

博士論文（要約）

論文題目 カイノイドの効率的かつ網羅的な合成法の開発

氏 名 藤井 正哉

【背景・概略】 カイノイドは **1** に示す基本構造を有するピロリジン誘導体の総称であり、現在までに天然物のカイニン酸(**2**)、アクロメルン酸 A (**3**)や非天然型の MFPA (**4**)などが知られている(Figure 1)¹。これらはいずれもグルタミン酸受容体の活性化を介する強力な神経興奮作用を示すことから神経薬理学分野での重要な分子ツールであるが、その活性の強弱や受容体サブタイプに対する選択性には差異が存在している。この差異は全てピロリジン環の C4 位側鎖に由来しているため、C4 位に様々な側鎖を有するカイノイドを容易に合成することができれば、既存のカイノイドと異なる活性、選択性を有する新規分子ツールの創製が期待できる。しかしながら、C4 位にアルケニル基や芳香環、アルキル基など様々な側鎖を容易に導入できるカイノイドの合成法は未だ開発されていない²。そこで私はカイノイドの効率的かつ網羅的な合成法の開発を目指して研究に着手した。

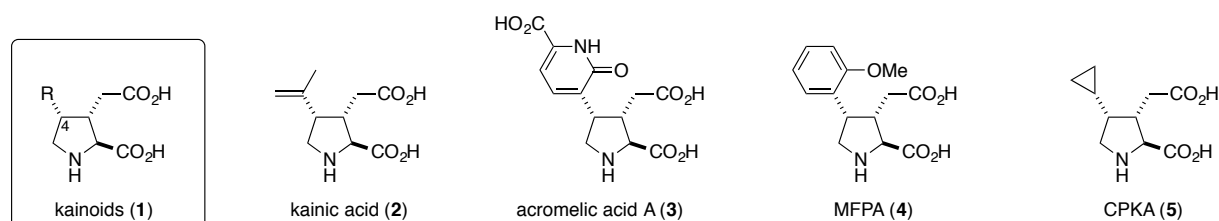
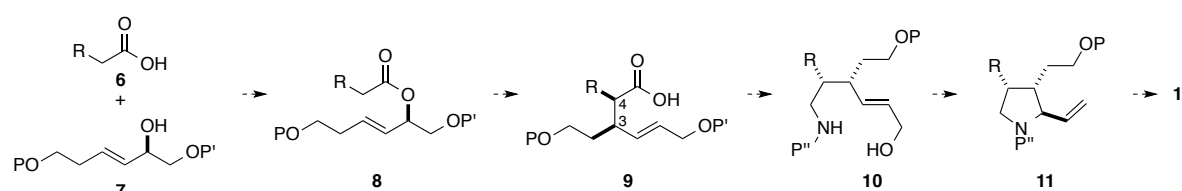


Figure 1. Structure of kainoids.

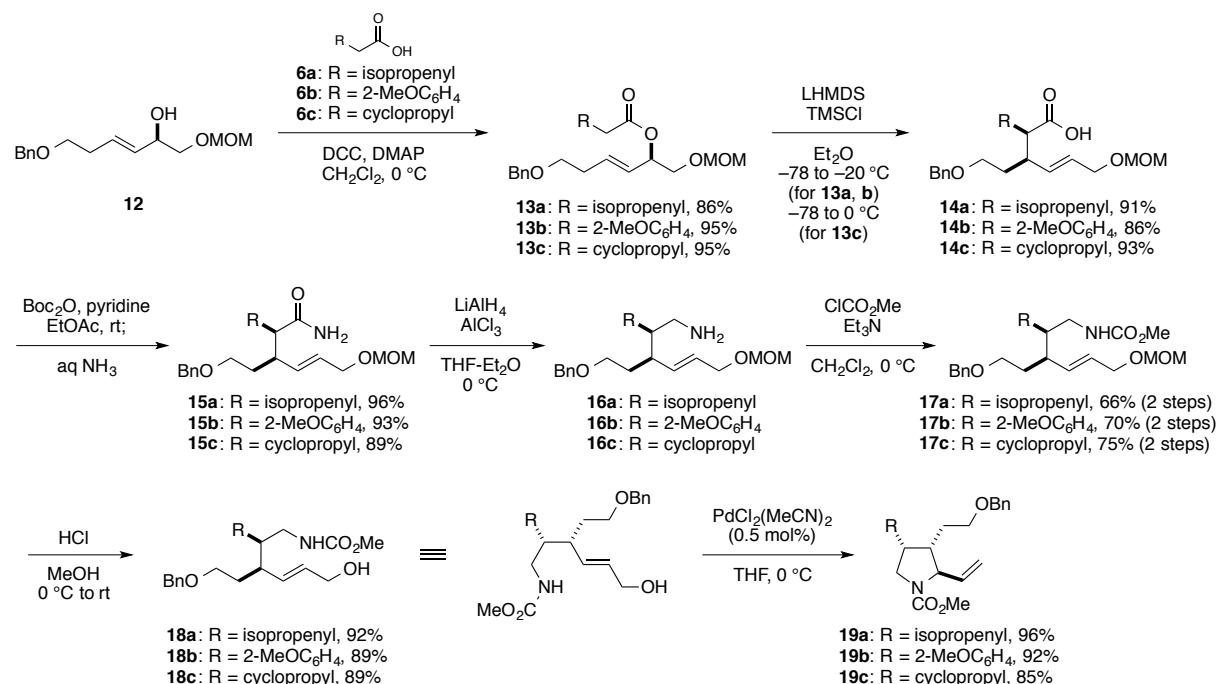
【合成戦略】 カイノイドの網羅的合成にあたり、C4 位側鎖は容易に入手または調製可能な α -置換酢酸ユニット **6** を用いて導入することを計画した(Scheme 1)。この酢酸ユニットをキラルなアリルアルコール **7** と縮合し、Claisen–Ireland 転位を行うことで C3、C4 位の連続する不斉中心を構築できると考えた。その後、**9** のカルボン酸部位をアミンへと変換した **10** を合成し、アミノ基からアリルアルコール部位へ S_N2' 反応を進行させることで、ピロリジン環を形成することとした。そして **11** から種々の変換を行い、カイノイド(**1**)を合成することを計画した。私は、本合成戦略が様々なカイノイドに適用可能であることを示すため、C4 位側鎖にアルケニル基を有するカイニン酸(**2**)、芳香環を有する MFPA (**4**)をそれぞれ標的化合物として設定することとした。さらに C4 位側鎖にアルキル基の導入が可能であるかを検証するため、新規カイノイドであるシクロプロピル誘導体(CPKA, **5**)の合成も試みることにした。



Scheme 1. Synthetic strategy.

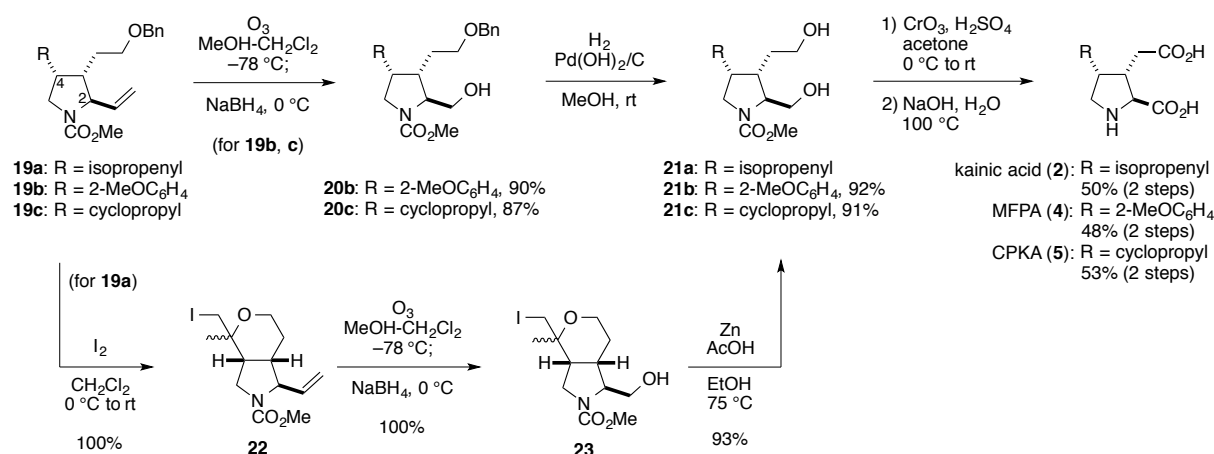
【C3、C4 位における立体化学の制御とピロリジン環の構築】 まず、L-酒石酸から6段階で調製可能である光学活性なアリルアルコール **12** に対し、3-メチル-3-ブテン酸(**6a**)、2-メトキシフェニル酢酸(**6b**)、シクロプロピル酢酸(**6c**)をそれぞれ縮合させることで、3種類のエステル **13a-c** を得た(Scheme 2)。その後、これらのエステルを Claisen–Ireland 転位の条件に付したところ、いずれも高い立体選択性にて反応が進行し、カイノイド C3、C4 位にあたる連続する不斉中心の構築に成功した。続いて、カルボン酸 **14a-c** をアミド **15a-c** へと変換し、水素化アルミニウムにて還元を行うことでアミン **16a-c** を得た。生じた第一級アミンをメキシカルボニル基により保護し、酸性条件下アリルアルコール上の MOM 基を除去することでアルコール **18a-c** を合成した。鍵となるピロリジン環の構築は、平井らにより精力

的に研究されてきた Pd 触媒を用いた環化反応を応用することとした³。環化前駆体 **18a-c** に対し、 $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ を触媒として作用させたところ、完全な立体選択性および良好な収率にて環化体 **19a-c** を得ることに成功した。



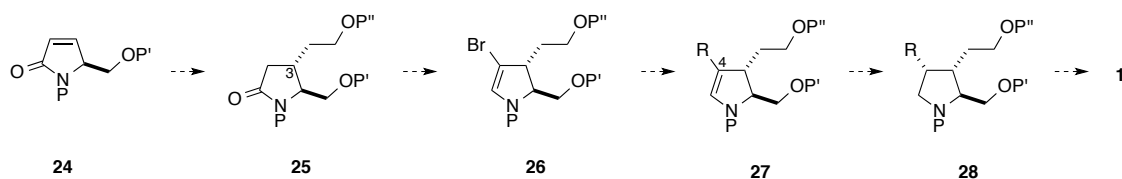
Scheme 2. Construction of the pyrrolidine ring.

【MFPA・CPKA・カイニン酸の全合成】ピロリジン環の構築に成功したので、次に MFPA、CPKA の合成に向けて以下の変換を行なった (Scheme 3)。**19b**、**19c** に存在する C2 位のビニル基は、オゾンを経由して、還元処理を行い第一級アルコールへと変換した。次にベンジル基の除去を行うことでジオール **21b**、**21c** を得た。最後に2つの水酸基の酸化と、アミノ基の脱保護を行い、MFPA (**4**)と CPKA (**5**)の合成を達成した。一方、カイニン酸の合成中間体である **19a** をオゾン開裂の条件に付したところ、C2 位のビニル基よりも C4 位のイソプロペニル基が優先して酸化されることがわかった。また四酸化オスミウムを用いたジオール化なども検討したが、C2 位ビニル基の選択的な酸化は困難であった。そこで、C4 位に存在するイソプロペニル基の反応性を利用することとした。検討の結果、**19a** に対してヨウ素を作用させることで、脱ベンジル化を伴いながら、C4 位のイソプロペニル基を選択的にヨードエーテル化することに成功した。その後、C2 位のビニル基をオゾン分解と続く還元処理により第一級アルコールとし、亜鉛を用いてヨードエーテルを開裂させることで、ジオール **21a** へと導いた。その後、先ほどと同様に2つの水酸基の酸化とアミノ基の脱保護を行い、カイニン酸 (**2**) の合成を達成した⁴。



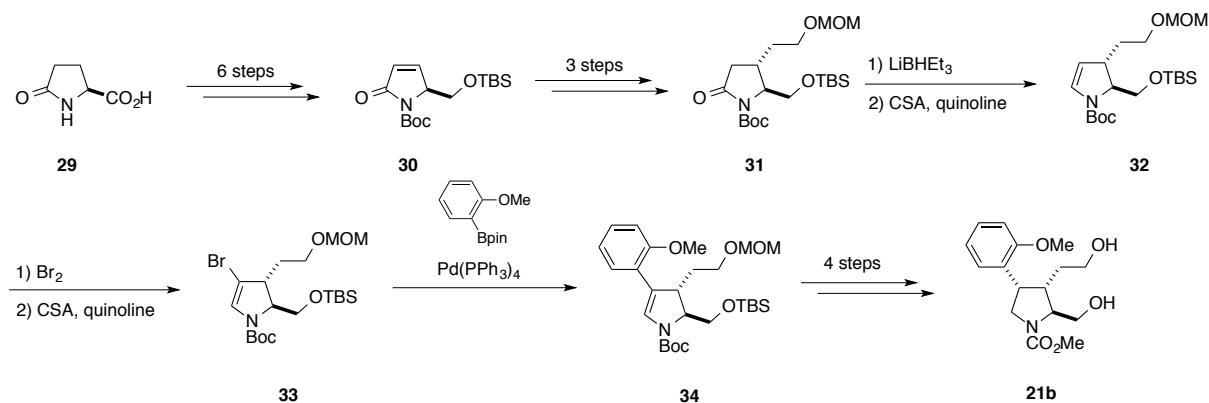
Scheme 3. Total synthesis of MFPA, CPKA and kainic acid.

【新たな合成戦略】 私は上記のように、カイノイドの網羅的合成法の開発に成功した。そこで、さらに効率的な合成法の確立を目指し、C4位側鎖を合成終盤で導入可能な新たな戦略を考案した (Scheme 4)。まずキラルな α , β -不飽和ラクタム **24** に対し適切な炭素鎖を立体選択的に共役付加させることで、C3 位の立体化学を制御した **25** が得られると考えた。その後、ラクタム部分を β -ブロモエナミンに変換した **26** を共通中間体として想定した。この共通中間体 **26** に対し鈴木-宮浦カップリングにて C4 位側鎖を導入した **27** を得た後、二重結合を面選択的に還元することで C4 位の立体化学を制御することを考えた。その後 **28** に対し酸化度の調整と脱保護を行うことでカイノイド **1** を迅速に合成することを計画した。



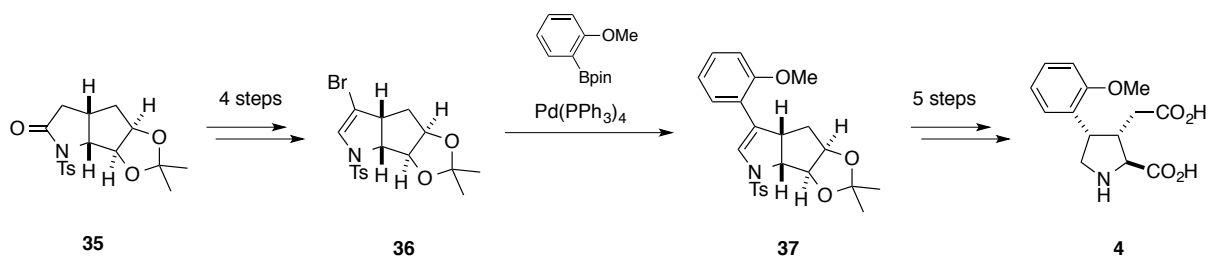
Scheme 4. Modified synthetic strategy.

【MFPA の形式全合成】 ピログルタミン酸 (**29**) から6段階で調製可能である α , β -不飽和ラクタム **30** に対しアシル基を1,4-付加させたのち、二重結合をアルコールへと変換し MOM 基で保護することで **31** を得た。イミド部位をヘミアミナルへと還元し、酸性条件下脱水することでエンカーバメート **32** へと導いた。さらに **32** をブロモヒドリンに変換後もう一度脱水することで共通中間体 **33** の合成に成功した。得られた **33** に対し、MFPA へと向けた変換を行うこととした。まず鈴木・宮浦カップリングにて2-メキシフェニル基を導入し、**34** を得た⁵。その後二重結合の還元を含む4段階の変換を経て以前に合成した **21b** を得ることに成功し、MFPA の形式全合成を達成した。



Scheme 5. Formal total synthesis of MFPA.

【二環性骨格を活用した MFPA の合成】 私はさらにこの合成を効率的にするため、シクロペンテンから調製できる **35** を出発物質としたカイノイド合成法の開発にも取り組んだ (Scheme 6)。**35** のラクタム部位に対して先ほどと同様の変換を行うと、収率よくカップリング前駆体である β -ブromoエナミド **36** が合成できた。こちらに対する鈴木・宮浦カップリングは円滑に進行し **37** を得た。その後二重結合の面選択的な還元や、ピロリジン環 2 位の異性化を含む 5 段階の変換を経て、MFPA (**4**) の生成を確認した。



Scheme 6. Synthesis of MFPA via bicyclo compound.

【参考文献】

- 1) Hashimoto, K.; Shirahama, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1989**, *47*, 212–223.
- 2) Stathakis, C. I.; Yioti, E. G.; Gallos, J. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4661–4673.
- 3) Yokoyama, H.; Hirai, Y. *Heterocycles* **2008**, *75*, 2133–2153;
- 4) Fujii, M.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4823–4836.
- 5) Baldwin, J. E.; Bamford, S. J.; Fryer, A. M.; Rudolph, M. P. W.; Wood, M. E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5233–5254.