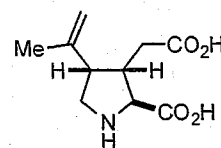


審査の結果の要旨

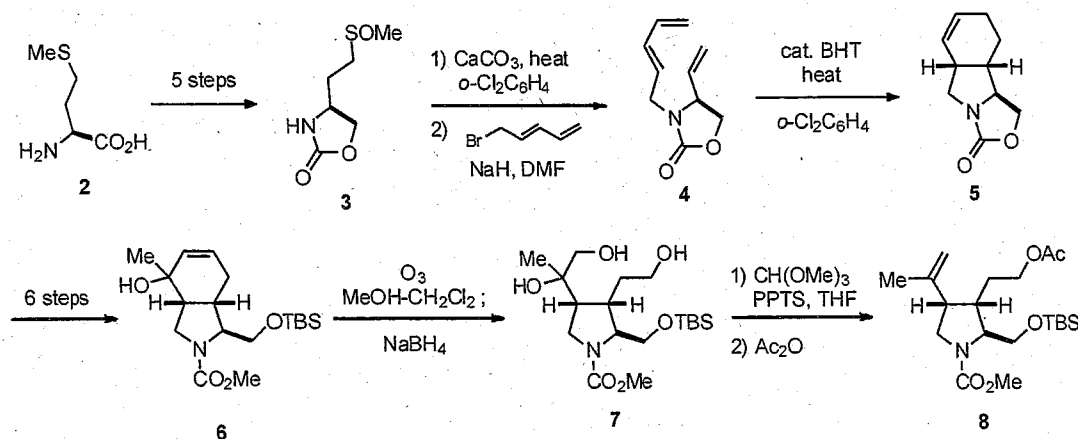
氏名 瀧田 哲志

(-)-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る。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、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。そこで瀧田はより確実な安定供給を目指した実用的合成法の開発を行った。

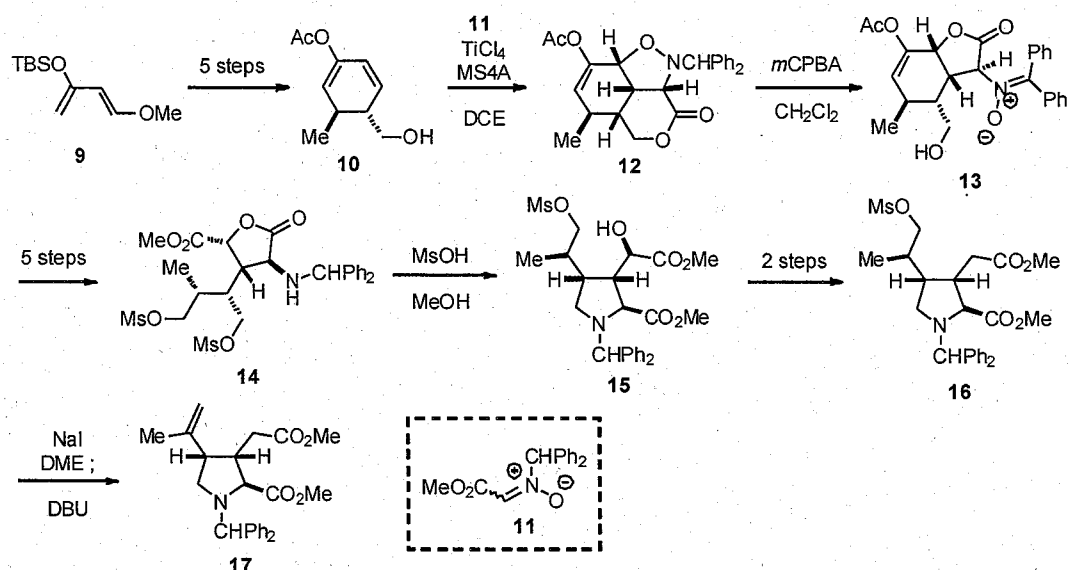


(-)-kainic acid (1)

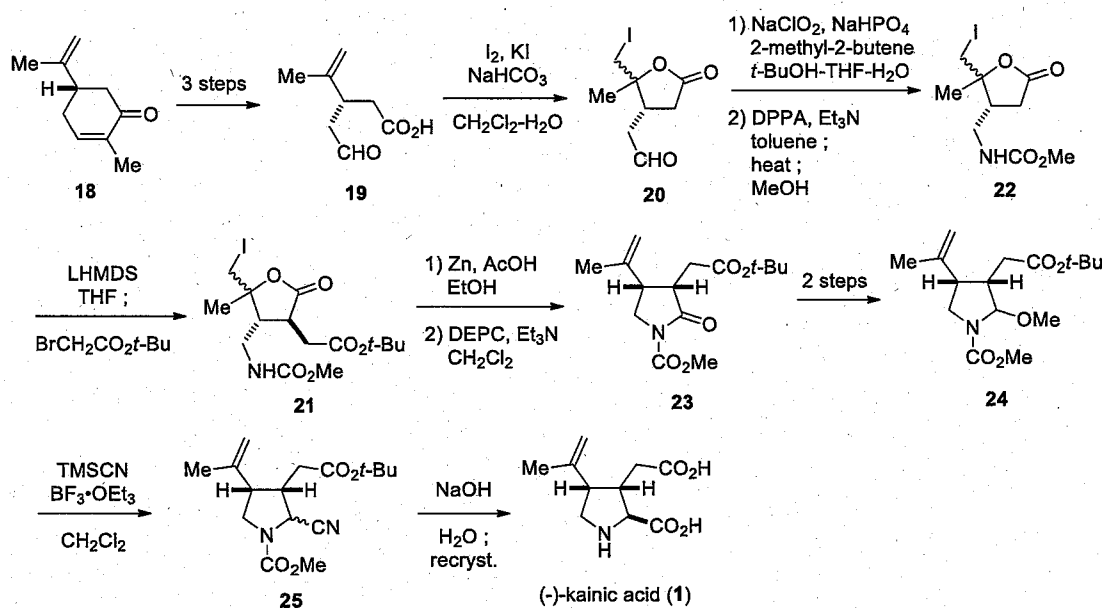
まず瀧田は、分子内 Diels-Alder 反応を鍵工程とした合成ルートの確立を目指した。文献法によりメチオニン(2)から5工程にて3とした後、脱離反応と続くアルキル化反応によりトリエン4を得た。4の分子内 Diels-Alder 反応は円滑に進行し望みの立体を有する5を主生成物として得ることが出来た。5より6工程にて誘導した6に対し、(-)-kainic acid(1)の側鎖構築を行うべく、オゾン酸化によりトリオール7へ導いた後、ジオールの脱離反応を行うことでイソプロペニル体8を得ることが出来た。8から(-)-kainic acid(1)の合成は可能であるが多工程となるため、より効率的な合成法の確立を目指すこととした。



次に瀧田は、分子内 1,3-双極子付加環化反応を利用した合成法の開発を試みた。ジエン9より5工程にて誘導した10に対し、ニトロソ11を作用させることでエステル交換反応に続く分子内 1,3-双極子付加環化反応を行い(-)-kainic acid(1)の有するすべての立体を導入した12を得た。ついで12にmCPBAを作用させたところ、ニトロソ13が得られることを見出すことが出来、エノールアセテート部のオゾン酸化を含む5工程を経て14へ誘導した。14をメタノール中にてメシル酸を作用させることでラクトン環の開環に続く分子内求核置換反応が進行しピロリジン15を得た。15の水酸基を2工程にて除去し16へ変換後、メシラートを脱離させることでイソプロペニル体17を得ることが出来た。17の脱保護を行えば(-)-kainic acid(1)へ変換することが出来るが、収率、及び工程数の観点から効率的とはいえない。そこで、新たな戦略を立てることとした。



続いて瀧田は、テルペン類の有するイソプロペニル基に着目し、その部分構造をそのまま (-)-kainic acid (**1**) に利用した全合成経路の開発を行った。(+)カルボン(**18**)より文献法を参考に **19** とした後、コンフォメーションを固定化すべく、ヨードラクトン化により **20** を得た。ついでアルデヒドの酸化反応とクルチウス転位反応によりカーバメート **22** へ誘導後、C2 ユニットの導入を行うべく LHMDS を作用させた後、プロモ酢酸 *t*-ブチルを反応させたところ、予想通り  $\beta$  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 **21** を得ることに成功した。続いて **21** に対し、ヨードラクトン環の開環を行った後、縮合剤として DEPC を作用させることでラクタム **11** へ誘導した。**11** より 2 工程にて得た **24** に対し、シアノ化反応を行ったところ 3:1 のジアステロ選択性であったが、続く加水分解反応において、エピ化を伴った反応が進行することを見出し、(-)-kainic acid (**1**) を合成することが出来た。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、大量合成に適用することで 100g の (+)-カルボン(**18**)より 14.6g の (-)-kainic acid (**1**) 合成を達成したことより実用的な合成法であることを示した。



瀧田は、(-)-kainic acid (1)の実用的な合成ルートの開発に成功し、(-)-kainic acid (1)の大量合成による確実な安定供給の道を開いたことは、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。