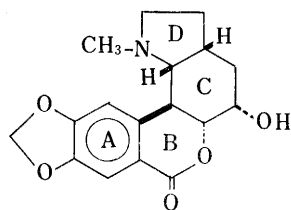


氏 名	田 中 洋 和
	た なか ひろ かず
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 105 号
学 位 授 与 の 日 付	昭 和 48 年 7 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	薬 学 研 究 科 製 薬 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	(±)—Clivonine および (±)—Clividine の全合成研究

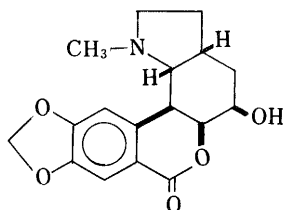
(主 査)
論文調査委員 教授 矢島治明 教授 犬伏康夫 教授 藤田栄一

論 文 内 容 の 要 旨

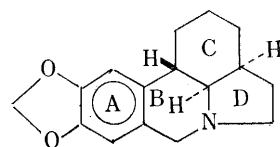
ヒガンバナ科 (Amaryllidaceae) 植物から単離されたアルカロイドは現在までにおよそ 100 種にのぼり、そのほとんどは化学構造が明らかにされている。その結果を総合するに、これらの化合物は構造的には 7 群に大別されている。そのうち 6 群のアルカロイドはすでに一応合成が完成されているが、lactone 環を有する [2] benzopyrano [3,4-g] indole 型アルカロイドの合成は今までにその報告に接していない。著者はこの点に着目し *Clivia miniata* Regel より単離されたこの群に属するアルカロイド Clivonine (1) 及び Clividine (2) を対象として、その全合成研究に着手し、ここにその全合成に成功した。またその合成中間体より、ヒガンバナ科植物に最も広く分布している pyrrolophenanthridine 型アルカロイド、Lycorine の母核 Lycorane の立体異性体のうち α - および β -Lycorane (3), (4) の新合成法を開発した。



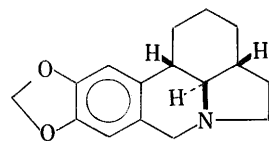
〔1〕



〔2〕



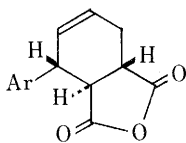
〔3〕



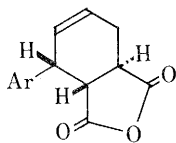
〔4〕

Clivonine, Clividine の合成にあたって、著者は先ず A-C 環部分を合成し、C 環部の官能基を適当に修飾したのち、閉環せしめ、D 環をなす pyrrolidine 環を形成せしめた、次いで B 環部分を形成するため、C-1 unit を A 環に導入し、さらに C 環上の 2 重結合に酸素官能基を導入し、先の C-1 unit と lactone 環を形成することにより、合成を完成した。

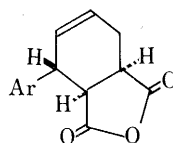
その経過は以下に述べる通りである。



[5]



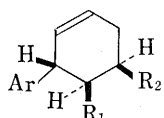
[6]



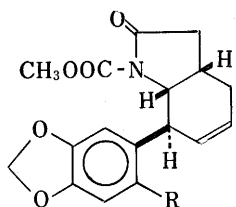
[7]

先ず piperonal と allylchloride を Grignard 反応にかけて得た 3,4-methylenedioxyphenylallylcarbinol と fumaric acid を Ac_2O 中脱水化 Diels-Alder 反応に付し、2種の anhydride (5) 及び (6) を得た。

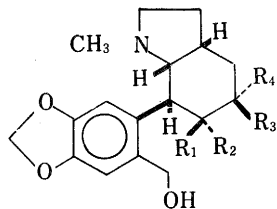
この両者をそれぞれ長時間 Ac_2O と加熱還流すれば、環の安定化の方向に反転反応が起り、両者から同一の acid anhydride (7) が得られた。この反転はまた 5 及び 6 に対応する carboxylic acid を Ac_2O 中加熱還流しても起ることを確めた。



- | | |
|--------------------------------------|--|
| (8) $\text{R}_1 = \text{COOH}$ | $\text{R}_2 = \text{COOCH}_3$ |
| (9) $\text{R}_1 = \text{COCl}$ | $\text{R}_2 = \text{COOCH}_3$ |
| (10) $\text{R}_1 = \text{CON}_3$ | $\text{R}_2 = \text{COOCH}_3$ |
| (11) $\text{R}_1 = \text{NCO}$ | $\text{R}_2 = \text{COOCH}_3$ |
| (12) $\text{R}_1 = \text{NHCOOCH}_3$ | $\text{R}_2 = \text{COOCH}_3$ |
| (13) $\text{R}_1 = \text{NHCOOCH}_3$ | $\text{R}_2 = \text{COOH}$ |
| (14) $\text{R}_1 = \text{NHCOOCH}_3$ | $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$ |



- (15) $\text{R} = \text{H}$
 (16) $\text{R} = \text{CH}_2\text{OCOCH}_3$



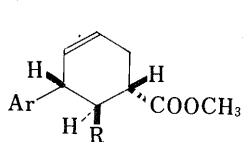
- (17) $\text{R}_1\text{R}_2\text{R}_3\text{R}_4 = \text{double bond}$
 (18) $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{H}, \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{OH}$
 (19) $\text{R}_1 = \text{R}_3 = \text{OH}, \text{R}_2 = \text{R}_4 = \text{H}$

さて、この acid anhydride (7) は Clivonine 及び Clividine の水酸基を除く C 環上の 3 個の不斉中心

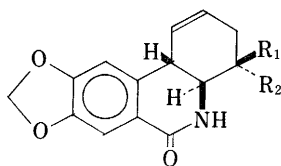
の立体化学を満足するものであることを確めた後, MeOH と処理し half ester (8) とした。8 を SOCl_2 で acid chloride (9) としたのち, NaN_3 で azide (10) とし, 次いで, 10 を加熱して得られる isocyanate (11) を MeOH と処理して carbamate (12) を合成した。著者は上で得た 12 を用いて, 含窒素 5 員環の形成反応を次のように行った。即ち, 12 を 10% HCl-AcOH で加水分解すれば, 対応する carboxylic acid (13) が得られる。この 13 を常法に従って, Arndt-Eistert 反応による増炭反応を行い homoester (14) とした。この ester 基を酸で加水分解後, 引き続き Ac_2O と処理することにより閉環し, 目的とする tetrahydro-2-indolinone (15) を合成した。次に A 環である芳香環に chloromethylation 反応で C-1 unit を導入し, benzyl acetate 体 (16) とした。16 を合成することで, Clivonine, Clividine の炭素骨格は全て備えていることになる。次いで 16 を LiAlH_4 により還元し, N-methyl hexahydroindole (17) とした後, 2 重結合を OsO_4 酸化に付すと 2 種の cis- α -glycol が得られた。すなわちこれらは (±)-Tetrahydroclivonine (18) 及び (±)-Tetrahydroclividine (19) と称されるものである。最終行程である lactone 環の形成は 18 及び 19 を MnO_2 で benzyl alcohol 部分を選択的に酸化し, 同時に閉環を行った。上記の反応により, 18 から (±)-Clivonine また 19 から (±)-Clividine の合成を完成することができた。

本合成はヒガンバナアルカロイド中 Homolycorine で代表される lactone alkaloid の最初の合成である。

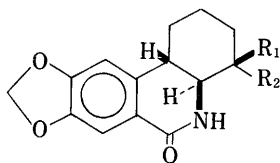
次に, 著者は上述の half ester (8) 及び 5 より導いた half ester (20) を前と同様 isocyanate (11) 及び (21) とした後, SnCl_4 による環化反応で lactam (22) 及び (23) を合成し, 引き続き, 接触還元を行い, さらにそれぞれの還元成績体 (24), (25) を LiAlH_4 により ester 基を選択的に還元し, alcohol (26) 及び (27) とした。



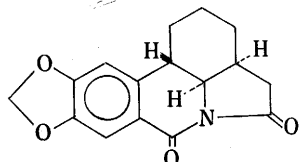
- (20) $\text{R} = \text{COOH}$
(21) $\text{R} = \text{NCO}$



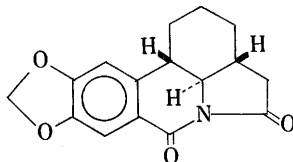
- (22) $\text{R}_1 = \text{COOCH}_3$
 $\text{R}_2 = \text{H}$
(23) $\text{R}_1 = \text{H}$
 $\text{R}_2 = \text{COOCH}_3$



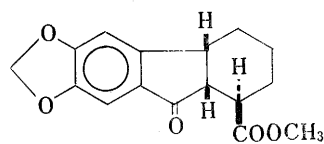
- (24) $\text{R}_1 = \text{COOCH}_3$ $\text{R}_2 = \text{H}$
(26) $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ $\text{R}_2 = \text{H}$
(28) $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{OTs}$ $\text{R}_2 = \text{H}$
(30) $\text{R}_1 = \text{CH}_2\text{CN}$ $\text{R}_2 = \text{H}$
(32) $\text{R}_1 = \text{CHCOOH}$ $\text{R}_2 = \text{H}$
(25) $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{COOCH}_3$
(27) $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OH}$
(29) $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{OTs}$
(31) $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{CN}$
(33) $\text{R}_1 = \text{H}$ $\text{R}_2 = \text{CH}_2\text{COOH}$



(34)



(35)



(36)

次に、26及び27を Tosylate (28), (29) に導き DMSO 中 KCN を用いて nitrile (30) 及び (31) を合成した、この nitrile を酸で加水分解し、対応する carboxylic acid (32), (33) に導き、Ac₂O で脱水閉環して、たがい立体異性の関係にある2種の imide (34), (35) を合成した、最後に imide の2個の carbonyl 基を LiAlH₄ で一挙に環元し、(±)-α-Lycorane 及び (±)-β-Lycorane を合成した。なお、anhydride (6) から得られる half ester を接触還元後、PCl₅ SnCl₄ で閉環して得られる fluorenone (36) は先に上尾らが行った (±)-δ-Lycorane 合成の際の中間体に一致したので、形式的であるが、著者は (±)-δ-Lycorane の合成にも成功したことになる。

論文審査の結果の要旨

ヒガンバナ科植物からは現在までに100種をこすアルカロイドが単離され、そのいくつかは全合成されている。しかしこれ等の塩基中、ラクトン環を有する塩基、すなわち [2] benzopyrano [3, 4-g] indole 型塩基の全合成に関する報告はなかった。本論文は上記ラクトンアルカロイドに属する Clivonine 及び Clividine の全合成に関するものである。

著者は 3,4-methylenedioxyphenyl allyl carbinol と fumaric acid の脱水条件下のジェン合成についてその生成物並びにその立体化学をくわしく検討し、本生成物を上記塩基の全合成に必要な立体配置を満す物質に容易に変換し得ることを見出した。

これを原料として、以後たくみに官能基の導入、修飾、閉環、及び増炭反応を組み入れて、はじめて上記塩基の全合成に成功したものである。

著者の合成は立体選択性が高く、これを発展させることによって同型の各種アルカロイドの合成も可能であると考えられ、天然物合成研究上貢献する所大である。

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。