

氏 名	森 裕 二 もり ゆう じ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 184 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 11 月 24 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	dl-Pumiliotoxin C の立体選択的合成研究

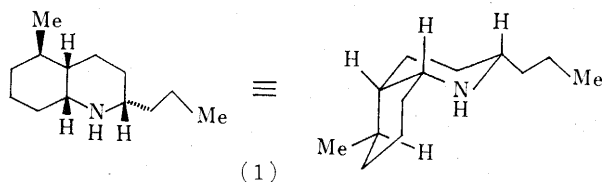
(主 査)
論文調査委員 教授 犬伏康夫 教授 藤田栄一 教授 井上博之

論 文 内 容 の 要 旨

Pumiliotoxin C はアカガエル科に属する中南米産矢毒蛙 *Dendrobates pumilio*, *D. auratus*, *D. lehmanni*, および *D. minutus* に含有される有毒アルカロイドである。

Witkop らは、本塩基の構造が非ステロイド型の cis-decahydroquinoline 誘導体(1)で示されることを本塩基、塩酸塩の単結晶X線結晶解析により明らかにした。

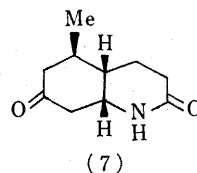
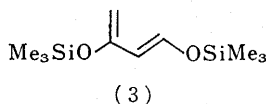
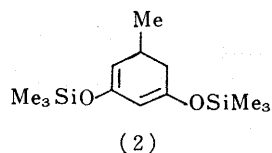
Pumiliotoxin C (1)はマウスの神経一筋に対して毒性を有し、また特異な cis-decahydroquinoline 構造を有するため、多くの合成化学者により合成の標的として注目されてきた。



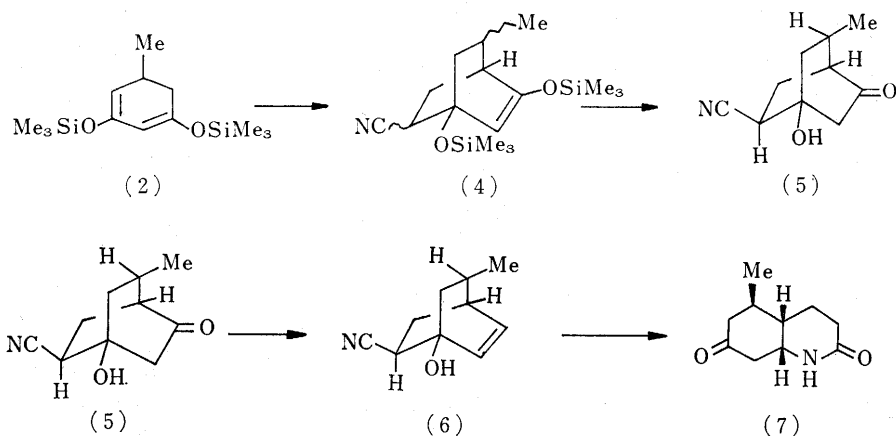
著者は pumiliotoxin C (1)の立体選択的な合成を企画し、以下に要約する合成経路により、その目的を達成することができた。

(1) 合成中間体 keto-lactam (7)の合成

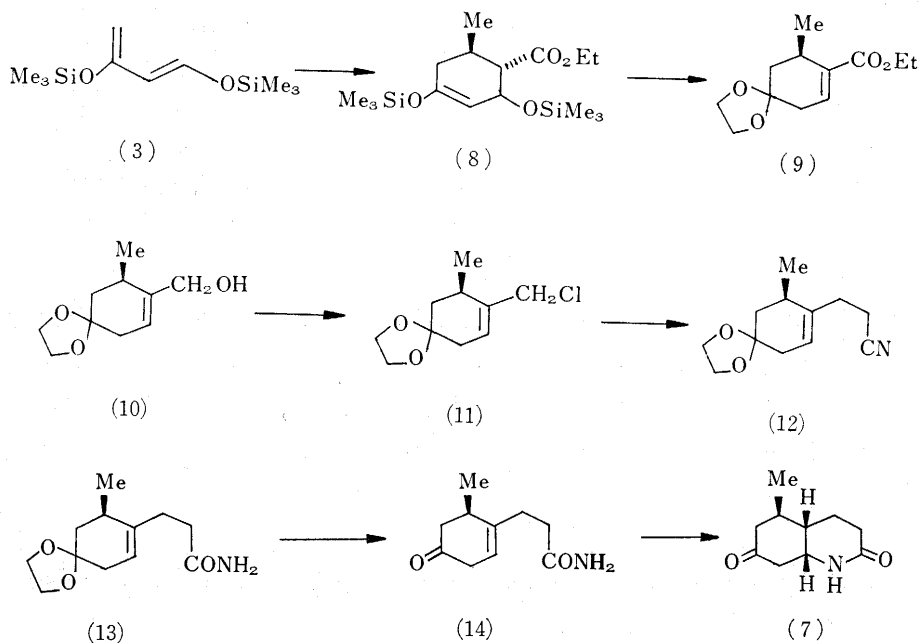
[4+2] 環状付加反応において、反応性及び位置特異性が高く、かつ、環状付加体の保護基が容易に除去できるなどの利点を有する新規な環状の 1, 3-bis (trimethylsiloxy)-5-methylcyclohexa-1, 3-diene (2)及び鎖状の 13-bis (trimethylsiloxy)-1, 3-butadiene (3)を合成し、これらを出発原料として pumiliotoxin C (1)の 4 個の不斉中心のうち 3 個を有する keto-lactam (7)を以下の 2 通りの方法で合成した。



第1の方法では環状の diene (2)と acrylonitrile との Diels-Alder 反応で付加体(4)を得て、それを加水分解すると cyano-ketone (5)が主成績体として高収率で得られた。ついでこの cyano-ketone (5)を $C_5H_5N^+HBr_3^-$ によるブロム化, $NaBH_4$ 還元, $Zn-AcOH$ 還元を順次行なうと hydroxy-nitrile (6)が得られた。本品を酢酸中過塩素酸と加熱することにより pumiliotoxin C 合成の中間体である keto-lactam (7)を合成することができた。



第2の方法は新しく合成した 1, 3-bis (trimethylsiloxy)-1, 3-butadiene (3)と ethyl crotonate との Diels-Alder 反応で付加体(8)を得て、それを acetal-ester (9)に変換後 $LiAlH_4$ で還元して allyl alcohol (10)とし、(10)に n-butyllithium-p-toluenesulfonyl chloride を作用して chloride (11)とし、ついで cyano-methylcopper を反応させて acetal-nitrile (12)へ導いた。acetal-nitrile (12)の cyano 基を加水分解して

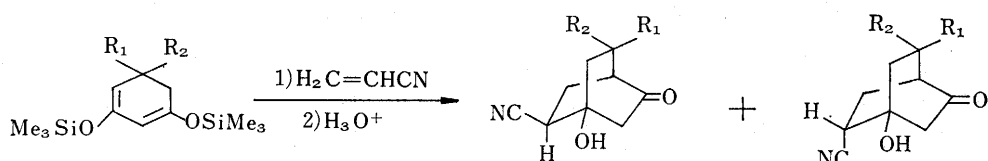


acetal-amide (13)とし、本品を希塩酸で処理して脱アセタール化して keto-amide (14)としたのち、NaOMe-MeOH と加熱することにより keto-lactam (7)へ誘導した。

(2) 環状 1, 3-bis (trimethylsiloxy)-1, 3-diene 誘導体(15), (2), 及び(16)と acrylonitrile との Diels-Alder 反応における exo 付加体の優先性

さきに diene (2)と acrylonitrile との Diels-Alder 反応で exo 付加体(5)が優先的に得られることを述べたが、この exo 優先性の立体化学をさらにたしかめるために次の実験を行なった。

新しく合成した環状の 1, 3-bis (trimethylsiloxy) cyclohexa-1, 3-diene (15), (2), 及び(16)と acrylonitrile との Diels-Alder の反応付加体を加水分解して得られる cyanoketone (17)と(18), (5)と(19), 及び(20)と(21)は、いずれも endo 付加が優先するという Woodward-Hoffmann 則及び Alder 則に反して、exo 付加体(17), (5)及び(20)が多く得られることを明らかにした。



(15) $R_1 = R_2 = H$

(17) $R_1 = R_2 = H$

(18) $R_1 = R_2 = H$

(2) $R_1 = Me$ $R_2 = H$

(5) $R_1 = Me$ $R_2 = H$

(19) $R_1 = Me$ $R_2 = H$

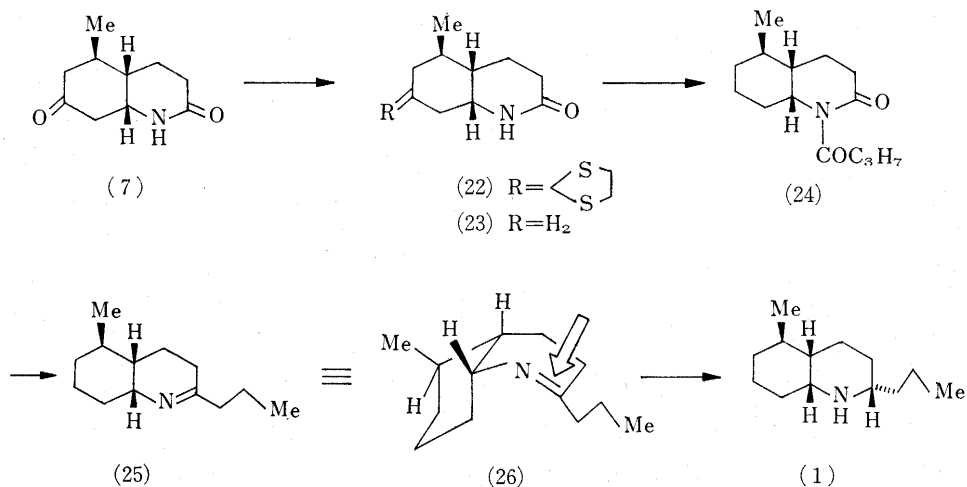
(16) $R_1 = R_2 = Me$

(20) $R_1 = R_2 = Me$

(21) $R_1 = R_2 = Me$

Diene	Cyano-Ketone	
	exo-CN	endo-CN
(15)	(17) 82 %	(18) 18 %
(2)	(5) 75.7%	(19) 24.3%
(16)	(20) 78.5%	(21) 21.5%

(3) Pumiliotoxin C の合成



前述の2通りの方法で合成した keto-lactam (7)を dithioacetal (22)に変換後、脱硫反応に付して lactam (23)へ導いた。Lactam (23)に NaH-butyryl chloride を作用して imide (24)とし、ついで CaO とともに加熱して imine (25)に誘導した。

最後に imine (25)を接触還元すると立体障害の少ない側（構造式(26)の矢印側）から水素化され、目的とする dl-pumiliotoxin C (1)のみを生成し、ここにその立体選択的合成が完成した。

論文審査の結果の要旨

本論文はアカガエル科に属する中南米産天毒蛙に含有される神経一筋に対して有毒な pumiliotoxin C の合成に関するものである。

pumiliotoxin C は witkop らが単離しついで非ステロイド型のシス・デカヒドロキノリン骨格の特異な構造をX線結晶解析により確定した。この特異な構造のために合成化学者の注目をひき著者の研究以外に3グループの合成研究がみられる。これらの合成のうち著者の合成法の特徴はきわめて少ない反応階程でしかも立体選択的で効率のよいことである。すなわち、[4+2]環状付加反応で位置特異性が高くかつ環状付加体の保護基が容易に除去出来るなどの利点を有する 1, 3-ビス(トリメチルシロキン)-1, 3-ブタジエン誘導体を新に合成し、ついで本ジエンを用いて環状付加反応を行ない pumiliotoxin C の分子中の4個の不斉中心のうち3個を有する重要合成中間体を一挙に立体に選択的合成した。ついでこの分子のラクタムカルボニル基の位置にアルキル側鎖を立体選択的に導入し pumiliotoxin C の合成を完成した。

以上の研究はシスデカヒドロ骨格をもつ塩基の合成に効率的な新しい合成法を見出したものであり、合成化学の分野で重要な新知見を加えたものである。

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。