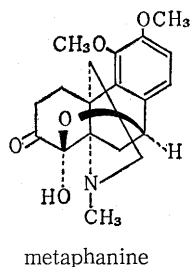
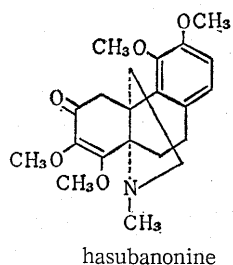


氏 名	田 中 圭 た なか きよし
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 121 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	(±)- Hasubanone 及び (±)- Metaphanine の合成研究

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

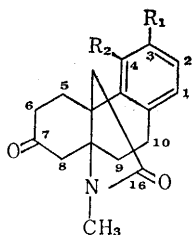
ツツラフジ科 (Menispermaceae) 植物のアルカロイドのうち hasubanan 型アルカロイドの研究の歴史は比較的新しく、1964年富田等によりこの型の塩基が morphinan とは異なる新しい骨格、いわゆる hasubanan 骨格を有することが解明されたのに始まる。その後今日まで単離構造決定がなされたこの型の塩基は20数種に達している。一方、合成研究に関しては最近 hasubanan 骨格の合成及び官能基的には



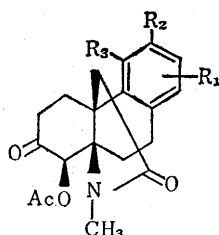
最も簡単な塩基である(±)-cepharamine の合成が幾つかのグループにより報告されている。しかしながら最も代表的な化合物である hasubanonine 及び metaphanine についてはその全合成の報告例は未だ無い。そこで著者はこれ等の塩基の全合成を最終目的とし、まず hasubanonine の model 化合物である(11)を合成し、その結果に基いて(±)-hasubanonine 及び(±)-aknadilactam を合成した。次いで同じ合成中間体(14)から(±)-metaphanine を立体撰取的に合成した。

1) (±)-Hasubanonine 及び(±)-Aknadilactam の合成

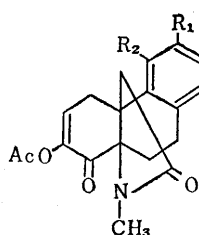
(1)を $\text{BF}_3 \cdot \text{Pb}(\text{OAc})_4$ 酸化して C_8 位に axial OAc 基を有する酸化体(4)を得、ついで2当量のブロム化後 NaOAc と加熱して(5)(6)(7)を得た。(6)、(7)はそれぞれ(5)へ変換され、更に(5)は(4)から2つの別ルートによっても合成した。(5)をメチル化後、アルカリ処理し(8)とし、(8)を CH_2N_2 でメチル化すると(9)及びその異性体(10)が約3:2の割合で生成した。(9)を LiAlH_4 還元、ついで MnO_2 酸化して model 化合物(11)を合成した。



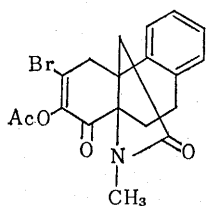
- (1) $R_1=R_2=H$
 (2) $R_1=R_2=OCH_3$
 (3) $R_1=OCH_3, R_2=OAc$



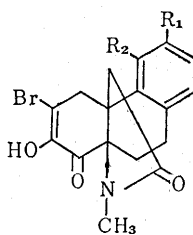
- (4) $R_1=R_2=R_3=H$
 (12) $R_1=OAc, R_2=R_3=OCH_3$
 (13) $R_1=H, R_2=R_3=OCH_3$
 (14) $R_1=H, R_2=OCH_3, R_3=OAc$



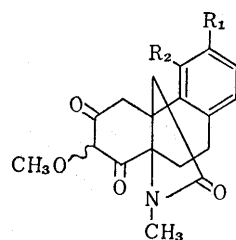
- (6) $R_1=R_2=H$
 (15) $R_1=OCH_3, R_2=OAc$



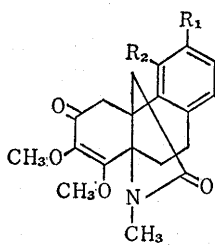
(7)



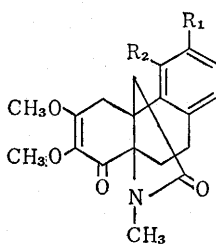
- (5) $R_1=R_2=H$
 (16) $R_1=OCH_3, R_2=OAc$



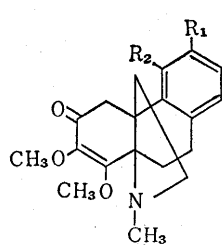
- (8) $R_1=R_2=H$
 (17) $R_1=OCH_3, R_2=OH$



- (9) $R_1=R_2=H$
 (±)-16-oxo-hasubanone
 $R_1=R_2=OCH_3$
 (±)-aknadilactam
 $R_1=OCH_3, R_2=OH$



- (10) $R_1=R_2=H$
 (18) $R_1=R_2=OCH_3$
 (19) $R_1=OCH_3, R_2=OH$



- (11) $R_1=R_2=H$
 (±)-hasubanone
 $R_1=R_2=OCH_3$

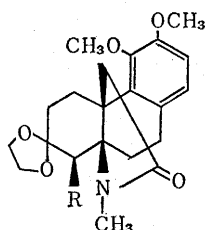
次に以上の結果を基に(2)を出発原料として(±)-hasubanoneの合成を行った。model 実験とは異なり(2)の $Pb(OAc)_4$ 酸化では(12)型化合物の副生の為、目的物(13)の収率が低かったので(2)を(3)へ変換し(3)の $Pb(OAc)_4$ 酸化により(14)を合成した。(14)はブロム化の後 $NaOAc$ による転位反応に付し(15)へ導き(15)の C_7-OAc 基を撰択的に加水分解後 ブロム化して(16)を得た。(16)をメチル化後、封管中 5% H_2SO_4 と加熱して C_6-Br が OH 基に置換された化合物(17)を得た。(17)を CH_3N_2 でメチル化し、(±)-16-oxo-hasuba-

nonine, 化合物(18), (±)-aknadilactam, 化合物(19)の約1:1:1:1の混合物を得た。このうち(±)-16-oxo-hasubanone, 化合物(18), (±)-aknadilactam についてはシリカゲルクロマト, 分別再結晶によりそれぞれを単離した。(±)-aknadilactam は完全に天然品と一致し, 16-oxo-hasubanone を LiAlH_4 還元, 次いで MnO_2 酸化して(±)-hasubanone の全合成を完結した。

2) (±)-Metaphanine の合成

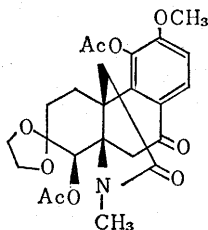
metaphanine は C_{8-10} 位間に hemiketal 環を有している点に特徴があり, 従ってその合成には立体撰別的に $\text{trans C}_{10}\text{-OR}$ 基の導入が必要であった。

C_4 位に OCH_3 置換基を有する(20)及び(21)のベンジル位酸化が低収率であったので, 本合成に於いても先の(14)を出発物質として用いた。(14)をケタール化後 $\text{CrO}_3\text{-AcOH}$ 酸化し, $\text{C}_{10}\text{-oxo}$ 体(22)とし, 次いで加水分解, CH_2N_2 でメチル化して合成中間体(23)を(14)より好収量で合成した。

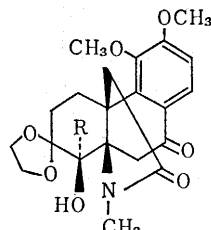


(20) $\text{R}=\text{H}$

(21) $\text{R}=\text{OAc}$

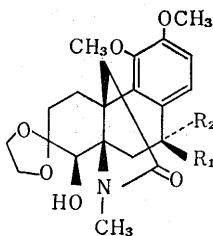


(22)



(23) $\text{R}=\text{H}$

(23d) $\text{R}=\text{D}$



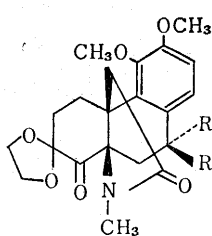
(24) $\text{R}_1=\text{OH}, \text{R}_2=\text{H}$

(24d) $\text{R}_1=\text{OH}, \text{R}_2=\text{D}$

(25) $\text{R}_1=\text{H}, \text{R}_2=\text{OH}$

(26) $\text{R}_1=\text{H}, \text{R}_2=\text{OTHP or OAc}$

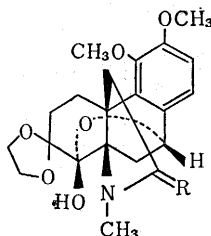
(29) $\text{R}_1=\text{OAc}, \text{R}_2=\text{H}$



(27) $\text{R}_1=\text{H}$

$\text{R}_2=\text{OTHP or OAc}$

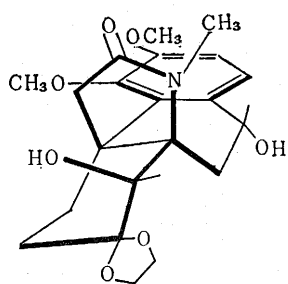
(30) $\text{R}_1=\text{OAc}, \text{R}_2=\text{H}$



(28) $\text{R}=\text{O}$

(31) $\text{R}=\text{H}_2$

(23)は NaBH_4 還元すると hydride が ethanamine bridge の逆 site から攻撃したと考えられる cis 体(24)を一方的に生じ, 一方, Meerwein-Ponndorf 還元では trans 体(25)を stereoselective に生成した。(25)を THP 化又は Ac 化して $\text{C}_{10}\text{-OH}$ 基のみが保護された(26)へ導き, Collin's 又は Jones's 酸化して(27)とし, 次



いで C₁₀ 位の保護基を加水分解して (±)-7-ethyleneketal-16-oxo-metaphanine (28) を合成した。他方, cis 体 (24) を monoacetyl 化して (29) とし, Jones's 酸化し (30) へ導き, これをアルカリで処理したところ予想に反して (23) が生成した。この反応は NaBD₄ を用いる (24 d) → (23 d) への重水素化実験により, 分子内の 1,4 hydride shift であることが判った。この実験結果及び NMR スペクトルの検討等から合成中間体 (25) の立体構造は左の図で示されることが確かめられた。

(28) を Et₃O⁺ · BF₄⁻ · NaBH₄ で γ-lactam を選択的に還元し, 好収量で (±)-7-ethylene-ketalmetaphanine (31) を得た。最後に (31) を c-HCl-methanol にて加水分解して (±)-metaphanine を合成した。

論文審査の結果の要旨

本研究はツツラフジ科植物のアルカロイド, ハスバノニン及びメタファニンの全合成に関するものである。

防己科植物のうち *Stephania* 属に限ってハスバナンアルカロイドと総称される特異な骨格をもつ一群のアルカロイドを含有することが知られ, 現在まで 22 種のこの型のアルカロイドの構造が確定している。これらは酸化段階並びに酸素官能基の位置より構造上セファラミン型, ハスバノニン型, メタファニン型に分類出来る。

これまでハスバナン骨格並びに官能基的には最も簡単なセファラミンが合成されているがさらに複雑に酸化段階の進んだハスバノニン, メタファニンは合成されていなかった。

著者は四酢酸鉛酸化, ブロム化, その成績体の転位反応, エノールメチルなどの諸反応を位置選択的に行ないハスバノニンの全合成に成功した。一方メタファニンは分子内ケタール結合をもつことが特徴的であるが, このケタール結合にあずかる水酸基の立体選択的導入, ケタール結合を残してアミド結合の選択的還元法などを駆使してその全合成を完成した。

以上著者はハスバナン型アルカロイドの中でも酸化段階の進んだ複雑な二つの型のアルカロイドの全合成を完成したものであり, アルカロイド合成の分野において貢献することが大きい。

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。