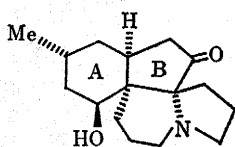


氏名	高谷宗男
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第187号
学位授与の日付	昭和55年5月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	8-Deoxyserratinine 型 Lycopodium 塩基の合成研究

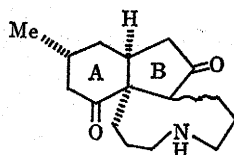
論文調査委員 (主査) 教授 犬伏康夫 教授 井上博之 教授 藤田栄一

論文内容の要旨

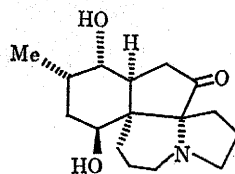
Lycopodium 塩基, 8-deoxyserratinine (1) 及び fawcettimine (2) は, serratinine group に属する塩基であり, 共に特異な骨格構造を有している。また生合成仮説上, fawcettimine (2) は serratinine 型塩基の前駆体と考えられている。両塩基は serratinine (3) より化学的に誘導されているが, 直接の全合成は報告されていない。



(1)



(2)



(3)

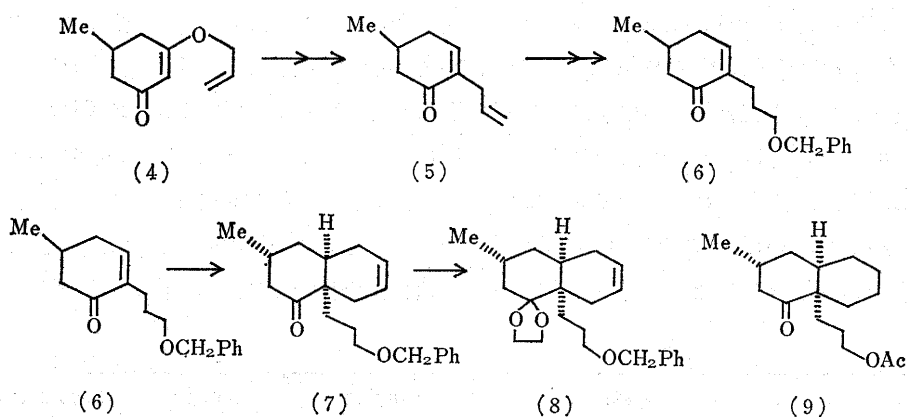
これらの塩基の合成に際しては, A環の2級 methyl 基の立体配置を合成の初期の段階で天然型にしておく必要があり, また一般に収率の悪い含窒素9員環を構築しなければならない。従って既に報告されている serratinine 合成の際の方法は適用できず, 全く異なる合成計画が要求される。

著者は独自の合成計画のもとに 8-deoxyserratinine (1) 及び fawcettimine (2) の立体選択的な全合成を企画し, 以下に要約する合成経路によって, その目的を達成した。

1) cis-Decalin 誘導体(8)の合成

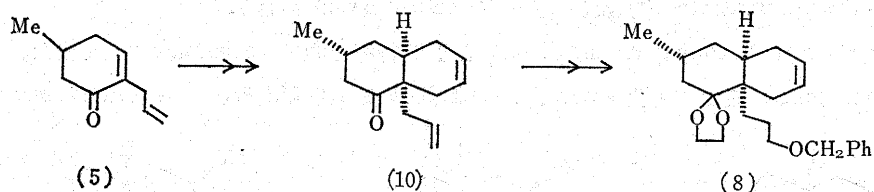
2,5-dialkylcyclohexenone 誘導体と butadiene とによる Lewis 酸存在下の Diels-Alder 反応において, butadiene は5位の置換基に対して立体選択的に反対側から付加することが知られている。そこで著者はこの type の Diels-Alder 反応を利用して 8-deoxyserratinine 型塩基に共通の3個の不斉炭素を有する cis-decalin 誘導体(8)を以下の2通りの方法で立体選択的に合成した。

第1の方法では, まず vinylogous ester (4) より enone (5) を経て9行程で dienophile (6) を位置選択的に合成した。ついで(6)と butadiene とによる $AlCl_3$ 存在下の Diels-Alder 反応を行い adduct (7)



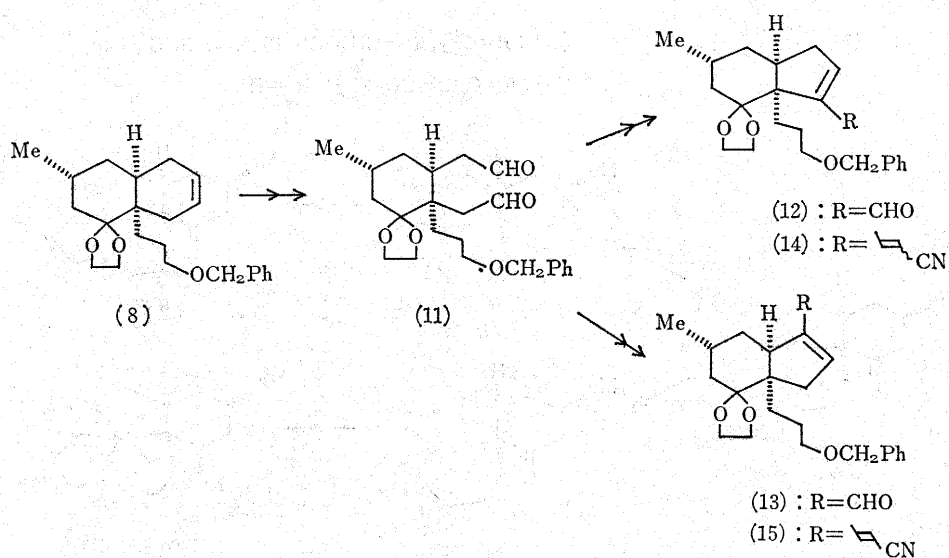
を得、更に Ketal 化して *cis*-decalin 誘導体(8)を得た。adduct (7) の立体構造は、立体構造の確立している化合物(9)に誘導することにより決定した。

第2の方法では、前述の enone (5) と butadiene とによる $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下の Diels-Alder 反応を行い adduct (10) を得た。ついで(10)を Ketal 化, hydroboration, benzyl 化することにより *cis*-decalin 誘導体(8)に変換した。本法は、行程数、通算収率及び単離の容易さの点で、第1の方法より優れている。







2) Conjugated Nitrile (14) の合成

cis-decalin 誘導体 (8) より 2 行程を経て得られる dialdehyde (11) の分子内 aldol 閉環には 2 方向が考

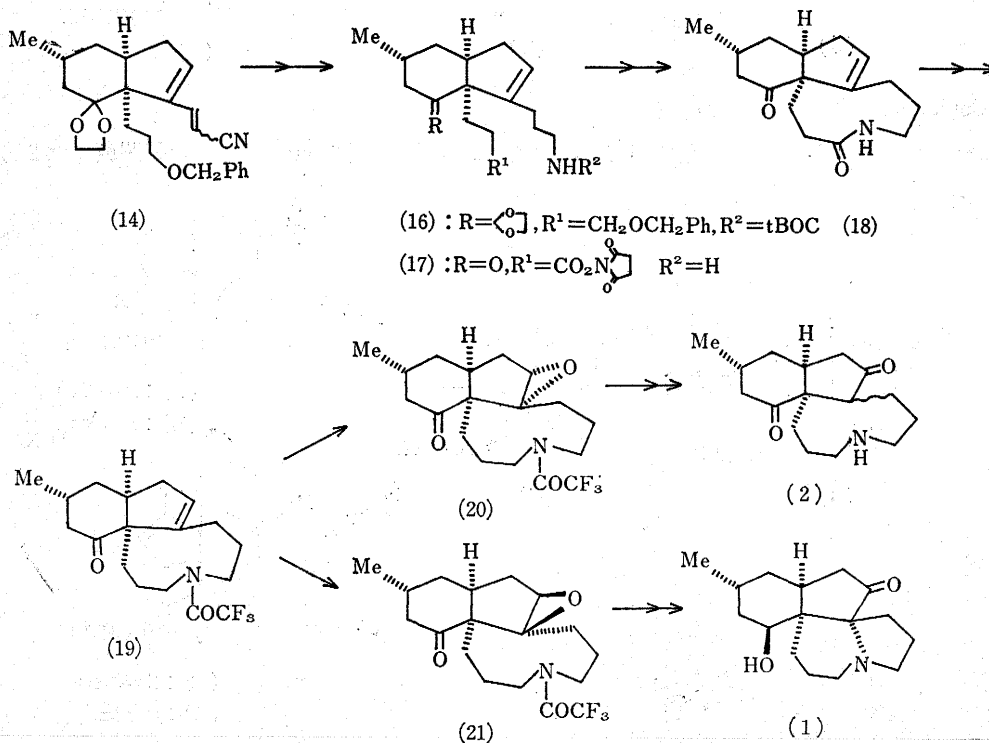


えられ、それぞれ α , β -unsaturated aldehyde (12) 及び (13) の生成が予想される。望む方向への位置選択的 aldol 閉環体 (12) を得る為、まず従来知られている方法を用いて検討した。得られた α , β -unsaturated 及び aldehyde (12) (13) の混合物は、単離操作の際不安定な為、直ちに $\text{NaH}-(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{CN}$ で処理し、conjugated nitrile (14) 及び (15) としてそれぞれを単離し、その生成の割合及び収率を調べた。その結果 enamine 法 [A法, B法] では、8-deoxyserratinine 型塩基の合成には望ましくない化合物(15)が主として得られ、また serratinine 合成時の方法 [C法] では、十分な選択性は得られなかった。そこで溶媒及び縮合剤としての酸、塩基の面から種々検討を加え、望む化合物(14)を選択的に得る方法 [D法] を確立した。

Method	Solvent	Reagent	Condition	(14)/(15)	Total Yield(%)
A	C_6H_6	cat.  : AcOH	60° , 3 hr	1/22	50
B	C_6H_6	0.2 eq $(\text{PhCH}_2)_2\text{N}^+\text{H}_2\cdot\text{CF}_3\text{CO}_2^-$	50° , 3.5hr	1/19	77
C	MeOH	excess  · AcOH	0° , 20 hr	1/1	18
D	$\text{Et}_2\text{O-HMPA}$	excess  · 	0° , 20 hr	25/1	40

3) (\pm)-8-Deoxyserratinine (1) 及び (\pm)-Fawcettimine (2) の合成

前述の方法で合成した conjugated nitrile (14) より 3 行程を経て carbamate (16) を得た。ついで (16) に debenzoylation, Jones' 酸化, 活性 ester 化, CF_3COOH 処理を順次行い, activated ester amine (17)



の trifluoro 酢酸塩に誘導した後, high dilution 法を用いて含窒素 9 員環を有する化合物 (19) を比較的高収率で得た。更に本品より 4 行程を経て得られる化合物 (19) を *m*-chloroperbenzoic acid で epoxy 化して epoxide (20) 及び (21) を得た。最後に epoxide (20) より 4 行程を経て (±)-fawcettimine (2) を, 更にもう一方の epoxide (21) より 3 行程を経て (±)-8-deoxyserratinine (1) をそれぞれ合成し, ここにそれらの全合成を達成した。

論文審査の結果の要旨

本論文は Lycopodium 塩基のうち serratinine グループに属する 8-deoxyserratinine 型塩基の全合成に関する研究である。

serratinine 型塩基のうち serratinine の合成は既に完成しているが 8-deoxyserratinine および fawcettimine の合成にはそれとは異なる合成計画が必要である。すなわち分子内の 2 級メチル基の立体配置を合成の初期の段階で天然型にしておくこと, 位置選択的分子内アルドール閉環反応条件の確立, および一般に収率のわるい含窒素 9 員環の構築法などの諸問題を解決しなければならない。

著者は 2, 5-dialkylcyclohexenone と butadiene との Diels-Alder 反応を $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 存在下で行い立体選択的に目的にかなった立体構造をもつ *cis*-decalin 誘導体を合成した。

さらに位置選択的アルドール閉環反応についてこの反応に用いる溶媒, 酸および塩基を種々かえて反応条件を詳細に検討しその結果をもとに目的にかなった方向への位置選択的閉環に成功した。また, 含窒素 9 員環の構築には *N*-hydroxysuccinimide を用いる活性エステル法を用いてほぼ満足すべき収率でその目的を達した。

以上のようにはじめにたてた合成計画でその検討が予測された段階の問題をことごとく解決して目標分子である 8-deoxyserratinine および fawcettimine の全合成を完成したものである。

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。