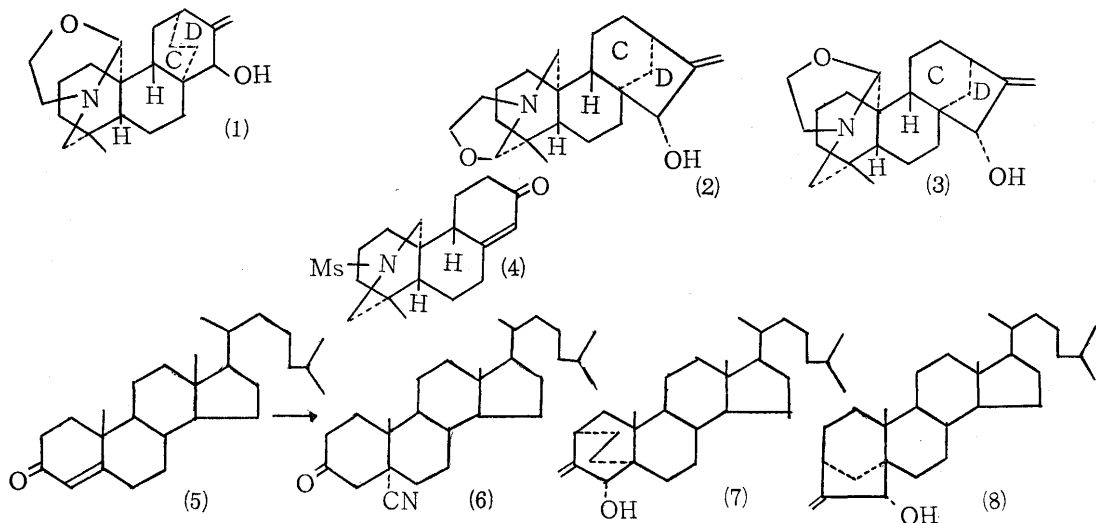


氏 名	成 定 昌 幸
	なり さだ まさ ゆき
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 18 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 12 月 22 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Diterpene Alkaloid 合成に関する基礎的研究

論文調査委員 (主 査) 教授 富田真雄 教授 上尾庄次郎 教授 井上博之

論 文 内 容 の 要 旨

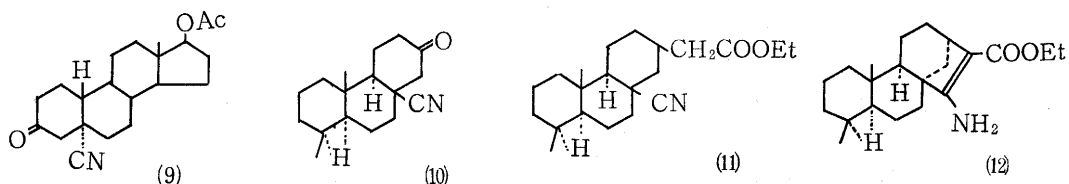


diterpene alkaloid である atisine (1), garryine (2), および Veatchine (3) を全合成するため、その後半の工程すなわち共役 ketone (4) を原料とする CD 環の合成法と D 環上の allyl alcohol group の導入法を見出さうとしてあらかじめ模型化合物として cholestane 系のものを用いて基礎的研究を行なった。その結果 cholest-4-en-3-one (5) より得られる 5 α -cyanocholestan-3-one (6) を原料として上記 alkaloid (1) または(2), (3)に対応する(7)または(8)の合成法を確立した。ついでこれを(4)に適用することにより(1), (2)および(3)の全合成がはじめて完成でき、それらの構造が立体配位も含めて確かであることを証明することができた。

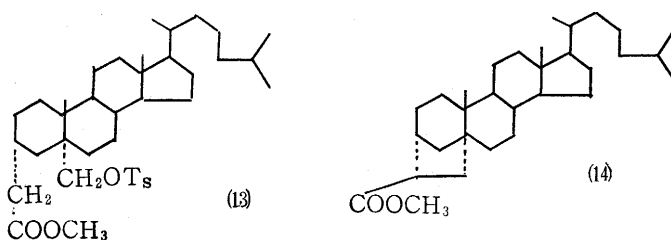
[A] Phyllocladene D 環 (Bicyclo-[3.2.1]-octane 環) 合成の基礎的研究

(I) estrane 系 cyano ketone (9) または cholestane 系 cyano ketone (6) について模型実験の

後, cyano ketone (10) より (11) を得, ついで Dieckmann 縮合により類似 diterpene の phyllocladene 骨格を有する(12)を合成した。閉環条件の類似性より以後は模型実験の対象として cholestane 系化合物を選んだ。

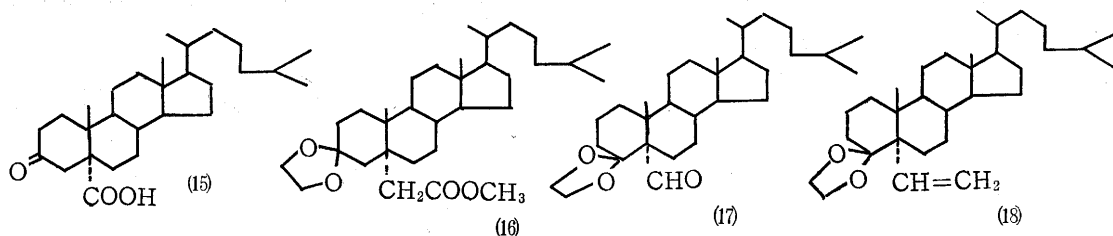


(II) (13) を経由する活性 methylene の C-alkyl 化による閉環反応で (14) を合成したが (I) の場合より円滑に反応が進行することを認めた。



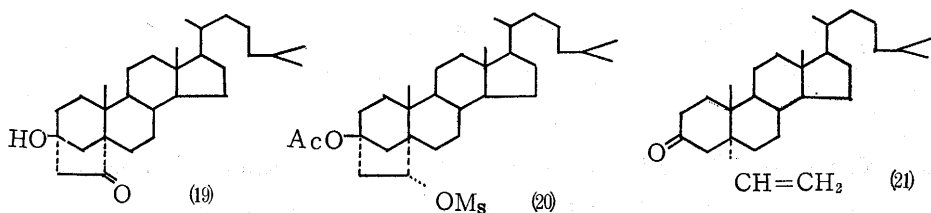
[B] Atisine D 環 (Bicyclo-[2.2.2]-octane 環) 合成の基礎的研究 (その1)

keto-carboxylic acid (15) の Arndt-Eistert 反応により (16) を合成しようとする試み, あるいは ketal-aldehyde (17) より vinyl ketal (18) を合成しようとする試みを行なったが核間位の基の反応性が特殊なため不成功に終わった。

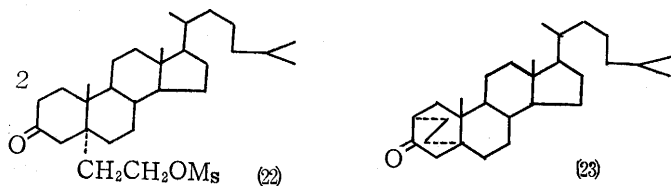


[C] Atisine D 環 (Bicyclo-[2.2.2]-octane 環) 合成の基礎的研究 (その2)

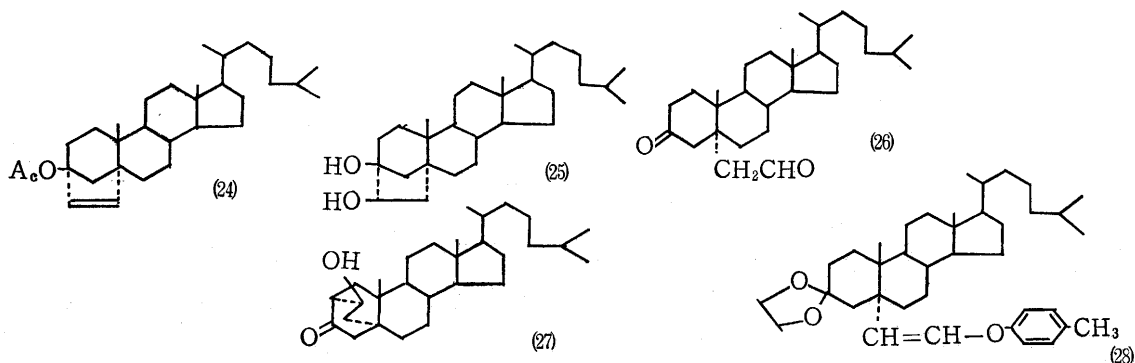
(I) Haworth 等の方法を cyano ketone (6) に適用して ketol (19) を合成した。さらに (19) を共通合成中間体 (20) に誘導, (20) は水性アルカリにより vinyl ketone (21) に分解, ついで ketal 化して (18) を得た。また (18) は ketal-aldehyde (17) から Wittig の反応で別途合成することができた。



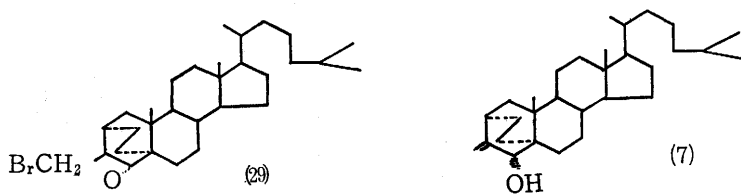
さらに vinyl ketal (18) を hydroboration で末端を官能化することにより (22) を得、これを C2-alkyl 化により閉環して ketone (23) を合成した。



(II) 共通合成中間体 (20) を collidine で allyl acetate 体 (24) とし、hydroboration で末端を官能化、glycol (25) を得た。(25) は keto aldehyde (26) を經由、aldol-閉環により ketol (27) となる。ついで (27) の水酸基を除去して上記 ketone (23) を別途合成することができた。また (27) は ketal-aldehyde (17) の Wittig 反応で得られた (28) を經由しても合成されることを明らかにした。

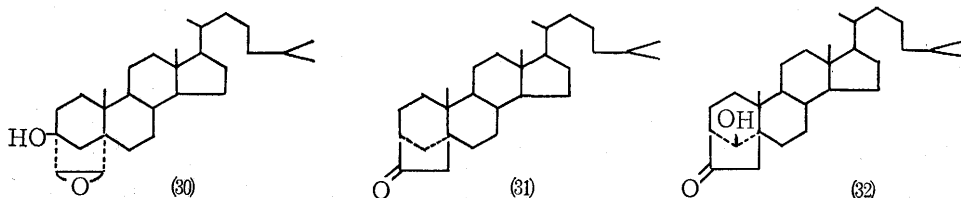


(III) ketone (23) より epoxy bromide (29) を合成、これを亜鉛末還元により allyl alcohol group を導入し目的の化合物 (7) を合成した。

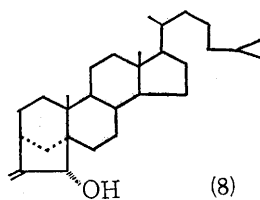
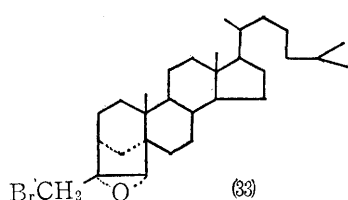


[D] Garryine, Veatchine D 環 (Bicyclo-[3.2.1]-octane 環) 合成の基礎的研究

(I) glycol (25) の monobrosylate の Wagner-Meerwein 型の転位、または allyl acetate 体 (24) より得られた epoxy alcohol (30) の同じ型の転位により ketone (31) または ketol (32) を合成した。

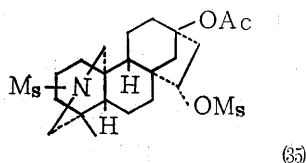
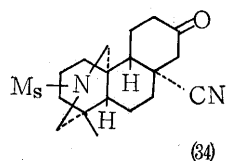


(II) [(C) (III)] と同じ方法で (31) より epoxy bromide (33) を經由して目的の化合物 (8) を合成した。

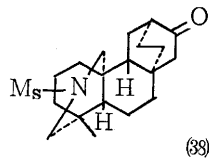
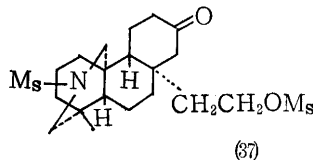
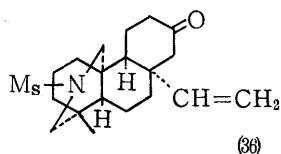


〔E〕 Atisine, Garryine および Veatchine の合成

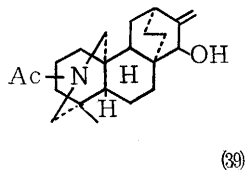
(I) 共役 ketone (4) の triethylaluminum-シアン化水素による hydrocyanation により cyano ketone (34) を得、これより〔C〕(I)の方法で共通合成中間体 (35) を合成した。(35) は脱メタンズルホン酸の反応条件を調節することにより atisine または garryine, veatchine に誘導することができた。



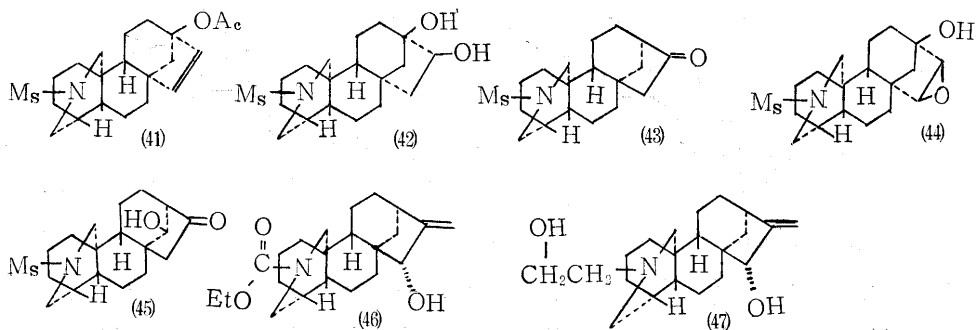
(II) (35) を水性アルカリで処理して vinyl ketone (36) を得、これを〔C〕(I)と全く同じ方法で (37) を経由して atisine 骨格の ketone (38) を合成した。(38) は〔C〕(III)の方法により allyl alcohol



group を導入、適当な工程でその acetamide に変えて Pelletier 等の atisine の部分合成の中間体に対応する racemate (39) を合成することができ、ここに atisine 全合成の目的を達した。



(III) (35) を collidine により allyl acetate 体 (41) とし、ついで hydroboration により glycol (42) に誘導した。さらに (42) の monobrosylate の Wagner-Meerwein 型の転位により garryine, veatchine 骨格の ketone (43) を合成した。(41) から〔D〕(I)の方法で (44) を経由して ketol (45) を得、この余分の水酸基を除去しても (43) が別途合成できた。(43) は〔D〕(II)の方法により allyl alcohol group を導入、適当な工程で ethyl carbamide として (46) を得、ついで (46) は N-置換基をかえて Wiesner 等または Pelletier 等の garryine, veatchine の部分合成の中間体 dihydroveatchine の racemate (47) が得られたのでここに garryine, veatchine 全合成は目的を達したことになる。



論文審査の結果の要旨

本論文の内容は diterpene alkaloid である atisine, garryine および veatchine を全合成するため種々の基礎的研究を行ない、この結果を上記 alkaloid の全合成に適用してこれを完成したものである。

すなわちこれら alkaloid の CD 環の合成法と D 環上の allyl alcohol group の導入に関する合成法をはじめて確立したものであり、ここに atisine, garryine および veatchine の構造が立体配位も含めて確実であることが証明された。

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。