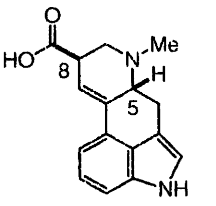
[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 黒 川 利 樹

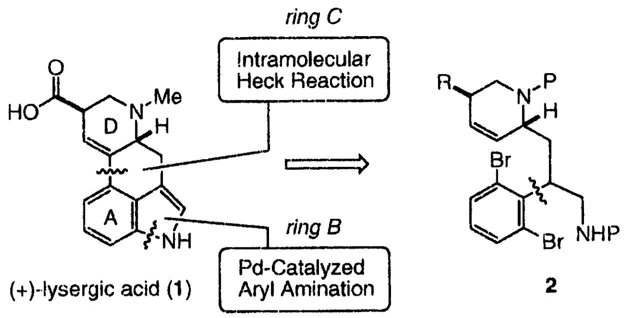
(+)－リセルグ酸(**1**)は麦角アルカロイドの基本分子であり、LSD を代表とするその誘導体は幅広い生理活性を有することが知られている。また合成目標分子としても多くの有機合成化学者の興味を集め、1954 年 Woodward らにより初めての全合成が達成されてから現在まで多様な合成デザインに基づく全合成及び合成研究が報告されている。しかしながら、それらはいずれもラセミ体の合成であり未だに不斉合成は達成されていない。黒川は **Scheme 1** に示した様に Pd 触媒による 2 環同時閉環反応を骨格構築における鍵反応とする合成計画を立案し、**1** の光学活性体の全合成を達成すべく検討を行った。

Figure 1



(+)-Lysergic acid (**1**)

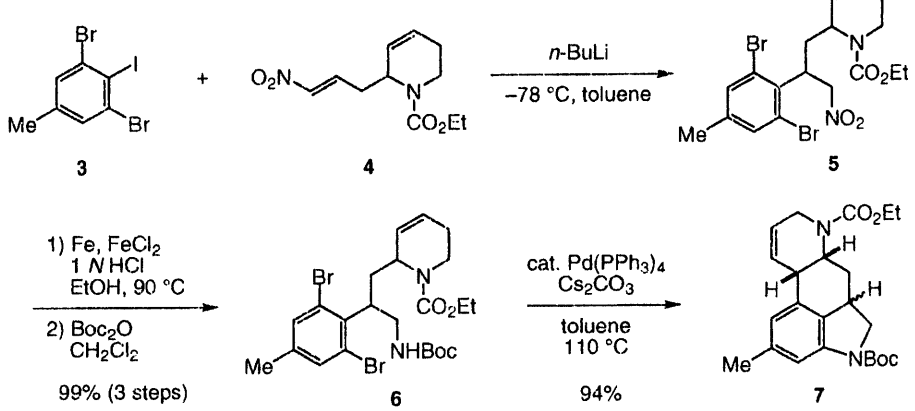
Scheme 1



2

上で述べた合成戦略を実現するために最も困難が予想されるのは環化前駆体 **2** への誘導法である。黒川は、ヨウ素選択的ハロゲン－リチウム交換反応を鍵とする一連の変換を新たに開発することにより効率的な合成法を確立した (**Scheme 2**)。すなわち、2,6-ジブロモ-ヨードベンゼン類(**3**)に対して、トルエン中、-78 ℃ で *n*-BuLi を加えると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 **4** を加えることにより Michael 反応が進行し付加体 **5** を得た。さらに鉄粉を用いることで芳香族ブロミド、オレフィン存在下ニトロ基の選択的還元を行い、生じたアミノ基を Boc 基で保護しほぼ定量的に環化前駆体 **6** へと導いた。この様にして得られた **6** に触媒として $Pd(PPh_3)_4$、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 **7** 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。

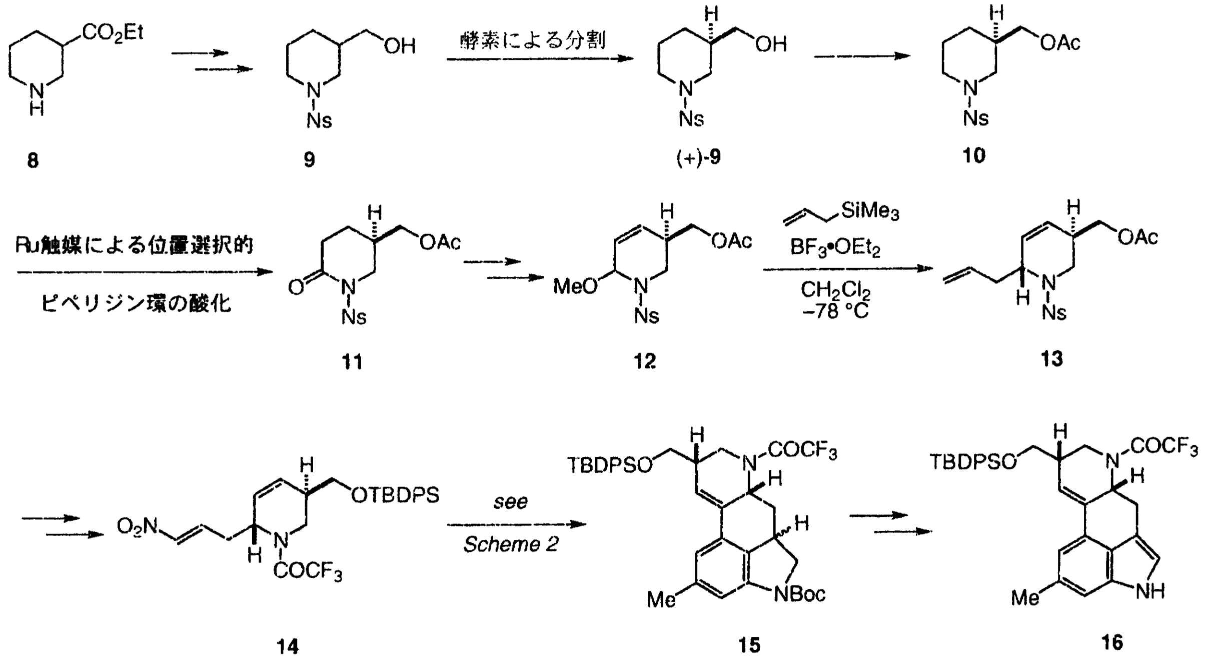
Scheme 2



この手法を元にリセルグ酸の合成研究を進めた。残るカルボン酸部位の構築を考慮し、あらかじめヒドロキシメチル基を有する 1-ニトロオレフィン **14** を D 環部として用いることとした。市販のニペコチン酸エチル(8)から容易に誘導できる **9** に対し、酵素による分割を行い光学活性体を得た。続く Ru 触媒による位置選択的ピペリジン環の酸化、隣接基関与によるアリル基の立体選択的導入を鍵として望みとする D 環部 **14** を合成した。**14** に対して今回新たに開発した合成手法を適用し 4 環性化合物 **15** を得た。さらに、インドリン部位を酸化すること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 **16** の合成に成功した。

なお、本合成研究の過程で新たに開発した 2,6-ジブロモ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。

Scheme 3



以上のように、黒川はリセルグ酸の全合成を目的として検討を行い、光学活性体の全合成及び類縁体合成への道を開いた。従って、薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値するものと認めた。