

薬学博士亀谷哲治君の『レトロロマンスペクトル法』

による天然物の全合成」に対する授賞審査要旨

1. Retro Mass Spectrometry と Retro Mass Spectral Synthesis

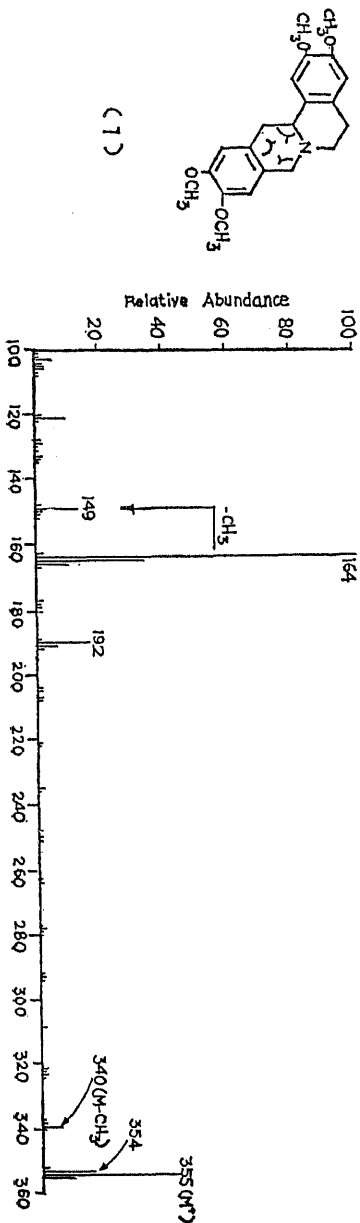
今世紀初めに發明された Mass Spectrometry (質量分析法) は一九四〇年頃から簡単な有機化合物例えば石油炭化水素の分析に用いられるようになったが、その後機器構造の改良に伴う性能の向上により一九五〇年代になって構造複雑な未知の天然物例えばアルカロイド、ステロイド等の研究に應用されるに到った。本法は原物質の正確な分子量を与えるのみならず構造のアナロークな一群の化合物が同型の Fragmentation Pattern を与える事を利用してそれ等の構造から逆に原物質の構造を解明せんとする研究が盛んになった。

亀谷君は更に一步を進めもし前記 Fragments と同一化合物又はその Equivalent Synthons (同価の合成母体) を作り得ればこれ等化合物から Mass Spectrometry (以下 MS) と逆の経路を辿って原物質に到達し得る可能性に着目、本方法論を Retro Mass Spectrometry (以下 RMS) と称し、更にその構想の正しい事を実例によって証明する事に成功し、本法を Retro Mass Spectral Synthesis (以下 RMSS) と呼ぶ事を提案した。次文はこの合成法に就いての Dr. Turner (英国) の Comment 及び Dr. RMSS が況へ世界に紹介された、これ等の呼称も世界的に承認されるに到った。次に亀谷君の研究業績を若干の実例によって説明する。

“A novel suggestion, with an illustration, has come from Kametani. He proposes that chemists should design their synthesis on the basis of the mass spectral fragmentation of the target molecule in question.”

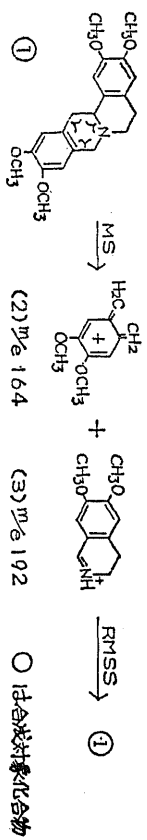
ニ、インキノリン塩基の合成

Protoberberine 塩基に属する Xylopinine (1) を代表としてその RMSS を説明する。次図は(1)の MS の結果をグラフによって示したものであるが右端の 355 (親ピーク) は(1)の分子量を示し 164 (ベースピーク) と 192 は(1)が図々印の如く開裂して生じた Fragments (2) 及び(3)の分子量を示す。亀谷君の RMSS の構想によると化合物(2)及び(3)を別途合成し得れば両者を適当条件下に反応させると(1)を得る事が出来る筈であるが正に期待通りの結果が得られ

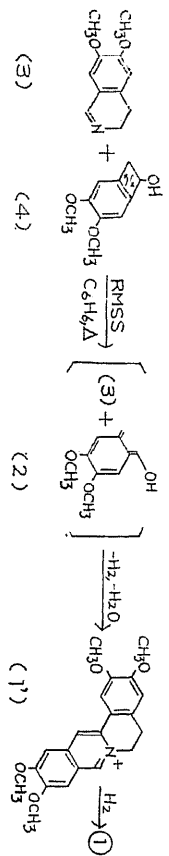


た。

(3)は安定な既知物質であるが(2)は極めて不安定な未知物質である。



亀谷君は Benzocyclobutene 類例えば(4)が一般に熱によって4角環が開裂して不安定な(2)型化合物に移行する事実に着目し(2)の equivalent synthon として(4)を合成しこれを(3)と混合、ベンゼンに溶解、煮沸すると次式の如き経路により(1)を生成、これを還元する事により容易に(1)を得る事が出来た。(4)の水酸基は RMSS に於ける反応位置規制に重要な役割をもちつゝゐる。

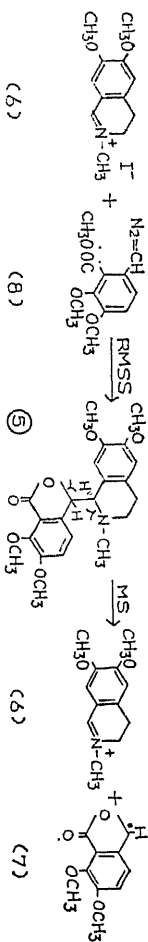


亀谷法は従来本系化合物合成の常套手段である Mannich 法では合成不可能な塩基類をも合成し得る利点をもって

520°

三、フタリドイソキノリン系塩基の合成

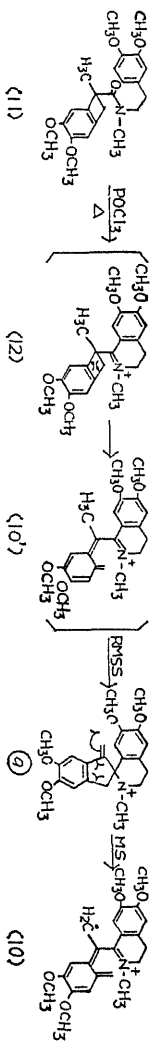
本系塩基の一例 Cordrastine (5) の MS 及び Fragment (6) のみが観察される。従ってその一方にラジカル(7)の生成が想像される。(6)は安定な既知化合物でこれと(7)の equivalent synthon (8)とを混合常温に放置して容易に(5)を合成し得た。



右の他二〇余種の本系塩基は同様にして合成し得る。

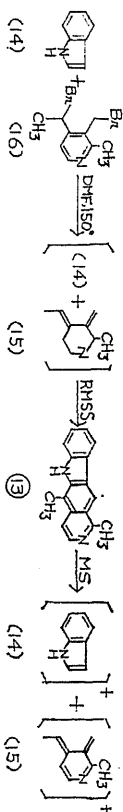
四、スピロベンチルイソキノリン系塩基の合成

本系塩基の一例 Ochotensine の類似化合物(9)の MS に亀谷君は転移ラジカルイオン(10)の介在する事を観察しその equivalent synthon (12)を得るために(11)を合成しこれを酸塩化隣と加熱したところ次式経路により(12)・(10)を経て一挙に(9)を得た。



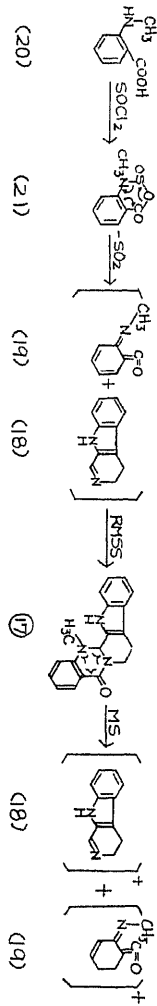
五、インドロイソキノリン塩基の合成

本系塩基 Olivacine (13)には制癌作用があるためこれ迄種々な合成法が発表されている。亀谷君はその類似構造の塩基の MS 研究の結果から(14)の MS ではインドール(14)とピリジン系キノデメタン両イオンの生成を期待し不安定な(15)の equivalent synthon として化合物(16)を作りこれをインドールとデメチル蟻酸アミドに溶解、加熱、次式の如く従来法より有利に(13)の合成に成功した。



六、キナゾン系塩基の合成

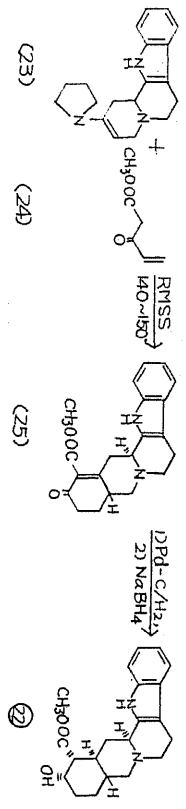
Evodiamine (9)は本系塩基の一つで健胃利尿作用がある。その MS では既知の Dihydro- β -carboline (10)と未知の不安定な Iminoketene (11)の両イオンが見られる。亀谷君は(11)の equivalent synthon として環状混合無水物(12)を N-メチルアントラニル酸(13)に塩化チオニルを作用させる新反応によって合成し、これを(10)と混合放置すると亜硫酸ガスを放出、(14)を生じ所期の(11)が得られた。この際位置異性体の生成は全くなく反応が regio-specific に進行している事は本法の優秀性を示している。



七、インドール系塩基の合成

Yolumbine (22) は本系に属する著名な塩基でその生理作用と複雑な化学構造のために数々の合成研究の対象になった塩基である。

亀谷君はその MS を具さに検討した結果次式(23)及び(24)を Synthon として作りこれ等を混合加熱する事により中間体(25)を得、更にこれを先づ Pd-H₂ にて二重結合を、次いで NaBH₄ でケトン基を還元して目的物(22)を合成した。

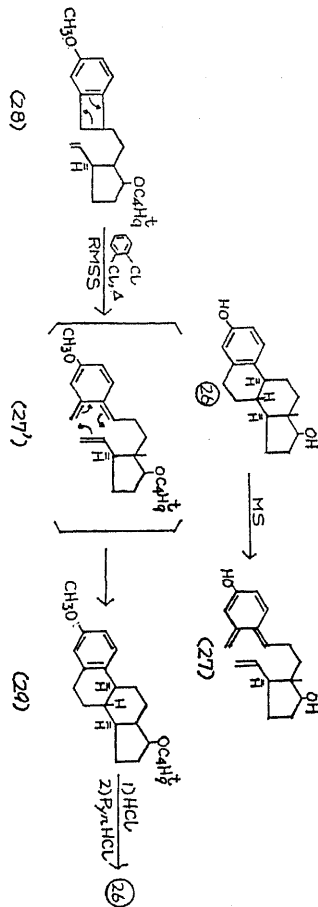


本法は従来法に比べて工程数も少なく従って合成所要時間も短く大量合成にも有利な方法と思われる。

以上亀谷君の主研究分野であるアルカロイドの多数の RMSS の研究から数例を選んで紹介したが亀谷君は本法をアルカロイド以外の天然有機化合物例えばステロイド、テルペン類の合成にも応用し、なお、最近 γ -ラクタム抗生

物質をも研究対象として取り上げ特異な化学構造と顕著な生理作用をもつ Thienamycin の合成にも成功している。それ等のうちから医薬品として重要なステロイド女性ホルモン Estradiol (26) の RMSS を紹介する。

(26) の MS は先づ(B)環が次式に示す如く開裂(27)、これが更に低分子イオンに変ずるものと考え立体化学と水酸基の保護基の問題を基礎的研究によって解決した後(28)の equivalent として(29)を作りこれを加熱し、(27)を経て一挙に(26)に到達、これより常法により保護基を除去して(26)を得、従来法に比べより能率よく本品の合成に成功した。



亀谷君が一九七二年に天然物の EMSS の研究を始めて約八年、其の間に同君が合成した化合物は一七種、その数は約一〇〇に達する。有機化合物の MS については主要な Fragments の化学構造が推定され得る事から亀谷法は希望する構造を有する新化合物の合成法としても役立つ事と思われる。なお前例からも明らかのように本法は原料 Synthron の選択が合成成否の鍵で、適当な Synthron を用いれば高度の位置及び立体選択性をもって天然品と同一配位の化合

物が試薬の助けなしに合成され得る特長がある。

亀谷君は天然物化学のみならず一般複素環及び医薬品化学の研究者として国際的にも高く評価されており国際学会に招待講演者として度々出席、研究報告数も八百余報、既に日本薬学会賞(昭四四)、紫綬褒章(昭五四)を受け現在日本薬学会副会頭、日本学術会議会員、更に国際的 chemistry 雑誌 “Heterocycles” の創設者並びに主編集者として活躍している。

1、主要な論文目録

1) Retro Mass Spectral Synthesis に関する主要な論文

1. T. Kametani, T. Suzuki, K. Takahashi, K. Fukumoto: A Synthesis of Benzocarbazole Derivatives by Thermolysis. *Heterocycles*, 2, 9-14 (1974)
2. T. Kametani, T. Kato, K. Fukumoto: An Alternative Synthesis of the Protoberberine Ring System. *Tetrahedron*, 30, 1043-1046 (1974)
3. T. Kametani, T. Suzuki, K. Takahashi, K. Fukumoto: A Synthesis of Benzocarbazole Derivatives by Thermolysis. *Tetrahedron*, 30, 2207-2210 (1974)
4. T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki, K. Fukumoto: One-Step Synthesis of Dihydropyridocarbazole Derivatives. *Heterocycles*, 2, 171-176 (1974)
5. T. Kametani, Y. Hirai, H. Nemoto, K. Fukumoto: A Modified Synthesis of the Spirobenzylisouquinolines. *J. Heterocyclic Chem.*, 12, 185-186 (1975)
6. T. Kametani, M. Kajiwara, T. Takahashi, K. Fukumoto: A Total Synthesis of (±)-Yohimbine. *Heterocycles*, 3, 179-182 (1975)

7. T. Kametani, Y. Ichikawa, T. Suzuki, K. Fukumoto: A Fascinating Synthesis of Olivacine. *Heterocycles*, 3, 401-404 (1975)
8. T. Kametani, M. Kajiwara, T. Takahashi, K. Fukumoto: Tetra- and Hexa-dehydroyohimbane Synthesis by an Intermolecular Cycloaddition of o-Quinodimethane. *J. C. S. Perkin I*, 1975, 737-740
9. T. Kametani, T. Honda, H. Inoue, K. Fukumoto: A One-Step Synthesis of the Phthalideisoquinoline Alkaloid. *Heterocycles*, 3, 1091-1098 (1975)
10. T. Kametani, T. Higa, K. Fukumoto, M. Koizumi: A One-Step Synthesis of Evodiamine and Rutecarpine. *Heterocycles*, 4, 23-28 (1976)
11. T. Kametani, T. Suzuki, Y. Ichikawa, K. Fukumoto: A Novel Total Synthesis of Olivacine (I, 5-Dimethyl-6H-pyrido [4,3-b] carbazole). *J. C. S. Perkin I*, 1975, 2102-2104
12. T. Kametani, Y. Hirai, M. Kajiwara, T. Takahashi, K. Fukumoto: A Convenient Synthesis of Hexadehydroyohimbine and a Total Synthesis of Yohimbine. *Chem. Pharm. Bull.*, 23, 2634-2642 (1975)
13. T. Kametani, T. Honda, H. Inoue, K. Fukumoto: A One-Step Synthesis of the Phthalideisoquinoline Alkaloids, Cordrastine and Hydrastine. *J. C. S. Perkin I*, 1976, 1221-1225
14. T. Kametani, T. Higa, C. V. Loc, M. Ihara, M. Koizumi, K. Fukumoto: Iminoketene Cycloaddition. I. A Facile Synthesis of Quinazalone System by Condensation of Iminoketene with Imines—A Total Synthesis of Evodiamine and Rutecarpine by Retro Mass Spectral Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 6186-6188 (1976)
15. T. Kametani, C. V. Loc, T. Higa, M. Koizumi, M. Ihara, K. Fukumoto: Simple Synthesis of Quinazalone Alkaloids Arborine and Rutecarpine through Iminoketene. *Heterocycles*, 4, 1487-

1492 (1976)

16. T. Kametani, C. V. Lee, T. Higa, M. Koizumi, M. Ihara, K. Fukumoto: Iminoketene Cycloaddition. 2. Total Syntheses of Arborine, Glycosimine, and Rutecarpine by Condensation of Iminoketene with Amides. *J. Am. Chem. Soc.*, 99, 2306-2309 (1977)
17. T. Kametani, C. V. Lee, T. Higa, M. Ihara, K. Fukumoto: Total Syntheses of the Quinazolinone Alkaloids Glycorine, Glomerine, Homoglomerine, Grysogine, and Euxylophoricines A and G. *J. C. S. Perkin I*, 1977, 2347-2349
18. Asymmetric Total Synthesis of Estradiol by an Intramolecular Cycloaddition of Benzocyclobutene Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 6218-6220 (1978)

その他の論文三十三編

(二) その他の研究

1. ノボノール・ホキニク・ニミン・トク・トク・Total Syntheses of (±)-Glaziovine and (±)-Pronuciferine by Phenolic Oxidative Coupling [*J. C. S. (C)*, 1967, 2182-2184] その他の四十四編
2. 丹波俊彦・藤田・トク・トク・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. 700. Syntheses of Isoquinoline Alkaloids with Cuprous Chloride and Oxygen in Pyridine as an Enzymic Model [*J. Am. Chem. Soc.*, 99, 3805-3808 (1977)] その他の十八編
3. 池田・Pechorr 区・トク・トク・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part CCC. Syntheses of Salutaridine, Sinocutinine, and Thebaine. Formal Total Syntheses of Morphine and Sinomenine [*J. C. S. (C)*, 1969, 2030-2033] その他の十六編
4. 米沢・トク・トク・トク・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CDL. Total Synthesis of Androcymbine [*J. Org. Chem.*, 36, 3729-3733 (1971)] その他の三十九編

5. ヤンキーン図はマダラ・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. DXXVI. Total Syntheses of the Aporphine, Morphinandienone and Tetrahydrodibenzopyrrococline Alkaloids by Benzene Reaction [Chem. Pharm. Bull., 21, 767-769 (1973)] ノ〇製十ノ製
6. ナベマンン図はマダラ・Nitrenes. XV. 1-Hydroxymethyl-4,5-dimethoxy-7H-azirino [1,2-*d*] indole-7α-carboxylic Acid γ-Lactone, A Nitrene Addition Compound [Tetrahedron, 31, 1241-1243 (1975)] ノ〇製十ノ製
7. ノホンローリマタチヤクツヤンマンマダラ・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part DLXXVII. Synthesis of 2,3,4,5-Tetrahydro-1*H*-benzazepine Derivatives by Phenolic Cyclisation [J. C. S. Perkin I, 1974, 2602-2604] ノ〇製十ノ製
8. ヤンキーンマダラマダラ・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part 766. A Total Stereoselective Synthesis of Emetine and (±)-Dihydroprotoemetine [J. C. S. Perkin I, 1979, 1211-1218] ノ〇製十ノ製
9. ヤンマーマンマダラマダラ・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. 657. Total Synthesis of Angustine, Nauclefine, and Gentianine [J. Org. Chem., 41, 2542-2545 (1976)] ノ〇製十ノ製
10. 天然物ノ異種ノ糖漿・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. Part 682. Six New Isoquinoline Alkaloids from *Corydalis ochotensis* var. *raddeana* [J. C. S. Perkin I, 1977, 390-393] ノ〇製十ノ製
11. 象眼ノ糖漿・The Circular Dichroism and Optical Rotatory Dispersion of Protoberberines [J. C. S. (C), 1968, 1305-1310] ノ〇製十ノ製
12. 図はマダラ・Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. 459. Synthesis of Rescinamine-like Compounds as Antihypertensive Agents [J. Med. Chem., 15, 686-687 (1972)]

その他百五十七編

13. その他・A Simple and Facile Total Synthesis of Sesquiterpene Cuparene by Using Furan Derivatives [Heterocycles, 12, 791-793 (1979)] その他百一十五編

その他の研究論文合計七百八編

一、著書・総説

(一) 著書

有機薬品製造化学 上中下

有機薬品製造化学 上下

有機合成実習の手引

人名索引有機反応

有機反応インデックス

有機合成化学 (I)~(X)

現代化学14巻 下 第十一章 天然物の合成

The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids, Vol. 1

The Chemistry of the Isoquinoline Alkaloids, Vol. 2

The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 3

広川書店

広川書店

医歯薬出版

金原出版

南江堂

南江堂

岩波書店

広川書店

仙台複素環化学研究所

Edited by John Apsimon, John

Wiley & Sons

その他十三冊

① 総説

1. Total Synthesis of Natural Products by Retro Mass Spectral Synthesis [Accounts Chem. Res.,

9, 319-325 (1976)]

2. The Synthesis of Natural Products by Phenol Oxidation [Yakugaku Kenkyu, 35, 426-447 (1963)]
3. Synthesis of Pentazocine [Heterocycles, 2, 79-103 (1974)]
4. A New Synthesis of Quinazolone Alkaloids by an Intermolecular Cycloaddition of Iminoketenes [Heterocycles, 6, 1741-1746 (1977)]
5. Newer Method in Total Syntheses of Natural Products [Heterocycles, 8, 465-562 (1977)]
6. Total Syntheses of Natural Products by Thermolysis [Pure & Appl. Chem., 51, 747-768 (1979)]
その翌三十三號

1' 招待講演

1. "Syntheses of Isoquinoline Alkaloids by a Systematic Design", Gordon Research Conference, 米
國' ニューヨーク' シェア' 昭和四十八年六月
2. "The Total Synthesis of Natural Products by the Intramolecular Coupling Reaction", 第四回國際
複素環化学會議' 米國' ニューヨーク' 昭和四十八年八月
3. "Total Synthesis of Isoquinoline and Indole Alkaloids by Thermolysis", 第五回國際天然物討論会
シヤーンカ' 昭和四十九年一月
4. "Biomimetic Synthesis of Isoquinoline Alkaloids", 日米合同複素ニホシマツ' 米國' ハワイ'
昭和五十年八月
5. "Total Synthesis of Indole Alkaloids", Gooch Lecture, 米國' ハール大学' 昭和五十一年十一月
6. "Total Synthesis of Heterocyclic Natural Products", 第十六回國際複素環化学シンポジウム' マニラ
フィリピン' 昭和五十三年七月
7. "Total Synthesis of Natural Products by Thermolysis", 第十一回 IUPAC 國際天然物化学會議' 米

モスラビア、ユールギンサンド、昭和五十三年九月

8. a) Total Synthesis of Natural Products via o-Quinodimethanes, b) Developments of New Reactions and Synthesis of Heterocyclic Natural Products, 中国科学院北京医学院药物研究所、中国、北京、昭和五十四年四月

9. "Total Synthesis of Physiologically Active Heterocyclic Natural Products", 英国化学会第四回レクランド複素環化学シンポジウム、英国、グラスミヤ、昭和五十四年五月

10. その他 第一、第二、第三、第五回国際複素環化学会議、第五回国際複素環化学シンポジウム、第八、第九回国際天然物化学会議、第二十六回 IUPAC 会議で講演を行った。