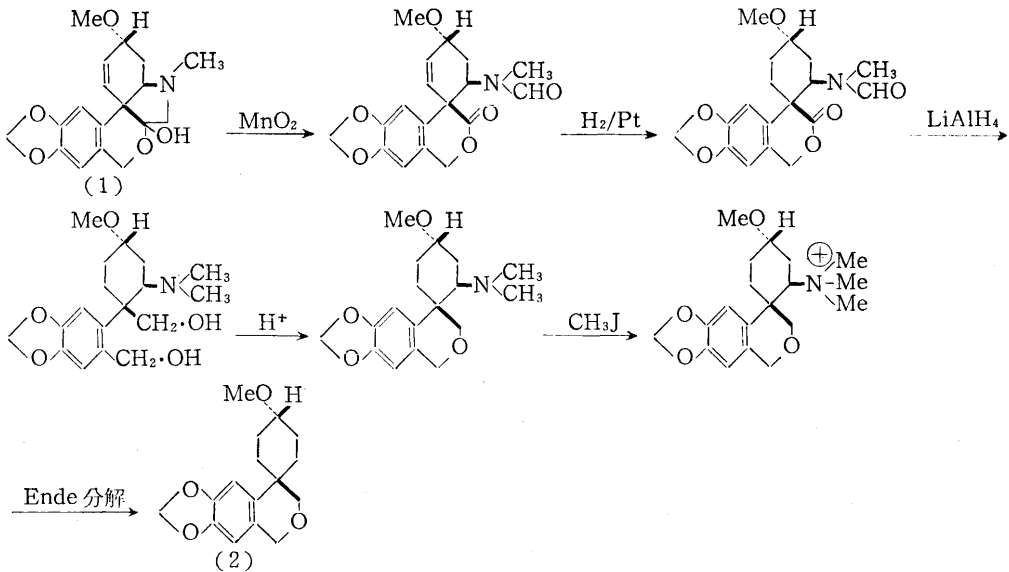


氏名	入江寛 いり え ひろし
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第25号
学位授与の日付	昭和37年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	タゼチンより誘導されるスピロ型イソクロマン化合物の 合成研究
論文調査委員	(主査) 教授 上尾庄次郎 教授 富田真雄 教授 井上博之

論文内容の要旨

石蒜科に属するヒガンバナ (*Lycoris radiata* Herb) の鱗茎中から現在まですでに15種の多きに達するアルカロイドが結晶状に単離されている。

著者はそのうち tazettine (1)の構造研究の一環として本塩基が spiro 構造を持つことに対し最終的証明を与えるため 4'-methoxy-6,7-methylenedioxyisochroman-4-spiro-1'-cyclo-hexane (2) の合成を企図した。本品はかつて tazettine より下図にしたがって誘導された物質である。

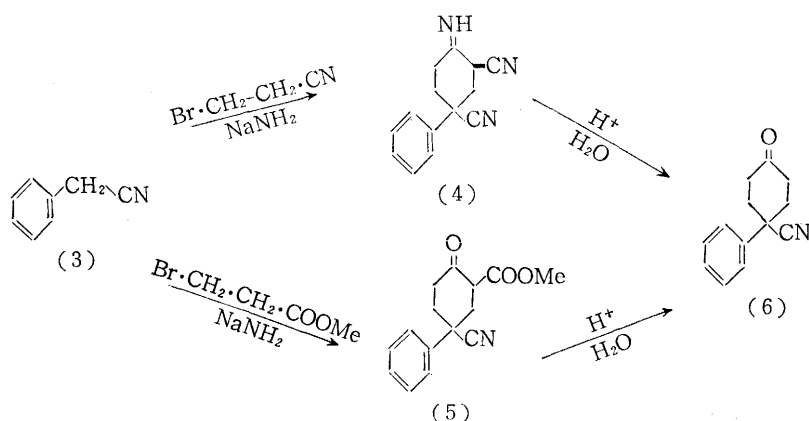


この Emde 分解反応で得られる物質がまったく旋光性をもたないことは、それが(2)で示されるような cyclohexane-1,4-置換体であることを示している。したがって原塩基 tazettine も(2)と同様 spiro 構造を有

すべきであり、これは既に提出されている tazettine (1)の構造を支持するものである。しかしこのような新しい型式の天然物誘導体は合成によってのみ最終的決定が行なわれるものである。よって著者は(2)の全合成を企図した次第である。そして著者は以下にのべる経路によってその合成の目的を達し、それがまさに tazettine 分解物と同一であることを証明することができたので、tazettine が spiro 構造を有し(1)なる構造式で示されることを最終的に証明することができたのである。また、本合成研究中に得られる中間体の立体構造の確実性を根拠として tazettine の相対配位に対して有力な知見を得ることができた。

以下著者の研究の概略を述べる。

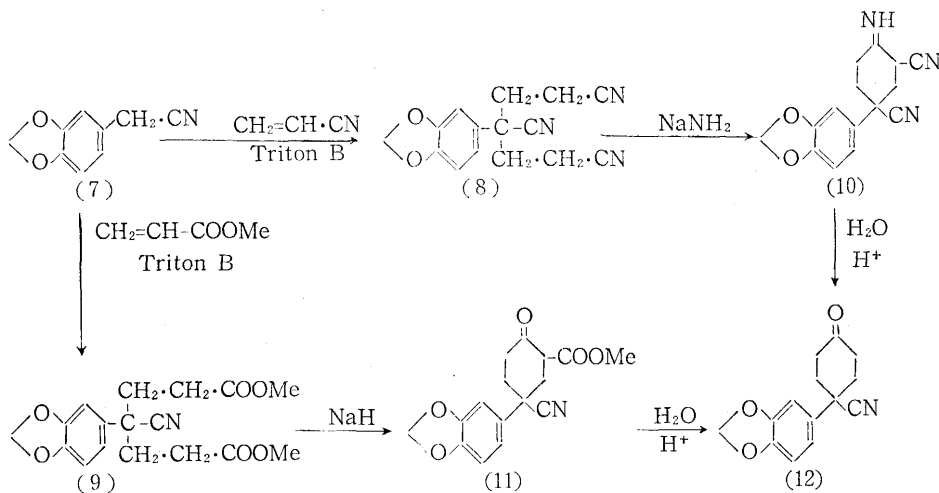
(1) ジ置換ベンジルシアニド類の合成および spiro 型 cyclohexane 環の形成



予備実験として行なった benzylcyanide (3)と  $\beta$ -bromopropionitrile あるいは methyl  $\beta$ -bromopropionate との  $\text{NaNH}_2$  を縮合剤とする反応は好収量で一挙に前者では Ziegler の閉環反応、後者では Dieckmann の閉環反応まで進行して (4), (5)が得られ、そして(4),

(5)はともに酸による加水分解で cyclohexanone 誘導体(6)を与えた。

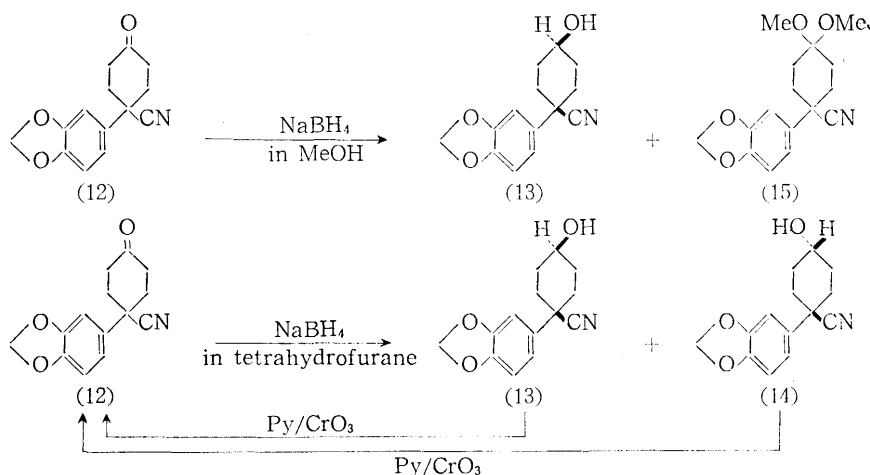
これに反し 3,4-methylenedioxy benzylcyanide (7) の場合は同一条件ではまったく縮合反応が進行しなかった。しかし Michael 縮合反応を応用すれば四級炭素を持つ (8), (9)を合成することができたので、これを Ziegler 反応、あるいは Dieckmann 反応にかけて六員環を形成させることに成功した。ここに得られた(10)および(11)はともに酸性加水分解で 4-cyano-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-cyclohexanone (12)を与



えるが、著者はこの二法のうち収率の点でまさる(7)→(9)→(11)→(12)の工程により(12)を合成して以下の反応の原料とした。

(2) 4-cyano-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-cyclohexanone の  $\text{NaBH}_4$  による還元

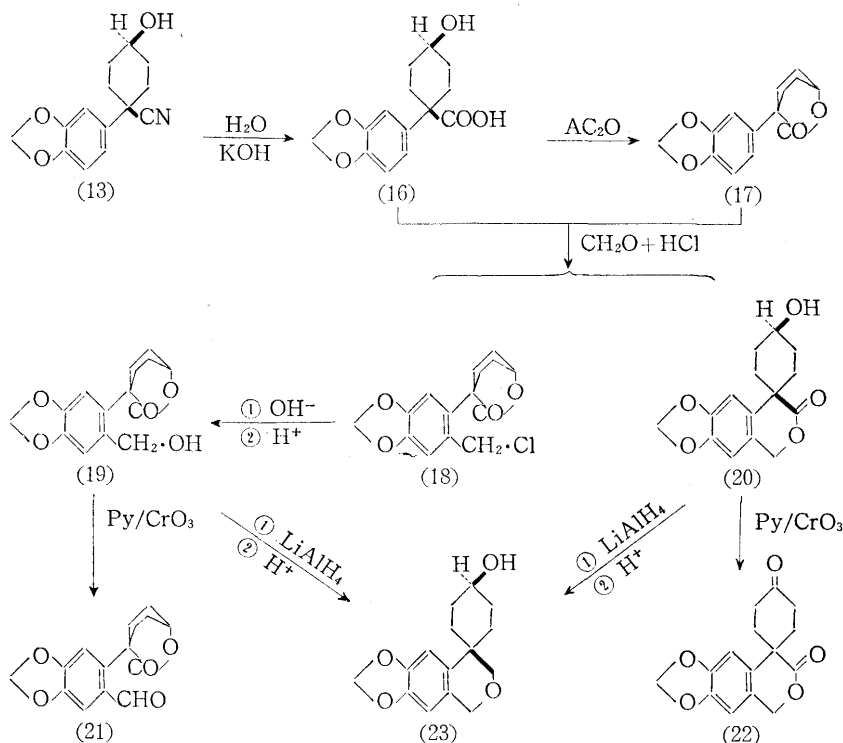
4-cyano-4-(3,4-methylenedioxyphenyl)-cyclohexanone (12) を  $\text{MeOH}$  中  $\text{NaBH}_4$  で還元したところ、主成績体として cyclohexanone の carbonyl が還元された cyclohexanol (13) が得られるが、その他に少量ながら溶媒として用いた  $\text{MeOH}$  が carbonyl と縮合した dimethyl ketal (15) がえられた。そこで溶媒として  $\text{MeOH}$  を避け (12) を tetrahydrofuran 中で同一還元剤で還元すると、さきに  $\text{MeOH}$  中の還元主成績体に一致する物質が大部分得られたが、その他に少量これとは  $-\text{OH}$  の配位を異にする異性体 (14) が得られた。両者はそれぞれ pyridine- $\text{CrO}_3$  酸化により原料の cyclohexanone (12) にもどるので、その構造推定は正しいことがわかる。



ひるがえって tazettine の立体構造を眺めるに tazettine の B 標に結合する  $-\text{OCH}_3$  group については津田は分解反応から quasiaxial と推定した。そして tazettine から (2) への分解反応においてはこの  $\text{OCH}_3$  が結合した炭素が反応中心となったことはない。したがってその配位は保持されているはずであるから (2) の  $-\text{OCH}_3$  group も axial 配位であると考えられる。著者は本合成を達成するにあたり、この  $\text{OCH}_3$  group を最後に Walden 反転をともなう反応を利用して導入する予定であったから、その最後の工程までは  $\text{OCH}_3$  に置換し得る group であって、しかもそれが equatorial 配位にある物質を用いて反応を行なう必要がある。上述の  $\text{NaBH}_4$  による還元で常に優先して得られる cyclohexanol (13) においては、その  $\text{OH}$  の配位は equatorial 配位にあると考えられるから、著者は以下の反応にこれを原料としたのである。

(3) 4'-methoxy-6,7-methylenedioxyisochroman-4-spiro-1'-cyclohexane の合成

cyano-cyclohexanol (13) より目的とする isochroman (2) を合成するためには benzene ring 上の所要の位置に炭素一原子の導入が必要である。著者はこの問題を上述の cyano-cyclohexanol (13) を加水分解して得られる hydroxy-cyclohexane carboxylic acid (16) に chloromethylation を行なうことにより解決した。なお (16) を無水醋酸と処理すれば cyclohexane 環の 1,4 位にある  $-\text{OH}$  と  $-\text{COOH}$  が脱水閉環して lactone (17) を与える。このことから本物質の  $-\text{OH}$  と  $-\text{COOH}$  は cis の関係にあることが明確となった。

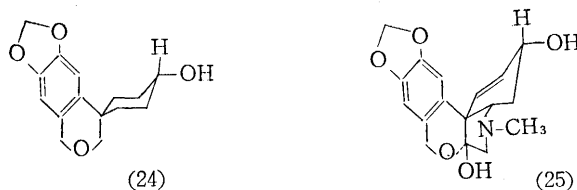


(16) および(17)は氷醋酸中 paraformaldehyde と塩酸による chloromethylation でともに(18)および(20)を与える。(18)は苛性アルカリで加水分解後、酸性で加温すると benzylalcohol 型 lactone (19)となる。それはこれを pyridine-CrO<sub>3</sub> 酸化するとき benzaldehyde 型 lactone (21)を与えるからである。一方(20)は同様の酸化で cyclohexanone 型 lactone (22)を与える。よって(19), (20)の構造は証明されたことになる。

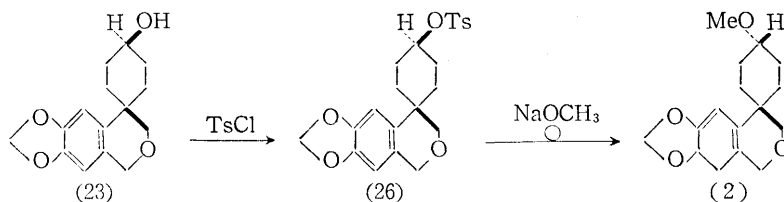
さて、(19), (20)をそれぞれ LiAlH<sub>4</sub> で還元し、酸で処理するとともに同一の hydroxy-isochroman (23)を化成する。

ここに得られる(23)は上尾、津田により tazettine を10%塩酸で処理して得られる isotazettinol から、二酸化マンガ酸化等数工程で得られる物質と完全に一致した。ここに tazettine が spiro 構造を有することが合成的に証明されたのである。

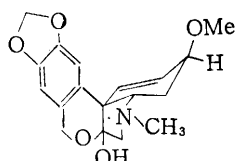
なお著者の合成経路から見て lactone (17)から(23)への工程で立体配位の変化はまったく考えられないから(23)にあっては、cyclohexane 環に関して -OH と benzyl-ether につながる C-C 結合とは互いに cis の関係にあることが確実である。したがって(23)は立体式(24)で示され、これと同じ配位にある isotazettinol は(25)式で示されることになる。



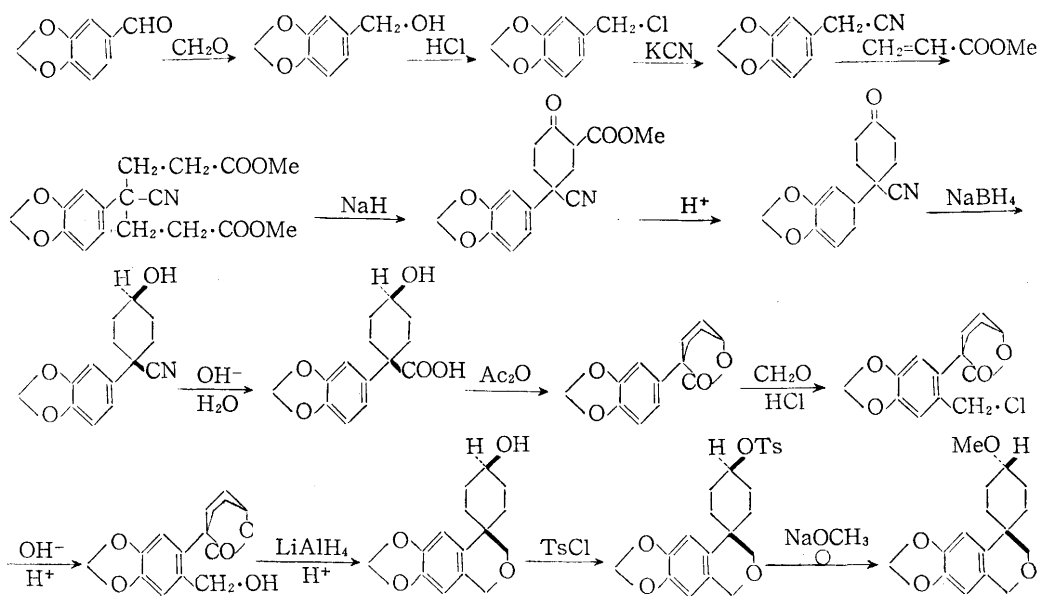
次に所期の目的物 4'-methoxy-6,7-methylenedioxyisochroman-4-spiro-1'-cyclohexane (2) は次図のごとく hydroxyisochroman (23) から合成した。



すなわち (23) を pyridine 中 p-toluene sulphonyl chloride と処理し, tosylate (26) を合成し, これを MeOH 中 NaOCH<sub>3</sub> と反応させ Walden の反転をともなった, すなわち S<sub>N</sub>2 型の反応で OCH<sub>3</sub> を cyclohexane 環上に導入して (2) を合成した。本品は tazettine より上尾, 津田によって誘導された物質と完全に一致したので, ここに既に提出された構造式のとおり tazettine が spiro 構造を有する点が最終的に確認されるとともに, tazettine の持つ四個の不斉中心のうち 三個の不斉中心に関して, さきに推定されていた立体配位の正当さが合成的に証明されたことになったのである。なお, 残るヘミケタール部の OH 立体構造は, 後に津田, 上尾によって確定されたので, tazettine の立体構造は下図で示される。



以上を総括し, 著者の合成経路を図示すれば次のとおりである。



### 論文審査の結果の要旨

本論文はヒガンバナアルカロイドの一種タゼチンの化学構造および立体化学を合成的に確定するために行った研究に関するものである。従来の分解的研究の結果タゼチンの化学構造に対してかなり確実な根拠が与えられていたが, これを最終的に決定するには立体特異的に主要な分解物の合成を行ない, 合成品

と分解物との完全な一致を見定める必要がある。著者はこの目的を達するために4'-メトキシ-6, 7-メチレンジオキシイソクロマン-4-スピロ-1'-シクロヘキサンの全合成を企図し種々な予試験的合成研究を行なった後, 3, 4-メチレンジオキシベンジルシアニドを出発原料とし, 十数工程を経て, ついに目的物に到達し, それがタゼチンを分解して生成したものと同一であることを証明することができた。またこの合成反応を行なう過程において種々な予期しない反応に遭遇したが, 著者はそれらについても深く追求して反応の機構および反応生成物の構造を明らかにすることができた。これらの研究によって著者はタゼチンの化学構造および立体化学を合成的に完全に証明するとともに有機合成反応上種々興味ある新知見を得たものである。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。