The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Lycopodium Alkaloidsの合成研究
Author(s)	金, 相元
Citation	大阪大学, 1970, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30105
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

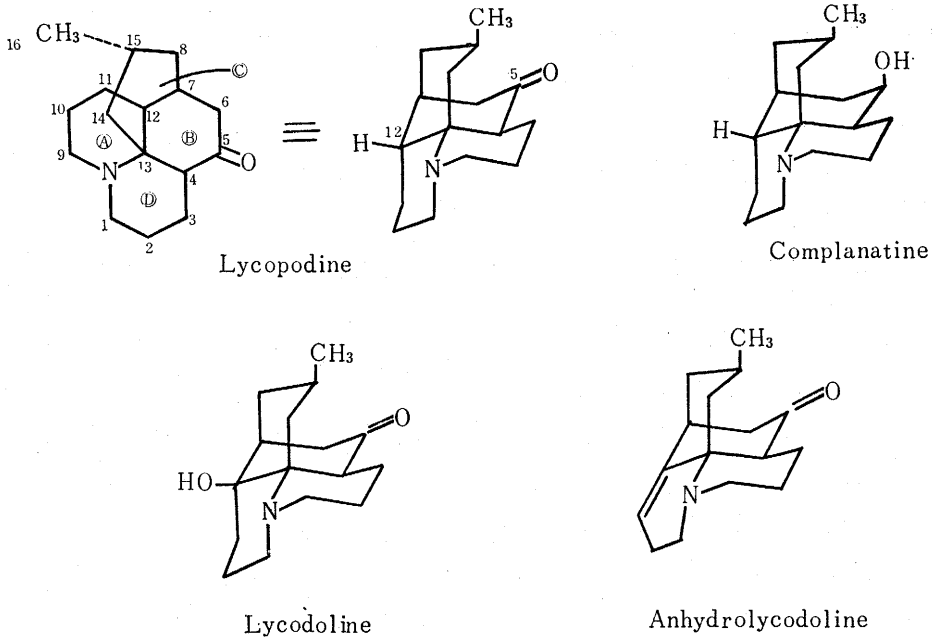
【4】

氏名・(本籍)	金　相　元（きん　そう　げん）
学位の種類	薬　学　博　士
学位記番号	第　1956　号
学位授与の日付	昭和45年3月30日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**Lycopodium Alkaloids の合成研究**
論文審査委員	(主査) 教授 堀井　善一 (副査) 教授 吉岡　一郎　教授 田村　恭光　教授 池原　森男

論文内容の要旨

Lycopodium 属植物には骨格を異にする種々の塩基が数多く含まれているが，本合成研究で注目した lycopodine 型及び lycodine 型アルカロイドを Chart 1 に載げた。

lycopodine 型アルカロイド



lycodine 型アルカロイド

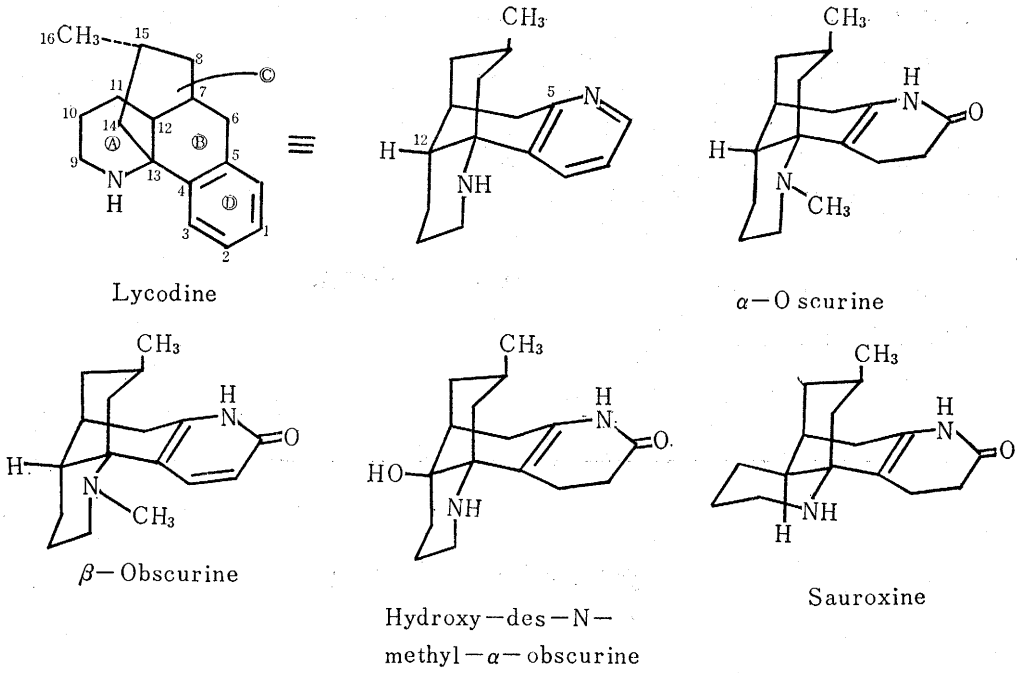


Chart 1

著者は両型アルカロイドの関連性，即ち，1）共通部分骨格（ＡＢＣ環部分）を持つ，2）各型アルカロイド間相互の関連づけ，3）α-obscurine から lycopodine への変換による両型アルカロイドの関連づけ等々に注目して，両型アルカロイドを同一中間体を経て全合成しようとの着想のもとに，同一中間体として共通部分骨格に相当する三環性化合物を設定し，その合成研究に着手して幸い目的を達する事ができた。

この様な三環性化合物は先にＢＣ環を形成し，後にＡ環を入れる経路で合成しようとした。即ち，ＢＣ環の bicyclo ring に着目して，9-oxobicyclo〔3, 3, 1〕nonane-1-amino 誘導体が得られれば反応活性な 9 位及び 1 位のいずれからでもＡ環形成の可能性があって，原料の合度及び経路の多様性からも有利と思われたからである。予備実験で環上に置換基のない 9-oxobicyclo〔3, 3, 1〕nonane-1-carboxylic acid 誘導体の bridgehead 位に容易に amino group が導入できる事を確かめた後，本実験に入った。当初，出発原料に ethyl 5-benzyloxy-2-oxocyclohexylcarboxylate を選び methacrolein との Michael 反応を経て二環性化合物に導く事を計画したが不成功に終った。次に ethyl 5-methyl-2-oxocyclohexylcarboxylate (7) に変え，これと acrolein との Michael 反応を経て二環性化合物に導き，天然アルカロイドの C_5 位に必要な酸素官能基は後に導入することにした。

1）9-Oxobicyclo〔3, 3, 1〕nonane-1-carboxylic Acid 誘導体の橋頭位への窒素官能基の導入

予備実験として文献既知の carboxylic acid (2), amide (3) 及び (5) の bridgehead 位への窒素

官能基の導入反応を検討し，(3)の Hofmann 反応，及び(2)の mopified Curtius 反応で対処する keto-carbamate (4) 及び (6) がそれぞれ容易に得られる事を確かめた。しかし amide (5) の Pb $(OAc)_4$ の反応は原料回収に終った。(Chart 2)

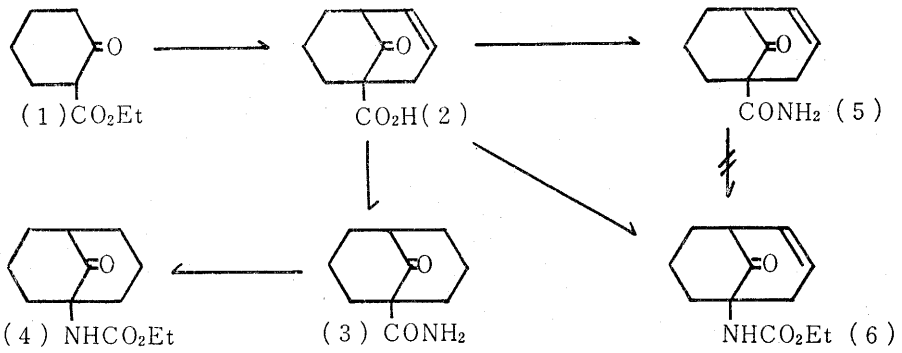


Chart 2

2) Ethyl 3α- 及び 3β-Methyl-9-oxobicyclo〔3, 3, 1〕nonane-1-carboxylate の合成と立体化学

keto-ester (7) と acrolein との Michael 反応で得た keto-aldehyde (8) を分子内閉環を行い keto-alcohol (9)を得た。(9)は TLC で 2 スポットを示すが，diketone (10)，unsatd. keto-ester (11) は共に TLC 及び GLC で単一であることから，(9)は水酸基の異性体の混合物で環上メチル基の異性体は含まないと考えられる。これは Michael 反応過程での立体特異性に基づくもので，反応機構の考察からメチル基は β-equatorial 配置（天然アルカロイドと同一の配置）を有すると推定された。この事を別に化学的に話明する事に関連して一連の化合物を合成した。(Chart 3)

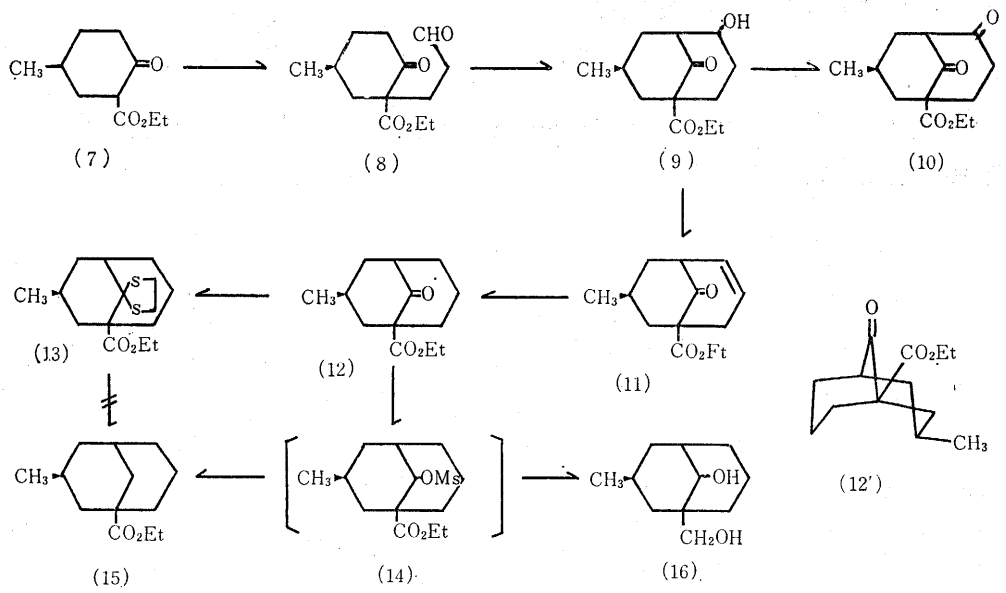


Chart 3

先の Michael 反応の立体特異性ひいては環上メチル基の配置の確証を得る為，α- メチル体の合成に関連して次の様な実験を行った。(Chart 4)

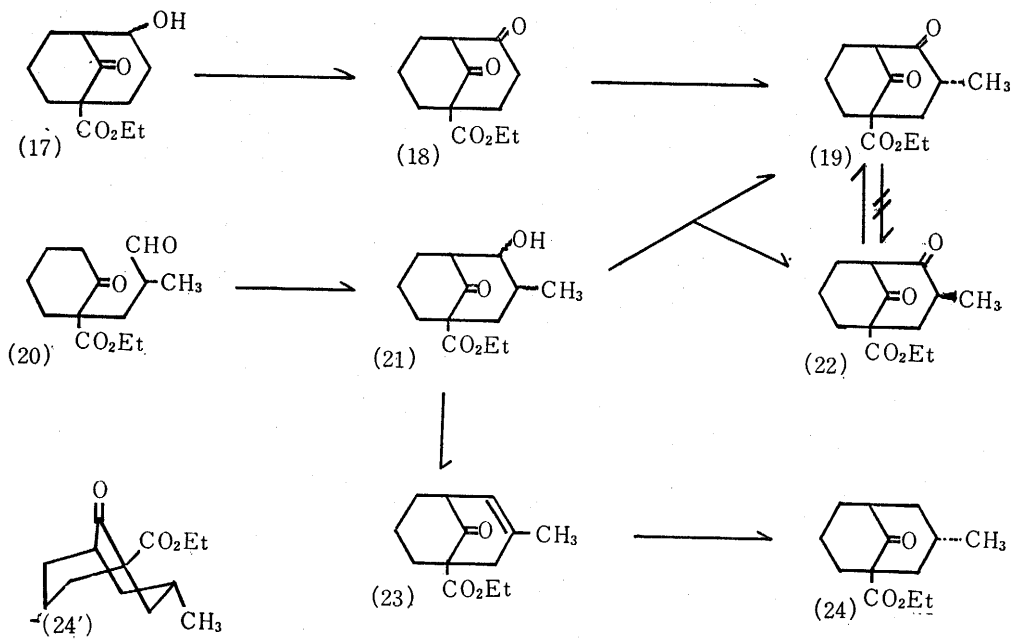


Chart 4

(23)の接触還元は立体障害の為，水素の付加は β- 側から進行するから(24)でメチル基は α- 配置を有す。(24)と先に得た(12)は IR, NMR 及びその 2, 4-dinitrophenylhydrazone の融点で完全に異なり，従って(12)で環上メチル基は β- 配置を有すと結論される。この事は diketone (10), (18), (19) 及び(22)の NMR の考察からも支持された。

3）2, 3, 5, 6, 7, 8-Hexahydro-7α-methyl-3-oxo-1H-5, 8a-propenoquinoline の合成

先に得た keto-ester (11) から amino-ketone (27) を経て N-acylation を行ない，題記の三環性化合物(32)を合成した。(Chart 5)

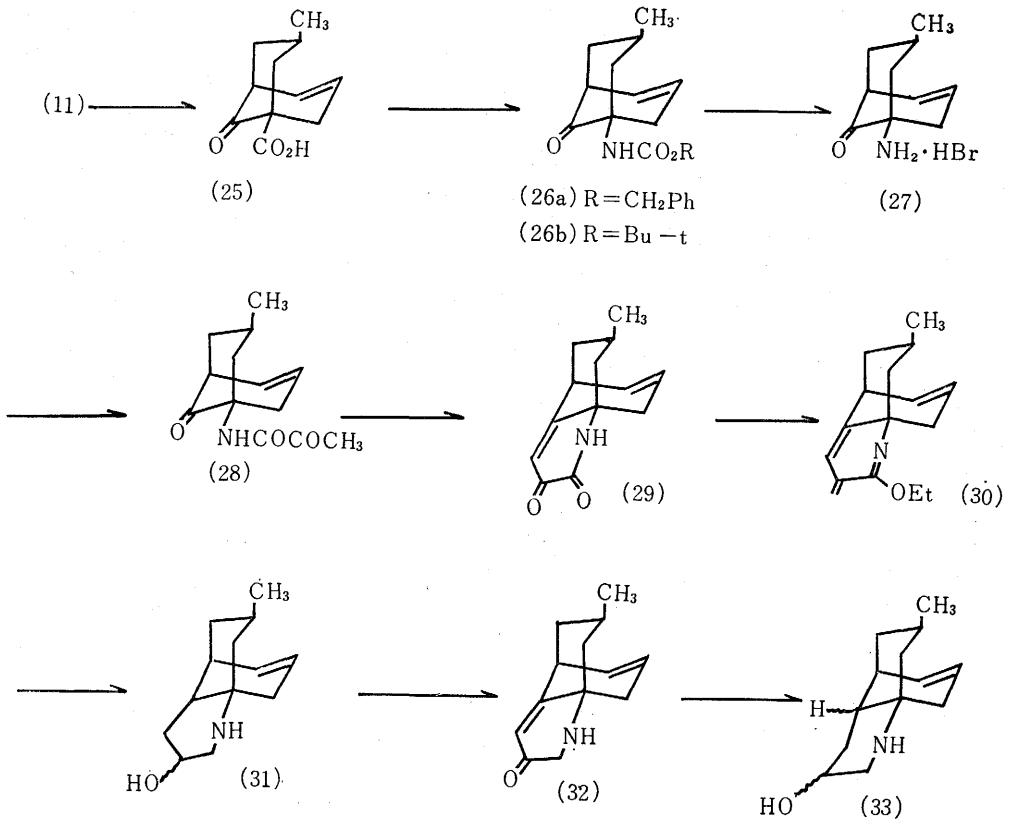


Chart 5

(32)の共役二重結合の還元を種々検討したが Li/liq.NH_3-MeOH の条件の場合のみ amino-alcohol (33)を低率で得るにとどまり，これより先は断念した。

4）Ethyl Octahydro-4aβ-hydroxy-10-oxo-1H-5, 8a-propanoquinoline-1-carbamate の合成

新しく（26a）のケトン基から二段階で炭素3個の側鎖を延ばし三環性の hydroxy-lactam (37)を得，2工程を経て hydroxy-carbamate (39)とし，hydroboration 法で diol (40)を好収率で得，これを酸化して題記化合物(41)を合成した。(41)はさらに N-methyl-ketone (44)，anhydro-ketone (45)，及び酸処理で骨格転位した enamino-ketone (46)に導く事ができた。(Chart 6)

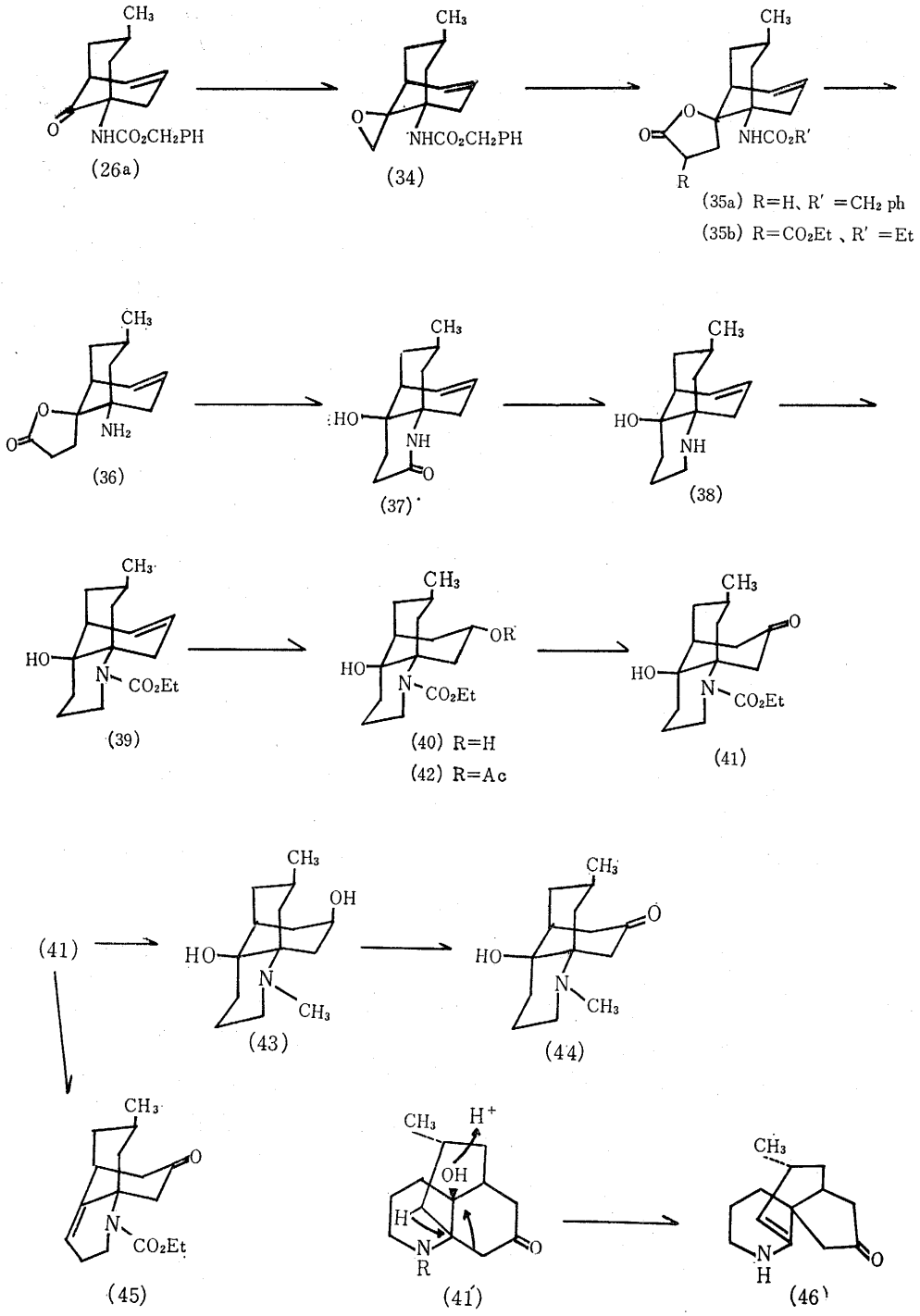


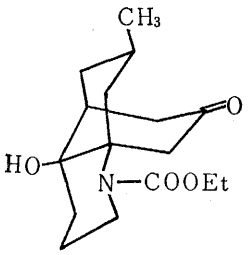
Chart 6

(26a) の $Me_2S{=}CH_2$ との反応で得られる(34)の oxirane 環の立体化学は $Me_2S{=}CH_2$ の反応性からみて新生炭素一炭素結合は α- 配置と思われる。(40)の水酸基の位置は monoacetate (42)の NMR から決めた。ここに得た三環性化合物(41), (44), (45)は一連の lycopodine 型及び lycodine 型

アルカロイドの全合成に有用な途を開いたものと云えよう。加えて(41)から(46)が得られた事は serratinine 系アルカロイドの lycodoline を precursor とする biogenesis と関連して極めて興味深く，本合成経路から同系アルカロイドの全合成の可能性を示唆しているものと思われる。

論文の審査結果の要旨

申請者はリコポジウムアルカロイドの主要アルカロイドであるリコポジンおよびリコジンの合成を目指し，その最も重要な共通中間体である〔1〕をパラクレゾールを出発点として，数10工程を経て合成した。



〔I〕

これから，目的のリコポジン，リコジン等への合成は比較的容易であると考えられる。この重要な共通中間体の合成に成功したこととその間に得た多くの化学的知見は顕著であって薬学博士の学位に価するものと認定した。