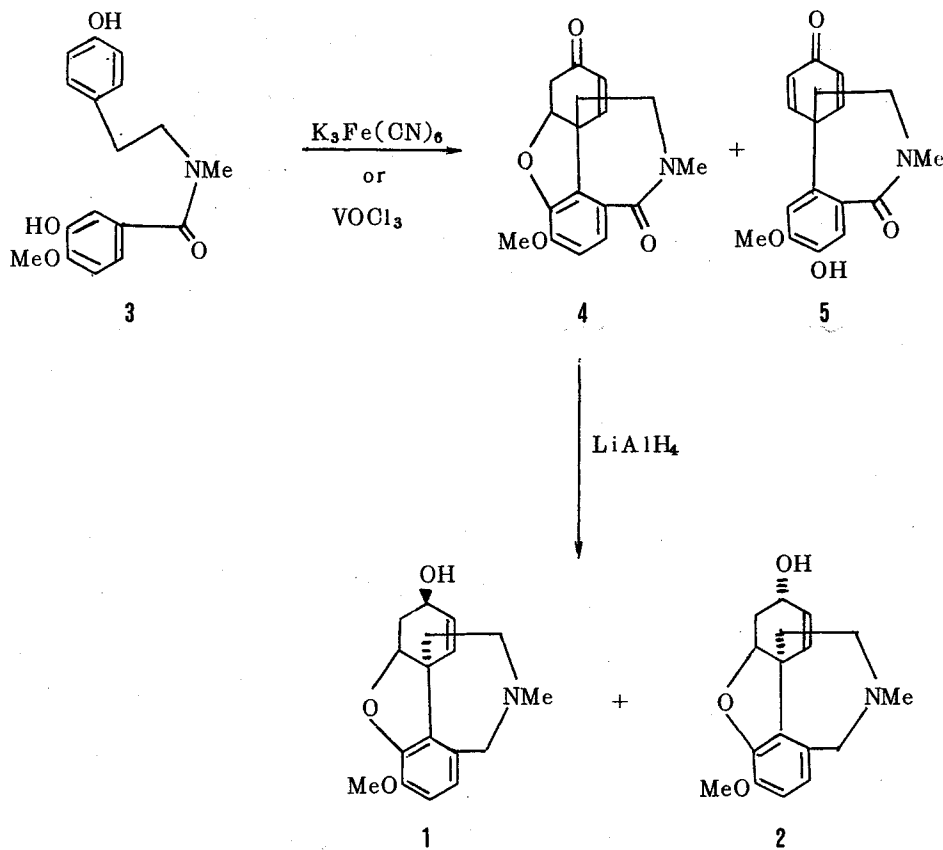




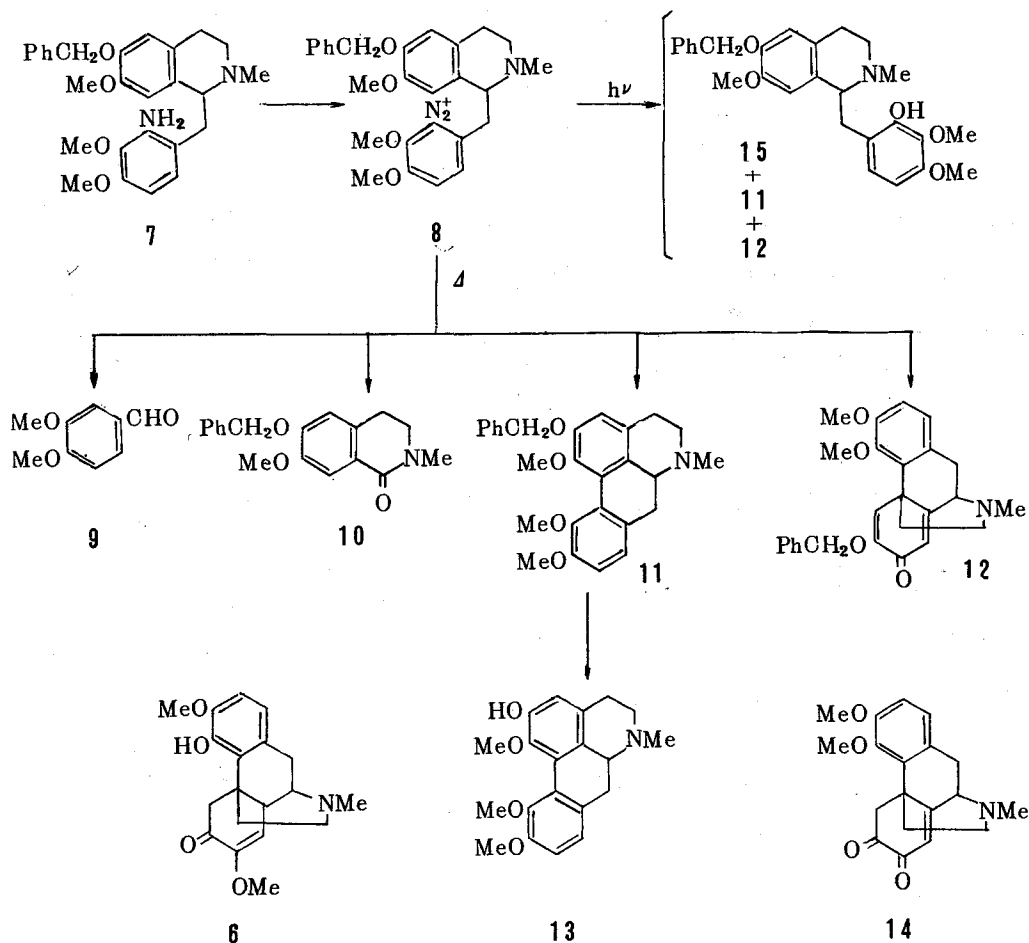
## 論 文 内 容 要 旨

著者は天然有機化合物、特に isoquinoline および isoquinoline 系 alkaloid の合成において生合成パターンに類似した方法、ルート等を考慮に入れその検討を行なってきた。

Galanthamine (1) は天然品、合成品ともに morphine に匹敵する鎮痛作用を示すことが知られており、その合成を phenol oxidation を用い以下のように検討した。まず oxidation における coupling 位、すなわち phenol 性水酸基に対する ortho 位および para 位に置換がなく各々 narwedine type enone (4) と dienone (5) を与える可能性がある amide (3) の phenol oxidation を行なった。酸化剤として potassium ferricyanide を用いたところ enone (4) および dienone (5) をそれぞれ 5%、10% の収率で得た。次にこの enone (4) を水素化リチウムアルミニウムで還元し (+)-galanthamine (1) と (+)-epigalanthamine (2) を得た。前者は標品とその spectral data を比較することにより確認した。さらに上記 amide (3) を Schwartz らが酸化剤として有用であると報告している vanadium oxytrichloride を用いて phenol oxidation に付し enone (4) と dienone (5) をそれぞれ 2.5% および 3% の収率で得た。

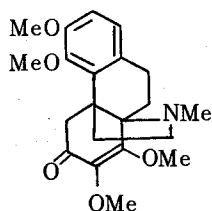


Phenol oxidation は生合成ルートに従った合成法であり biogenetic type synthesis とよばれており、一方比較的これと近いと考えられる “the direct analog of the biogenetic coupling”, すなわち Pschorr 反応は従来 aporphine 骨格の合成に用いられてきた。近年、亀谷らは本反応を応用し数種の morphinandienone および aporphine alkaloid の合成を行っている。著者は sinomenine (6) 合成の予備実験として重要合成中間体と考えられる  $\alpha$ -diketone 体 (14) の合成、ならびにこの Pschorr 反応で同時に得ることができると期待される aporphine (11) を合成しこれより N-methyl-10-O-methylhernovine (13) を合成する方法を検討した。まず aminoisoquinoline (7) を合成し、ついでそのジアゾニウム塩 (8) を熱分解反応に付したところ 4 種の成績体、すなわち veratraldehyde (9), 3,4-dihydroisocarbostyryl 体 (10), aporphine (11), morphinandienone (12) を得、この際 11 と 12 はそれぞれ 11.5%, 1.6% の収率で得られた。また上記ジアゾニウム塩を Hanovia 450 W 高圧水銀灯, Pyrex filter を用いて光照射したところ phenol 誘導体 (15), aporphine (11) および



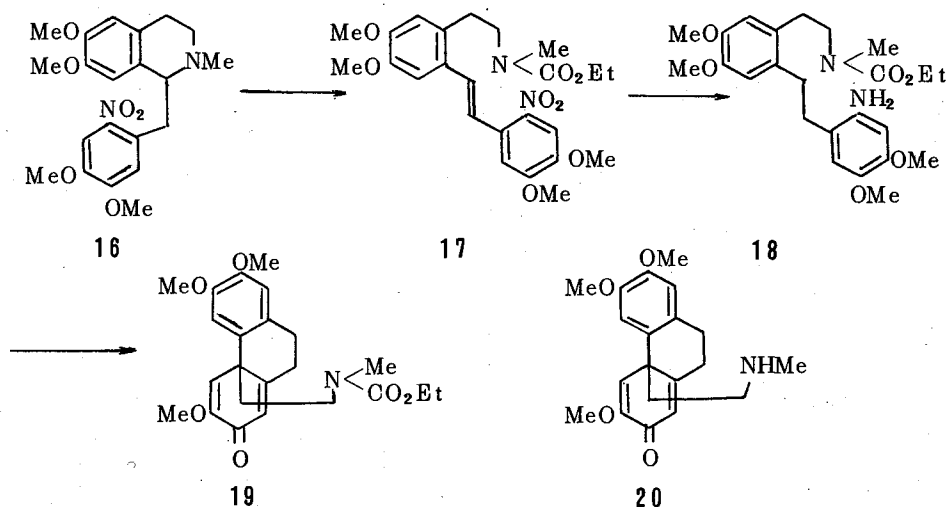
morphinandienone (12) がそれぞれ 23%, 17.5%, 0.5% の収率で得られ、この反応による aporphine および morphinadienone の合成法を開拓した。さらにここで得た aporphine (11) を接触還元により脱ベンジル化して N-methyl-10-O-methylhernovine (13) に導びいた。

1951年、近藤らにより hasubanone (15) が単離され、富田、犬伏らによって構造決定が行われて以来、現在までに *Stephania* 属の植物より数種の同系新塩基が単離され、これらは hasubanan 型 alkaloid と総称されている。この alkaloid は、その骨格構造の特異性ならびに薬理効果に期待という点で興味があり、その合成法を検討した。



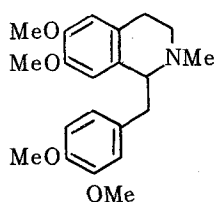
15

合成に際して hasubanan alkaloid の生合成およびこれまでに報告されている生合成機構に従った合成法を考慮すると secomorphinandienone 型化合物が合成中間体と考えられ、予備実験としてその骨格合成を種々検討した。すなわち dihydrostilbene 体を合成し、これを何らかの方法で分子内 coupling を行なって secomorphinandienone 体とし、加水分解、分子内 Michael 付加をへて hasubanan 骨格を合成することを検討した。まず 2'-nitrolaudanosine (16) より 2 行程で得られる dihydrostilbene 体 (18) をジアゾ化後、このジアゾニウム塩を熱分解反応に

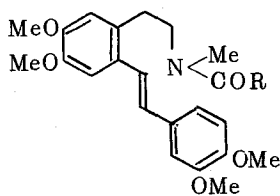


付すことにより目的とする dienone 体 (19) を得た。この際、熱分解の場合には 2%, 光分解反応の場合には 10% の収率で得られた。次いでこの dienone 体の urethane 部分の加水分解を種々検討したが目的物 (20) を得ることはできなかった。

次に電解酸化法による合成を検討した。すなわち laudanosine (21) より 2 行程で得られる dihydrostilbene 体 (24), (25) を電解酸化反応に付したところ 25 の場合には目的とした dienone 体 (26) を収率 75% で得たが, N-ethoxycarbonyl 体 (24) の場合には予期に反し転位成積体 (27) が収率 87% で得られた。本化合物は Miller, Stermitz らが得た類似化合物 (28) との spectral data の比較によりその構造を決定した。

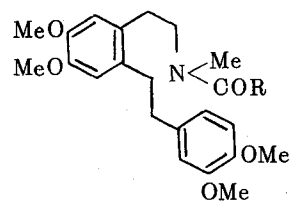


21



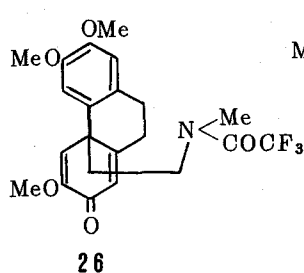
22: R=OEt

23: R=CF<sub>3</sub>

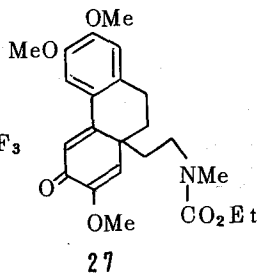


24: R=OEt

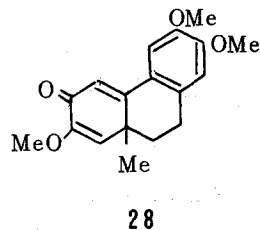
25: R=CF<sub>3</sub>



26

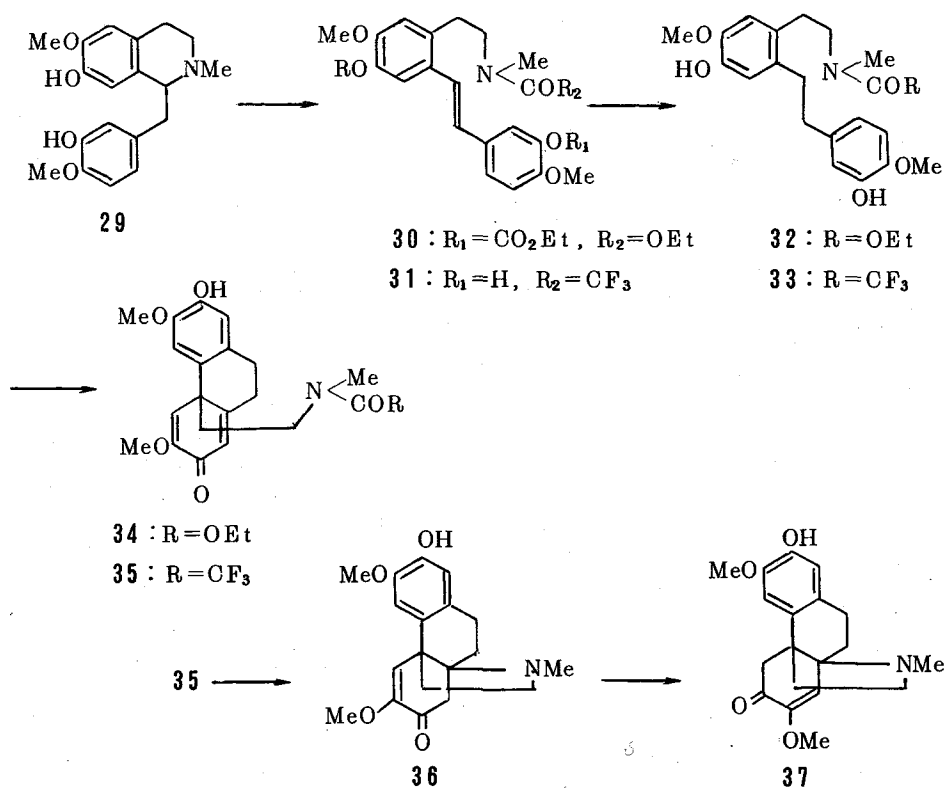


27



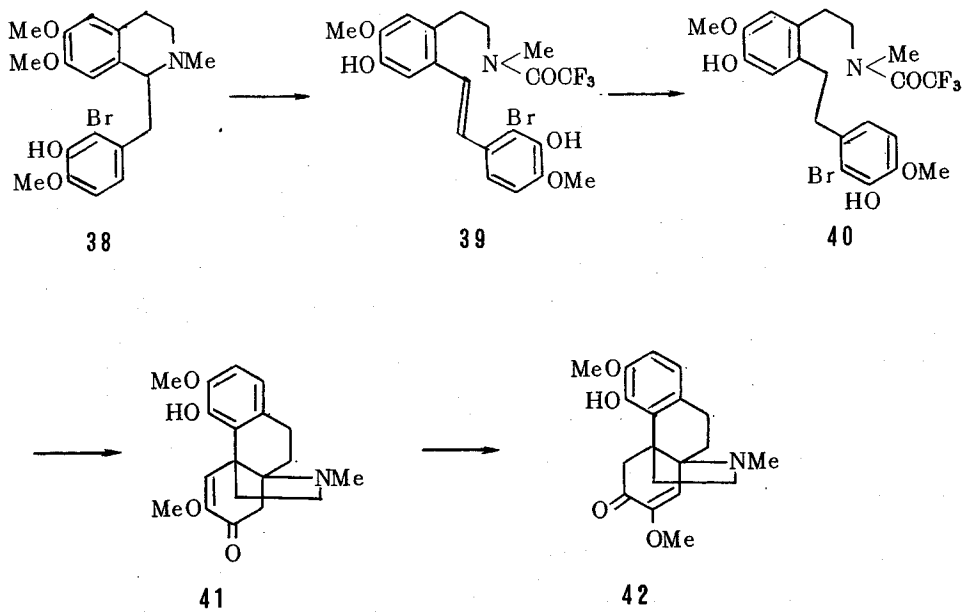
28

Hasubanan alkaloid の biogenesis において phenol oxidation が関与していることが知られており本法による合成も検討した。原料として reticuline (29) を用い dihydrostilbene 体 (32) および (33) を合成し, potassium ferricyanide および vanadium oxytrichloride を用いて phenol oxidation に付したところ para-para coupling した成積体 (34), (35) のみを得られた。次いで amide (35) をメタノール性炭酸カリウムで処理したところ加水分解と Michael 付加が同時におこり enone (36) を与え, これをメタノール性塩酸処理により cepharamine isomer (37) に導びいた。



以上述べたように電解酸化および phenol oxidation を用いた方法では coupling 位が水酸基あるいは alkoxy 基の para 位に限定されるため hasubanan alkaloid と同じ置換様式を有することはできなかった。

そこで hasubanan 骨格合成に関する予備実験に基づき key step に phenolic bromo 化合物の光化学反応を用いて hasubanan alkaloid 中最も simple な構造を有する cepharamine (42) の合成を検討した。2'-Bromoreticuline (38) より dihydrostilbene 体 (40) を合成し、これを Riko 400 W 高圧水銀灯, Pyrex filter を用いて光照射したところ coupling, 加水分解, 分子内 Michael 付加が一挙におこり enone 体 (41) が得られた。次いで 41 をメタノール性塩酸で処理して(±)-cepharamine (42) へと導いた。本品は、その spectral date が標品のそれと一致し確認した。このように比較的簡単な原料を用いて短い行程数で(±)-cepharamine の合成を行なった。



以上述べたように著者は、phenol oxidationによる(±)-galanthamineの合成、Pschorr反応およびphoto-Pschorr反応によるmorphinandienoneおよびaporphine alkaloid、(±)-N-methyl-10-O-methylhernovineの合成ならびにhasubanan alkaloid、(±)-cepharamineの合成を行なった。

## 審査結果の要旨

著者は天然有機化合物、特に isoquinoline および isoquinoline 系 alkaloid の合成において生合成パターンに類似した方法、ルート等を考慮に入れ、その検討を行ってきた。

まず phenol oxidation を応用してヒガンバナ alkaloid および galanthamine の合成を検討した。すなわち narwedine-type enone と cyclohexadienone 誘導体を同時に与える可能性があり比較的簡単に得られる原料を potassium ferricyanide を用いて phenol oxidation に付し、narwedine-type enone と dienone 体を得た。次いでこの enone 体を水素化リチウムアルミニウムで還元し(±)-galanthamine と(±)-epigalanthamine に導びいた。このように比較的簡単な原料を用いて(±)-galanthamine の合成に成功した。

次に改良 Pschorr 反応を用いて aporphine および morphinandienone の合成を行なった。さらに同じ原料を用い、そのジアゾニウム塩を光分解反応を付したところ phenol 誘導体、aporphine および morphinandienone を得、この photo-Pschorr 反応における aporphine および morphinandienone の合成法を開拓した。さらにこの反応で得られた aporphine を還元し脱ベンジル化を行い、aporphine alkaloid である N-methyl-10-O-methylherovine の合成に成功した。

最後に hasubanan alkaloid の合成を検討した。この alkaloid は morphinan と ethanamine bridge の結合位置のみを異にする特異な骨格構造を有する alkaloid であり、また薬理効果も期待できるためその合成を検討した。まず予備実験として生合成および骨格の特異性を考慮し、key compound となる合成中間体を secomorphanandienone 化合物と考え、改良 Pschorr 反応、photo-Pschorr 反応、電解酸化、phenol oxidation を応用してその合成を検討した。Pschorr 法による合成では photo-Pschorr 反応に有利であること、また電解酸化法では反応操作が簡便であること、収率が極めて良いことが特徴であるが基質によっては転位体を与える異常反応が起ること、さらに phenol oxidation では coupling 位が限定されてしまう不利があることなどを明らかにした。さらに phenol oxidation により得られた N-trifluoroacetyl secomorphanandienone 体を加水分解、分子内 Michael 付加、塩酸メタノール処理により hasubanan 骨格を合成した。これら予備実験の結果に基づき、さらに phenolic bromo 化合物の光化学反応を応用し hasubanan alkaloid 中最も簡単な構造を有する cepharamine の合成を検討した。すなわち原料として 2'-bromoreticuline を用い、これより 4 行程で(±)-cepharamine を合成した。このように比較的簡単な原料より短い行程数で cepharamine に導くことに成功した。

以ののように本論文は phenol oxidation、改良 Pschorr 反応、電解酸化などを利用して簡単な原料から種々の複雑なアルカロイドの合成に成功したもので、学位論文として価値あるものと信ずる。