

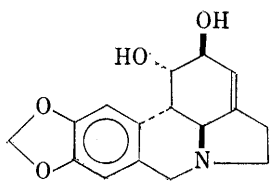
氏 名	西 谷 康 宏 にし たに やす ひろ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 104 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科・専 攻	薬 学 研 究 科 製 薬 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	ジヒドロリコリンの立体特異的合成研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 矢 島 治 明 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 藤 田 栄 一

論 文 内 容 の 要 旨

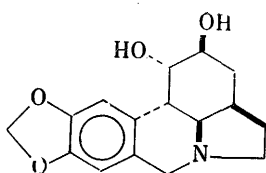
ヒガンバナ科 (Amaryllidaceae) 植物のアルカロイド研究の歴史は古く現在までに約100種のアルカロイドが単離されており, その殆どものの構造も, 立体的な問題をも含めて確立され体系化されている。しかし, 合成研究においては, その進歩がおそくこの科の代表的アルカロイドである lycorine (1) の合成研究さえその母核の合成が完成されたにすぎない現状である。よって著者は lycorine (1) の合成を最終目的として本研究を開始し, ここに lycorine の接触還元生成物である dihydrolycorine (2) の合成に成功した。また, その合成の途中において γ - 及び δ -lycorane (3 及び 4) の合成も行なった。

最初著者は, dihydrolycorine (2) の骨核をつくるのに必要な fluorenone 誘導体 (8) を文献に従い 3-(3,4-methylenedioxyphenyl)-1,2,3,6-tetrahydrophthalic acid (6) を Friedel-Crafts 反応に付して合成しようとしたが, 著者が anhydride (5) を CH_2Cl_2 中 HF により, またはその加水分解物 diacid (6) を同じく CH_2Cl_2 中 PCl_5 と SnCl_4 で処理し閉環反応を行なった際, いずれの場合も IR スペクトルで六員環共役ケトンの吸収 (1665 cm^{-1}) を示す化合物を得るのみであった。

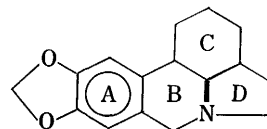
著者はこのものの構造が tetralone 誘導体(7)であることを証明することが出来たが, 目的とする化合物を得るためには合成方法の変更が必要となつたので, anhydride (5) を MeOH で処理し, half-ester (11 a と 11 b の混合物) とした後, 閉環反応に付し, 生成物を分別再結晶することによってはじめて fluorenone 誘導体(9)をかなりの収率で合成することができた。次に本品を LiAlH_4 で還元し, 次いで活性 MnO_2 で酸化し ketoalcohol (10) としてのち CCl_3COOH 中 NaN_3 を用いて Schmidt 反応を行ない生成物を EtOH より分別再結晶し lactam-alcohol (12) 及び異状成績体 (19) を約 1:1 の比で得た。この異状成績体 (19) の構造も NMR 及びその分解反応によって確認した。この異状成績体 (19) の生成を避けるため著者は, half-ester (11a) を ClCOOEt と反応させ mixed anhydride (20)とした後, azide (21) に導き, 次いで Curtius 反応を行なって得られる isocyanate (22) を CF_3COOH で閉環し lactam-ester (13) に導いた。この lactam-ester (13) を加水分解し lactam-acid (14) とした後, mixed anhydride (15) と



(1)

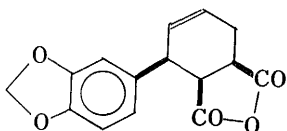


(2)

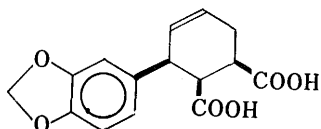


(3) BC-cis,CD-cis

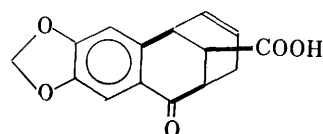
(4) BC-cis,CD-trans



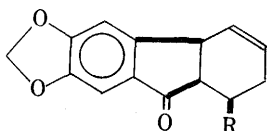
(5)



(6)



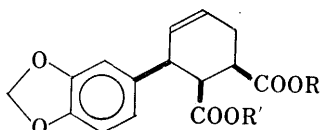
(7)



(8) R=COOH

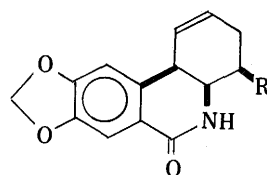
(9) R=COOCH₃

(10) R=CH₂OH



(11a) R=Me, R'=H

(11b) R=H, R'=Me



(12) R=CH₂OH

(13) R=COOCH₃

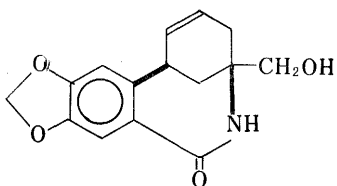
(14) R=COOH

(15) R=COOCOOEt

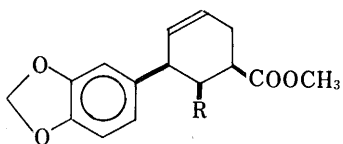
(16) R=CH₂OT_s

(17) R=CH₂CN

(18) R=CH₂COOH



(19)

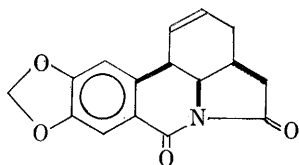


(11a) R=COOH

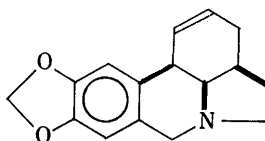
(20) R=COOCOOEt

(21) R=CON₃

(22) R=N=C=O



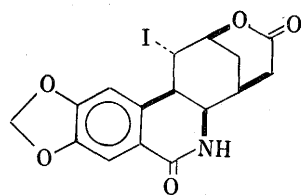
(23)



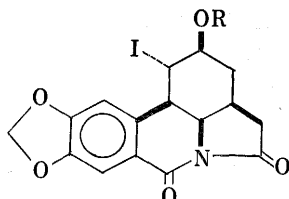
(24)

し、これを NaBH_4 で還元して lactam alcohol (12) に導いた。

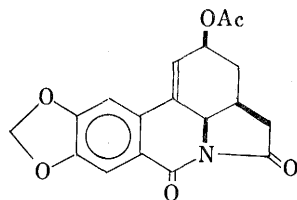
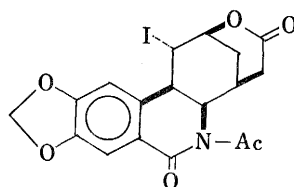
次にこの lactam-alcohol (12) を tosylate (16) とし、次いで CH_3CN 中 KCN で処理し nitrile (17) に導いた。この nitrile 体 (17) を HCl-AcOH で加水分解し (18) とした後、無水酢酸で処理し imide (23) を合成した。尚 (18) は、lactam-acid (14) の Arndt-Eistert 反応によっても得ることが出来る。ここに得た imide (23) を LiAlH_4 で還元し amine 体 (24) となし、次いで EtOH 中 Pt 触媒を用いて接触還元すると γ -lycorane (3) を得ることが出来た。これによって lactam-homocarboxylic acid (18) が all-cis 構造を有することが確認された。さてこの homocarboxylic acid (18) を NaHCO_3 水溶液中 $\text{I}_2\text{-KI}$ で処理し iodolactone (25) とし、次いで $\text{Ac}_2\text{O-AcOH}$ で処理すれば (27) 及び少量の (28) が得られた。なお (28) は TsOH-MeOH で処理すれば imide (26) となり、これをアセチル化すれば、先の iodoacetyl imide (27) に変換できる。さてこの iodoacetyl imide (27) を DMF 中 LiCl で処理し olefin (29) とし次いで CHCl_3 中 *m*-chloroperbenzoic acid で酸化し epoxide (30) を得た。この (30) の oxide ring は C_2 位にある $-\text{OAc}$ 基の立体障害のため、それに対して trans 配位を取っていると推定される。さて epoxide (30) の LiAlH_4 還元においては一般に、枝分れの多い alcohol を生じ適当な Lewis acid が存在する場合にのみ逆の方向に開裂することが知られている。著者は種々の Lewis acid を用いてこの反応を検討し ZnCl_2 が最も良い結果を与えることを認めたので epoxide (30) を THF 中 $\text{LiAlH}_4\text{-ZnCl}_2$ で還元しここにはじめて (*dl*)-dihydrolycorine (2) を立体特異的に合成することが出来た。この様な ZnCl_2 と LiAlH_4 の組み合わせによる epoxide の還元的開裂反応は今までの文献にその例を見ない。



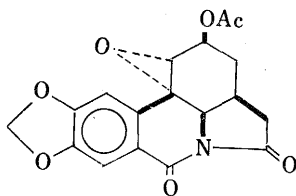
(25)



(26) $\text{R}=\text{H}$
(27) $\text{R}=\text{Ac}$



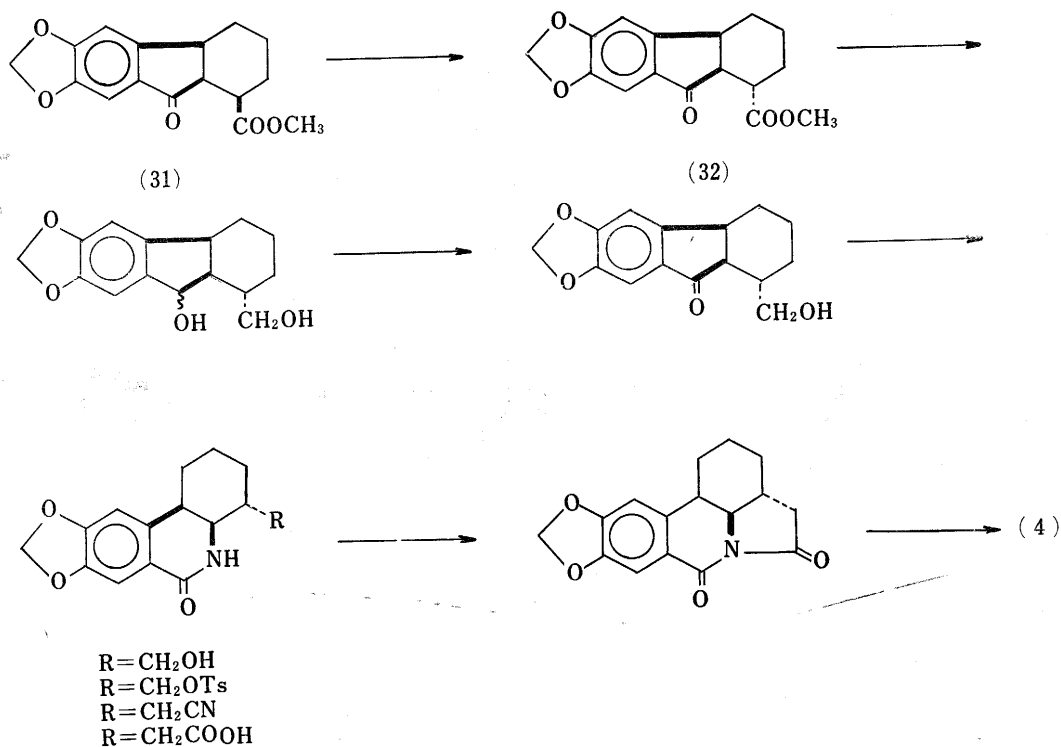
(29)



(30)

上に合成した dihydrolycorine の母核 lycorane には、 α -, β -, γ -, δ - の四種の立体異性体が存在し、そのうち γ -lycorane (3) の合成は先に述べた。また α -, 及び β -lycorane も既に先人によって合成されているが、 δ -lycorane (4) のみは未だ合成されていない。

よって著者は dihydrolycorine の合成に関連し、その中間体 (9) を用いて δ -lycorane (4) の合成を計画し、まず (9) を接触還元し dihydro 体 (31) となし、次いで NaOMe-MeOH で処理し ester 基を反転させ、ここに生成した epimeric ester (32) を用いて、先に述べた γ -lycorane (3) の合成法に準じて合成を進め (*dl*)- δ -lycorane (4) をはじめて合成することに成功した。



論文審査の結果の要旨

リコリンはヒガンバナ植物塩基の代表的塩基であるが、合成研究においてはその進歩がおそく、今までにその母核の合成が報告されたにすぎない。

本論文はリコリンを接触還元したとき唯一の成績体として得られるジヒドロリコリンの合成に関するものである。

著者は 3, 4-methylenedioxyphenyl allylcarbinol と maleic anhydride の Diels-Alder 反応で上記塩基の A, C 環が収率よく合成し得ることに着目し、この生成物の立体構造を確定したのち、酸無水物を形成する二つのカルボキシル基を選択的に利用し窒素原子の導入と B 環の形成を一挙に達成してヒドロフェナントリドン誘導体を合成した。次で、増炭反応、閉環反応を巧みに組み合わせリコリン骨核を合成したのち、最後に $\text{LiAlH}_4\text{-ZnCl}_2$ という新しい組合わせの試薬を開発してエポキシサイドの還元的開裂を行ない立体特異的にジヒドロリコリンの合成を達成したものである。

以上、本研究は二重結合をのぞいてリコリンのもつすべての官能基を有し、しかも不斉中心の立体構造

をすべてを満足する化合物の最初の合成であり、アルカロイド合成化学に寄与するところ大であると考えられる。

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。