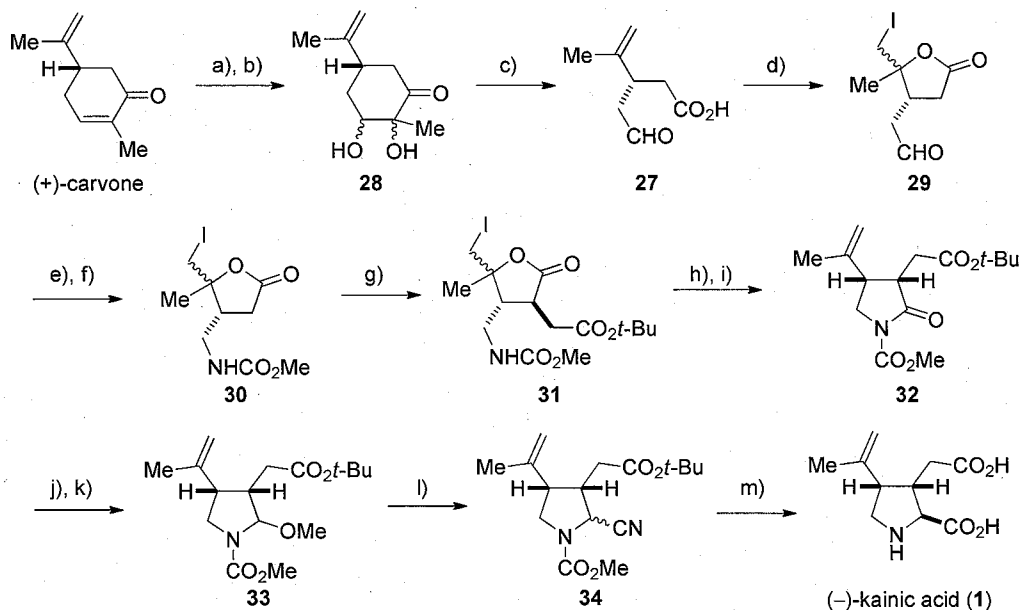
【実用的合成】新たな合成戦略として、テルペン類の有するイソプロペニル基に注目し、その部分構造を (-)-kainic acid (**1**) 合成に利用することを計画した (**Scheme 5**)。Carvone は、酸化的な分解により有用な中間体 **27** へ誘導出来る。この中間体 **27** に対し、カルボン酸 α 位への立体選択的な C2 ユニットの導入、窒素原子の導入、及びピロリジン環構築を行うことが出来れば、(-)-kainic acid (**1**) の効率的合成が行えるものと考えた。



(+)-Carvone に対し、塩基性条件下過酸化水素を作用させることでエポキシドを得た後、酸性条件にてジオール **28** へ変換後、過ヨウ素酸ナトリウムによる酸化的な分解反応に付すことで中間体 **27** へ誘導した³

(Scheme 6)。次に立体選択的なC2ユニット導入を行うためにコンフォメーションを固定すべく、中間体27に対しヨードラクトン化反応を行うことでラクトン29を得た。得られたラクトン29に対し、アルデヒドの酸化反応、続くクルチウス転位反応によりカーバメート30へ誘導した。ここでC2ユニットの導入を行うべく2.5等量のLHMDSを作用させた後、ブromo酢酸 *t*-ブチルを反応させたところ、予想通りラクトンβ位置換基の反対側からアルキル化反応が進行し、立体選択的に31を得ることに成功した。なお、γ位の立体化学は選択性に全く影響を与えなかった。続いて31に対し、ヨードラクトン環の還元的な開環を行った後、ラクタム環構築を検討したところ、縮合剤としてDEPCを用いた場合に最も良い結果を与えラクタム32へ誘導することが出来た。次にラクタムに対し、選択的なイミドの還元反応と続く酸性条件でのヘミアミナル化を行うことで33へと導いた。33に対し、シアノ化反応を行ったところ、3:1のジアステレオ選択性で目的の立体化学を有するシアノ体34が優先して得られたものの、更なる選択性の向上には至らなかった。しかしながら、続く加水分解反応にてエピ化を伴った反応が進行することを見出し、(-)-kainic acid (1)へ変換することが出来た。以上のようにして(+)-carvoneより13工程10.3%の全収率にて(-)-kainic acid (1)の全合成に成功した。

Scheme 6



Reagents and conditions: (a) 30% H₂O₂ aq., 4N NaOH aq., MeOH, 0 °C, 89%; (b) *c*.H₂SO₄, THF-H₂O, reflux; (c) NaIO₄, *i*PrOH-H₂O, rt; (d) I₂, KI, NaHCO₃, CH₂Cl₂-H₂O, 0 °C, 65% (3 steps); (e) NaClO₂, NaH₂PO₄·2H₂O, 2-methyl-2-butene, *t*-BuOH-THF-H₂O, 0 °C, 87%; (f) DPPA, Et₃N, toluene, rt; 110 °C; MeOH, 75 °C, 78%; (g) LHMDS, BrCH₂CO₂*t*-Bu, THF, -78 °C, 82%; (h) Zn, AcOH, EtOH, 0 °C; (i) DEPC, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 60% (2 steps); (j) LiAlH(O*t*-Bu)₃, THF, 0 °C; (k) PPTS, MeOH, 0 °C, 79% (2 steps); (l) TMSCN, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, -60 °C; (m) NaOH, H₂O, reflux; recryst., 69% (2 steps).

本合成法は、入手容易な比較的安価な試薬を用いており、煩雑な反応操作も要していない。また、スケール合成に適用することで100gの(+)-carvoneより14.6gの(-)-kainic acid (1)合成を達成することが出来たことより実用的な合成法であることを示すことが出来たものと考えている。

【参考文献】 (1) Murakami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, *73*, 1026. (2) Tamura, O.; Okabe, T.; Yamaguchi, T.; Gotanda, K.; Noé, K.; Sakamoto, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 107. (3) (a) Lavallée, J.-F.; Spino, C.; Ruel, R.; Hogan, K. T.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1406. (b) González, M. A.; Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5039; (c) Mori, K.; Fukumatsu, K. *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 489.