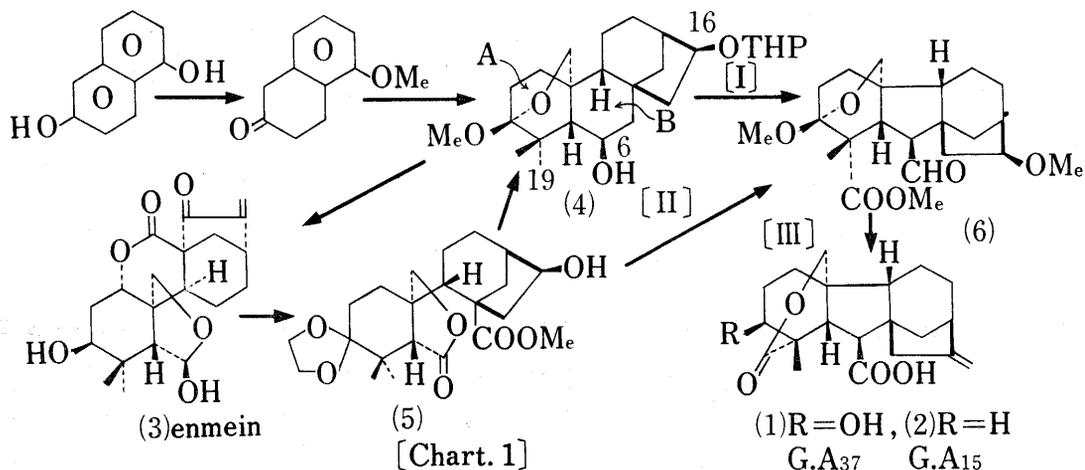


氏名 堀 均
 学位の種類 薬学博士
 学位記番号 薬博第153号
 学位授与の日付 昭和52年7月23日
 学位授与の要件 学位規則第5条第1項該当
 研究科・専攻 薬学研究科薬学専攻
 学位論文題目 C₂₀ジベレリン類の合成研究

(主査)
 論文調査委員 教授 藤田栄一 教授 犬伏康夫 教授 井上博之

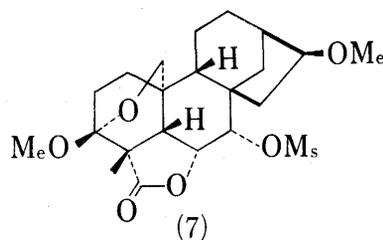
論文内容の要旨

ジベレリン類は, *Gibberella Fujikuroi* 及び高等植物に多く見い出されている顕著な生理活性作用と特徴的な化学構造 (gibberellane 骨格) をもつ diterpenoid 植物生長ホルモンである。著者は, まだ合成されていないA環が高次に酸化された C₂₀ジベレリン類の合成を企画し, 以下述べるようにして目的の gibberellin A₃₇ (1) 及び gibberellin A₁₅ (2) の合成を達成することができた。

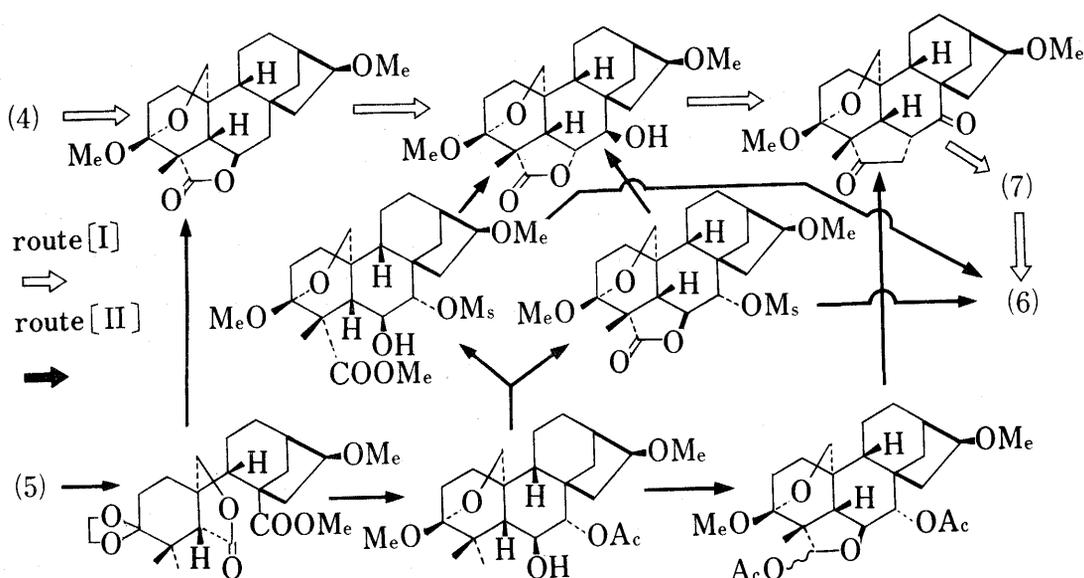


この合成は enmein 全合成中間体を出発原料とする全合成ルートと enmein からの変換ルートの二つについて行なわれた。(chart. 1を参照) どちらのルートも kaurane 型中間体を経る合成で, そこには三つの重要な問題があり, それを詳細に検討し解決した。i) kaurane 型誘導体の C-19メチル基の酸化はA環をメチルアセタールで固定化した boat 型をもつ ent-kaurane-6 α -ol 誘導体 [例えば(4)] との hypoidite 反応により達成することができた。ii) kaurane 誘導体の B環縮環による gibberellane 型化合物(6)への変換については, (7)を用いてtBuOH-H₂O (40:1) 中, KOHを加え還流した後, CH₂N₂

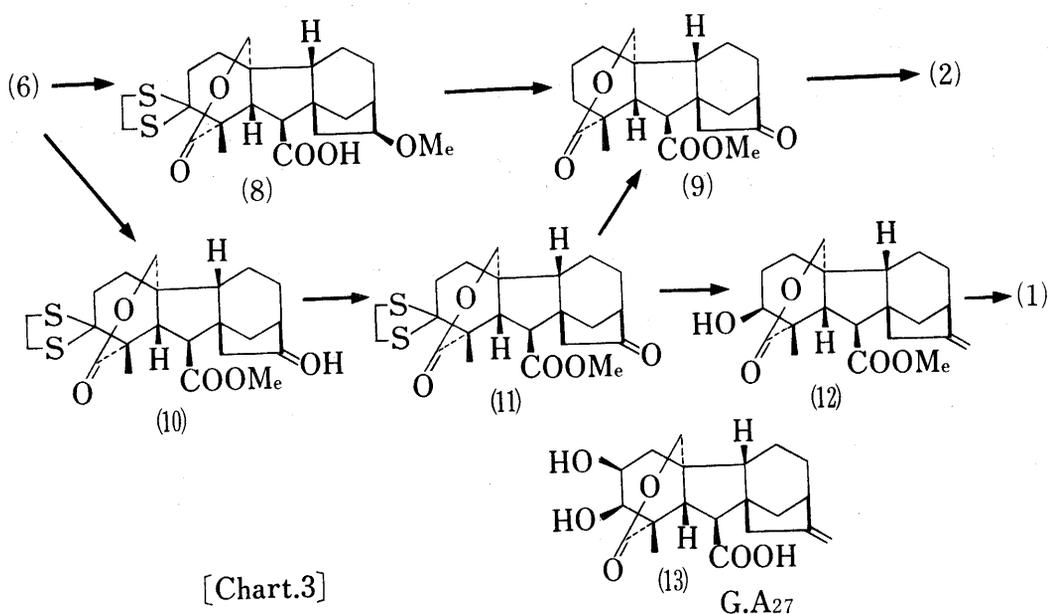
処理する方法が最良であることを見出した。iii) 16-exomethylene 基は活性であるため最終段で導入する方針をとり、それまで C-16-ol を保護する必要があり、安定なメチル基を使用した。これは、この合成の特徴の1つであり、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下 thiol (ethanedithiol) による新脱メチル化反応を開発し、メチル基を保護基として有効に利用することを可能にした。一般に一級及び二級アルコールの保護基としてメチル基の用途を広げたことになる。



次に gibberellin A_{15} 及び gibberellin A_{37} については、まず共通中間体(6)を二つの経路 [I] 及び [II] により合成した。(chart. 1 及び chart. 2 を参照)



次に(6)から gibberellin A_{15} (2)及び A_{37} (1)への変換を以下に述べるように行なった。(chart 3を参照)
 まず G. A_{15} については (6)を Jones酸化し, ethanedithiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で処理し(8)とし, 脱硫した後, 脱メチル化し, つづいて Jones 酸化して(9)となし, Wittig 反応を行なって G. A_{15} メチルエステルに誘導し, これを $n\text{-P}_2\text{SLi}$, HMPA で脱メチル化し, 合成を達成した。次に G. A_{37} の合成については, (6)を Jones 酸化後メチル化してエステルとし, ethanedithiol, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ で長時間反応させ一挙に(10)とした後, Jones 酸化し(11)とした。(11)は, G. A_{37} 及び G. A_{15} さらに G. A_{27} (13) の共通中間体となり得る。事実(11)を脱硫して(9)に誘導することにより G. A_{15} への変換を達成した。つづいて(11)に Wittig 反応を行ない, N-chlorosuccinimide 処理, 3位のケトンの Meerwein-Ponndorf 還元により, G. A_{37} メチルエステル(12)を得た。最後に(12)を上述と同じ方法を用いて脱メチル化し, G. A_{37} (1)を合成することができた。



以上 naphthalene 1, 6-diol から(4)を経る G.A₁₅ と G.A₃₇ の合成及び enmein から, これらジベレリン類への化学変換を達成することができた。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容は C₂₀ ジベレリン類であるジベレリン A₁₅ およびジベレリン A₃₇ のリレー全合成ならびに延命草のジテルペノイドであるエンメインからのこれらジベレリン類への化学変換に関するものである。

著者はまず, 最近エンメインの全合成において用いられた重要中間体が上記ジベレリン類の合成にも最適の中間体となり得ることに着目し, これをエンメインからの化学変換により合成し, このものから目的物への化学変換を行なうことにより, それらのリレー全合成を達成する計画をたてた。次にエンメインからの別ルートによる化学変換をも計画した。そしてこれらの両ルートによる目的物の合成を実施し, いずれも完成した。

本合成実施にあたり解決を迫られる問題として C-19 位のメチル基の酸化, カウラン型からジベレラン型への B 環の縮環, およびジベレリンの 16 位に存在する末端メチレン基を導入するまでの保護基の選択が, 最も重要な位置を占める。

著者は C-19 位メチル基を C-6 位の水酸基を利用する hypiodite 反応により酸化する方針をとり, 広範な基礎実験を実施して解決した。B 環縮環によるジベレラン骨格の合成についても多種のカウラン型誘導体についての予備実験を組織的に実施して, きわめて高収率で縮環反応がすすむ最適の原料と条件とを見出した。また 16 位の末端メチレンは最終的には 16 位ケトンの Wittig 反応により誘導されたが, それまでの段階においては第二級水酸基として保持する必要がある。この水酸基の保護のためメチル基

を用いることを計画し、脱メチル化反応の研究を行なった結果、緩やかな条件下極めて効率よく目的を達する新方法を開発した。

以上三つの最大の問題点に極めて満足すべき解決法を開拓することにより、上記二ルートによるジベレリン **A₁₅** および **A₃₇** の合成を完成した。なお本ルートはジベレリン **A₂₇** の合成にも利用できる共通性がある。以上の如く本研究は生理活性ジテルペン、特にジベレリンの化学に寄与するところ大なるものがあるとみとめられる。

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。