

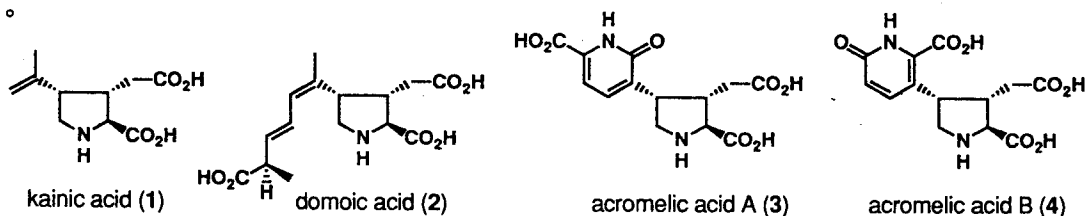
学位論文題名

Synthetic Studies of Kainoids

(カイノイドの合成研究)

学位論文内容の要旨

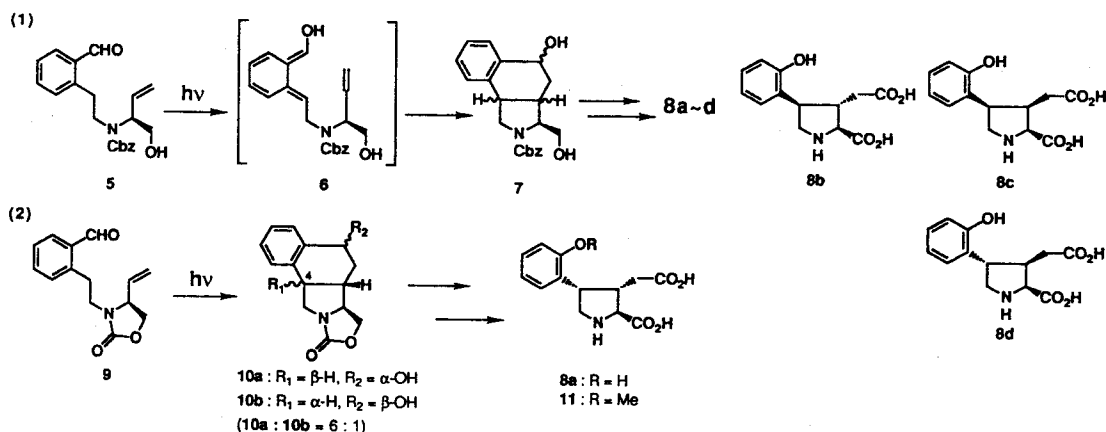
当教室で毒茸ドクササコより単離されたアクロメリン酸 A, B (3, 4) は、カイン酸、ドウモイ酸等と共通の骨格を有しカイノイドと呼ばれている。これらは、哺乳類中枢神経のグルタミン酸レセプターにおいて、強い神経興奮活性を示す。グルタミン酸レセプターが、記憶・学習といった重要な機能と関わっていることから、有用なグルタミン酸レセプター作用物質の供給が、神経薬理・生理学の研究において必要とされている。本論文は、カイノイドの効率的な合成法の開発について述べられたものである。



(I) 光照射下の分子内 Diels-Alder 反応を用いたアナログ (8 a, 11) の合成

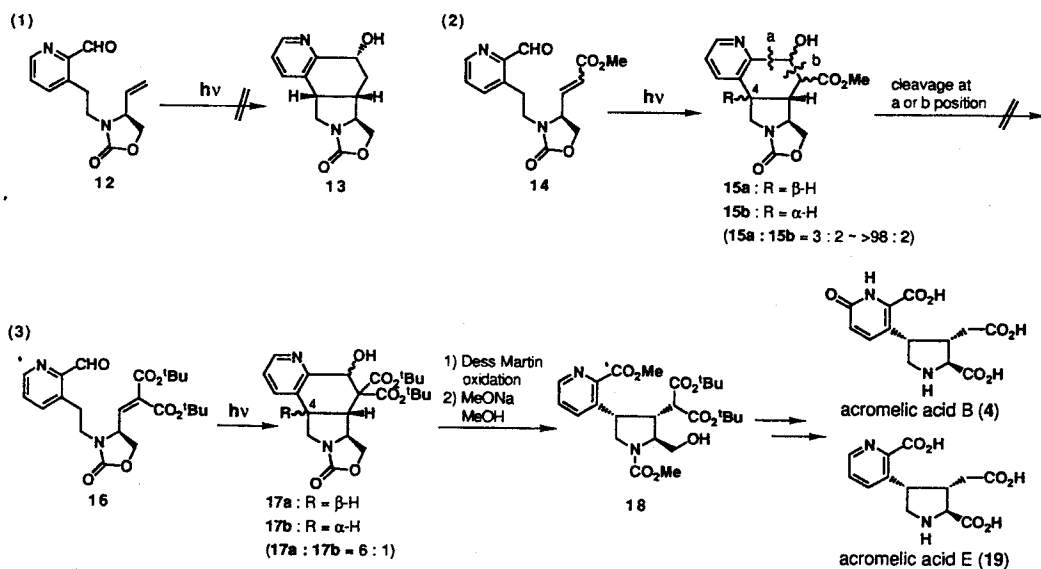
初めに、光照射下の分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とするアクロメリン酸のヒドロキシフェニル、及び、メトキシフェニル類縁体 (8 a, 11) の合成を行った。数段階で合成されたアルデヒド (5) にトルエン中室温で中圧水銀ランプにより光照射したところ、環化生成物 (7) がえられたが、ピロリジン環上の C3,4 位について考えられる全ての異性体が生成し、選択性は得られなかった。この反応の遷移状態を考察の結果、(9) のように環状カルバメートで分子のコンホメーションを規制した基質を用いたところ、環化反応は、立体選択的に進行し、望ましい立体化学をもつピロリジン環を構築することができた。(10) は、容易にアクロメリン酸のヒドロキシフェニル、及び、メトキシフェニル類縁体 (8 a, 11) へ誘導できた。また、立体化学

と生理活性の関係を調べるため、他の立体異性体についても同様にアミノ酸まで誘導し (8b~d) を得た。



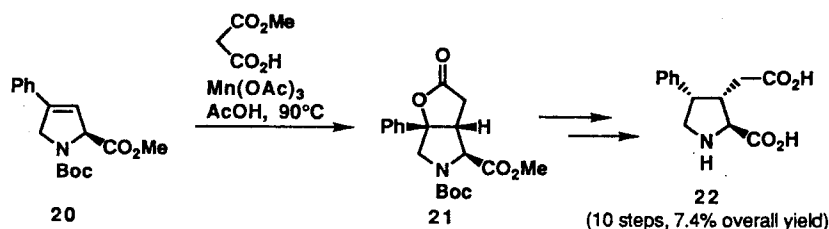
(Ⅱ) 光照射下の分子内 Diels-Alder 反応を用いたアクロメリン酸 B, E の合成

I の合成の鍵反応をアクロメリン酸の合成に応用した。即ち (12) のようなアルデヒドを合成すれば、同様な方法によりアクロメリン酸へ誘導可能と考えた。しかし、(12) の光照射では、期待された環化生成物は得られなかった。オレフィンの反応性を高めるため、オレフィンにエステル基を導入したアルデヒド (14) を合成し、光照射したところ環化反応は立体選択的に進行した。しかし、新たに生じた六員環の開裂反応には、成功しなかった。そこで、アルデヒド (16) を用いたところ、環化反応とその後の開裂反応が立体選択的・高収率で進行し、アクロメリン酸 B (4, 通算収率 21%), E (19) を効率よく合成することができた。



(Ⅲ) $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ による酸化的ラジカル付加反応を用いたフェニルカイノイドの合成

さらに、別ルートによるアクロメリン酸類の合成を検討し $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ を用いた酸化的ラジカル付加反応を鍵反応とするフェニル誘導体 (22) の合成を試みた。3,4-dehydro-4-phenylproline (20) と monomethylmalonate の付加反応は、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ により進行し、立体選択的にラクトン (21) を得た。ラクトン (21) のベンジル位の立体特異的還元反応により、短段階 (10 steps) でフェニル誘導体 (22) の合成に成功した。

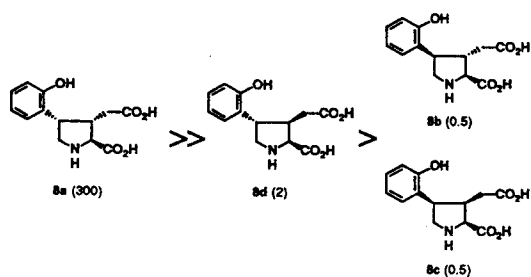


(Ⅳ) 合成した化合物の生理活性

合成した化合物について、新生ラットの摘出脊髄標本を用いた脱分極活性試験の結果を示す。(8a) および (4) の合成中間体より (24 ~ 27) の化合物も合成したので、これらの活性についても示す。C3,4位の立体異性体の活性試験の結果、2S,3S,4S の立体化学が活性発現に重要であることが判った。

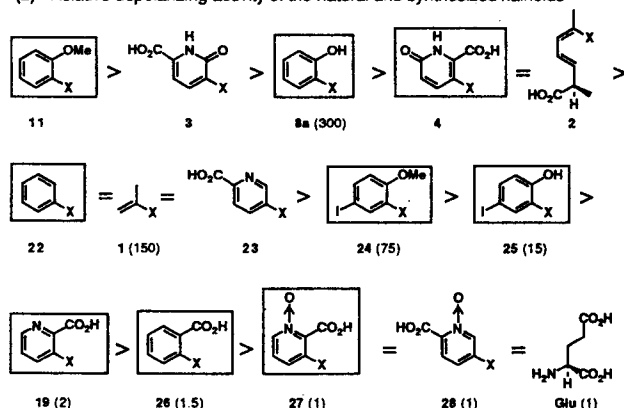
メトキシフェニル誘導体 (11) は、天然物を凌ぐ活性があることが判った。また、アクロメリン酸 B (4) と同じ位置にカルボキシル基を持つアクロメリン酸 E (19) や (26) が、グルタミン酸程度の活性しかないという興味深い結果も得られた。

(1) Relative depolarizing activity of diastereomers of 8



(the numeral in the parenthesis represents an approximate value of depolarizing activity, as L-glutamic acid = 1)

(2) Relative depolarizing activity of the natural and synthesized kainoids



(the numeral in the parenthesis represents an approximate value of depolarizing activity, as L-glutamic acid = 1)
The compounds synthesized by the author are figured in squares.

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 白 濱 晴 久

副 査 教 授 村 井 章 夫

副 査 教 授 平 尾 健 一

学 位 論 文 題 名

Synthetic Studies of Kainoids

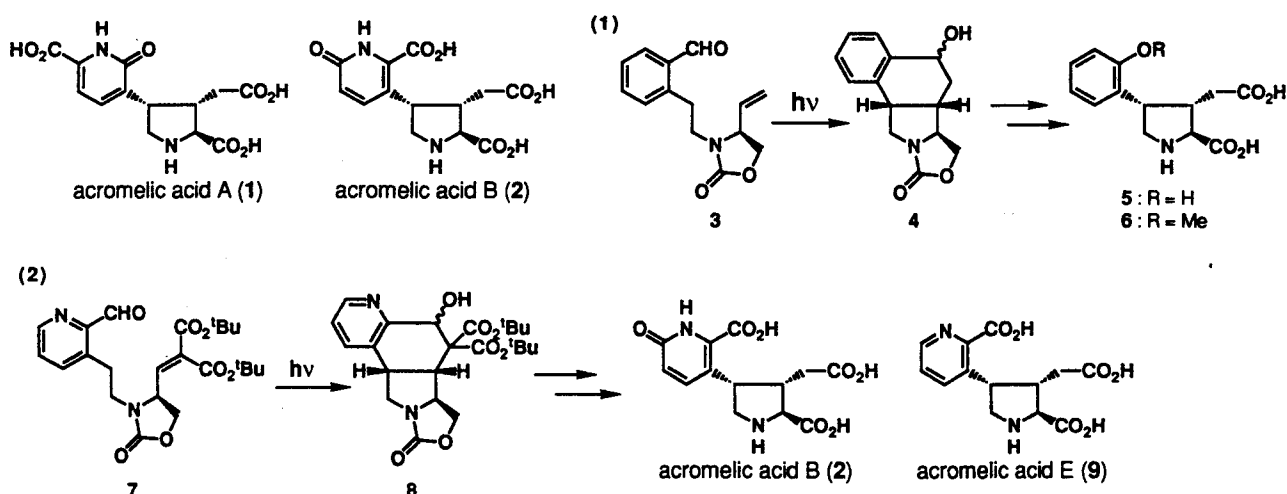
(カイノイドの合成研究)

毒茸ドクササコより単離されたアクロメリン酸 A, B (1, 2) は、哺乳類中枢神経のグルタミン酸レセプターにおいて、強い神経興奮活性を示す。グルタミン酸レセプターが、記憶・学習など重要な機能と関わっていることから、このようなグルタミン酸レセプター作用物質の供給が、神経薬理・生理学の分野で渴望されている。本論文は、2 及びその類縁体の効率的な合成法の開発について述べたものである。

初めに、光照射下の分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とするアクロメリン酸のヒドロキシフェニル、及び、メトキシフェニル類縁体 (5, 6) の合成を行った。数段階で合成されたアルデヒド (3) に、トルエン中室温で中圧水銀ランプから光照射したところ、環化反応は立体選択的に進行して 4 を与え、望ましい立体化学をもつピロリジン環を構築することができた。この反応の遷移状態を考察し、環状カルバメートで分子のコンホメーションを規制した基質を用いたことが、良い立体選択性発現の要因となった。環化生成物 (4) は、容易に 5, 6 へ誘導された。また、立体化学と生理活性の関係を調べるため、他の立体異性体についても同様にアミノ酸まで誘導し類縁体を得た。

次にこの鍵反応を使ってアクロメリン酸 B を合成した。基本的には同様の方法で合成できたが、3 に相当するピロリジン誘導体では付加反応が起らず、エン部分を α, β -不

飽和エステルとして活性化し、初めて付加体を立体選択的に得た。しかし、新しく生じた6員環の開裂が出来ず、基質を再びかえて7として環化し8を得た。環化反応の立体選択性は6/7となったが、この場合以下の反応は容易に進み、アクロメリン酸Bを通算21%の収率で得た。



さらに、別ルートによるアクロメリン酸類の合成を検討し、4-フェニルピロリンに対する $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ を用いたマロン酸の酸化的ラジカル付加を鍵反応とするフェニル誘導体の合成を行った。

合成した化合物について、新生ラットの摘出脊髄標本を用いた脱分極活性試験の結果、メトキシフェニル誘導体(6)は、天然物を凌ぐ活性を示すこと、及び活性発現にはC4位の立体配置が特に大切であることがわかった。

以上の結果は、カイノイドの新合成法の開発と、新しく強い活性を持つアゴニストの発見について高く評価されている。審査員一同は申請者が博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を持つものと認めた。