



TITLE:

ジヒドロクリニン及びその関連化合物の全合成研究(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

吉武, 彬

CITATION:

吉武, 彬. ジヒドロクリニン及びその関連化合物の全合成研究. 京都大学, 1967, 薬学博士

ISSUE DATE:

1967-01-23

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/212102>

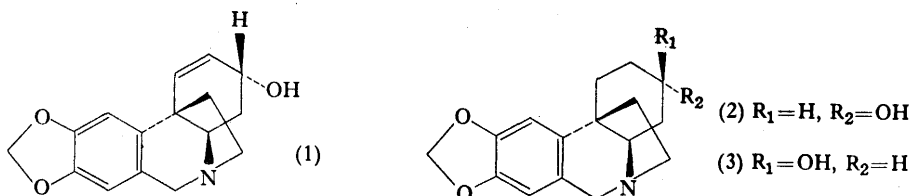
RIGHT:

氏名	吉 武 彬
	よし たけ あきら
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第52号
学位授与の日付	昭和42年1月23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	ジヒドロクリニン及びその関連化合物の全合成研究

論文調査委員 (主査) 教授 上尾庄次郎 教授 富田真雄 教授 井上博之

論文内容の要旨

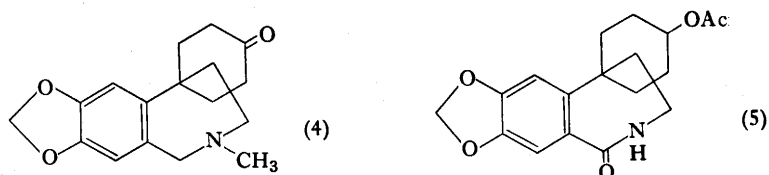
ヒガンバナ科植物から、これまでに多数のアルカロイドが単離されており、それらのほとんどすべてのものの構造は確定されている。しかし、著者が本研究を開始するまでには、そのうちで全合成されたものは、まだ一つもなかったのである。そこで、著者は、それらのうちの代表的なアルカロイドの一つであるクリニン(1)を選び、その全合成を企図し、今回、ジヒドロクリニン(2)及び、その関連化合物の全合成に成功した。最近、クリニン及び、その類似化合物の全合成の報告が著者の報告と前後して発表されているが、いずれも、その経路は、著者の方法とは、全くことなり、また、著者以外の報告に於ては、ラセミ体の合成をもって、その終点としている。著者の合成品はジヒドロ体ではあるが、光学的活性体であって、天然物より容易に導き得るものである。また、その合成過程に得たテトラヒドロオキシクリニンメチンはそれまでのクリニンの不確定の構造部分に最初に明確な証明を与えた点に於てクリニンの構造決定上にも意味を有するものである。



1) テトラヒドロオキシクリニンメチン(4)の合成

著者は最初クリニン(1)の分解生成体の一つであるテトラヒドロオキシクリニンメチン(4)の合成を企図した。出発原料としては、上尾らによって、すでに合成されている4-シアノ-4-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-シクロヘキサノンを用いた。このシアノ基を水素化アルミニウムリチウムにより還元後、酸で処理してアルデヒド基に変換し、さらに、六員環上の酸素基を保護した後、Wittig反応に付して増

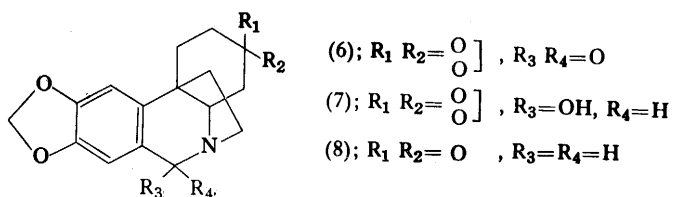
炭し、続いて数工程をへて4-アセトキシ-1-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-シクロヘキサン-プロピオン酸を合成した。次いで、このプロピオン酸誘導体を Friedel-Crafts 反応により閉環し、4-アセトキシ-6', 7'-メチレンジオキシスピロ〔シクロヘキサン-1, 1' (2' H)-ナフタレン]-4' (3' H)-オンとなし、これを Schmidt 反応に付し含窒素七員環を有するアセトキシ-ラクタム誘導体 (5) を得た。次いで、このアセトキシ基をケタール基に変換してのち、二級ラクタムをN-メチル化して三級ラクタムとなし、更に、水素化アルミニウムリチウムによってその三級ラクタムを還元して、相当する三級アミンとなし、ひき続き酸で処理してケタール基を加水分解することによりテトラヒドロオキソクリニンメチンを合成した。



本品はクリニン (1) より Wildman によって誘導された物質と完全に一致し、ここにクリニン (1) の C 環上の水酸基の位置に対して合成的な証明を与えることができたのである。

2) ジヒドロクリニン (2), ジヒドロエピクリニン (3) 及びそれらの光学異性体の全合成

前述のアセトキシ-ラクタム誘導体 (5) を原料とし、そのアセトキシ基をケトン基に導き、次いで、そのケトン基の α -炭素をモノプロム化し、さらに脱臭化水素反応を行って $\alpha\beta$ -不飽和ケト-ラクタム誘導体を合成した。これをケタール化の条件で分子内 Michael 反応に付しケタール-ラクタム誘導体 (6) を得た。ここに得た 6 のラクタム基を水素化アルミニウムリチウムで還元しアミノ-アルコール誘導体 (7) としたのち、これをチオニルクロリドで処理し再び、水素化アルミニウムリチウムで還元し、酸でケタール基を加水分解することによって、ジヒドロオキソクリニン (8) を合成した。



ここに得たラセミ体 (8) を (+) 及び (-) のジ (p-トルイル)-酒石酸を用いて、ジヒドロオキソクリニン及びその光学対掌体であるジヒドロオキソピタチンに分割した。これら兩者について、そのケトン基を一方に於ては、Meerwein-Ponndorf 還元によってジヒドロクリニン (2) 及び、その光学対掌体であるジヒドロピタチンに導き、他方、水素化アルミニウムリチウム還元によってジヒドロエピクリニン (3) 及び、ジヒドロエピピタチンを合成した。

著者の合成したジヒドロクリニン (2) はクリニン (1) を接触還元して誘導されたジヒドロ体と完全に一致した。ここに、クリニン (1) 及びその光学対掌体であるピタチンの構造に対する証明を合成的に与えることができたのである。

論文審査の結果の要旨

本論文はヒガンバナ科アルカロイドに属するクリニンおよびその光学対掌体ピタチンのジヒドロ体およびそれらのエピマーの合成に関するものである。これらアルカロイドの化学構造は著者が本研究に着手する以前にすでに殆んど決定されていたがただその水酸基の位置については確証がなかった。また全合成も行なわれていなかった。よって著者はまず水酸基の位置を確定するため、クリニンより数階程で導きうるテトラヒドロオキソクリニンメチンを合成することにし、種々研究を行いピペロナルを出発物質とし19階程の合成反応によって遂にその目的を達することができた。更に著者はこの合成反応の16番目の中間体より出発し、6階程を経てラセミ型ジヒドロオキソクリニンを合成し、これを光学分割して後そのケトン基を還元し、ジヒドロクリニン、ジヒドロエピクリニン、ジヒドロピタチン、ジヒドロエピピタチンの4種の化合物に到達した。本合成はこの系統のアルカロイドで光学的活性の状態にまで得た最初の例である。

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。