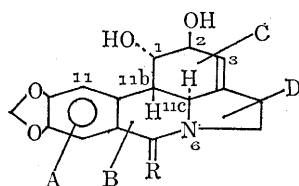


氏名 山 木 正 枝
 やま き まさ え
 学位の種類 薬 学 博 士
 学位記番号 論 薬 博 第 210 号
 学位授与の日付 昭 和 54 年 3 月 23 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
 学位論文題目 ひがんばん科植物塩基, (±)-Lycorine および
 (±)-Zephyranthine の全合成研究

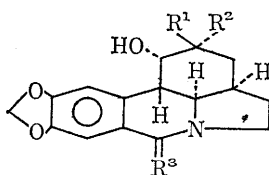
(主 査)
 論文調査委員 教授 矢島 治明 教授 犬伏 康夫 教授 藤田 栄一

論 文 内 容 の 要 旨

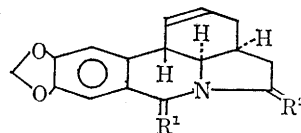
ひがんばん科植物から単離され、その化学構造が明らかにされた塩基は、現在すでに 150 種をこえ、それ等塩基の全合成研究についても多数の報告が見られる。しかし、本科植物の代表的塩基である pyrrolo [de]-phenanthridine を母核とする lycorine (1) については、その dihydro 体である dihydrolycorine (2) の全合成が報告されたのみで、lycorine そのものの全合成に成功した報告は未だ見られない。以上の研究経過を考慮し、著者は lycorine、およびその類縁塩基である zephyranthine (3) の全合成を意図し、立体選択的の反応を駆使し、両塩基の全合成を達成することが出来た。特に lycorine は 1895 年ヒガンバナ (*Lycoris radiata* HERB.) のリン茎よりその主成分として単離され、1954 年にその構造が決定されたもので、殆んどすべてのひがんばん科植物に含有される塩基である。また、zephyranthine は 1965 年タマスダレ (*Zephyranthus candida* HERB.) より単離され、lycorine との関連づけによってその構造が確定された塩基である。



(1) R=H₂
 (15) R=O



(2) R¹=OH; R²=H; R³=H₂
 (3) R¹=H; R²=OH; R³=H₂
 (12) R¹=OH; R²=H; R³=O



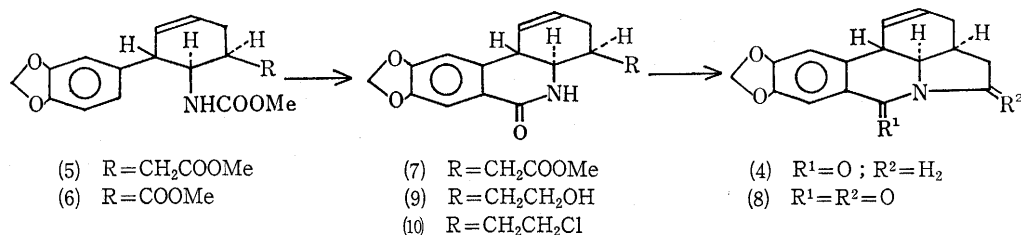
(4) R¹=O; R²=H₂

著者は両塩基が glycol 系において trans, cis のちがいはあるが、C₁, C_{11b} および C_{11c} に連続した、しかも共通した不斉中心を有している点で類似していることに注目し、まず C₁-C₂ 位に二重結合を有し、B C 環および C D 環の結合様式がそれぞれ trans, および cis である pyrrolo [de] phenanthridone 型化合物(4)を合成し、この二重結合を利用して官能基の導入を行なえば、両塩基を共通の中間体から合成し

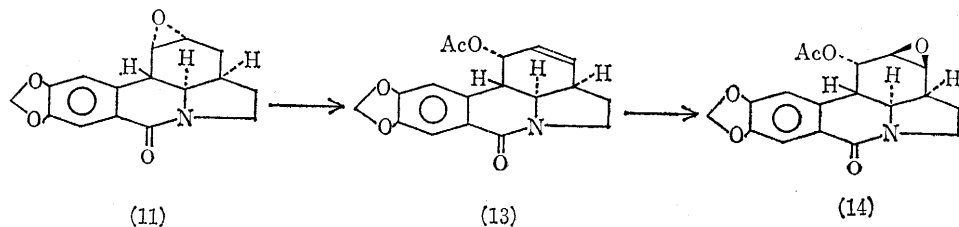
得ると考え、以下に述べる方法により両塩基の全合成に成功した。

〔I〕 (±)-Lycorine の全合成

合成にあたり、同じくひがんばな塩基であり lactone 環を有する Clividine, および Clivonine の全合成において、その中間体となった methyl c-2-(N-methoxycarbonyl)-t-3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-cyclohex-4-ene-r-1-acetate (5) を原料物質として選んだ。その理由は、本品のもつ三個の不斉中心の相対配置が著者の合成目的とする塩基の環結合形式、すなわち B/C-trans, C/D-cis に導くのに有利な立体配置であり、さらに本品が水酸基の導入に好都合な位置に二重結合を有しているからである。



著者は piperonal を原料とし文献記載の方法にしたがって urethane ester (6) を合成した。ついで、この(6)のエステル部分を増炭し目的とする(5)を合成する方法について検討したが、なかでも Wolf 転位反応を安息香酸銀と Et₃N の条件により行なう改良法によって(5)を取率よく得る方法を確立した。ここに得られた(5)を POCl₃-SnCl₄ で処理し、lactam ester (7) とした。この(7)を加水分解後、Ac₂O で処理し、imide (8) とし、これを LiAlH₄ で部分還元し lactam (4) を合成した。しかし、上記の部分還元を取率が一定しないため、(7)を用いた(4)の別途合成法について検討を加えた。(7)のエステル部分を LiBH₄ で選択的に還元し、対応する alcohol (9) とし、これを SOCl₂ で処理し chloride (10) とした。この(10)の lactam 部分を Meerwein 試薬により imino-ether に変換後、ひきつづき Et₃N で閉環し、目的とする(4)を高収率で合成することに成功した。つぎに、この(4)を m-chloroperbenzoic acid により酸化すると、反応は立体選択的に進行し、ただ一種の oxide が得られた。著者はこの oxide の立体化学を決定するため、天然 lycorine より epoxide (11) の合成を行なった。すなわち、lycorine より得た dihydrolycorine lactam (12) を monotosylate としたのち、NaOAc で処理し、oxide (11) に導いた。本品はさきに(4)の過酸酸化によって得た epoxide と、そのスペクトルデータが完全に一致し、ここに合成品の立体構造を確認することが出来た。



さて、(11)に Sharpless によって開発された diphenyldiselenide と NaBH₄ による epoxide の開裂反応をほどこし、それにひきつづく selenoether 部の酸化的脱離反応を行ない、その生成物をアセチル化し

acetylisocaranine lactam (13) を得た。(13)を再び *m*-chloroperbenzoic acid で酸化し、立体選択的に β -oxide (14) を得、これを先きと同様に oxide 環を allyl alcohol に変換し lycorine lactam (15) を合成した。本品を LiAlH_4 還元し、目的とする (±)-lycorine の全合成を完了した。

本合成にひきつづき天然 lycorine より誘導した光学活性 α -epoxide (11) を用い、前記の方法を踏襲し、光学活性 lycorine の合成も達成した。

〔Ⅱ〕 (±)-Zephyranthine の合成

前述の pyrrolo[de]phenanthridone (4) を用い、*cis*-glycol 導入のため OsO_4 による二重結合の酸化を行ない、その成績体をアセチル化し、二種の diacetates をそれぞれ純粋に単離した。このうち主生成物は diacetylzephyranthine lactam に一致した。本品を LiAlH_4 還元し (±)-zephyranthine の合成を達成した。

以上、著者は(4)を共通の中間体として、(±)-lycorine および (±)-zephyranthine の全合成に成功することが出来た。すでに lycorine より caranine, hippeastrine への誘導が知られているので、本合成はこれ等塩基の形式的な全合成にも成功したことになる。以上の合成研究は pyrrolo[de]phenanthridine 母核を有する lycorine 型塩基の合成に際しての一つの有用なる方法を開拓したものであり、植物塩基の合成研究に新しい知見を加えたものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文はひがんばん科植物の代表的塩基である lycorine および、同じ母核を持つ同科植物タマスダレより分離された zephyranthine の全合成に関するものである。

今日迄に、ひがんばん科植物から多数の塩基が単離構造決定され、それ等の合成研究が進められてきたが、その主塩基である pyrrolo[de]phenanthridine を母核とする lycorine の全合成に成功した報告は見られなかった。著者はここに立体選択的な官能基の導入法を駆使することによって、本植物塩基の最初の全合成に成功するとともに、類縁塩基 zephyranthine の全合成にも成功した。

著者は、まず、lycorine の骨核である lycorane の合成研究に関する従来の文献を詳細に検討し、methyl *c*-2-(*N*-methoxycarbonyl)-*t*-3-(3, 4-methylenedioxyphenyl)-cyclohex-4-ene-*r*-1-acetate を重要中間体として設定し、本品を piperonal より数行程で合成し、ついで本品に新しく開発した POCl_3 - SnCl_4 という試薬の組合せを用いて高収率で isoquinoline 型化合物を合成した後、側鎖官能基を修飾し、lycorine の D 環にあたる 5 員環を形成し、ここに両塩基の全合成の鍵をにぎる α -lycorane 型化合物を得ることに成功した。

著者は上記の α -lycorane 型化合物の C 環上の二重結合を手がかりとして lycorine の C 環の *trans*- α -glycol と二重結合を立体選択的、かつ、位置選択的に導入し (±)-lycorine lactam を合成し、ついで lactam の環元によって (±)-lycorine の全合成に成功した。また天然 lycorine を上記合成の中間体に誘導し、それを用いて同様の方法により光学活性 lycorine へ再誘導している。

また、著者の zephyranthine の合成は上記の α -lycorane 型化合物の四酸化オスミウムによる立体選択的な *cis*- α -glycol の導入、ついで lactam の環元によって完成されたものである。

以上、著者の研究は長年の懸案であった pyrrolophenanthridine 母核を有する植物塩基 lycorine および, zephyranthine の全合成を完成したものであり, アルカロイド合成化学の研究に寄与するところ大なるものがある。

よって, 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。