

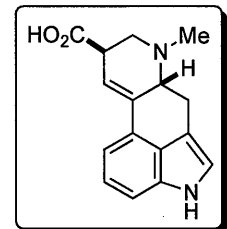
論文の内容の要旨

論文題目 (+)-リゼルグ酸の合成研究

氏名 井上 暢

【研究目的と背景】

(+)-リゼルグ酸 (**1**) は、様々な生理活性を有する麦角アルカロイド種の構成分子である¹⁾。**1** は、4環性の特異な構造と麦角アルカロイド種の持つ様々な生理活性のため活発に合成研究が行われてきており、現在までに 10 例のラセミ体での全合成が報告されている²⁾。その一方で不斉全合成の報告は、中間体の光学分割を含む報告が 1 例あるのみである³⁾。このような背景の中、当研究室において(+)-リゼルグ酸 (**1**) の不斉全合成が行われたが⁴⁾、効率の点で課題が残されていた。そこで今回筆者は、(+)-リゼルグ酸 (**1**) の効率的な不斉全合成ルートの確立を目的として研究に着手することとした。

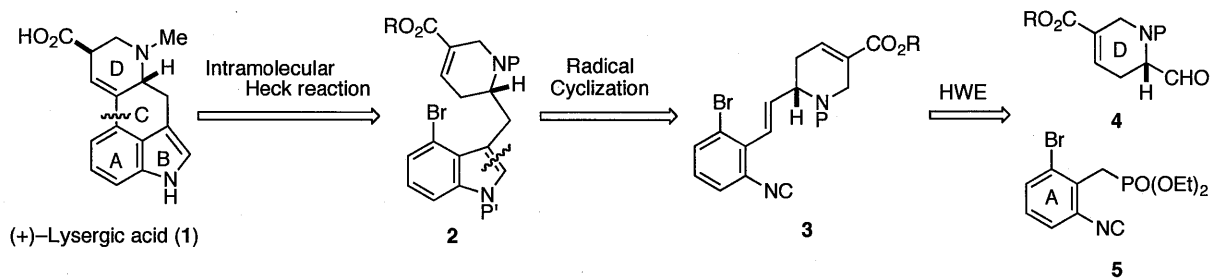


(+)-Lysergic acid (**1**)

【結果および考察】

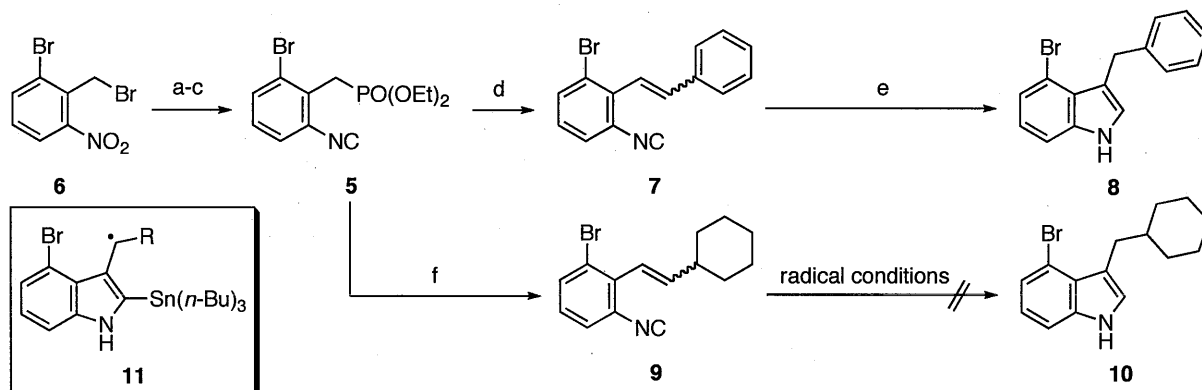
リゼルグ酸 (**1**) の逆合成解析を以下に示す (Scheme 1)。この化合物の構造上の特徴として、インドール骨格に縮環した C 環と不斉点を有するテトラヒドロピリジンである D 環の 2 つが挙げられ、これらをいかに効率よく構築するかが合成上のポイントとなる。まずリゼルグ酸 (**1**) の C 環は、合成の最終段階で二重結合の異性化を伴う分子内 Heck 反応を用いて構築できると考えた。次にその前駆体 **2** のインドール骨格は、当研究室で開発したラジカル環化反応⁵⁾を用いて構築することとした。またその前駆体 **3** は、D 環を含むアルデヒド **4** と A 環ユニット **5** との Horner-Wadsworth-Emmons 反応により合成可能とした。

Scheme 1



まず文献既知の臭化ベンジル **6**⁶⁾ に対して **Arbuzov** 反応を行うことでホスホネートへと変換後、ニトロ基の還元と生じたアニリン誘導体のジクロロカルベンによる処理を行うことで **A** 環ユニット **5** の合成を行った (**Scheme 2**)。続いて得られた **5** を用いて、モデルアルデヒドを用いて環化反応の検討を行った。まずモデルアルデヒドとしてベンズアルデヒドを用いた際には、**Horner-Wadsworth-Emmons** 反応による連結、およびラジカル条件下での環化反応ともに円滑に進行し、インドール **8** を得ることができた。しかしながらモデルのアルデヒドとしてシクロヘキサンカルバルデヒドを用いた際には、**Horner-Wadsworth-Emmons** 反応による連結は進行し環化前駆体 **9** を得ることができるものの、続くラジカル環化反応は種々の検討にも関わらず進行せず、系が複雑化するのみであった。この反応性の違いは、環化の中間体として生じるラジカル **11** の安定性の違いに起因していると考えている。

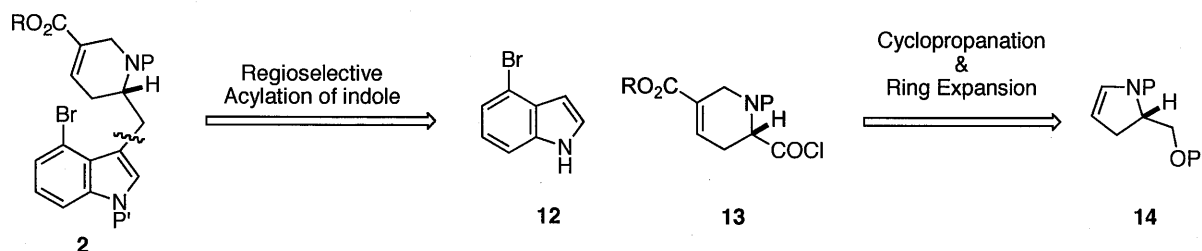
Scheme 2



Reagents and conditions: (a) $\text{P}(\text{OEt})_3$, 120°C ; (b) Fe , FeCl_2 , AcOH , EtOH , reflux, 97% (2 steps); (c) CHCl_3 , $\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Br}^-$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH}$ aq, 80%; (d) LDA ; benzaldehyde, THF , -78°C to rt, 68%; (e) $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, AIBN , MeCN , reflux; HCl aq, 57%; (f) LDA ; cyclohexanecarboxaldehyde, THF , -78°C to rt, 77%.

以上の結果を受けて **Heck** 反応前駆体 **2** へ向け、新たな逆合成解析を行った (**Scheme 3**)。すなわち、4-ブロモインドール **12**⁷⁾ と **D** 環を含む酸塩化物 **13** とを 3 位でカップリング後、生じたカルボニル基を除去することにより **2** を合成可能と考えた。最後に酸塩化物 **13** は、**L**-ピログルタミン酸より容易に調製可能と考えられるエナミド **14** のジブロモシクロプロパン化と引き続き環拡大反応を鍵反応として誘導できると考えた。

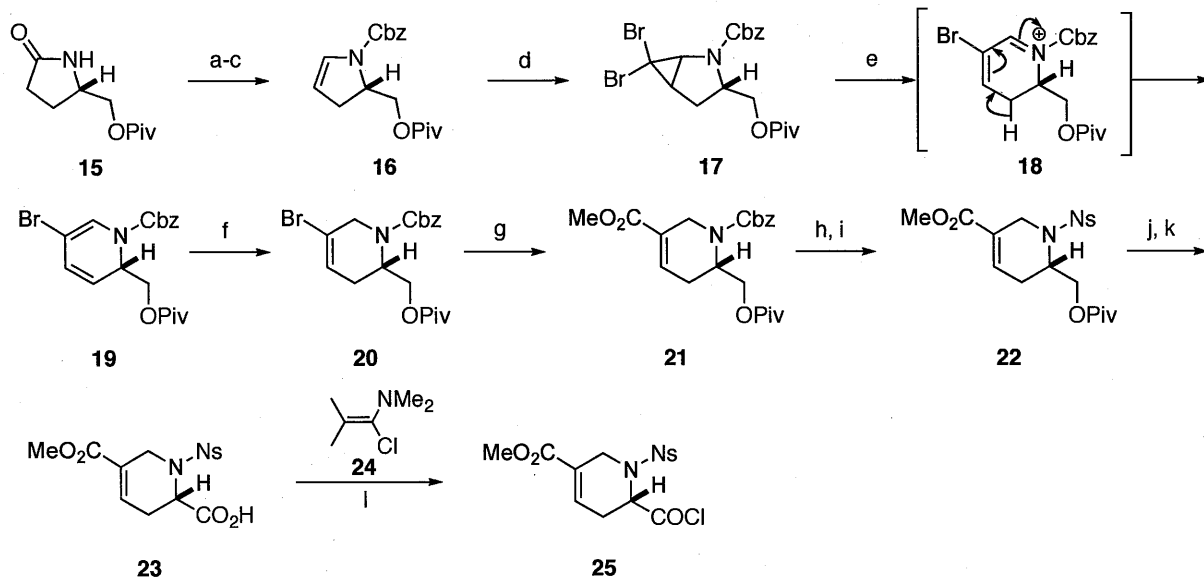
Scheme 3



まず **D** 環を含む酸塩化物 **13** の合成を以下のように行った (**Scheme 4**)。文献既知の **15**⁸⁾ の窒素原子を **Cbz** 基で保護した後に、生じたイミドの還元と続く脱水反応によりエナミド **16** へと導いた。次に **16** にジブロモカルベンを作用させ、シクロプロパン **17** へと変換した。ここでキシレン中加熱還流を行うと、2 電子系の逆旋的な電子環状反応が進行することでシクロプロパン環が解裂し⁹⁾、**18** のような 6 員環のアシルイミニウムカチオンの生成後、矢印で示した脱プロトン化が進行してジヒドロピリジン **19** が得られた。続いて **19** を酸性条件下還元することでテトラヒドロピリジン **20** へと変換した。次にカルボニレーションにより **C1** ユニットを導入して不飽和エステル **21** へと変換後、**Ritter** らによって報告された方法¹⁰⁾ を用いて二重結合を保持しつつ、**Cbz** 基の除去を行った。続いて生じた 2 級アミンを

Ns 基で保護することで **22** へと誘導した。最後に酸性条件下 Piv 基を除去した後に、生じた 1 級アルコールを Jones 試薬によりカルボン酸 **23** へと変換した。最後に Ghosez らにより報告されているエナミン **24**¹¹⁾ を用いて、中性条件下 **23** を酸塩化物 **25** に変換して、D 環ユニットの合成を完了した。

Scheme 4

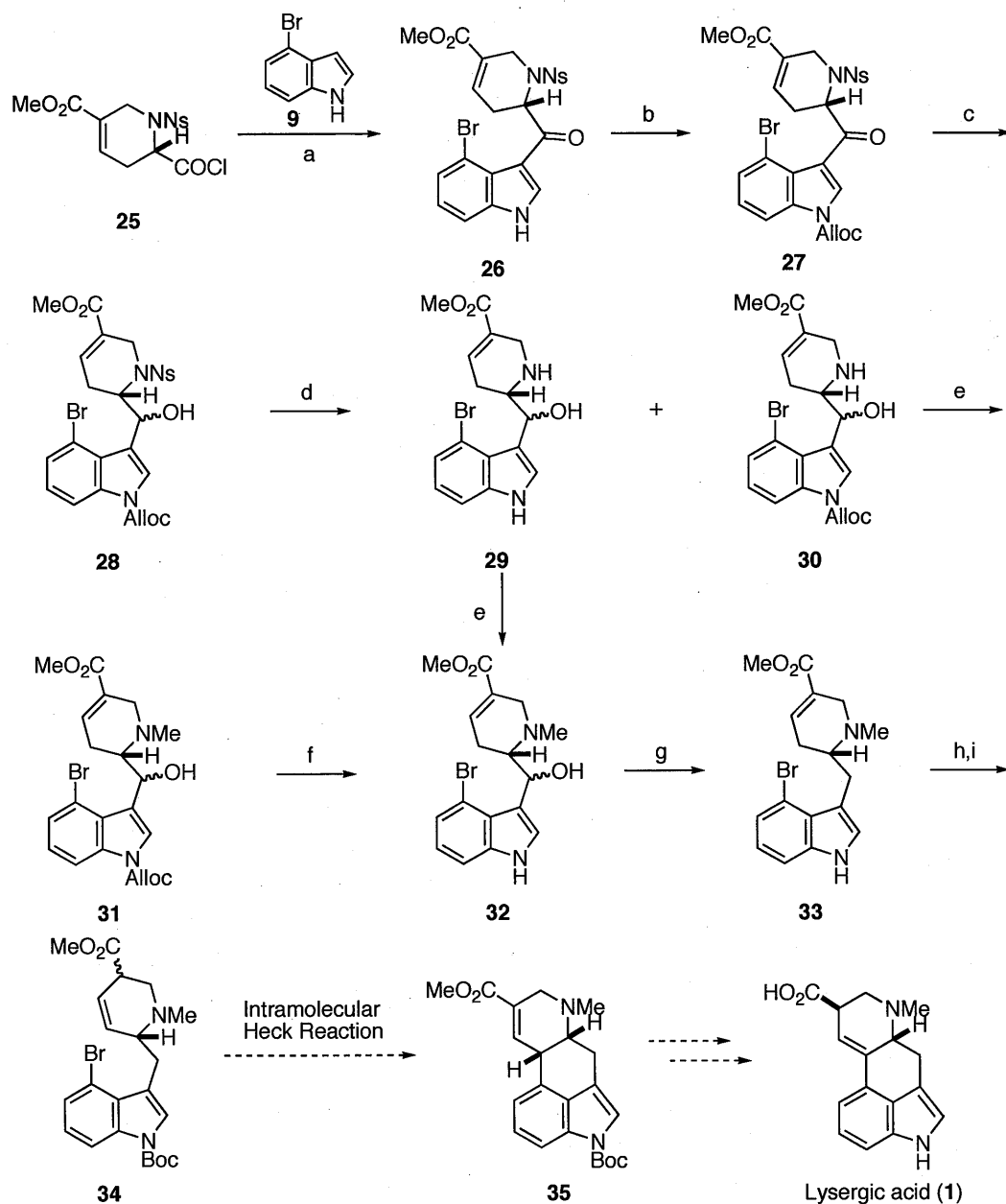


Reagents and conditions: (a) LHMDS; CbzCl, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 91%; (b) DIBAL, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; (c) CSA, pyridine, toluene, reflux, 80% (2 steps); (d) CHBr_3 , $\text{BnEt}_3\text{N}^+\text{Br}^-$, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NaOH aq}$, 84%; (e) xylene, reflux, 85% (f) Tf_2NH , Et_3SiH , AcOH; (g) CO (100 psi), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Et_3N , MeOH, $90\text{ }^{\circ}\text{C}$, 33% (2 steps); (h) PdCl_2 , Et_3SiH , Et_3N , CH_2Cl_2 , 83%; (i) NsCl, NaHCO_3 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, 87%; (j) AcCl, MeOH, reflux, 80%; (k) Jones' reagents, acetone, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 93%; (l) CH_2Cl_2 .

続いて D 環ユニットと 4-ブロモインドール(**9**)⁷⁾とのカップリングを行った(Scheme 5)。4-ブロモインドール(**9**)⁷⁾をエチルグリニヤール試薬で処理後、**25** を加えるとインドールの 3 位でのアシル化が進行し、カップリング体 **26** を中程度の収率で得ることができた。続いてケトンの活性化を目的として、**26** のインドール窒素原子に Alloc 基を導入後、ケトンの還元を行うことでアルコール **28** を得た。続いて **28** の Ns 基の除去を試みたところ、Ns 基のみが除去された **30** と Ns 基と Alloc 基の両方が除去された **29** が得られた。両化合物を分離後、それぞれ還元的アルキル化を行なうことで D 環窒素原子のメチル化を行なった。さらに Alloc 基を除去した後に、酸性条件下トリエチルシランを作用させることで水酸基の除去を行ない、**33** へと導いた。

続いてインドール窒素原子を Boc 基で保護した後に、得られた保護体を LTMP で処理し、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を停止したところ、低収率ではあるが望みとする β,γ -不飽和エステル **34** を得ることができた。本基質は分子内 Heck 反応に適した位置に二重結合を有しており、現在分子内 Heck 反応による C 環構築の検討を行っているところである。

Scheme 5



Reagents and conditions: (a) EtMgBr, benzene/Et₂O, 0 °C; **25**, 0 °C, 48% (2 steps) (b) AllocCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C, 71%; (c) NaBH₄, THF/H₂O, -20 °C, 83%; (d) PhSH, Cs₂CO₃, DMF, 0 °C; (e) HCHO aq, AcOH, NaBH₃CN, MeOH (f) Pd(PPh₃)₄, pyrrolidine, THF; (g) TFA, Et₃SiH, CH₂Cl₂, 0 °C, 36% (from **28**); (h) Boc₂O, DMAP, MeCN, 0 °C, 80%; (i) LTMP, THF, -78 to 0 °C; NH₄Cl aq, 37%

【参考文献】

- (a) Stoll, A.; Hofmann, A. In *the Alkaloids*, Vol. 8; Manske, R. H. F.; Holmes, H. L., Ed.; Academic Press: New York, **1965**; p725. (b) Stadler, P. A.; Stutz, P. In *the Alkaloids*, Vol. 15; Manske, R. H. F.; Holmes, H. L., Ed.; Academic Press: New York, **1975**; p1. (c) Groger, D.; Floss, H. G. In *the Alkaloids*, Vol. 50; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, **1990**; p171. 2) For a recent review, see: Ninomiya, I.; Kiguchi, T. In *the Alkaloids*, Vol. 50; Brossi, A. Ed.; Academic Press: New York, **1990**; p1. 3) Moldvai, I.; Temesvari-Major, E.; Incze, M.; Szentirmay, E.; Gacs-Baitz, E.; Szantay, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5993. 4) 磯村峰孝, 東京大学大学院薬学系研究科修士論文, 2004. 5) Tokuyama, H.; Watanabe, M.; Hayashi, Y.; Kurokawa, T.; Peng, G.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2001**, 1403. 6) Moyer, M. P.; Shiurba, J. F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5106.

7) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Huang, X.; Simonsen, K. B.; Koumbis, Al. E.; Bigot, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10162. 8) Felix, B.; Pedro, de M.; Marta, F.; Josep, F.; Timothy, G.; Sergio, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 437. 9) Christl, M.; Herzog, C.; Bruckner, D.; Lang, R. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 141. 10) Birkofer, L.; Bierwirth, E.; Ritter, A. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 821. 11) Haveaux, B.; Dekoker, A.; Rens, M.; Sidani, R.; Toye, J.; Ghosez, L. *Org. Synth., Coll. Vol. VI* **1988**, *26*.