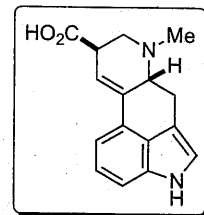


[別紙 2]

審査の結果の要旨

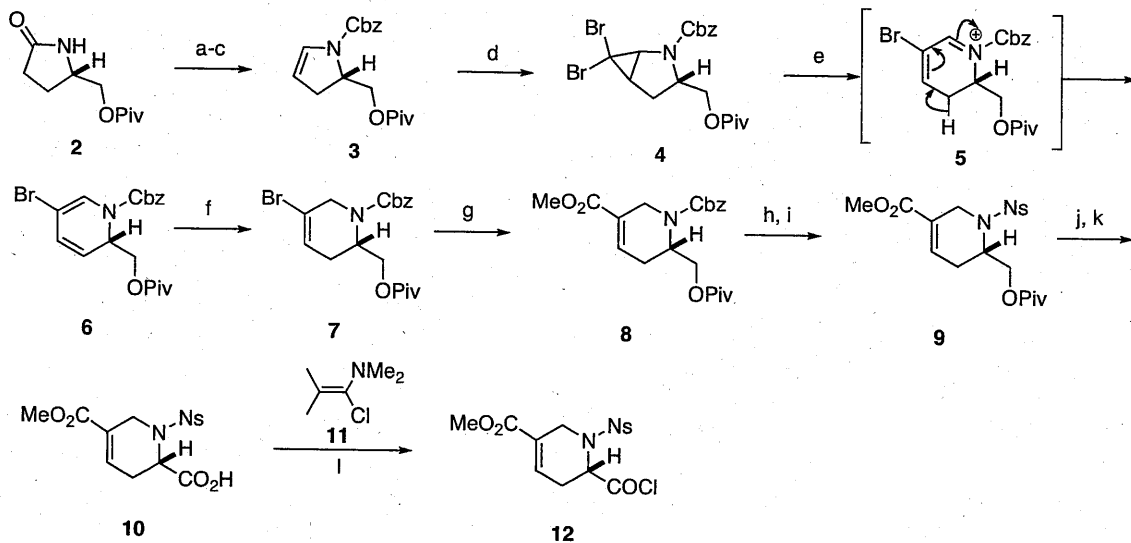
氏名 井上 暢

(+)-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 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物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。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。このような背景の中、井上は、(+)-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本研究を行った。



(+)-Lysergic acid (1)

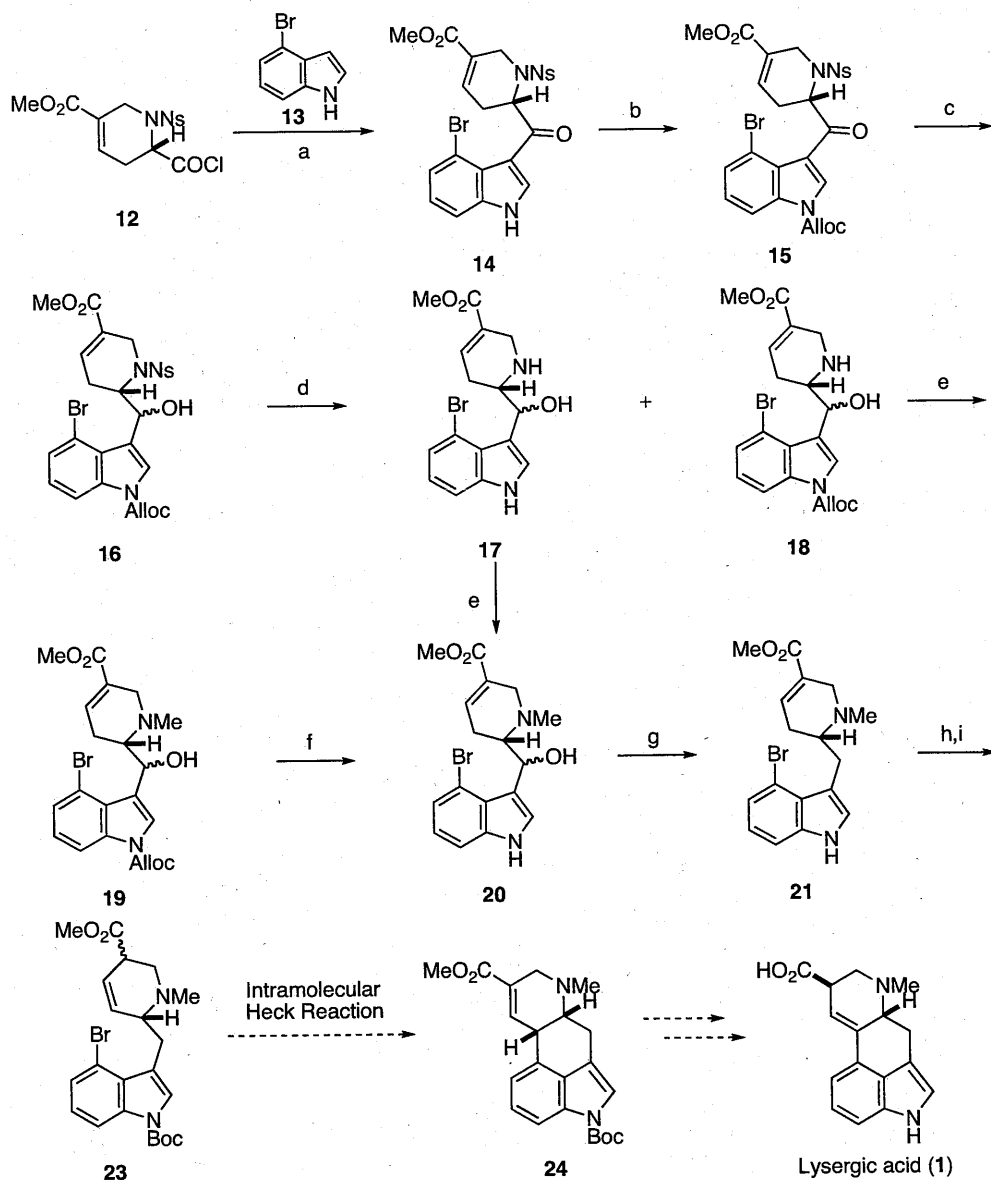
まず井上は D 環ユニット 12 の合成を行った (Scheme 1)。文献既知の 2 の窒素原子を Cbz 基で保護した後、生じたイミドの還元と続く脱水反応によりエナミド 3 へと導いた。次に 3 にジブロモカルベンを作用させ、シクロプロパン 4 へと変換し、キシレン中加熱還流することにより、5 のような 6 員環のアシルイミニウムカチオンを経由することによりジヒドロピリジン 6 を得た。次に、6 を酸性条件下還元してテトラヒドロピリジン 7 へと変換した。触媒的カルボニル化により不飽和エステル 8 へと変換後、加水素分解によって二重結合を保持しつつ Cbz 基の除去を行った。生じた 2 級アミンを Ns 基で保護することで 9 へと誘導した。さらに常法による 2 段階を経てカルボン酸 10 へと変換した後、中性条件下 10 を酸塩化物 12 に変換して、D 環ユニットの合成を完了した。



Scheme 1

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

続いて井上はD環ユニット12と4-ブロモインドール(13)とのカップリングを行った(Scheme 2)。4-ブロモインドール(13)をエチルグリニャール試薬で処理後、12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14を得た。次に、ケトンの活性化を目的として、14のインドール窒素原子にAlloc



Scheme 2

Reagents and conditions: (a) EtMgBr, benzene/Et<sub>2</sub>O, 0 °C; 25, 0 °C, 48% (2 steps) (b) AllocCl, DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 71%; (c) NaBH<sub>4</sub>, THF/H<sub>2</sub>O, -20 °C, 83%; (d) PhSH, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 0 °C; (e) HCHO aq, AcOH, NaBH<sub>3</sub>CN, MeOH (f) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, pyrrolidine, THF; (g) TFA, Et<sub>3</sub>SiH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 36% (from 28); (h) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, MeCN, 0 °C, 80%; (i) LTMP, THF, -78 °C; 2,6-di-*t*-butyl-phenol (34), 54%

基を導入後、ケトンの還元を行うことでアルコール16を得た。さらに、16のNs基とAlloc基を除去してN-メチル化した20を、酸性条件下トリエチルシランを作用させて21を得た。21のインドール窒素原子をBoc

基で保護した後に、強塩基であるLTMPを用いて $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和エステル $\beta$ の脱プロトン化し、2,6-ジターシャリーブチルフェノール (22) でプロトン化する事で、 $\beta$ ,  $\gamma$ -不飽和エステル 23 を得た。23 の類縁体は分子内 Heck 反応によってリゼルグ酸の基本骨格が形成されることは知られており、未完成ではあるが光学活性リゼルグ酸の全合成に大きく前進したものと考えられる。

以上のように井上は(+)-リゼルグ酸 (1) の効率的全合成を目的として研究を行い、D 環上の窒素原子 $\alpha$ 位の不斉点を制御して環化反応前駆体を合成するルートを確立し、その効率的全合成への道を切り開いた。よ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。