

氏 名 佐 治 幾 太 郎
 学位の種類 薬 学 博 士
 学位記番号 薬 博 第 137 号
 学位授与の日付 昭 和 51 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 **Dendrobium** アルカロイド **dl-Dendrobine** の合成研究

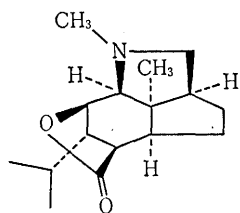
論文調査委員 (主 査)
 教授 犬伏康夫 教授 井上博之 教授 藤田栄一

論 文 内 容 の 要 旨

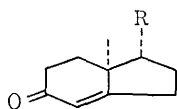
Dendrobine (1)は漢薬金釵石斛(原植物はラン科植物 *Dendrobium nobile* Lindl.)より単離された *Dendrobium* アルカロイドの代表的な化合物で、その構造は絶対配置も含め(1)式で示されることが明らかにされている。しかし dendrobin を含めたいわゆる picrotoxane 骨格を有する天然物の合成研究に関しては全く未開拓の分野であった。今回著者は以下に要約する合成経路により dl-dendrobine (1)の全合成に成功した。

1) keto-lactam (8) の合成

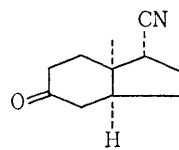
dendrobine (1)の母格となる3環性化合物(8)を以下に述べるルートにより合成した。



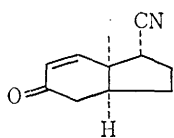
(1)



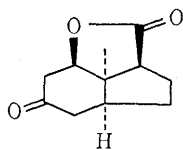
- (2) R=OH
 (3) R=OTs
 (4) R=CN



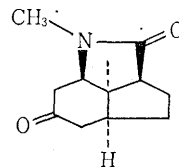
(5)



(6)



(7)

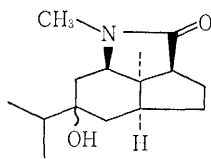


(8)

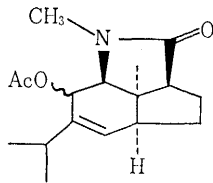
文献記載の ketol (2) を出発物質として tosylate (3) に変換後, NaCN との置換反応により keto-nitrile (4) に導いた。(4) を接触還元すると ring junction が cis の (5) が主成績体として得られた。ついで (5) を臭素化後 LiBr-Li₂CO₃ により脱臭化水素酸し α, β -unsaturated ketone (6) を合成した。本品を cyano 基の加水分解と同時に分子内 Michael 反応に付し lactone (7) を得た。ついで (7) は CH₃NH₂ と処理することにより 3 環性の keto-lactam (8) に誘導することができた。

2) dl-Dendrobine の合成

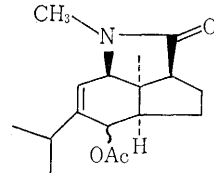
上記の方法により合成した (8) は Grignard 反応に付すと好収率で isopropyl 基の導入された (9) を与えた。ついで (9) は KHSO₄ による脱水反応, I₂-AcOAg-AcOH-H₂O による酸化反応に付すと acetylallyl alcohol (10) 及びその異性体 (11) が得られた。(10) は acetoxy 基を加水分解後, Collins 酸化し enone (12) に導いた。(12) に hydrocyanation 反応を行ったところ 3 種の cyano-ketone が得られた。これらの cyano-ketone は NMR, 化学反応等の手段により式 (13), (14) 及び (15) で示されることを明らかにした。又最も不安



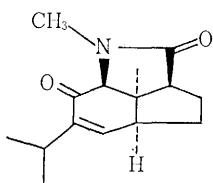
(9)



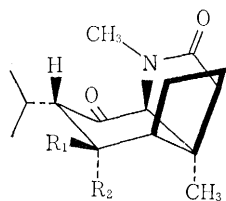
(10)



(11)



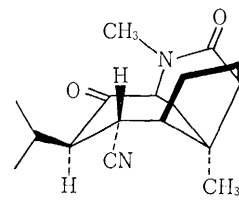
(12)



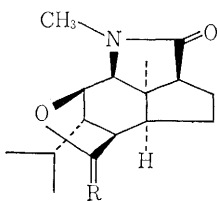
(13) R₁ = H, R₂ = CN

(15) R₁ = CN, R₂ = H

(16) R₁ = CO₂Me, R₂ = H

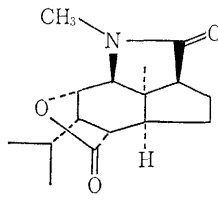


(14)



(17) R = O

(18) R = NH



(19)

定と考えられる cyano-ketone (14) は緩和な条件にて NaOMe と処理することにより容易に cyano-ketone (13) に異性化し、さらに (13) は強い条件下に NaOMe を作用すると最も安定と考えられる cyano-ketone (15) に異性化することが判明した。cyano-ketone (15) は cyano 基を加水分解後、diazomethane を作用し keto-ester (16) とし、NaBH₄ 還元、ester 基の加水分解を行い、HCl と処理すると好収率で de-oxodendrobine (17) が得られた。又 cyano-ketone (15) は NaBH₄ で還元後 alumina と処理し imino-lactone (18) とし、N-tosyl 化後 aq NaOH で加水分解しても dl-oxodendrobine (17) が得られた。一方 cyano-ketone (13) は NaBH₄ で還元後 cyano 基を加水分解し HCl 酸性とすると、dl-oxodendrobine (17) とその異性体(19)が生成した。以上の結果より enone (12) の hydrocyanation により得られた 3 種の cyano-ketone (13), (14), (15) はいずれも dl-oxodendrobine (17) へ誘導できることが明らかとなった。dl-oxodendrobine (17) は Meerwein 試薬 (Et₃O⁺B-F₄⁻) により imino-ether とし単離することなく NaBH₄ で還元すれば lactam carbonyl 基が選択的に還元を受け dl-dendrobine (1) が得られ、ここにその全合成が完成した。

論文審査の結果の要旨

本論文はラン科デンドロビウム属植物から抽出されるアルカロイドの代表的なものであるデンドロビンの全合成に関するものである。

デンドロビンは分子を構成する16個の炭素のうち半数近い7個が不整炭素であり、互いにシス関係にある3個の環とそれぞれアキシアル配置のイソプロピル基、 γ -ラクトン環を有する特異な構造のアルカロイドである。この基本骨格は又強い生物活性をもつことが知られているピクロトキシニン等のセスキテルペンと共通のものである。しかし、これらの全合成に対して多大の興味をもたれていたが著者の全合成の報告まで全合成の例はなかった。

著者はまずシス-ヒドリンダン核の C₁ 位と C₃ 位に含窒素環と γ -ラクトン環合成の手がかりになる官能基をもつシス・ヒドリンダン誘導体を合成した。

ついで分子内ミカエル反応を利用して N-メチルラクタム環を構築しデンドロビンと同じ立体化学をもつ基本骨格を合成した。さらにヒドリンダン核の6員環上にイソプロピル基の導入ついで γ -ラクトン環を構築し最後にラクタムカルビニル基を選択的に還元して dl-デンドロビンの全合成を行なった。

以上著者は新規骨格をもつデンドロビンの全合成を完成したものであり、この結果は又同薬アルカロイド並に関連セスキテルペンの合成に対して多大の示唆を与えるものであり天然物合成化学の分野に寄与するものと考えられる。

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。