

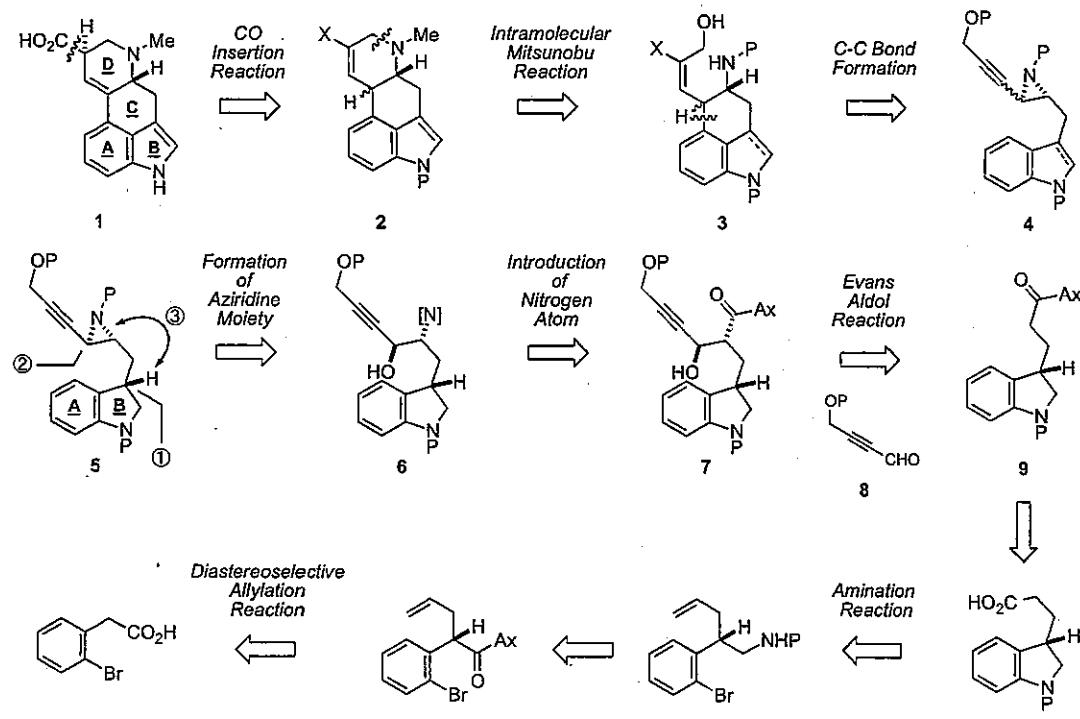
氏名 菅野廉太郎

菅野廉太郎は、「リゼルグ酸の合成研究」というタイトルで、以下の研究を行った。

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。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。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。

菅野の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。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 が有用であることを仮定した。*trans*-アジリジン誘導体 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

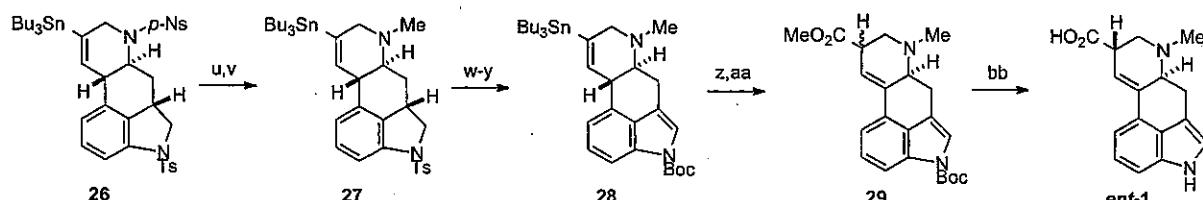


この合成計画に基づき、2-ブロモフェニル酢酸（13）にS体の不斉補助基（Ax）を導入した後、ベンジル位でのジアステレオ選択的なアリル化反応を行い、dr=9.4:1の選択性にて所望のアリル化体12を得た。不斉補助基を還元的に除去し、光延反応による窒素原子の導入と芳香族アミノ化反応を経てインドリン誘導体を合成した。次に、オレフィン部位の変換を経てカルボン酸10（P=Ts）とし、不斉補助基の導入を行ったところ、R体の不斉補助基を用いて得られるジアステレオマーは環化反応が進行しない異性体であることが分かった。そこで、S体の不斉補助基を有するN-アシルオキサゾリジノン9を合成した。9とアルデヒド8（P=TBDPS）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7を得ることができた。7からの変換により窒素原子の導入を行い、その後、数段階を経て6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ent-5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ent-5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を与えた。さらに、TBDPS基を除去した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ent-2（X=Bu₃Sn）=26を得ることができた。

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 2）。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。

この知見をもとに現在、天然物の絶対立体配置を有する化合物の合成を行っている。

Scheme 2



以上の業績は、生物活性天然物の全合成法の開発に有意に寄与するものであり、博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。