

Title	テラナフトールの合成研究
Author(s)	二宮, 一彌
Citation	
Issue Date	
Text Version	ETD
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/27727">http://hdl.handle.net/11094/27727</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

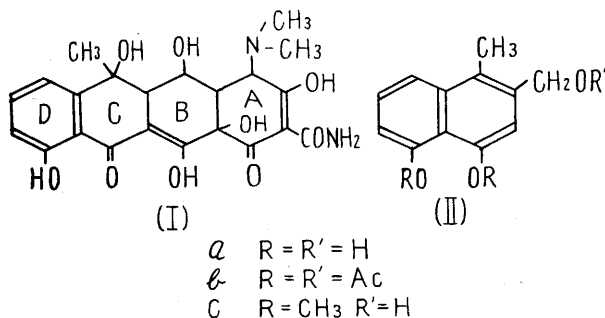
Osaka University

【 4 】

氏名・(本籍)	二宮一弥
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6 1 号
学位授与の日付	昭和 34 年 8 月 5 日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	テラナフトールの合成研究
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 堀井 善一 教授 上尾庄次郎 教授 吉岡 一郎

論文内容の要旨

*Streptomyces rimosus* の代謝産物の一つ、oxytetracycline (I) はその秀れた抗菌作用によって注目され、Hochstein らによって短時日の間に推定構造式が提出された。その後相次いで発見された chlorotetracycline, tetracycline, demethyltetracycline などとともにその特異なる構造は有機化学に新しい分野を開いた。



Hochstein らの構造推定にはその分解産物 terracinoic acid, terranaphthol, terrinolide などの構造が重要な役割をなして居り、就中 terranaphthol は C.D 環の構造を決定する最も重要な鍵であると同時にテトラサイクリン類合成への有用な中間体とも考えられる。著者は Hauser 転位を応用して、比較的好収率で terranaphthol を合成し、その構造を証明するとともに、この terranaphthol およびその合成法がテトラサイクリンの合成研究に応用可能な見通しを得る事が出来た。

Pasternack らは oxytetracycline のアルカリ分解産物中 “C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>” なるフェノール性物質を terranaphthol と命名し、これに 4.5-dihydroxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (II a) なる構造を与えた。(II a) は容易にアセチル化されて安定な triacetate (II b) を又、沃化メチルと反応して dimethyether (II c) を与える。

著者は terranaphthol が 1.8-naphthalenediol 骨格を有する事に注目し、4.5-dimethoxy-1-napht-

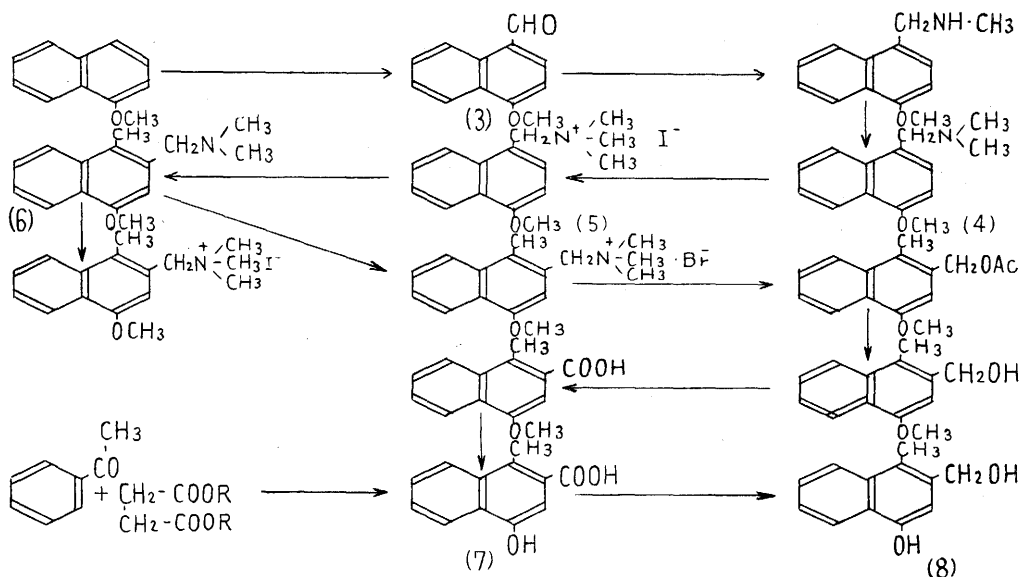
haldehyde から出発して合成する計画で、先ず予備実験として第一図の如く4-methoxy-1-naphthaldehyde (3) から 1-dimethylaminomethyl-4-methoxynaphthalene (4) を合成しその methiodide (5) をナトリウムアミドの存在下液体アンモニア中に Hauser 転位を行わしめて2-dimethylaminomethyl-4-methoxy-1-methylnaphthalene (6) となし、更に文献既知の 4-hydroxy-1-methyl-2-naphthoic acid (7) を経て 5-desoxyterrannaphthol (8) を合成した。

この方法を 1.8-naphthalenediol 系化合物に応用し、第二図に示した行程で terrannaphthol およびその誘導体 (II a, b および c) を合成する事が出来た。即ち、4.5-dimethoxy-1-naphthaldehyde (9) とメチルアミンとを Raney-nickel 存在下に加圧縮合させて 1-methylaminomethyl 体 (10) となし、これに過剰の沃化メチルを作用させて 4.5-dimethoxy-1-dimethylaminomethyl-naphthalene methiodide (11) を得る。(11) はナトリウムアミド存在下、液体アンモニア中で Hauser 転位を受けて 4.5-dimethoxy-2-dimethylaminomethyl-1-methylnaphthalene (12) を生じ、これは ethobromide (13) を経て 4.5-dimethoxy-2-hydroxymethyl-1-methylnaphthalene (14) を与える。(14) は terrannaphthol をメチル化して得られる (II c) と一致した。(II c) を過マンガン酸カリ酸化、次いで脱メチル化して得られる 4.5-dihydroxy-1-methyl-2-naphthoic acid (15) は terrannaphthol をアルカリ融解して得られる terrannaphthoic acid と同定確認した。(15) を水素化リチウムアルミニウムで還元して得られる 2-hydroxymethyl 体 (II c) はピリジンと無水酢酸によりアセチル化されて安定な triacetate (II b) を与える。(II b) は oxytetracycline を分解して得た terrannaphthol (II a) を同様にアセチル化しても得られ、両者は融点、混融および赤外スペクトルなど、何れも完全に同一物質である事を示した。

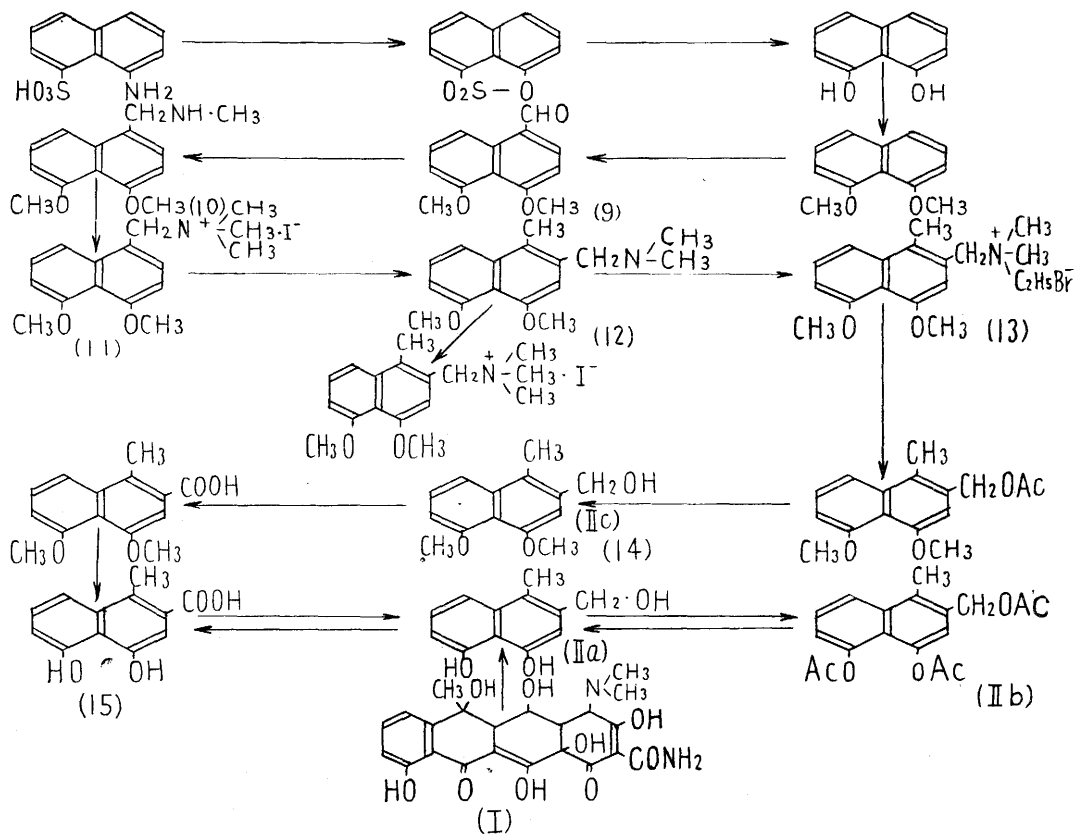
Hochstein らの terrannaphthol に提出した推定式 (II a) が正しい事を証明するとともに、 $\alpha$ -ナフトール系化合物に於ても Hauser 転位が容易に進行する事を見出す事が出来た。

この terrannaphthol の合成方法は何れも簡便で比較的収率もよく、テトラサイクリン類の合成研究に充分応用出来るものと思われる。

## 第 1 図 Desoxyterrannaphthol の合成



## 第 2 図 Terrannaphthol およびその誘導体の合成



## 論文の審査結果の要旨

本論文は、オキシテトラサイクリンの分解成績体の一つであるテラナフトールの合成研究である。テラナフトール (4,5-dihydroxymethyl-1-methylnaphthalene) はオキシテトラサイクリンの構造研究において重要な役割を演じている物質であるが、その合成的証明は行われておらず、また、テトラサイクリンの合成にも重要な物質と考えられるので、その合成方法を発見することはテトラサイクリンの合成研究において重要事項であるばかりでなく、テラナフトールの構造を確定する上においても重要なことである。

本研究に於いては、いわゆる Hauser 転位反応を巧みに利用して、1,8-dihydroxynaphthalene を原料として表題化合物の合成に成功し、且つオキシテトラサイクリンを分解してえたテラナフトールとの同定を行って、同一物であることを確かめることが出来た。またこの合成反応は、各工程とも収率がよいのでテラナフトールの合成方法としてもすぐれたものであって、テトラサイクリン合成研究に重要な貢献をしている。

要するに本論文は、参考論文も考慮に入れて学術上重要な貢献をなしたものであって、博士論文として充分の価値あるものと認める。