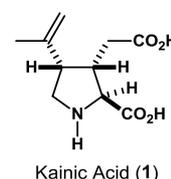


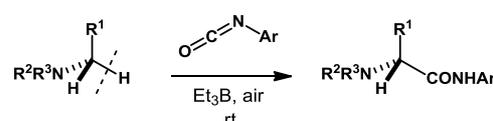
カイニン酸の全合成 Total Synthesis of Kainic Acid

阪大院薬 ○家門拓麻, 入船弥生, 田中徹明, 好光健彦

カイニン酸 (1) は中枢神経のグルタミン酸受容体に特異的に作用する神経興奮性アミノ酸であり、¹ これまで多くの有機合成化学者の全合成の標的となってきた。² カイニン酸類の合成においては、3 連続立体中心を含む高度に官能基化された多置換プロリン骨格の立体制御が重要な課題となる。先に、我々は、トリエチルボランと空気の存在下、3 級アミンがイソシアナートによる窒素の α -C-H 結合のカルバモイル化反応を経てアミノ酸誘導体を与えることを報告している (Scheme 1)。³ 今回私は、光増感剤存在下、紫外光照射を用いる新たな C-H カルバモイル化手法を開発し、これを鍵とするカイニン酸の立体制御下での全合成に成功したので報告したい。⁴



Scheme 1



1. 光 C-H カルバモイル化反応によるアミノ酸骨格構築

ある種のカルボニル化合物は紫外光照射によって三重項状態に励起され、アミン等の電子供与体との間で電子およびプロトンの移動を経て、 α -アミノアルキルラジカルを与える。そこで我々は、有機ホウ素に代わる C-H 切断能をもった新たなラジカル種として光励起カルボニル化合物を位置づけ、右に示す反応機構を想定した。我々の仮説では、光励起されたカルボニル化合物の水素引き抜きによって生成する α -アミノアルキルラジカル **ii** がカルバモイル化を経てアミジルラジカル中間体 **iv** を与え、次いでこれがケチルラジカル **iii** との間で水素移動を起こして、アミノ酸アニリドとケトン **i** を与える。そこで本仮説を実証するため、

Scheme 2

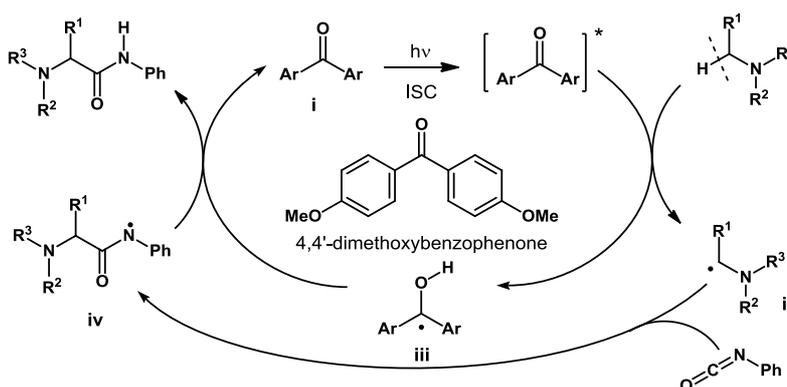
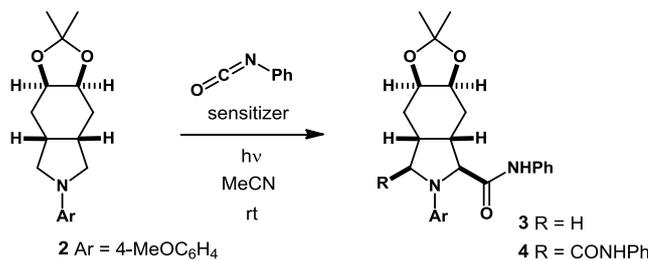


Table 1. Photochemical C-H Carbamoylation of amine (2) with Phenyl Isocyanate



entry	sensitizer	time (h)	products (%) ^a	
			3	4
1	benzophenone	3.5 ^b	31	11
2	4,4'-dimethoxybenzophenone	3.5 ^b	49	17
3	4,4'-dimethoxybenzophenone	8.5 ^b	47	30
4	4,4'-dimethoxybenzophenone	9 ^c	54	11
5	no	15	not observed	

(a) Yields are based on recovered **2**. (b) 150 mg of amine **2** was used. (c) 2 g of amine **2** was used.

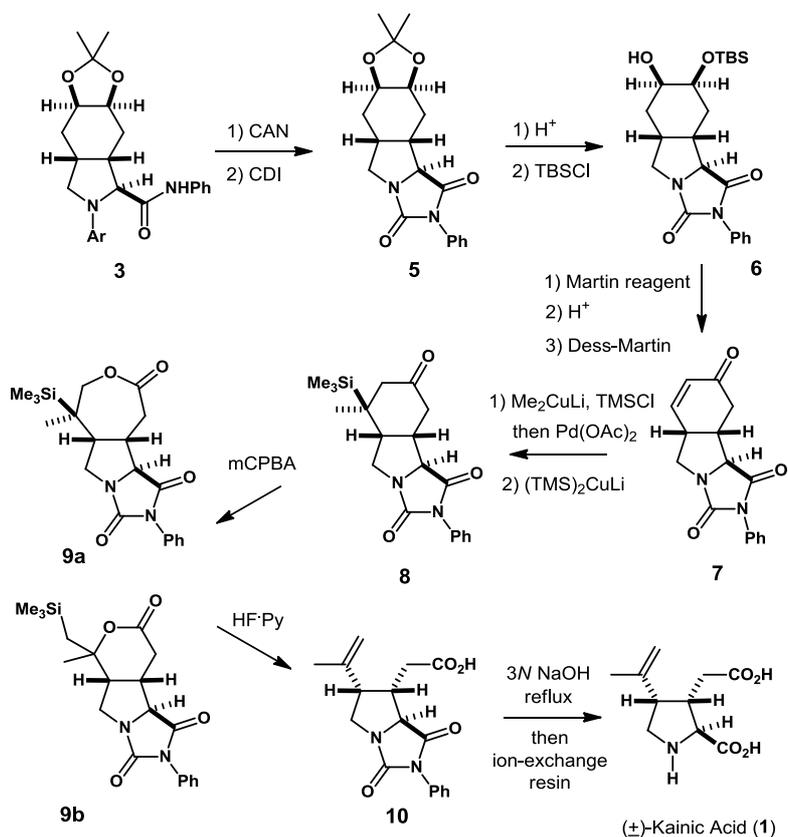
テトラヒドロフタル酸無水物から 4 工程を経て導いた 3 環性アミン **2** を基質として光反応を検討した (Table 1)。まず、光増感剤としてベンゾフェノンを用い、紫外光照射を行ったところ、ビス体の副生を伴うものの、望むカルバモイル体 **3** が 31% の収率 (回収原料を考慮) で得られた (entry 1)。さらに、光増感剤として 4,4'-ジメトキシベンゾフェノンを用いたところ、反応はより効率的に進行し、49% の収率にて目的アニリド **3** を与えた (entry 2)。なお、反応時間の延長は、ビスカルバモイル体 **4** の顕著な副生をもたらした (entry 3)。また、本反応は、基質の増量下でも首尾

よく進行し、若干の反応時間の延長を伴うものの、良好な収率で目的物を与えることが判明した (entry 4)。さらに、光増感剤非存在下では反応が進行しなかったことから、本反応は我々の推定した励起ケトンを経する水素移動メカニズムに基づいて進行することが示唆された (entry 5)。

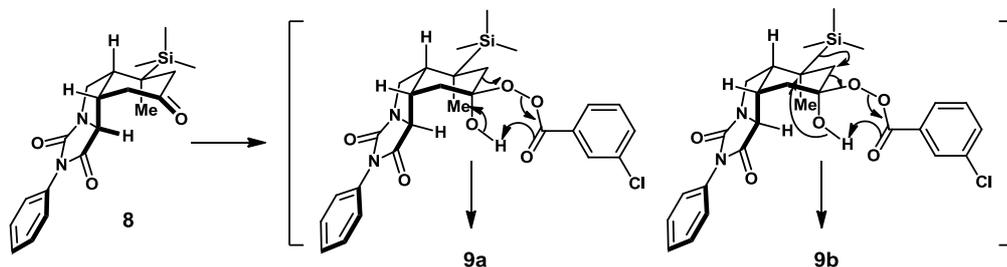
2. (±)-カイニン酸の全合成

次いで光 C-H カルバモイル化によって得たカルバモイル体 **3** から (±)-カイニン酸に至る全合成経路の開拓を進めた (Scheme 3)。すなわち、アニリド **3** を硝酸アンモニウムセリウム (CAN) による脱保護に付してアミンとし、次いで *N,N*-カルボジイミダゾール (CDI) を作用させることによってヒダントイン誘導体 **5** へ導いた。さらに、アセトナイドの脱保護と生じた水酸基の位置選択的シリルエーテル化によって TBS エーテル **6** を得、残る水酸基の脱水、続く脱シリル化と酸化によってエノン **7** へ導いた。これに有機銅反応剤を用いて順次メチル基ならびにトリメチルシリル基を導入した。こうして得たケトン **8** を Baeyer-Villiger 酸化に付したところ、望む 7 員環ラクトン **9a** の他、シリル基が転位した 6 員環ラクトン **9b** が得られた。本転位はケイ素の β 位カチオン安定化効果によって進行したと考えられる (Scheme 4)。こうして得た 2 種のラクトンをそれぞれ HF·Py で処理してカルボン酸 **10** へ導き、さらなる塩基処理によってカイニン酸 (**1**) の全合成経路を開拓することに成功した。

Scheme 3. Total Synthesis of Kainic Acid



Scheme 4



References

- (1) Murakami, S.; Takemoto, T.; Shimizu, Z. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1953**, *73*, 1026-1028.
- (2) Recent reports on the total synthesis of kainic acid: (a) Tomooka, K.; Akiyama, T.; Man, P.; Suzuki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6327-6329. (b) Majik, M. S.; Parameswaran, P. S.; Tilve, S. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3591-3594. (c) Farwick, A.; Helmchen, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1108-1111. (d) Kitamoto, K.; Sampei, M.; Nakayama, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5756-5759. (e) Takita, S.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2011**, ASAP.
- (3) Yoshimitsu, T.; Matsuda, K.; Nagaoka, H.; Tsukamoto, K.; Tanaka, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5115-5118.
- (4) Kamon, T.; Irifune, Y.; Tanaka, T.; Yoshimitsu, T. *Submitted for publication.*