

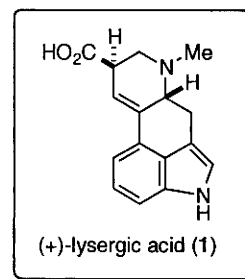
論文内容の要旨

論文題目 (+)-リゼルグ酸の合成研究

氏 名 梅崎 智

【背景、目的】

リゼルグ酸 (1) は麦穂などに寄生する麦角菌の産出する麦角アルカロイドの中心骨格をなす分子であり、その誘導体は循環器系や神経系に対して多彩な生理活性を有することが知られている¹。また、インドールを含む特異な四環性縮環骨格の構築という面から広く有機合成化学者の興味を惹き付け、現在までに多くの全合成が報告されている²。当研究室においても異なるアプローチによる二つの合成経路を報告しているが³、これらの合成経路は工程数、総収率について問題が残るものであった。そこで我々は、光学活性リゼルグ酸のさらなる効率的な全合成を目指し本研究に着手した。

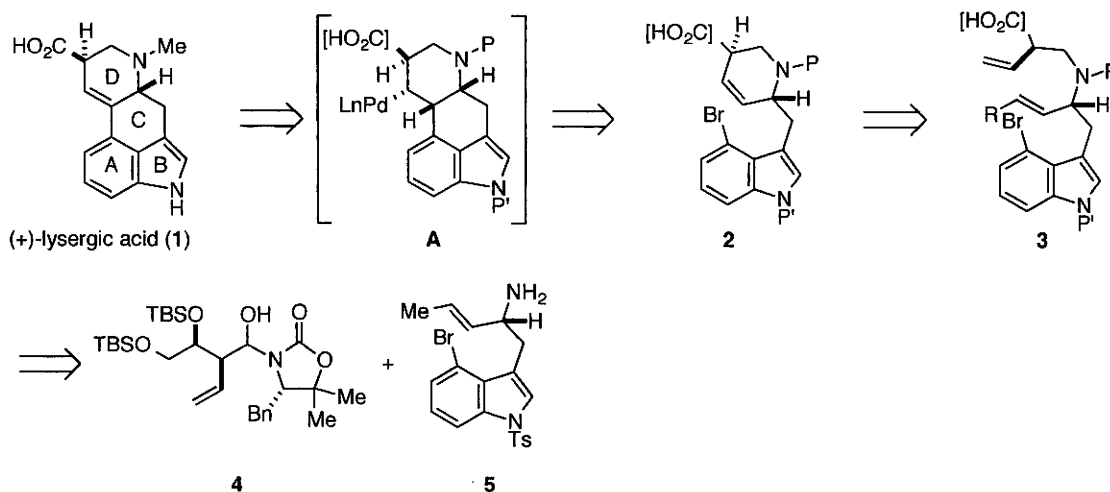


【方法、結果】

以下に我々の逆合成解析を示す (Scheme 1)。合成にあたり、以前の合成研究によって得られた知見から C 環は分子内 Heck 反応によって構築することとした。ここで Heck 反応前駆体である 2 のカルボン酸 α 位は、Heck 反応における A のような中間体からの β -水素脱離のため、立体選択的に合成する必要がある。D 環については閉環メタセシス

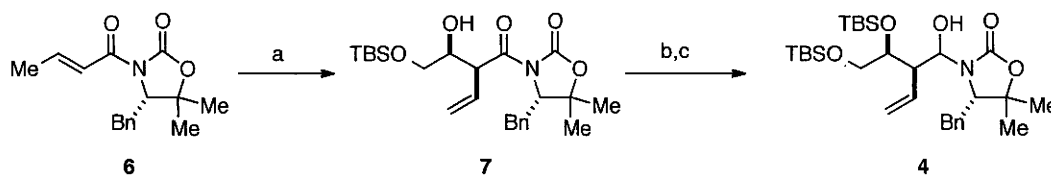
反応によって構築することで効率的な骨格構築が可能ではないかと考えた。そこで環化前駆体 **3** をアルドール反応によって立体選択的に合成できるヘミアミナル **5**⁴ と光学活性なアリルアミン **4** とを、還元的アミノ化により連結する合成計画を立てた。

Scheme 1



まず、上部ユニットであるヘミアミナル **4** の合成は以下のように行った (Scheme 2)。クロトンイミド **6** から調製したチタンジエノラートのアルドール反応により **7** を得た。生じた水酸基を TBS 基により保護し、イミド部位を DIBAL によって低温下部分還元することで目的のヘミアミナル **4** が得られた。

Scheme 2



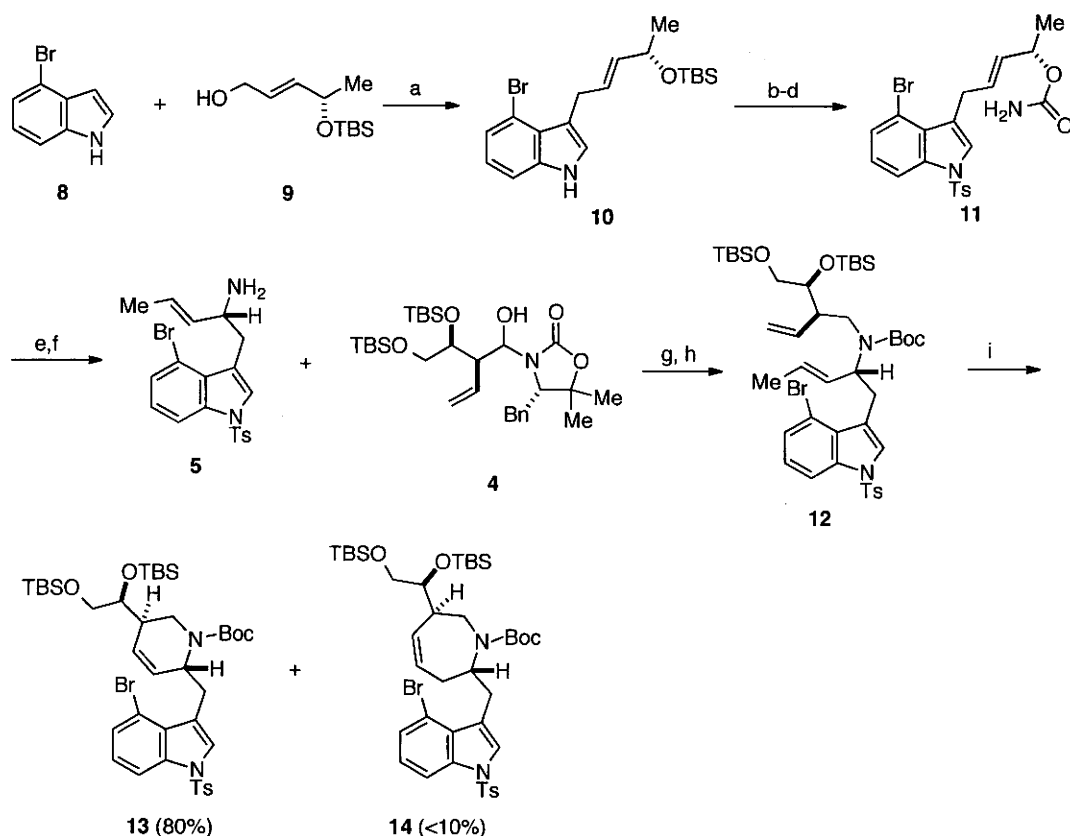
Reagents and Conditions: a) TiCl_4 , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , -78°C , then $\text{TBSOCH}_2\text{CHO}$, -78°C to rt, 83%; b) TBSCl, imidazole, DMF, 60°C , 63%; c) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C , 86%.

次に、光学活性なアリルアミン **5** の合成を行った (Scheme 3)。4-プロモインドール (**8**) と、乳酸メチルから四工程にて合成可能な光学活性なアリルアルコール **9** とを田丸らの手法⁵を参考に、パラジウム触媒とトリエチルボランを用いたインドール三位の直接的アリル化の条件に付したところ、目的のアリル化反応は高収率、高選択的に進行した。次に、得られた **10** のインドール窒素原子の保護、TBS 基の除去、カーバメートの三工程を経て転位反応前駆体となるアリルカーバメート **11** へと変換した。続いて、**11** を市川らの報告している条件⁶に付しカーバメートの脱水を行うことで、生じたアリルシアネートが速やかに[3,3]-シグマトロピー転位を起こし、対応するイソシアネートへと変換された。生じたイソシアネートは、直接加水分解してアミンへと変換するのが困難であったため、トリクロロエタノールを作用させ一度トリクロロエチルカーバメート

トとして単離した後、Troc 基の除去を行うことで目的のアリルアミン **5** を得た。

目的とする両ユニットが合成できたので、閉環メタセシス反応の検討を行った。**4** と **5** との還元的アミノ化によるカップリングは円滑に進行し、生じた第二級アミン部位を Boc 基で保護することでジエン **12** が得られた。鍵となる **12** に対する閉環メタセシス反応は、Hoveyda-Grubbs 第二世代触媒をシクロペンチルメチルエーテル (CPME) 中で用いた場合に最も良い収率を与え、環化体 **13** が良好な収率で得られた。しかし D 環の構築には成功したもの、内部オレフィンが異性化し、それに続く環化が進行することで生じる 7 員環生成物 **14** が分離の困難な副生成物として得られた。

Scheme 3

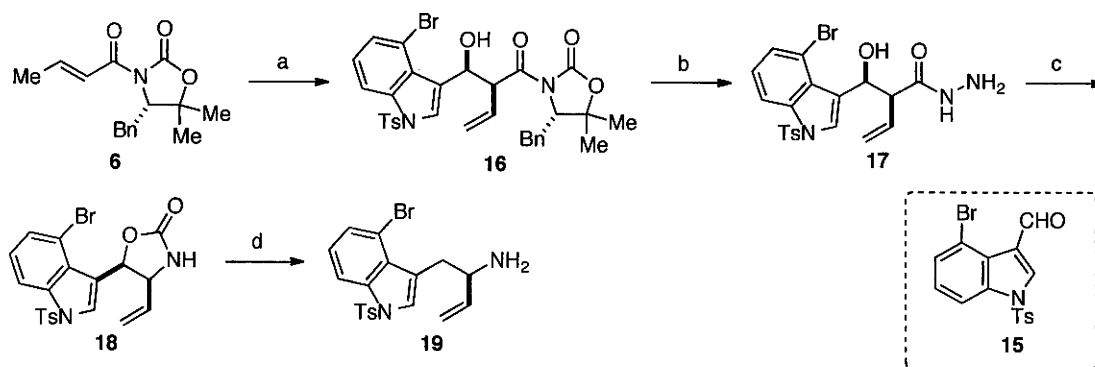


Reagents and Conditions: a) cat. Pd(OAc)₂, cat. DPPF, Et₃B, Et₃N, LiCl, THF, 50 °C, 90%; b) NaH, TsCl, THF, rt; c) TBAF, THF, rt, 95% (2 steps); d) Cl₃CCONCO, CH₂Cl₂, rt, then Et₃N, MeOH, rt, quant.; e) TFAA, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 to 0 °C, then Cl₃CCH₂OH, rt; f) Zn, AcOH, rt, 98% (2 steps). g) NaBH₃CN, AcOH, EtOH, reflux; h) Boc₂O, CH₂Cl₂-aq. NaHCO₃, rt, 65% (2 steps); i) Hoveyda-Grubbs' 2nd gen. cat., CPME, reflux.

そこで、この副反応を回避するため、末端にメチル基を有さない下部ユニット **19** の合成を検討することとした (Scheme 4)。合成にあたり、上部ユニット合成にも用いている Evans 不斉アルドール反応に着目した。すなわち、アルドール反応によって得られる β,γ-不飽和イミドのカルボン酸イミド部位を、Curtius転位やHoffman転位などの一炭素の減炭を伴う転位反応を用いて窒素官能基へと変換することで、対応する光学活性なアリルアミンを合成することができる。実際に検討を行ったところ、クロトンイミド **6** とアルデヒド **15** とのアルドール反応は円滑に進行し、アルドール反応成績体 **16** が高収率、

高選択的に得られた。続くイミド部位の窒素官能基への変換は、種々の検討の結果、カルボン酸やアミドなどへの効率的な変換が難しかったため、アシルヒドラジドを経る Curtius 転位反応を用いることにした。**16**にヒドラジンを作用させることでアシルヒドラジド**17**へと変換した。その後にアシルヒドラジド**17**を酸性条件下、ニトロソ化を行うことでアシルアジドへと変換し、加熱条件下続く Curtius 転位反応が進行することで生じるイソシアネートが分子内の水酸基からの求核付加を受けることでオキサゾリジノン**18**が得られた。最後に、**18**に四塩化チタン存在下トリエチルシランを作用させることで、還元的に酸素官能基の除去を行い目的のアリルアミン**19**を得た。

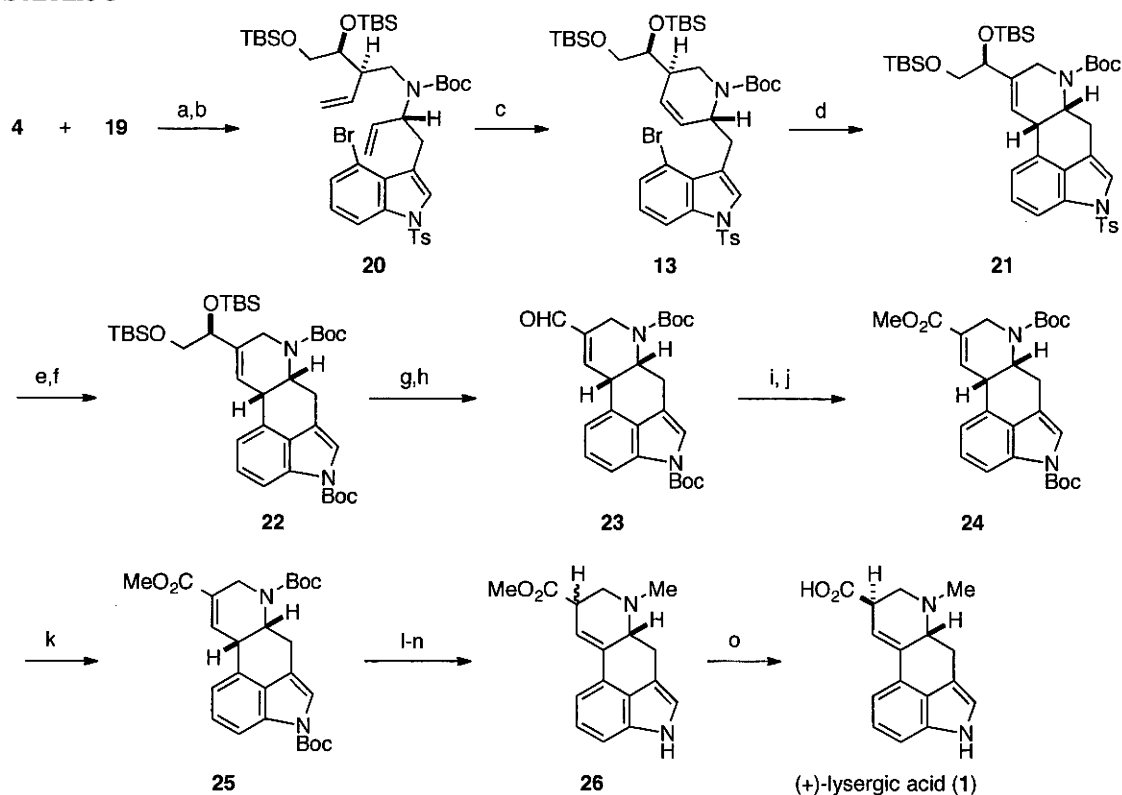
Scheme 4



Reagents and Conditions: a) TiCl_4 , $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, NMP, CH_2Cl_2 , -78°C ; **15**, -78°C to rt, 83%; b) $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, THF, 0°C , 90%; c) HCl in AcOEt, $t\text{-BuONO}$, $i\text{-PrOH}$, 60°C , 95%; d) TiCl_4 , Et_3SiH , CH_2Cl_2 , 0°C , 90%.

目的のアリルアミンが得られたため、閉環メタセシス反応、Heck反応を用いた骨格構築の検討を行った (Scheme 5)。以前と同様の条件で**4**と**19**の還元的アミノ化と続く Boc 基での保護を行った。得られたジエン**20**に対する閉環メタセシス反応を検討したところ、末端メチル基を有するジエン**12**の場合に比べてより穏和な条件で反応が進行することがわかった。次に**13**に対して $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ および炭酸銀を作用させたところ、分子内 Heck 反応が円滑に進行し望みの四環性化合物**21**が得られた。これにて主骨格の構築が達成できたため残る側鎖の官能基変換について検討を行った。まず、後の段階での除去が困難であった Ts 基を Boc 基へと変換することで**22**とした。リゼルグ酸のカルボン酸側鎖は、**22**の二つの TBS 基の除去、得られたジオールの酸化的解裂を行うことでアルデヒド**23**へと変換した後、亜塩素酸ナトリウムを用いる酸化、及びカルボン酸のメチルエステル化を行うことで構築でき、我々のグループで以前に報告している α,β -不飽和エステル**24**^{3b}へと導いた。続いて以前報告している手法を参考にし、高希釈条件下 DBU を作用させることで二重結合の異性化させ**25**を得た。酸性条件下 Boc 基の除去を行い、生じた第二級アミン部位を還元的にメチル化することでリゼルグ酸メチルエステルとそのエピマーの混合物**26**を得た。最後に文献に従い、**26**のメチルエステル部位の加水分解を行うことでリゼルグ酸 (**1**) の全合成を達成した。

Scheme 5



Reagents and Conditions: a) NaBH_3CN , AcOH , EtOH , reflux; b) Boc_2O , CH_2Cl_2 -aq. NaHCO_3 , rt, 60% (2 steps); c) Hoveyda-Grubbs' 2nd gen. cat., toluene, 80 °C, 70%; d) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Ag_2CO_3 , toluene, 100 °C, 85%; e) Mg , MeOH , rt; f) Boc_2O , DMAP , MeCN , rt, quant. (2 steps); g) TBAF , THF , rt, 70%; h) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, CH_2Cl_2 , rt, 82%; i) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-methyl-2-butene, THF - t - BuOH - H_2O , rt; j) TMSCHN_2 , Et_2O - MeOH , rt, 65% (2 steps); k) DBU , MeOH , (0.002M), rt; l) TFA , CH_2Cl_2 , rt; m) pyridine, CH_3CN , 50 °C; n) formalin, AcOH , NaBH_3CN , MeOH , rt, 75% (4 steps, dr=1.2:1); o) NaOH , H_2O - EtOH ; HCl aq., 35%.

【参考文献】 1) For a review, see: Schardl, C. L.; Panaccione, D. G.; Tudzynski, P. In *the Alkaloids*, Vol. 63; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, 2006; p45. 2) Liu, Q. and Jia, Y. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 4810 and references therein.; 3) (a) Inoue, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Heterocycles*, **2009**, *79*, 373. (b) Kurokawa, T.; Isomura, M.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Synlett*, **2009**, 775. 4) Sakaguchi, H.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 1635. 5) Kimura, M.; Futamata, M.; Mukai, R.; Tamaru, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4592. 6) Ichikawa, Y. *Synlett*, **1991**, 238.