

氏名(本籍)	小嶋勉 (山梨県)
学位の種類	理学博士
学位記番号	博甲第438号
学位授与年月日	昭和62年3月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
審査研究科	化学研究科
学位論文題目	Synthetic Study on Taxinine (タキシニンの合成研究)
主査	筑波大学教授 理学博士 柿澤寛
副査	筑波大学教授 理学博士 表美守
副査	筑波大学教授 理学博士 古川尚道
副査	筑波大学助教授 理学博士 井上幸信

論 文 の 要 旨

タキシニン類はイチイ科の植物に含まれるジテルペン性アルカロイドで100種近くの同族体が自然界から見いだされており、その内の数種は抗白血病・抗腫性などの生理作用を示し治験薬として用いられている。このような生理作用の他にタキシニン類のもつ構造的な特徴：i) トリシクロ [9.3.1.0^{3,8}] ペンタデカンの架橋骨格を有すること、ii) 橋頭のデメチル基とC-8位のメチル基が極めて接近していること、iii) 9個の酸素官能基が置換し橋頭位に二重結合が存在する、などにより化学的な全合成は興味ある課題である。

著者はビシクロ1,3-ジオンとシクロヘキセニルメタノールのエノルエーテルの分子内光付加反応によって四員環を含む中間体を合成したのち、レトロアルドール反応により四員環を開裂して八員環を形成させるとともに立体化学も制御することにより、タキシニンの基本骨格を誘導するという基本的な合成計画を設定して合成研究を行っている。

分子内光付加反応の一方の成分であるメチルシクロヘキセニルメタノールはトルエンカルボン酸の Birch 還元によって生じるジヒドロ誘導体の三置換二重結合をプロモラクトン化により保護したのち、二置換二重結合を接触還元し、次いで亜鉛および LAH で順次還元して三置換二重結合を再生するという方法で合成したが通算収率が12%であったため、Birch 還元によって生じた中間体の二重結合が Willkinson 触媒を用いる水素化反応によって選択的に還元されること

を見だし、高収率で合成することが可能になった。他方の合成原料であるビシクロ1,3-ジケトンについては、光付加に関する予備実験より橋頭位のかさ高い置換が付加反応を阻害することが示唆されたので、最初にモデル化合物としてビシクロ「3, 3, 1」ノナン-2,4-ジオンを合成した。この物質は2-N-モルホリノビシクロ「3, 3, 1」ノナンに酢酸水銀を作用させケトンとしたのち、臭素化-脱臭素化反応により α , β -不飽和ケトンに導き、ついで β -ジケトンに変換する経路で合成した。ジケトンへの変換は種々の反応を検討したのち、エノンに酸触媒下チオフェノール、エチレングリコールを作用させ β -フェニルチオ誘導体としたのち NCS で酸化・加水分解することにより目的とするジケトンを3段階、74%の収率で得るという新しい方法を開拓した。

光反応に必要な中間体はこのヘキセニルメタノールと β -ジケトンの縮合によって2種のジアステレオマーの混合物として合成した。この混合物のヘキサン溶液に光を照射すると一方の異性体は反応せず、他方の異性体のみが選択的に分子内付加反応をし四環性の環化物を与えた。環化物の構造は NMR スペクトルにより目的とするタキシニンと同一の立体構造を有することが確認された。

モデル化合物の立体特異的合成により最初に提出した合成計画の妥当性が証明されタキシニン全合成の基本的な方法が確立された。またB, C環上に必要な置換基を導入する問題も解決されたが、上記の中間体のA環部分に官能基を導入することは困難である。このため4-ベンジルオキシシロヘキサノンのモルホリノエナミンに塩化アクロイルを反応させることによりビシクロジオン誘導体としたのち、2位のカルボニル基をシリルエノルエーテル体として保護し、次いで Witting 試薬を作用させメチレン基を導入し、更に酢酸パラジウムで脱水素して7-ベンジルオキシ-9-メチレンビシクロ「3, 3, 1」ノナン-1,3-ジオンを立体選択的に高収率で合成した。この物質はさらに上記の方法でベンジルオキシ基を有する新しい双環性のジケトンに変換された。このオキシジケトンと前記のヘキセニルメチルアルコールの脱水縮合によって生じるエノルエーテル体に光を照射することにより分子内付加体6-ベンジルオキシ-1-メチル-17-メチレン-10-オキサペンタシクロ [10.3.1.0.0^{3,8}]ヘプタデカン-3-オンを高収率でえた。この物質は NMR スペクトルの NOE 実験によりメチル基と架橋部とが syn の関係にあるというタキシニン構造の重要な特徴を満たしていることが確認された。このようにしてエキソメチレン基とベンジルオキシ基を備えたタキシニン全合成の重要中間体が立体選択的に合成された。

審 査 の 要 旨

イチイ科植物から発見されたタキシニンは抗腫瘍性などの生理作用を示すジテルペンアルカロイドであるが、環内に多数の酸素官能基と架橋部分を持つという複雑な構造のため合成化学の分

野において注目されている物質である。著者は多数の不斉炭素原子を有するタキシニン分子の立体配置を選択的に構築する経路を詳細に検討し、分子内光付加反応によってこの問題が解決できるという基本計画のもとに合成に関する実験を行っている。光付加反応の素材となる架橋性-1,3-ジケトン類の有用な合成法が知られていなかったため、まず入手しやすいケトンから不飽和ケトンを経てジケトンに誘導する方法を開拓している。また四員環を含む双環性のケトエーテルの開環拡大反応に関して従来の反応はタキシニンのような官能基の多い物質には適用できないことから、ソフトな Lewis 酸触媒による方法と塩基性条件下で開環する二方法を確立し、これらの反応を用いてタキシニンの基本骨格の合成法を確立するとともにタキシニン全合成の重要中間体の合成に成功している。これらの研究は天然物合成化学の分野の発展に大きく寄与するものと高く評価される。

よって、著者は理学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。