

【194】

氏 名	村 山 圭 介 むら やま けい すけ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 20 号
学位授与の日付	昭 和 40 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	カイニン酸誘導体の合成研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 富田真雄 教 授 井上博之

論 文 内 容 の 要 旨

海人草 *Digenea simplex* AG. の駆虫有効成分であるカイニン酸が1953年始めて単離されて以来1956年には構造式が提出され、翌1957年にはその合成法も発表されたのであるが、これらの合成法はその工程も長く必ずしも有利な方法とは言い難い。

ここにおいて著者は、既知の合成法より有利な新しい合成法の開発を目的として本研究に着手した。カイニン酸は、ピロリジン環の2, 3位にそれぞれカルキボキシル基、カルボキシメチル基があり、4位にイソプロペニル基を有している。このイソプロペニル基の導入が問題であるが、今までの合成法においてはこれをいずれもイソプロピル基より誘導しており、面倒な方法をとらねばならない。著者はより容易な方法によるイソプロペニル基の導入を考え、ケトン基の α 位にメチル基とメシルオキシメチル基とを有するシクロペンタノン誘導体を、アルカリ開裂して一挙にイソプロペニル基とカルボキシメチル基とをつくる反応およびケトン基よりオレフィンを得る Wittig 反応を利用してイソプロペニル基の導入を試み、その反応に成功しカイニン酸およびその誘導体を合成した。なお著者はこれらの反応の原料化合物を、新規な方法で合成することにも成功したので、カイニン酸誘導体の全合成を完結することができた。

すなわちまず第一の反応を利用して合成を行うため、著者は原料として *cis*-4-cyclohexene-1, 2-dicarboxylic anhydride を選び、まずピロリジン環を作った後シクロヘキセン環を酸化開裂し、あらためて Dieckmann 閉環させて cyclopentanopyrrolidine 誘導体を合成し、さらにこれを 2-methyl-2-mesyloxymethylcyclopentanone 誘導体に導いた後アルカリ開裂して、 α -カイニン酸型の3, 4位 *cis* の *N*-benzyl-2-decarboxykainic acid を合成し得た。またこの合成中間体より bipyrrrolidine や cyclopentanopyrrolidine の新しい型の化合物を含む数種の新規ピロリジン誘導体を合成し、脂環双環体の6員環—6員環、6員環—5員環および5員環—5員環 *cis* 双環体の NMR と環の大きさとの関係を明らかにした。

しかし著者は上記の方法を用いてカイニン酸そのものを合成することは、原料の関係で困難と考えたの

で、つぎにカイニン酸のオゾン酸化成績体であるカイニン酸メチルケトン体を原料とし、これに alkylidene triphenylphosphorane 系 Wittig 試薬を反応させて α -カイニン酸、 α -allo-カイニン酸ならびにそのビニル同族体を合成した。また phosphonate carbanion 系 Wittig 試薬と N-アセチル- α -カイニン酸メチルケトン体エステルとの反応により、カイニン酸のイソプロペニル基の2重結合の末端にカルボキシル基を有するドウモイ酸同族体を合成したが、この際は4位が α -allo 型に反転することを確認した。

ついでカイニン酸の全合成を完結するため、カイニン酸メチルケトン体の合成を行った。まずさきに得た cyclopentanopyrrolidine 誘導体を酸化開裂して、3, 4位 trans の 2-decarboxy methyl ketone 体を得たが、この方法で2位にカルボキシル基を導入するのは合成工程が長きに過ぎるので方法を変更し、メチルビニルケトンへ β -ヒドロキシグルタミン酸エステルを付加後、これを分子内 Michael 縮合によってピロリジン閉環を行なわせ、ケン化後光学分割して L- α -allo-カイニン酸メチルケトン体を得ることに成功した。これによって α -allo-カイニン酸ならびにその誘導体の新しい全合成法を確立することができた。

論文審査の結果の要旨

海人草の有効成分であるカイニン酸またはその関連化合物の合成法としては今迄に3種発表されているが、いずれも長い工程を経てはじめてその目的を達したものであり、改良の余地は多分に残されている。本論文は全く新しい合成法によって医薬品として価値あるカイニン酸に到達せんとしたものである。まず2-デカルボキシカイニン酸を合成せんとしシクロヘキセンジカルボン酸から出発し、エセンモーゼルの反応を利用して十数工程を経てその目的を達したがこの方法をカイニン酸そのものの合成に応用することは困難なことがわかった。そこで次にメチルビニルケトンと β -ヒドロキシグルタミン酸エステルの縮合反応によって得られる中間体を経て α -アロカイニン酸メチルケトン体を合成しこれにビツチツヒ反応を適用して α -アロカイニン酸およびその類似化合体の全合成に成功した。

以上本論文はカイニン酸を主体とするピロリジン化合物の種々な新合成法について研究したものである。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。