

氏 名	北 野 正 彦 きた の まさ ひこ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 91 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 7 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-Cepharamine の合成研究

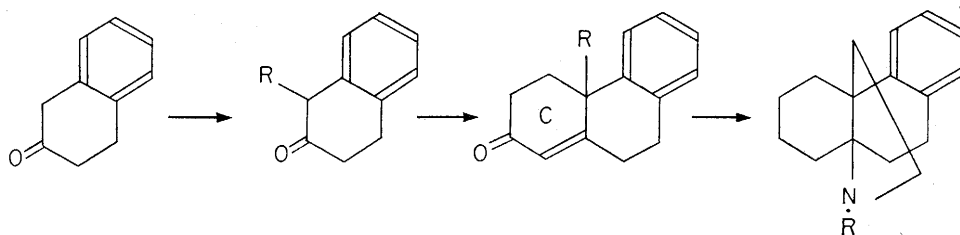
(主 査)
論文調査委員 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 井 上 博 之 教 授 上 尾 庄 次 郎

論 文 内 容 の 要 旨

ツヅラフジ科植物のうち *Stephania* 属から得られる hasubanan アルカロイドは morphinan とは ethanamine bridge の結合位置を異する骨格をもつ特殊なアルカロイドである。この hasubanan アルカロイドは現在迄に10種類が単離され構造決定が行なわれている。しかしこれらアルカロイドの合成はこれまで完成されていないので、著者はまず基本骨格の合成法を検討し、その結果をもとにして cepharamine の合成に着手し、dl 体の全合成を行なった。

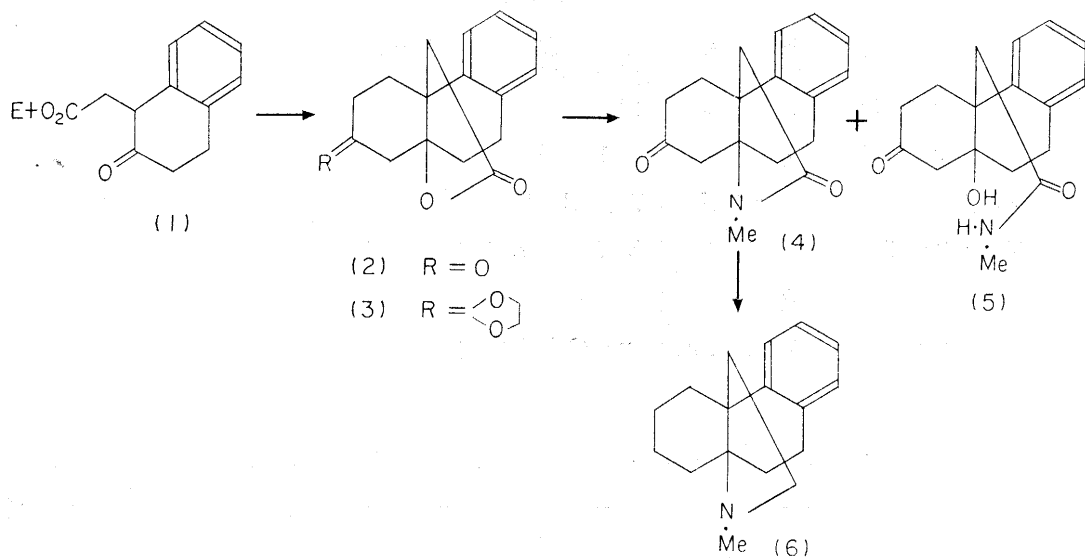
1. hasubanan 骨格及び関連化合物の合成

hasubanan 骨格合成の基本方針としては、2-tetralone の1位に適当な置換基を導入し、次いで methylvinylketone を作用して hasubanan のC環を形成し、最後に含窒素5員環を形成する経路を考えた。そしてこの方針に従って以下に述べる如く2通りの経路により hasubanan 骨格を合成することができた。



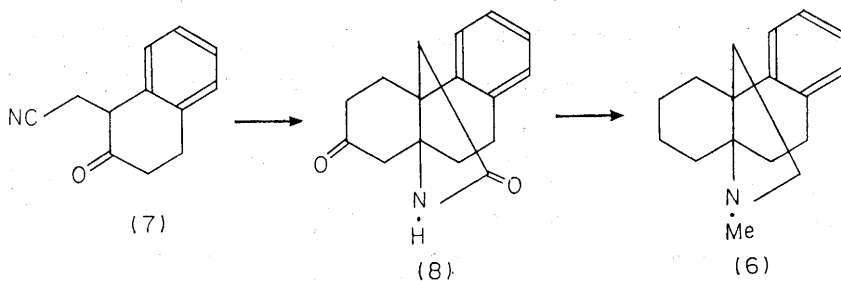
1-1 keto-ester (1) より dl-N-methylhasubanan (6) の合成

2-tetralone より導いた keto-ester (1) に所謂 Robinson's annelation 反応を行ない keto-lactone (2) を得た。(2)は ketal 化して ketal-lactone (3) となし、封管中 CH_3NH_2 を作用したところ目的とする keto-lactam (4) 及び ketal-amide (5) を得た。(4)は Huang-Minlon 還元, LiAlH_4 還元を引き続き行なって dl-N-methylhasubanan (6) に導いた。



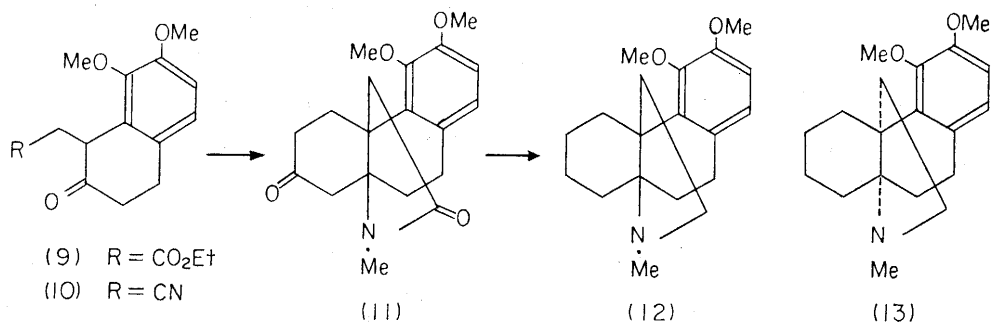
1-2 keto-nitrile (7) より *dl*-N-methylhasubanan (6) の合成

keto-nitrile (7) に種々の塩基を触媒として methylvinylketone を作用し増環反応を検討した。その結果, keto-nitrile (7) に $MaOH$ 中 $NaOMe$ を触媒として methylvinylketone を作用し, 次いで加熱還元すれば, 一挙に hasubanan の C 環及び含窒素 5 員環を有する目的の keto-lactam (8) が高収率で得られることが判明した。(8)は keal 化, N-methyl 化, $LiAlH_4$ 還元, 脱 ketal 化, Huang-Minlon 還元を順次行なって *dl*-N-methylhasubanan (6) に導いた。



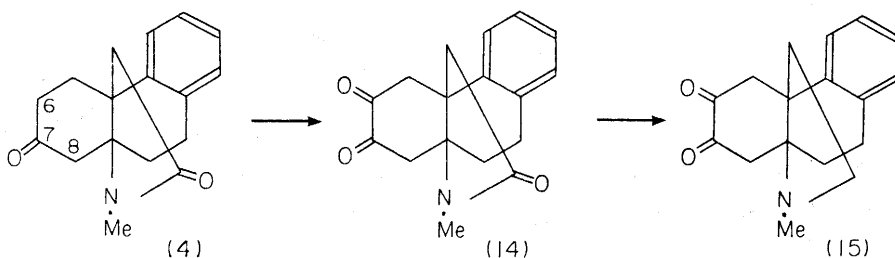
1-3. *dl*-3, 4-dimethoxy-N-methylhasubanan (12) の合成

7, 8-dimethoxy-2-tetralone を原料にし, keto-ester (9) 及び keto-nitrile (10) より夫々 1-1 及び 1-2 で述べた方法に準じて keto-lactam (11) を得た。次いで (11) より数行程で *dl*-3, 4-dimethoxy-N-methylhasubanan (12) に導いた。本品は天然物より誘導された 3, 4-dimethoxy-N-methylhasubanan (13) と比較同定した。

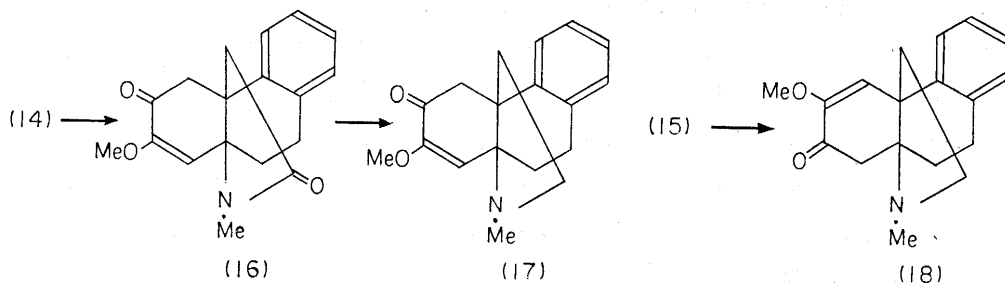


2. model 化合物 (17) の合成

1. により hasubanan 骨格の合成法が確立したので、次いで cepharamine のC環の合成を検討する為にまず model 化合物(17)の合成を試みた。keto-lactam (4) の6位に酸素官能基を導入するにはいくつかの方法が考えられるが、目的を達成することができたのは Bordwell らの方法に従った場合のみであった。即ち、(4)に2当量の Br_2 を作用し、次いで AcOH 中 NaOAc で処理して diketone (14) を得ることができた。(14)は diketal 化, LiAlH_4 還元, 加水分解を行なって diketone (15) に導いた。この2種の diketone 体(14及び15)について monoenolmethyl 化の方向を検討したところ、diketone (14) (lactam) からは化合物(16)を経て目的の model 化合物(17)に導くことができたが、diketone (15) (ethanamine) は目



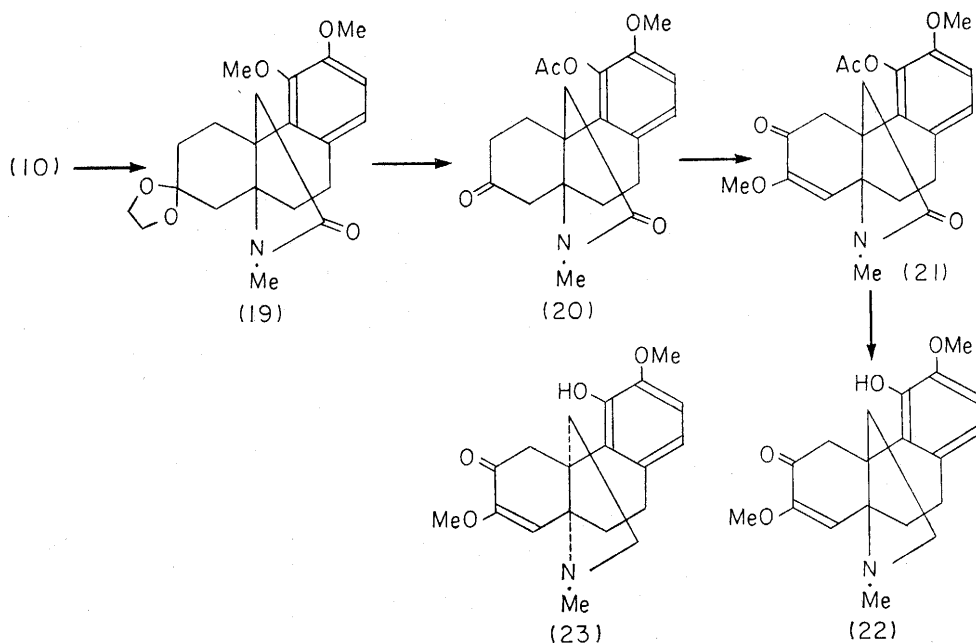
的の逆方向に monoenolmethyl 化が進行して生じた化合物(18)のみを一方向的に与えた。



3. dl-cepharamine (22) の合成

cepharamine (23) は台湾産タマサキツブラフジ *Stephania cepharantha* HAYATA から1966年富田, 小塚により単離構造決定された hasubanan アルカロイドである。1. 及び 2. により hasubanan 骨格及び cepharamine のC環の合成法が確立したので dl-cepharamine (22) の合成を行なった。1-2. の方法

に準じ keto-nitrile (10) より合成した ketal-lactam (19) は KOH-NH₂NH₂ による部分脱 methyl 化, acetyl 化及び脱 ketal 化を順次行なって ketoacetate (20) に導いた。(20) は 2. で述べた方法, 即ち, 2 当量の Br₂ で臭素化した後 AcOH 中 NaOAc で処理し, 次いで MeOH-BF₃ で monoenolmethyl 化して dl-oxocepharamine acetate (21) とした。(21) は LiAlH₄ 還元, DMSO 酸化を引き続き行なって dl-cepharamine (22) に導いた。



以上著者は独自に開発した合成法によって hasubanan アルカロイドの骨格を合成し, 更にこの結果にもとづいて dl-cepharamine の全合成を完成した。

論文審査の結果の要旨

本論文は防己科植物の stephania 属植物からえられる hasubanan 型アルカロイドの基本骨格の合成法の検討とその結果をもとにして cepharamine の全合成の完成を目的とした研究である。

hasubanan 型アルカロイドに共通の基本骨格である hasubanan は著者がこの研究をはじめるまで完成されていなかった。著者はまづ, 2-tetralone を出発原料とし hasubanan の C 環を形成, 最後に含窒素環を形成するという合成経路を考え, 2 通りの経路により hasubanan 骨格の合成に成功した。

次に上記の結果をもとに 7, 8-dimethoxy-2-tetralone を出発原料にえらび, 3, 4-dimethoxy-7, 8-dioxo-N-methyl-hasubanan を合成し, この化合物を用いて Cepharamine 分子の C 環に存在する酸素官能基の導入を検討し, dl-Cepharamine の全合成を完成した。

著者の研究はこれまで合成されていなかった新しい骨格をもつアルカロイドの全合成を完成したものでアルカロイド合成の分野の進歩に寄与する点が少ない。

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。