

氏名	谷 昇 平 たに しょう へい
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 101 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	1-スピロテトラヒドロイソキノリンを用いたレアジン型並びに プロトベルベリン型アルカロイドの合成研究
論文調査委員	(主査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 犬伏康夫 教 授 藤田栄一

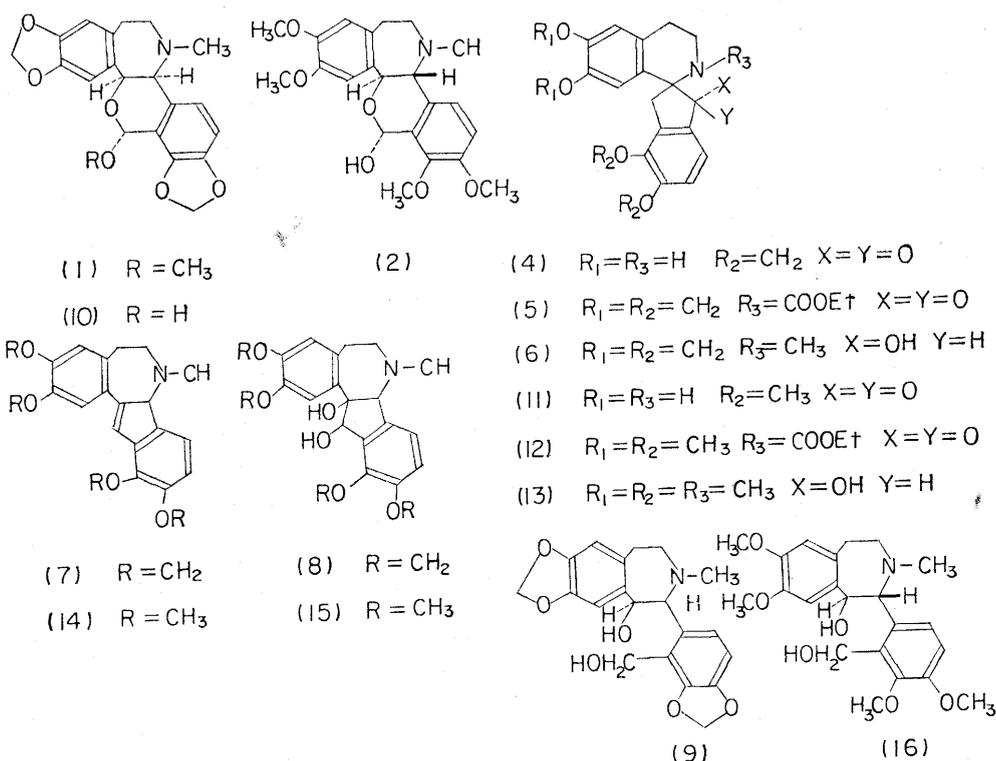
論 文 内 容 の 要 旨

ケシ科植物ヒナゲシ (*Papaver Rhoeas* L.) からアルカロイド rhoeadine (1) が単離されて以来、同属の多種類の植物から rhoeadine 型塩基と総称される多くのアルカロイドが単離されてきた。そしてこれらのアルカロイドの構造は化学的並びにスペクトル的に 3-benzazepine を骨格とする特異な構造の塩基であることが確認された。しかしこの型の塩基の全合成に関する報告は今迄に見られない。著者はこの点に注目し、その代表塩基である rhoeadine (1) を対象としてその全合成研究に着手し、その結果 rhoeadine (1) 並びにその類似アルカロイド alpinigenine (2) の全合成に成功した。引き続いて著者は 3-benzazepine 型アルカロイド合成の主要な中間体である 1-spiroisoquinoline 型化合物(17)を光照射による転位反応にかけ protoberberine 型塩基(19)へ変換させることに成功した。ここに於て本反応を応用して実在するアルカロイドを合成しようとし、それに適した置換基を有する spiroisoquinoline 型化合物(21)を光照射し代表的な protoberberine 型塩基の 1 つ xylopinine (3) を合成することが出来た。

1) Rhoeadine 及び Alpinigenine の合成

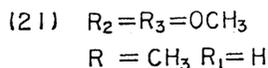
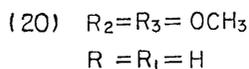
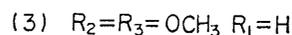
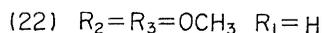
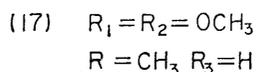
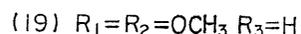
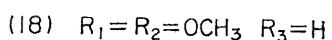
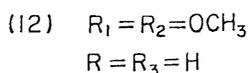
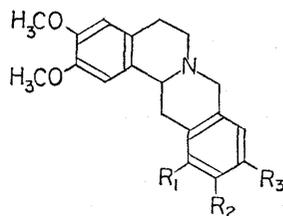
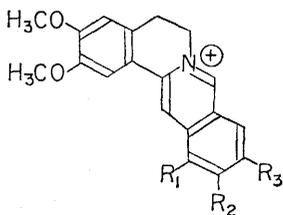
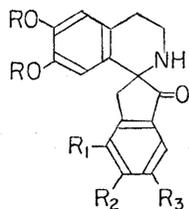
rhoeadine (1) の合成に当っては著者はすでに合成経路の確立している 1-spiroisoquinoline (4) を用い、それを(6)に導びいた後、一種の Wagner-Meerwein 転位により rhoeadine 骨格を合成することにした。(4)を ClCOOEt で 2 級アミノ基を保護し、 $\text{CH}_2\text{I}_2\text{-K}_2\text{CO}_3$ を用い methylenedioxy 基を導入して化合物(5)を得、これを LiAlH_4 で還元して転位反応に有利な trans-aminoalcohol 体(6)を得た。この化合物の水酸基の配置は IR を用いて決定した。次に(6)を $\text{MeSO}_2\text{Cl-Et}_3\text{N}$ を用いて Wagner-Meerweine 型転位反応を行い、3-benzazepine 誘導体(7)を得ることに成功した。次に(7)の二重結合を OsO_4 酸化し、cis- α -glycol (8) とし、ついで NaIO_4 で酸化し引き続いて NaBH_4 還元を行い azepine 環に結合する benzene 環と水酸基とが互いに cis の関係にある rhoeagenine diol (9) を得ることに成功した。この rhoeagenine diol (9) はすでに天然産のもを用いて rhoeagenine (10) 及び rhoeadine (1) に導びかれているので著者の rhoeagenine diol (9) の合成は rhoeadine (1) の全合成を達成したことになるのである。

次に alpinigenine (2) の合成は rhoeadine (1) と同様の方法で行った。spiroisoquinoline (11) を ClCOOEt で保護した後 methyl 化し tetramethoxy 体(12)に導びいた。次にこれを LiAlH₄ で還元し、trans-aminoalcohol (13) とした後 MeSO₂Cl-Et₃N により転位を行い、この転位体(14)を OsO₄ 酸化し、ここに得られる α-glycol (15) を NaIO₄ で酸化し、引き続き lithiumperhydro-9b-boraphenylhydride で還元し trans diol (16) と、対応する cis 異性体を得た。この中の trans diol (16) を活性 MnO₂ で酸化すると alpinigenine (2) を合成することが出来た。



2) Xylopinine の合成

alpinigenine 合成の出発原料である化合物(12)を CH₂N₂ で methyl 化することにより、spiroisoquinoline (17) を得た。この(17)を無水 THF 中光照射することにより、berberine 型塩基(18)が80%の収率で得られる。この化合物(18)の構造はこれを NaBH₄ 還元して protoberberine 型塩基(19)を得ることによって証明された。ここにおいてこの合成経路の一般性を確立するため xylopinine (3) の合成を試みた。まず spiroisoquinoline (20) を合成し、これを HCl 塩とした後 MeOH 中 CH₂N₂ で methyl 化して化合物(21)を得た。この(21)を無水 THF 中光照射して、berberine 型塩基(22)を85%の収率で得た。次にこれを(18)の場合と同様に NaBH₄ 還元を行い目的とする xylopinine (3) を得ることに成功した。



以上のように著者は 1-spiroisoquinoline 型化合物を原料として、rheoadine 及び alpinigenine をはじめて合成することに成功した。これは rheoadine 型塩基の構造に化学的証明を与えたものであるとともに 1-spiroisoquinoline 型化合物から rheoadine 型塩基に変換しうる方法を確立したものである。又 keto-1-spiroisoquinoline の光反応による protoberberine 型塩基への一般的変換方法も著者によってはじめて確立することが出来た。

論文審査の結果の要旨

本研究はケシ科植物のアルカロイド、レアジンおよびプロトベルベリンの新合成法に関するものである。

レアジンはベンゼン環に含窒素 7 員環、ピラン環およびベンゼン環が順次結合した特異な構造のアルカロイドで今迄にこれを合成したものはなかった。著者はオコテンシン型構造のスピロイソキノリン塩基を合成する中間体を出発原料とし、ワグナー・メアワイン型転位を含む一連の反応によって、含窒素 7 員環を有し、その環と、となりのピラン環がシス結合をなすレアジンとトランス結合をなすアルピニゲニンの両者の全合成に成功した。著者はさらに上記合成の出発原料であるスピロイソキノリン型ケトンを利用し、これを光化学反応に付してベルベリン型四級塩基に転位せしめた後、還元してプロトベルベリン型塩基を良好な収率で得ることに成功した。この方法はプロトベルベリン型塩基のすぐれた新合成法といえることができる。

以上著者は、オコテンシン型スピロイソキノリン誘導体を中間原料とし、これを巧みに転位反応に付して数種のケシ科植物アルカロイドの新規な合成法の開拓に成功したものであり、この方法は、この種骨格のアルカロイドの合成に広く応用することができると考えられる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。