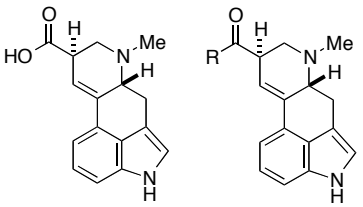
論文の内容の要旨

論文題目　　リゼルグ酸の合成研究

氏　　名　　菅野　廉太郎

【背景・目的】 Lysergic acid（以下リゼルグ酸、**1**）は麦角菌（*Claviceps purpurea*）がライ麦に寄生して生じる麦角より単離される、麦角アルカロイド類の基本骨格（エルゴリン骨格）を有する化合物である [1]。麦角アルカロイドには、子宮収縮作用やアドレナリン受容体を介した血管収縮作用、抗パーキンソン作用を示すものなど、非常に多くの生物活性を有する化合物が知られており、臨床適用されているものも数多くある [2]。



lysergic acid (**1**)　　ergot alkaloids

リゼルグ酸の合成研究については精力的に行われており、現在に至るまでに多くの報告がなされている [3]。今回筆者は、新たな合成手法を用いたエルゴリン骨格の構築法を企図し、リゼルグ酸の全合成研究に着手した。

【逆合成解析】　逆合成解析を以下に示す(**Scheme 1**)。**1** のカルボン酸部位の導入にあたって、アルケニルヨージド **2** への一酸化炭素挿入反応が有効であると考えた。D 環の構築には分子内光延反応が適用可能である。次に C 環の構築について、近傍にアルキンを有するアジリジン誘導体 **4** を活性化することによる炭素−炭素結合形成を鍵反応として設定した。そこで、本鍵反応に用いるアジリジン誘導体 **4** の合成計画を考察することとした。

まず、モデル基質での検討結果から、環化反応を実行する反応基質 **5**（次頁に記載）が次の三条件を備えるべきであることを見出した。

① A,B 環がインドリンである反応基質から環化反応が円滑に進行したことから、「**5** の B 環ベンジル位の炭素は sp^3 炭素であること」。

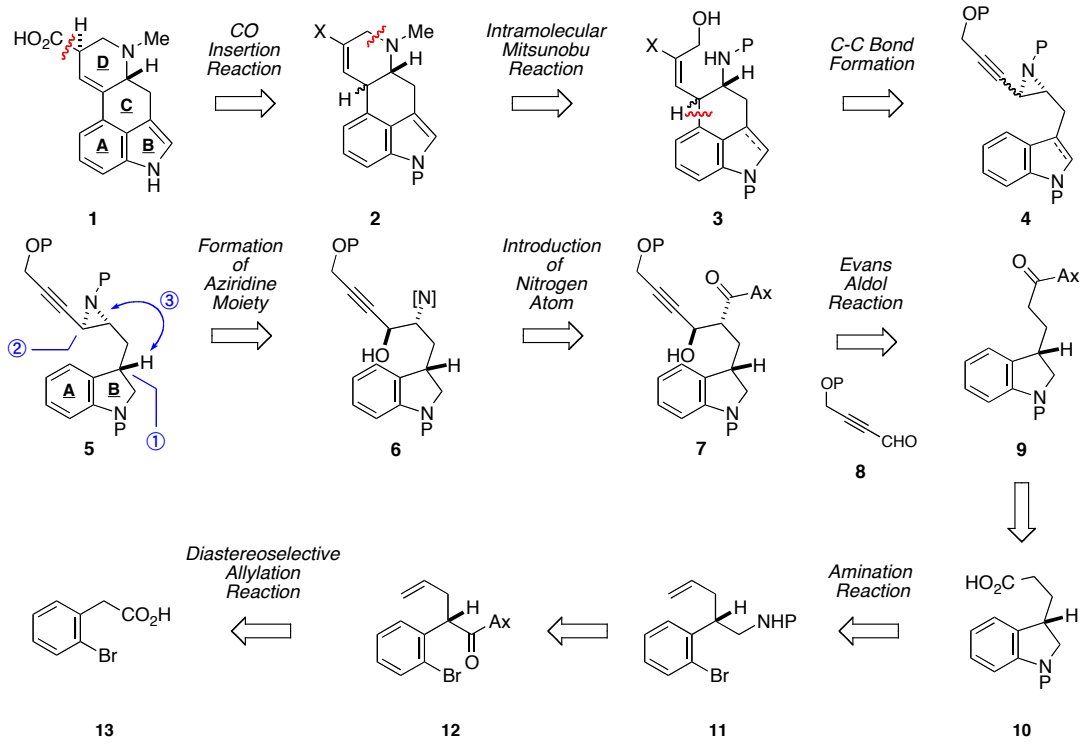
② *trans*-アジリジンからの環化反応が円滑に進行したことから、「**5** が *trans*-アジリジンを有していること」。

③ インドリン部位とアジリジンの立体化学から生じる二つのジアステレオマーのうち、片方のジ

アステレオマーからのみ環化反応が進行したことから、「**5** のインドリン部位とアジリジン部位の相対立体化学を制御すべきである」。
条件③に関しては、この段階ではどちらのジアステレオマーから反応が進行しているかは明らかになっておらず、合成経路を確立する過程で相対立体化学および絶対立体化学の決定を目指すこととした。そこで、ひとまず **5** のインドリン部位の不斉中心は水素原子が紙面手前側になるように、アジリジン部位の立体化学は天然のリゼルグ酸の窒素原子 α 位の不斉中心と一致するように **5** を設計した。

trans-アジリジン誘導体 **5** の逆合成解析を続けて示す。**5** のアジリジン環は **6** のアミノアルコール部位を用いて構築し、**6** の窒素原子は **7** に対して適切な転位反応を施すことで導入することとした。**7** が有する *trans*-アジリジン形成に必要な立体化学は、*N*-アシルオキサゾリジノン **9** とアルデヒドユニット **8** との *syn* 選択的なエバンスアルドール反応により効率よく制御できると考えた。カルボン酸 **10** のインドリン部位は、芳香環に臭素原子を有するアミン誘導体 **11** を用いた芳香族アミノ化反応により構築できる。インドリン部位の絶対立体化学は不斉補助基を用いたジアステレオ選択的なアリル化反応により制御することとした。

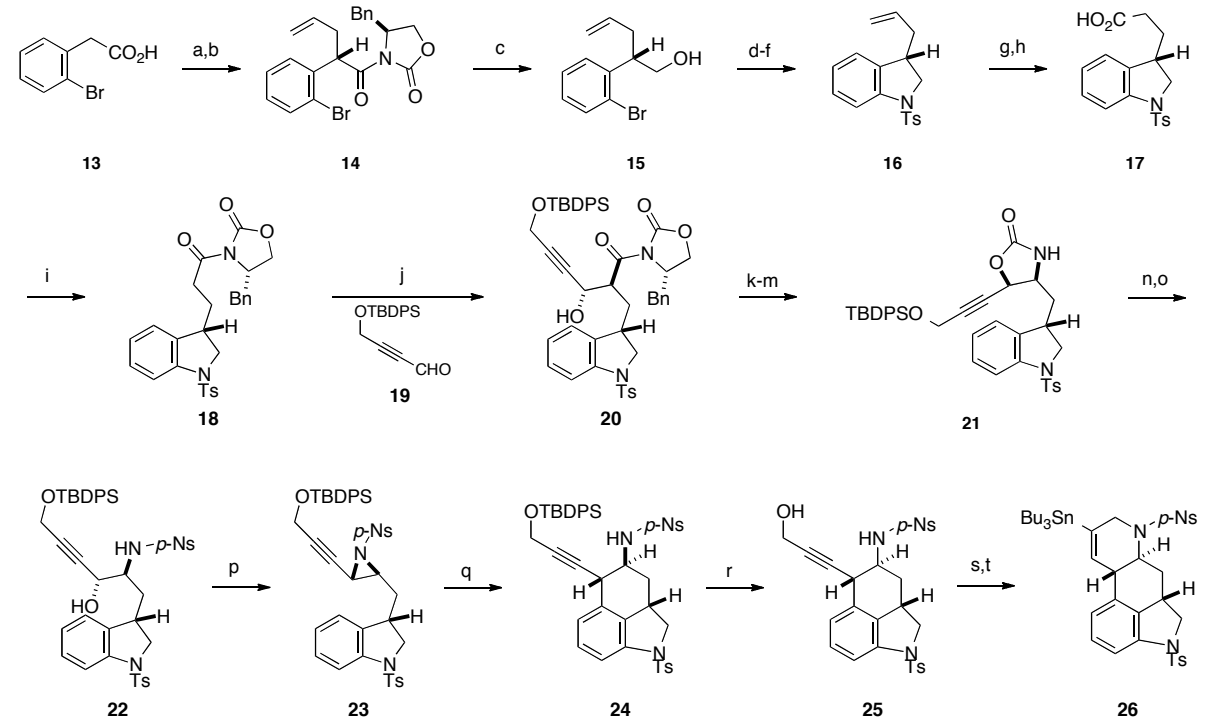
Scheme 1



【結果・考察】　まず、2-ブロモフェニル酢酸 (**13**) に *S* 体の不斉補助基を導入した後、ベンジル位でのジアステレオ選択的なアリル化反応[4)]を行い、dr= 9.4:1 の選択性にて所望のアリル化体 **14** を得た(**Scheme 2**)。次に、不斉補助基を還元的に除去することでアルコール誘導体 **15** を得、光延反応による窒素原子の導入と芳香族アミノ化反応[5)]を経てインドリン誘導体 **16** を合成した。次に、オレフィン部位の変換を経てカルボン酸 **17** とし、不斉補助基の導入を行ったところ、*R* 体の不斉補助基を用いて得られるジアステレオマーは環化反応が進行しない異性体であることが分かった。そこで、*S* 体の不斉補助基を有する *N*-アシルオキサゾリジノン **18** を合成した。**18** とアルデヒド **19** とのアルドール反応により、良好な収率にてアルドール成績体 **20** を得ることができた。**20** から 3 段階の変換により窒素原子の導入を行い、オキサゾリジノン **21** を良好な収率にて得た。**21** のオキサゾリジノン部位の活性化と窒素原子の保護を目的として *p*-Ns 基を導入した。加水分解を行って **22** とした後に光延反応によりアジリジン環の形成を行い、*trans*-アジリジン誘導体 **23** を合成した。この段階で、絶対立体化学に関しては天然のリゼルグ酸のそれとは逆であることが判明したが、合成経路の確立を優先して先の検討へ移ることとした。*trans*-アジリジン誘導体 **23** に対して、筆者が見出した反応条件を適用したところ、速やかに環化反応が進行して三環性化合物 **24** を与えた。さ

らに、TBDPS 基を除去した **25** のプロパルギルアルコール部位の変換と続く環化反応により、四環性化合物 **26** を得ることができた。

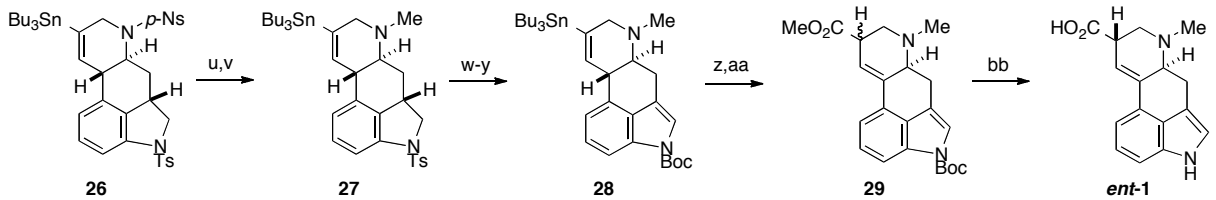
Scheme 2



Reagents and Conditions: (a) PivCl, Et_3N, THF, 0 °C; *n*-BuLi, (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinone, –78 °C to rt, 86%; (b) NaHMDS, toluene-THF, –78 °C; allyl bromide, –78 °C to rt, 64% (dr= 9.4:1); (c) $LiAlH_4$, THF, 0 °C, 93%; (d) TsNHBoc, DIAD, PPh_3, toluene-THF, 80 °C, 99%; (e) TFA, CH_2Cl_2, rt; (f) CuI, CsOAc, DMSO, rt, 85% (2 steps); (g) disiamylborane, THF, 0 °C to rt, 98%; (h) Jones' reagent, acetone, 0 °C, 94%; (i) PivCl, Et_3N, 0 °C; *n*-BuLi, (*S*)-4-Benzyl-2-oxazolidinone, –78 °C to rt, 89%; (j) Evans aldol reaction; (k-m) Introduction of the nitrogen atom; (n) LDA, *p*-NsCl, THF, –78 to 0 °C, 83%; (o) LiOH·H_2O, THF-H_2O, rt; (p) DEAD, PPh_3, PhH, 0 °C, 76% (2 steps); (q) C-C Bond formation; (r) TBAF, THF, rt, 95%; (s,t) Construction of the D ring.

四環性化合物 **26** が得られたので、リゼルグ酸の全合成に向けた変換を行った(**Scheme 3**)。まず、**26** のアミン窒素原子上の置換基の変換を行った。続いて、**27** のインドリン部位の酸化、生じたインドール窒素原子の Boc 基による保護を順次行い **28** とした。続いて一酸化炭素の挿入反応を行ったところ、二重結合の異性化が進行した β, γ−不飽和エステル **29** がジアステレオマーの混合物として得られることが分かった。最後に塩基性条件下加水分解を行うことで *ent*–リゼルグ酸(**1**)の全合成を達成した。

Scheme 3



Reagents and Conditions: (u,v) Deprotection and Methylation; (w,x) Oxidation of the indoline moiety; (y) Boc_2O, DMAP, MeCN, rt, 81%; (z,aa) CO Insertion; (bb) NaOH, EtOH-H_2O, 75 °C.

【参考文献】1) Jacobs, W. A. and Craig, L. C., *J. Biol. Chem.* **1934**, *104*, 547. 2) For a review, see: Schardl, C. L.; Panaccione, D. G.; Tudzynski, P. In *The Alkaloids*, Vol. *63*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, 2006, p45. 3) Liu, Q. and Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4810 and references therein. 4) Chakraborty, T. K.; Ghosh, A. *Synlett* **2002**, 2039. 5) Yamada, K.; Kubo, T.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett* **2002**, 231.