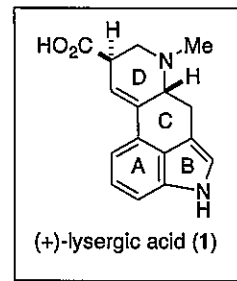
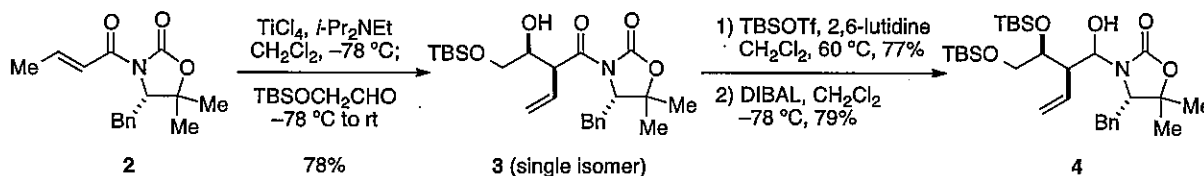


リゼルグ酸 (1) は麦穂などに寄生する麦角菌の産出する麦角アルカロイドの中心骨格をなす分子であり、その誘導体は循環器系や神経系に対して多彩な生理活性を有することが知られている。また、インドールを含む特異な四環性縮環骨格の構築という面から広く有機合成化学者の興味を惹き付け、現在までに多くの全合成が報告されている。当研究室においても異なるアプローチによる二つの合成経路を報告しているが、これらの合成経路は工程数、総収率について問題が残るものであった。そこで梅崎は、リゼルグ酸の効率的な合成経路の確立を目指し本研究に着手した。



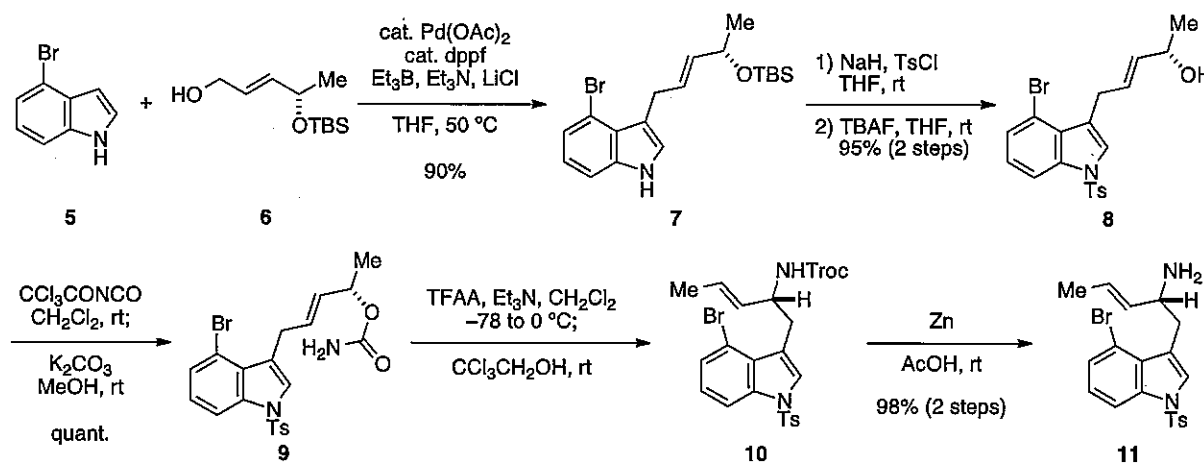
まず、梅崎はアルドール反応を利用し上部ユニットであるヘミアミナール 4 の合成を行った (Scheme 1)。L-フェニルアラニンから容易に調整可能なクロトンイミド 2 に対して四塩化チタンを作用させることでチタンジエノラートを発生させ、そこへシロキシアルデヒドを作用させることで単一の異性体として 3 を得た。続いて生じた第二級水酸基を TBS 基で保護した後に、水素化ジイソブチルアルミニウムで低温下イミド部位の部分還元を行うことで目的のヘミアミナール 4 が良好な収率で得られた。

Scheme 1



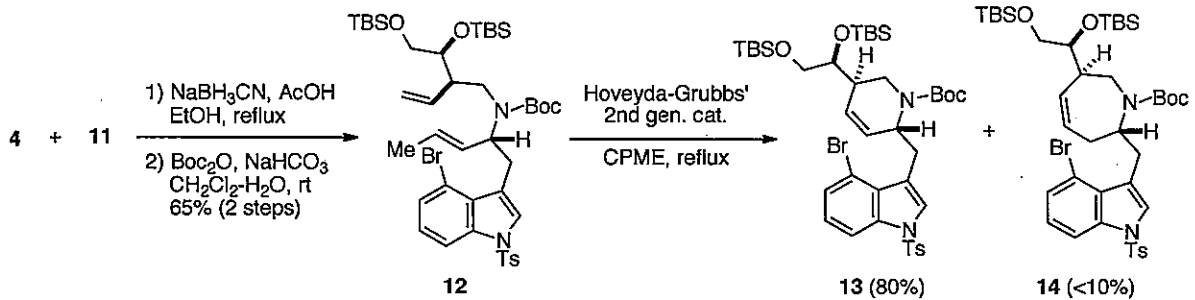
続いて、梅崎は下部ユニットであるアリルアミン 11 の合成を行った (Scheme 2)。4-プロモインドール (5) とアリルアルコール 6 とをパラジウム触媒とトリエチルボランを用いるアリル化反応の条件に付したところ、高収率、高選択的に望みのアリル化体 7 が得られた。続く保護基の変換によって得られたアリルアルコール 8 に対してイソシアネートトリクロロアセチルを作用させた後、加溶媒分解を行うことでアリルカーバメート 9 を得ている。得られた 9 を脱水条件に付したところ、生じたシアネートは速やかに転位反応を起こし、イソシアネートが生成した。このイソシアネートを一度トリクロロエチルカーバメートとして単離した後、還元条件に付すことで目的のアリルアミン 11 を合成した。

Scheme 2



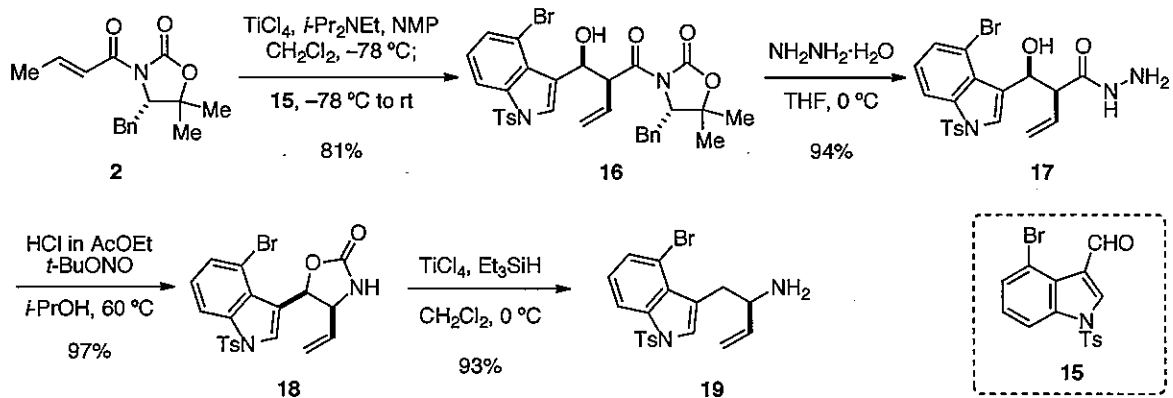
望みの二つのユニットが合成できたため、梅崎は両ユニットのカップリングと環構築を試みた (Scheme 3)。ヘミアミナル **4** とアリルアミン **11** との還元的アミノ化反応は円滑に進行し、続いて生じた第二級アミン部位を Boc 基で保護することで環化前駆体であるジエン **12** を得た。しかし、**12** に対する閉環メタセシス反応は反応点である二重結合周辺の立体障害のため進行しづらく過酷な反応条件が必要であったため、目的の六員環生成物 **13** に加え、二重結合の末端への異性化の後に環化が進行した七員環生成物 **14** が副生成物として得られた。

Scheme 3



そこで梅崎は閉環メタセシス反応における副反応の抑制とさらなる合成の効率化を目指し、メチル基を有さないアリルアミン合成法の開発を行った (Scheme 4)。上部ユニットでも用いたクロトンイミド **2** を用いた不斉アルドール反応をインドールカルボアルデヒド **15** へと適用したところ、高収率かつ高選択的にアルドール反応成績体 **16** を得ることができた。**16** のイミド部位の窒素官能基への変換は、二重結合の異性化やレトロアルドール反応が競合するため困難を伴うものであったが、梅崎はアシルヒドラジドを経由する変換を行うことで効率よく窒素官能基の導入と酸素官能基の除去が行えることを見出した。すなわち **16** へとヒドラジンを作用させることでアシルヒドラジド **17** へ変換し、**17** に対してニトロソ化を行うことで酸アジドへの変換と続く Curtius 転位が進行することでオキサゾリジノン **18** が得られている。最後に **18** を四塩化チタンとトリエチルシランを用いた還元条件に付すことで、脱炭酸を伴いながら還元反応が進行し、目的のアリルアミン **19** の合成に成功した。

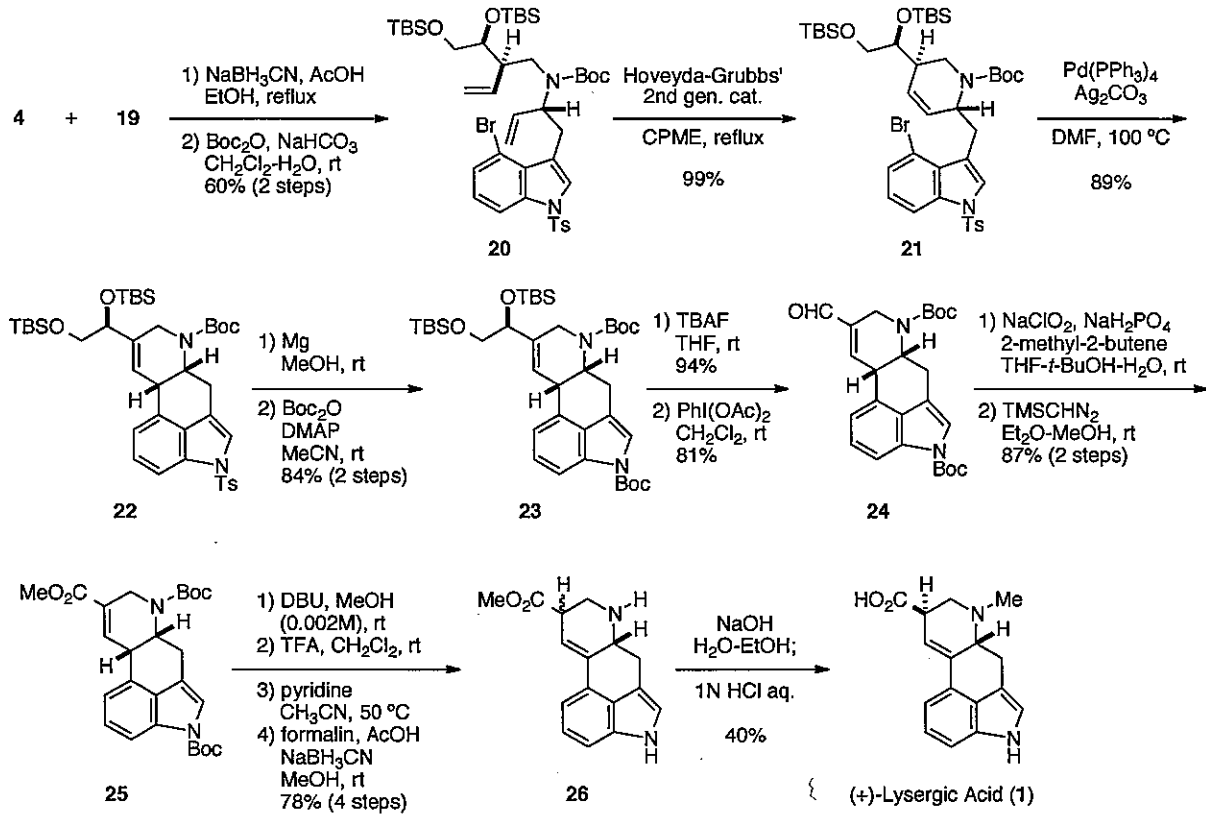
Scheme 4



ヘミアミナル **4** と得られたアリルアミン **19** とのカップリングは円滑に進行し、Boc 基で保護することで環化前駆体 **20** を得た (Scheme 5)。**20** に対する閉環メタセシス反応は効率的に進行し、高収率で環化体 **21** が得られた。続く Heck 反応は再現性良く行うことが難しかったが、梅崎は炭酸銀を塩基として用いることで再現性良く反応が進行することを見出しリゼルグ酸の主骨格の構築に成功した。得られた **22** のトシル基は、後の段階で除去することが困難であったため、この段階で Boc 基へと変換し **23** を得た。リゼルグ酸のカルボン酸側鎖は、**23** の

二つの TBS 基の除去、ジオールの酸化的解裂、カルボン酸への酸化、メチルエステル化の四工程の変換を経て構築を行い、 $\alpha,\beta$ -不飽和エステル **25** を得た。続いて分子間でのクライゼン縮合を抑制するため、高希釈条件下 DBU を作用させることで二重結合の異性化を行い、さらに二つの Boc 基の除去、生じた第二級アミン部位の還元的メチル化を行う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 **27** が得られた。最後に、塩基性条件に付すことでエステル $\alpha$ 位の異性化とメチルエステルの加水分解を行いリゼルグ酸 (**1**) の全合成を達成した。総工程数はクロトンイミド **2** から 19 段階、総収率は 5.5%、平均収率は 86%であった。

Scheme 5



以上、梅崎はリゼルグ酸の効率的かつ立体選択的な新規合成法を確立した。梅崎が確立した合成経路は、これまで報告されたリゼルグ酸の不斉合成経路の中でも最も平均収率が高いものである。この成果は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。