

論文の内容の要旨

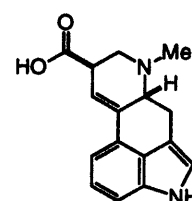
論文題目 Synthetic Studies on (+)-Lysergic Acid

(+)-リセルグ酸の合成研究

氏 名 黒川 利樹

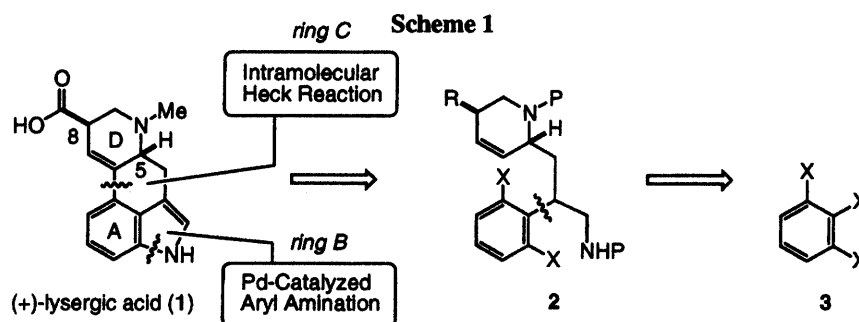
(+)-リセルグ酸(1)は麦角アルカロイドの基本分子であり、LSD を代表とするその誘導体は幅広い生理活性を有することが知られている。また合成目標分子としても多くの有機合成化学者の興味を集め、1954年 Woodward らにより初めての全合成が達成されて¹から現在まで多様な合成デザインに基づく全合成及び合成研究が報告されている。しかしながら、それらはいずれもラセミ体の合成であり未だに不斉合成は達成されていない。そこで筆者は効率的な不斉全合成を目標とし検討を行ったので、以下その概略を述べる。

Figure 1



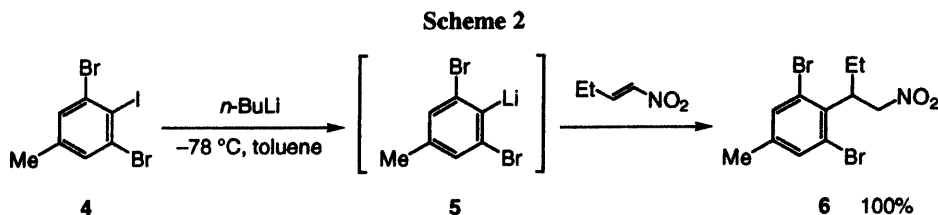
(+)-Lysergic acid (1)

(+)-リセルグ酸(1)の基本骨格である4環性化合物の構築において、B、C環をPd触媒を用いて同時に閉環することを鍵反応とした合成計画を立案した(Scheme 1)。カルボン酸部位は合成の終盤で構築することとし、残る4環性化合物は図に示した位置で逆合成的に切断することにより、B、C環はそれぞれPd触媒による分子内芳香族アミノ化反応²、Heck反応により1工程で形成できると考えられる。また環化前駆体2をA環部、D環部の両セグメントに分割することができれば、容易に合成可能な対称置換ベンゼン3をA環部とすることができる。

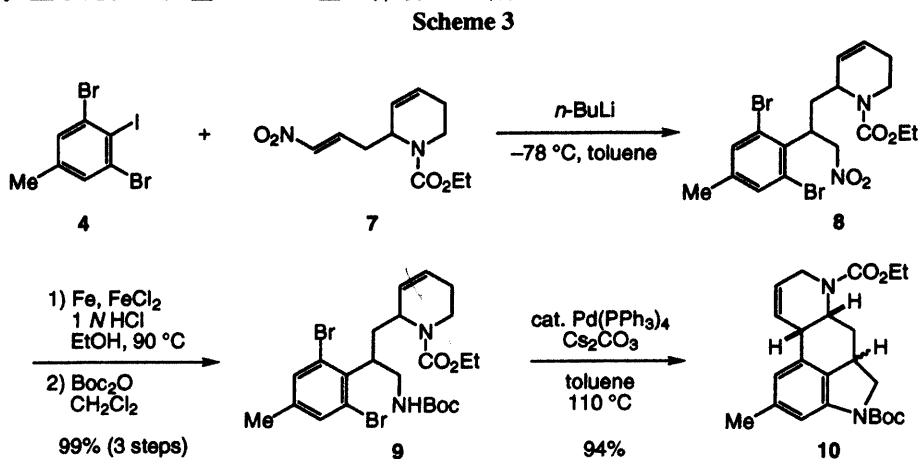


以上の逆合成的解析に基づき、A、D環の接続に利用可能な反応の検討を行った。既知の方法であ

る Meerwein Arylation 等の様々な反応を試みたが、オルトジブロモベンゼン類のカップリングは困難であった。更なる検討の結果、ハロゲン-リチウム交換反応における新しい知見を得ることができ、それをもとに A、D 環の接続方法を確立することができた(Scheme 2)。2,6-ジブロモ-4-メチル-ヨードベンゼン(4)に対して、トルエン中、-78 °C で *n*-BuLi を加えると、期待したようにヨウ素のみが選択的にリチオ化される。続いて 1-ニトロアルケンを加えると、Michael 反応が進行しほぼ定量的に付加体 6 が得られた。



次に環化前駆体への誘導及び鍵反応についてモデル検討を行った(Scheme 3)。D 環部に相当する 1-ニトロアルケン 7 に対して、上述の方法により A 環部との接続を行った。得られた付加体 8 を塩酸存在下、鉄粉、塩化第一鉄を作用させ、エタノール中加熱還流することによりニトロ基のみを選択的に還元することができた。生じたアミノ基を Boc 基で保護し、環化前駆体 9 へと導いた。この様にして得られた 9 に触媒として Pd(PPh₃)₄、塩基として炭酸セシウムを用いトルエン中加熱したところ、分子内芳香族アミノ化、Heck 反応による閉環が円滑に進行し、望みとする 4 環性化合物 10 を収率 94%で得ることができた。こうして、Pd 触媒による 2 環同時閉環反応を鍵とする基本骨格構築に成功した。



続いて今回新たに確立した合成経路に従い、リセルグ酸の合成について検討を行った(Scheme 4)。

基本骨格構築後のカルボン酸部位導入を視野に入れ、その足がかりとしてエノールエーテルを有する基本骨格 11 を合成することとした。ここで C 環構築の Heck 反応において、Pd は C5 の立体の影響で図のα面からオレフィンに挿入し、中間体 14 を形成する(Figure 2)。続くβ ヒドリド脱離を考慮すると C8 のアルコキシ基は C5 の側鎖に対し *trans* となることが必須である。

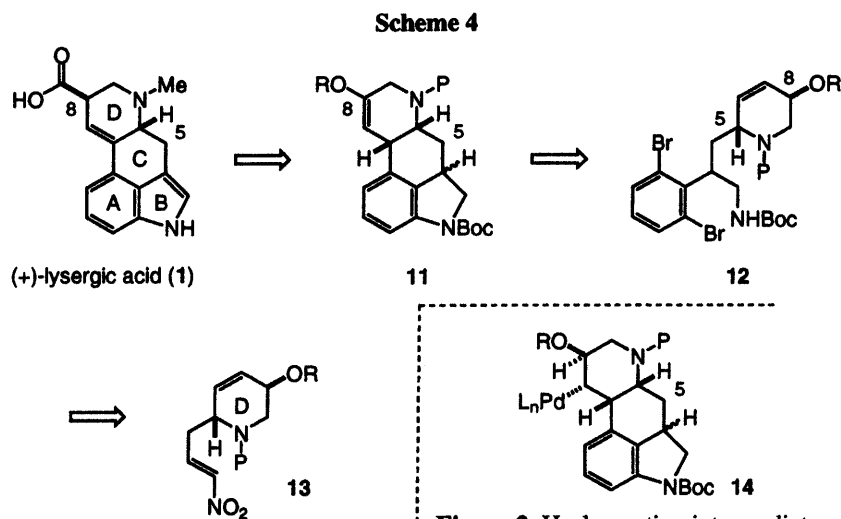
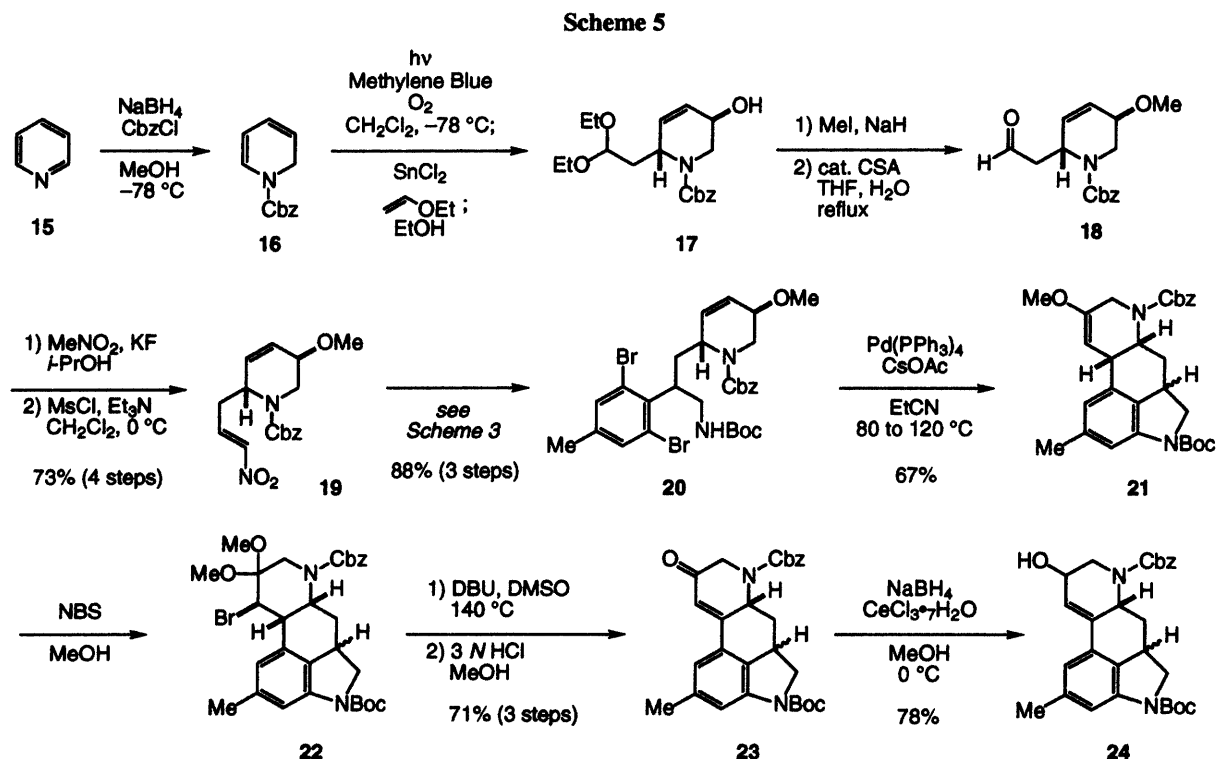


Figure 2. Heck reaction intermediate

そこで筆者は、夏目らにより報告されている 1,2-ジヒドロピリジン 16 の一重項酸素酸化生成物に対する付加反応³を用いて、側鎖が互いに *trans* に位置する付加体 17 を選択的に合成した。遊離のヒドロキシル基のメチル化、アセタールの脱保護により対応するアルデヒド 18 に変換後、常法により

D 環部となる 1-ニトロアルケン **19** へと導いた。これを上述の方法を用い環化前駆体 **20** とし、鍵である Pd 触媒による 2 環同時閉環反応を試みた。この場合もやはり反応は円滑に進行し、当初の計画通りエノールエーテルを有する 4 環性化合物 **21** を得ることができた。

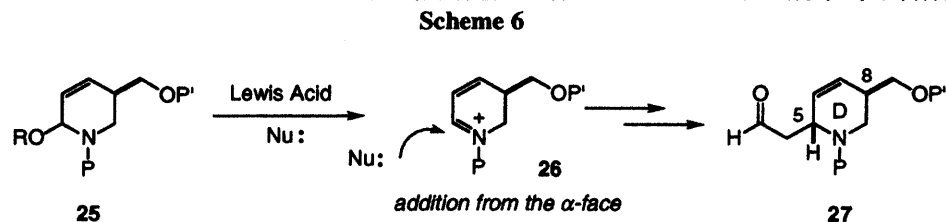
次に、骨格上の官能基変換について検討した。エノールエーテル **21** をメタノール中、NBS を作用させることにより α -プロモケタール化を行い **22** へと変換した。続く脱臭化水素化、アセタールの脱保護、Luche 還元を行うことにより、ピリジンから 14 工程でリセルグ酸のカルボン酸以外全ての官能基を有するモデル化合物 **24** の合成に成功した(Scheme 5)。残るカルボン酸部位の導入に関して、種々検討を行ったが困難であることが判明した。そこで、あらかじめカルボン酸と等価なヒドロキシメチル基を有する D 環部を用いた合成へと変更した。



上で述べた合成経路を踏襲すると、結局 D 環部は先程と同じ様に 2 本の側鎖が *trans* に配置したアルデヒド **27** から合成できる。しかしながら、この様な相対配置を有するアルデヒドの効率的な合成法は知られていない。

そこで筆者は、C8 の側鎖を利用すればアシルイミニウム塩 **26** に対する付加反応を立体選択的に行える

のではないかと考え検討を行った(Scheme 6)。

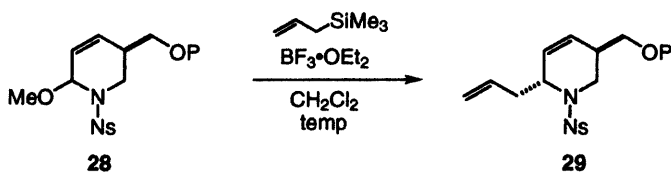


酸素原子及び窒素原子上に様々な保護基のついた基質を調整し検討を行った結果、窒素原子上に 2-ニトロベンゼンスルホニル (Ns) 基をついたアミナル **28** において立体選択制に関する顕著な違いが見られた。酸素原子が無保護もしくは立体的に嵩高い TBDPS 基をついたアミナルに対してアリル化を行うと、生成物は *cis:trans* ほぼ 1 : 1 の混合物として得られた(Table 1, entry 1and2)。それに対して保護基がアセチル基の場合は立体選択制に有意な差が見られ(entry 3)、更に反応温度を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ に下げることで望みとする *trans* 体 **29c** のみを得ることができた(entry 4)。

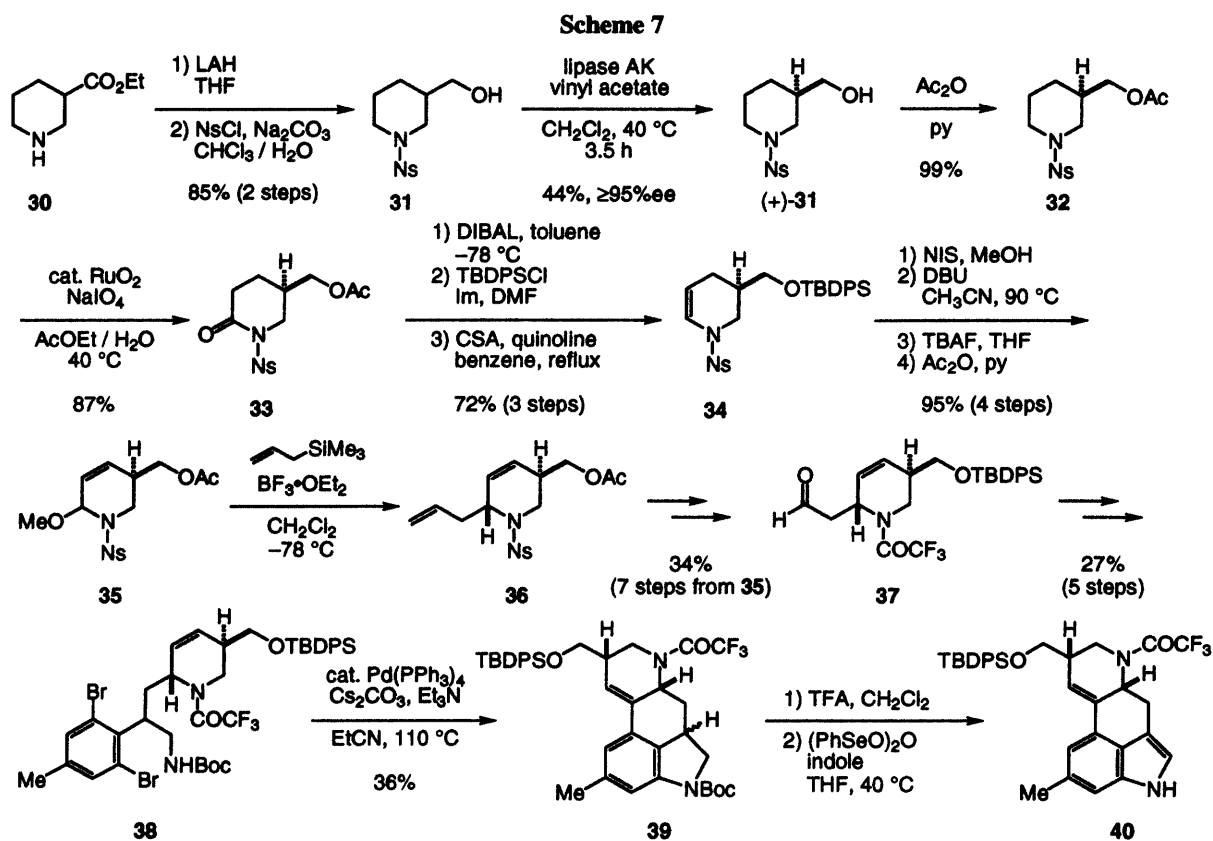
次にこの手法を用いた合成に着手した(Scheme 7)。酵素による光学分割により得られる(+)-**31** から RuO₂による酸化反応を鍵とする数段階の変換を経て、望みの不斉中心を有する **35** を得た。その後、新たに開発した立体選択的アリル化、Scheme 3 に示した一連の変換を行い環化前駆体 **38** へと誘導後、鍵である Pd 触媒による 2 環同時閉環を行い望みとする 4 環性化合物 **39** を得た。更にインドリン部位の酸化によりリセルグ酸の全ての炭素及び官能基を有するモデル化合物 **40** の合成に成功した。

現在リセルグ酸の全合成を目指して更なる検討を進めており、近い将来、全合成が達成できると確信している。

Table 1. Stereoselective allylation of **28**



entry	P	temp (°C)	trans : cis	yield (%)
1	H (a)	0	1.3 : 1	62
2	TBDPS (b)	0	1.3 : 1	77
3	Ac (c)	0	2.3 : 1	80
4		-78	trans only	60



なお、本合成研究の過程で新たに開発した 2,6-ジブromoヨードベンゼン類のヨウ素選択的リチオ化からの一連の変換は適用範囲の広い手法である。この変換後得られる化合物は、2 個の芳香族ブロミドからそれぞれ官能基化することで多様な含窒素化合物が合成可能である。よって、本手法は含窒素天然物合成に新たな道を開いたといえる。

文献

- (1) Woodward, R. B. *et al. J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 5256; **1956**, *78*, 3087.
- (2) For recent reviews, see: (a) Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2046.
(b) Buchwald, S. L. *et al. J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 125.
- (3) Natsume, M *et al. Tetrahedron Lett.*, **1979**, *36*, 3473.