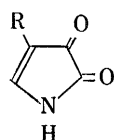


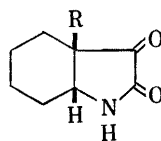
氏 名	磯 部 公 明 いそ べ きみ あき
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 113 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	ヘマンタミン, ヘマンチジンおよびタゼチンの立体選択的 合成に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 矢 島 治 明 教 授 藤 田 栄 一 教 授 犬 伏 康 夫

論 文 内 容 の 要 旨

3-置換-4²-pyrroline-4, 5-dione (1) はその二重結合が電子吸引基に置換されており, かつ十分な平面性を有するため Diels-Alder 反応においてかなり強力な dienophile としてふるまうことが予想される。これがブタジエンと反応すれば, 核間に置換基を有し, 5員環上にカルボニル基を有する cis- ヒドロインドール (2) を与えるであろう。



(1)

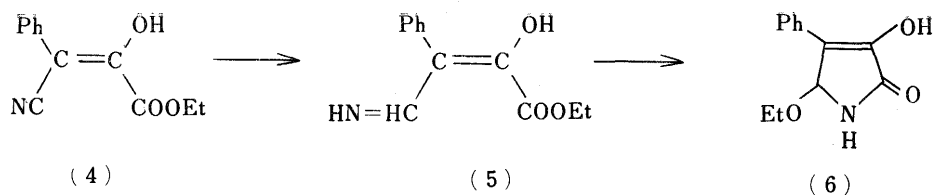
(3) : R = C₆H₅

(2)

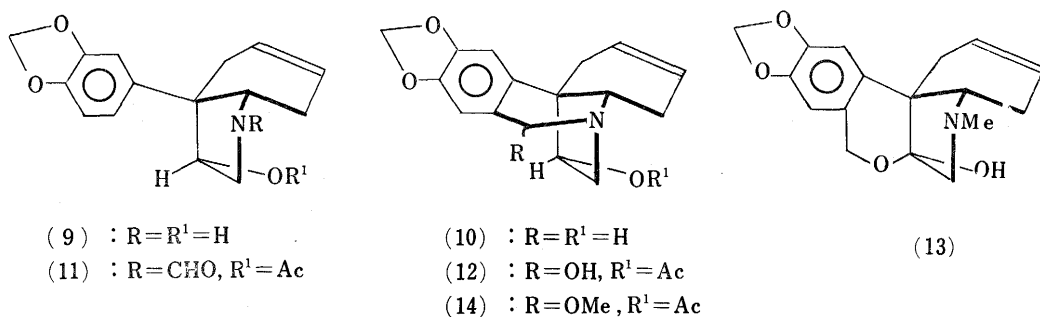
(7) : R = C₆H₅(8) : R = 3,4-CH₂O₂C₆H₃

そこで著者はまず 3-phenyl-4²-pyrroline-4, 5-dione (3) の合成と, それを用いた Diels-Alder 反応を検討した。benzyl cyanide と ethyl oxalate との縮合体 (4) を Et₂O 中 Raney-Ni 触媒で還元し, ニトリルの部分還元体 (5) を得た。これを EtOH 中加熱すると, 目的の閉環体 (3) に EtOH が付加した (6) が生成した。(6) を dimethylsulfoxide または dimethylformamide 中加熱すれば, 脱エタノールを起こし, (3) になることがわかったので, (6) をブタジエンとこれらの溶媒中で加熱すると, 目的の Diels-Alder 体 (7) が60~70%の収率で得られた。

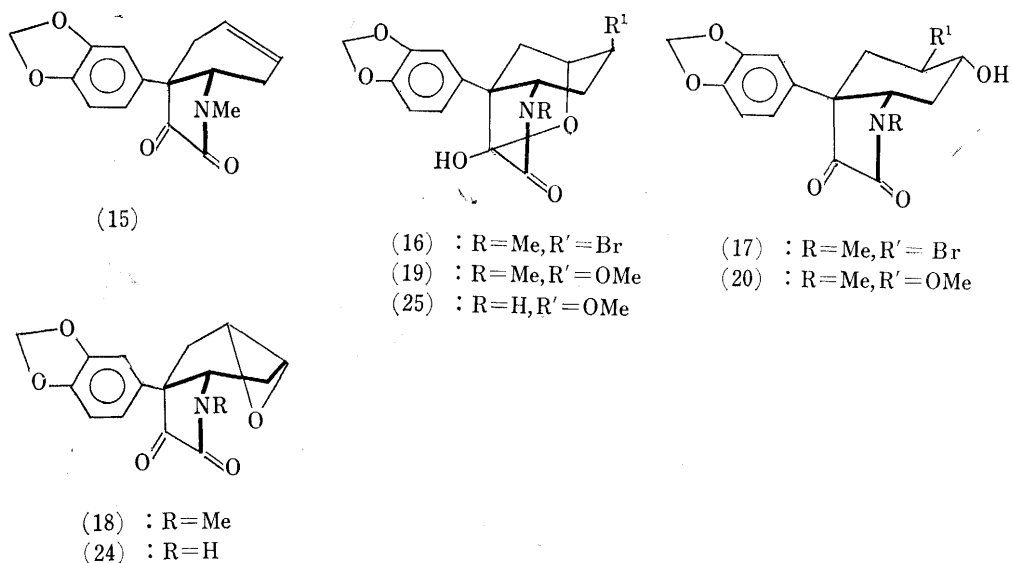
以上によって, 所期の Diels-Alder 反応を行わしめることに成功したので, この方法を二, 三の天然アルカロイド, 特に 5,10b-ethanophenanthridine 型アルカロイド中 ethanamine 部に水酸基を有するもの, たとえば haemanthamine, haemanthidine などの合成に適用せんと企画した。



まず 3, 4-methylenedioxybenzyl cyanide より出発し, 上と同様, Diels-Alder 体(8)を合成した。(8)を LiAlH_4 で還元して(9)とし, ついで HCHO-HCl で Pictet-Spengler 反応を行わしめると, haemanthamine 型化合物(10)が好収率で得られた。



また(9)を O-acetyl-N-formyl 体(11)に導き, POCl_3 で Bischler-Napieralski 反応を行うと, haemanthidine 型閉環体。(12)となった。(12)はメチル化後アルカリ処理すると, ほぼ定量的に tazettine 型化合物(13)に転位した。また Bischler-Napieralski 反応の際, POCl_3 反応物を MeOH 処理すると, O-methyl haemanthidine 型とも称すべき閉環体(14)が得られ, これはアルカリに安定であるが, 50% AcOH との加熱によって容易に(12)を与えるので, この O-Me 基は, $\text{C}_6\text{-OH}$ の保護基として非常にすぐれていることが判明した。



以上二つの予側実験にもとずき、以下の如く haemanthamine (21), tazettine (22), haemanthidine (23) の合成を行った。Diels-Alder 体 (8) を N-bromoacetamide-H₂O で bromohydrin とし、直ちにエポキシイド (24) に導き、ついで MeOH-BF₃ で処理して化合物 (25) を得た。(25) を LiAlH₄ で還元すると、C₁₁-OH が天然アルカロイドと同一配位のアルコール体 (26) が唯一種生成した。(26) を HCHO-AcOH で閉環して



論文審査の結果の要旨

ヒガンバナ科植物に含有される多数のアルカロイドの化学構造は現在ほぼ解明されるに至ったが、これらアルカロイドの全合成研究に関してはいまだ未完成の部分が多い。

本論文は 5, 10b-ethanophenanthridine 型として総称される一群の同植物アルカロイド、ヘマンタミン、ヘマンチジンおよびタゼチンの全合成に関するものである。

著者はこれらの合成研究過程において、未だ文献上に記載のない 3-phenyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione の新合成法を確立し、これを親ジェン部分としたジェン合成法により一挙に cis-4-phenyl-hydroindole の骨格を合成する新方法を開発した。ここに合成された hydroindole 核の 6 員環上の二重結合を利用して、酸素官能基を導入し、ついで Pictet-Spengler 反応によってイソキノリン核に導き、ヘマンタミン、およびヘマンチジンを合成した。さらに後者を転位反応に付してタゼチンを合成した。

本全合成は新方法の開発によって全体の工程数を短縮し、しかも前記の二重結合の修飾にあたっては、立体化学的基礎知見を巧みに利用し、立体選択的に官能基の導入を行うことによってはじめて完成されたものである。

以上本論文は同型アルカロイドの立体選択性の高い一般合成法を確立したものであり、天然有機化合物の合成化学にも貢献するところ大である。

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。