OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	10a-Episecuritinineの合成とPhyllantidineの構造
Author(s)	今西, 武
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30576
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

【1】

氏名・(本籍)	今西　武（いまにし　たけし）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第2604号
学位授与の日付	昭和47年3月31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	**10a－Episecuritinineの合成とPhyllantidineの構造**
論文審査委員	(主査) 教授 堀井　善一 (副査) 教授 池原　森男　教授 吉岡　一郎　教授 田村　恭光

論文内容の要旨

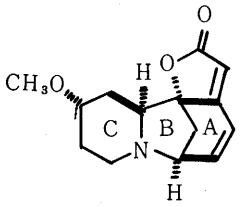
総　論

Securitinineは台湾後竜産ヒトツバハギ（Securinega suffruticosa Rehd.）の根から単離された副アルカロイドで、堀井らによってその構造は(1)の如く決定されている。また一方、Parelloらは Phyllanthus discoides Muell. Arg. から副アルカロイドPhyllantineを単離し、(2)の如く構造決定している。この両アルカロイドは立体異性体であり、数多いSecurinega属アルカロイドの中でメトキシル基を有するアルカロイドはこの2種だけである。このことは生合成的にもまた薬理的にも興味ある点である。

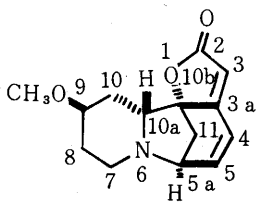
そこで著者はsecuritinine(1)およびその立体異性体の合成研究に着手した。ピリジン体(3)の接触還元で主成績体として得られた(4)を用い、securitinineとはC_{10a}の立体異性体である10_a-episecuritinine(5)を合成した。なお(3)の接触還元成績体の立体構造については2－oxo－1、2、3－oxathiazolidine誘導体(6)として決定した。

2－Oxo－1、2、3－oxathiazolidineについての研究はあまり報告されておらず、そこでこの環形成法を応用したβ-amino-alcoholの立体異性体の分離精製について検討を加えたところ、その有用性を確かめることができた。

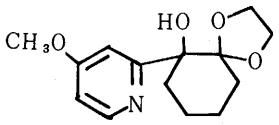
他方、台湾後竜産ヒトツバハギからはすでにsecurinine、allosecurinine、securitinineの3種のアルカロイドが単離、構造決定されているが、さらに微量アルカロイドを探索中、新しいアルカロイドを単離した。このアルカロイドは先にParelloらがphyllanthus discoides Muell. Arg. から単離しているphyllantidineと同一であった。このphyllantidineの構造はそのスペクトルデータの解析、分解反応等から絶対配置を含めて(7)式で示されることを明らかにした。



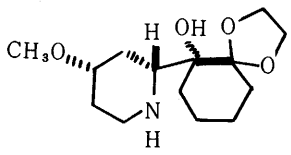
(1)



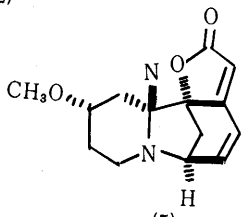
(2)



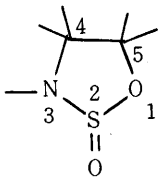
(3)



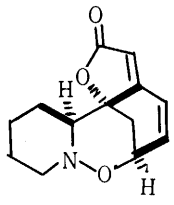
(4)



(5)



(6)



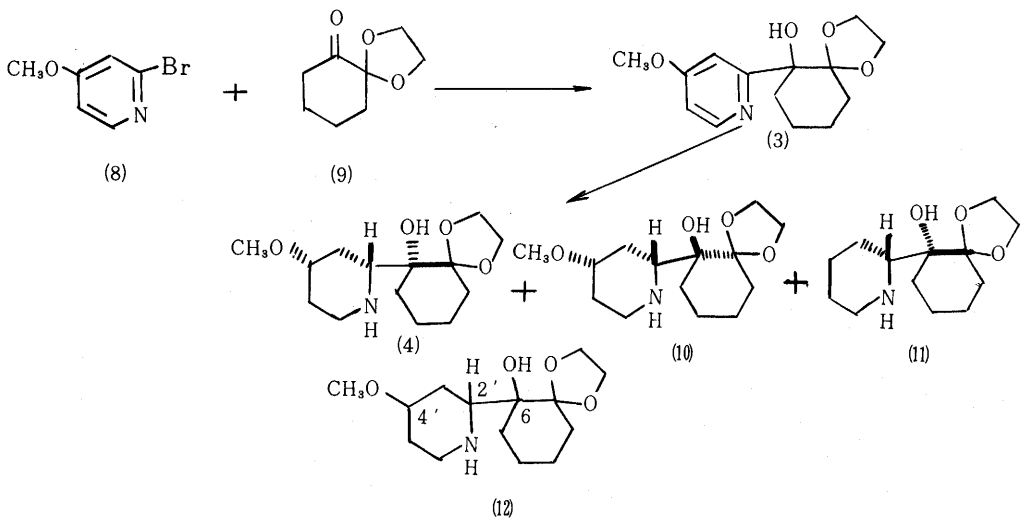
(7)

本　論

10$_a$-Episecuritinineの合成

§．6－(4－Methoxy－2－pyridyl)－1，4－dioxaspiro[4，5]decan－6－olの接触還元成績体の立体化学。

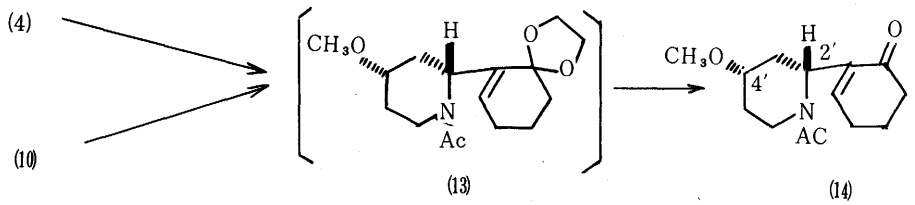
出発原料にC ring unitとして(8)、A ring unitとして(9)を選び、両者を縮合させて得た(3)をエタノール中5％rhodium on alumina触媒下高温接触還元すると(4)、(10)、(11)の3種の成績体がそれぞれ51％、19％、traceの収率で得られた。それらの内で(4)と(10)は平面構造(12)をもつ立体異性体であり、それらの立体構造は次のように決定した。



(8)　(9)　(3)　(4)　(10)　(11)　(12)

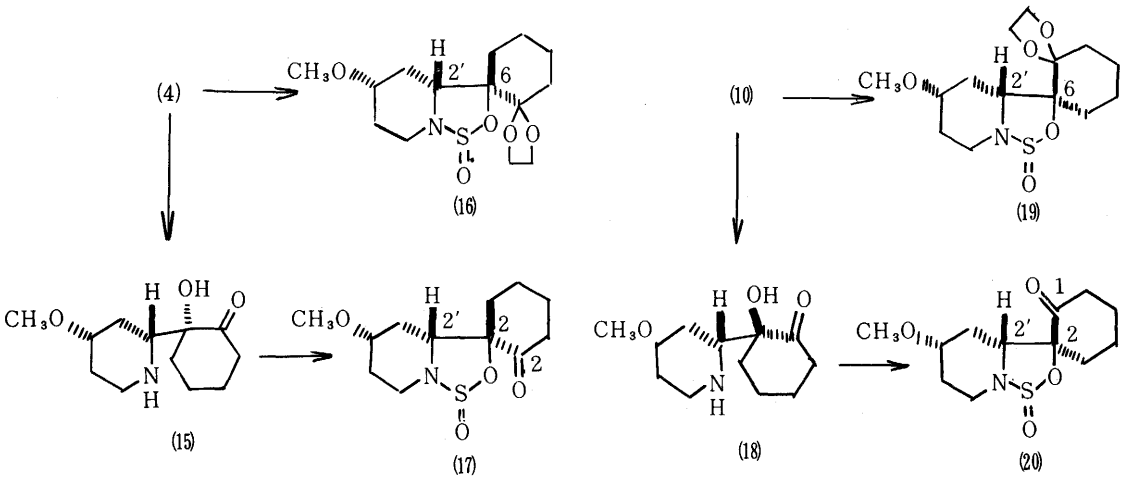
1）C_4' とC_2' との相対配置

(4)、(10)をN－アセチル化し、$SOCl_2$－ピリジンで脱水するとどちらからも(14)が得られた。このことから(4)と(10)はC_4'とC_2'との相対関係が同じであることがわかる。一般に二置換ピリジン化合物の接触還元ではシス－二置換ピペリジンが優先的に得られることから(4)と(10)は共にシス－2、4－二置換ピペリジンであると決定した。

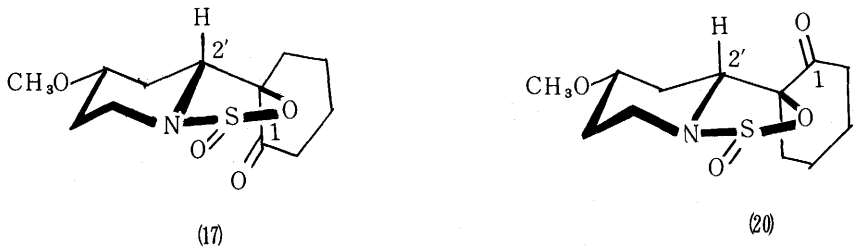


2）C_2'とC_6との相対配置

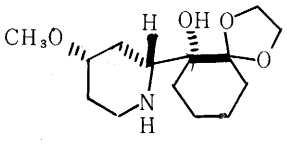
(4)、(10)においてはC_2'－C_6結合は回転自由であり、この回転を阻止するためにピリジン中$SOCl_2$を0～5°で作用させ2－oxo－1、2、3－oxathiazolidine誘導体（16、17、19、20）に導いた。そしてこの誘導体のNMRスペクトルの考察からそれぞれのC_2'とC_6との相対配置を決めた。



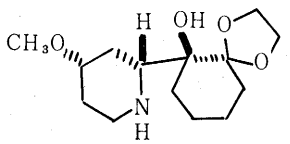
(20)においてC_2'－Hのシグナルは6.05τに現われるが、その他の誘導体ではC_2'－Hのシグナルは6.3τより低磁場には存在しない。(20)におけるこの異常な低磁場シフトはC_1位のケトンの常磁性遮へい効果によるもので、それにより(4)と(10)におけるC_2'とC_6との相対関係をそれぞれdl-type、meso-typeと決定することができた。



以上のことから(4)、(10)の構造を次のように決定することができた。

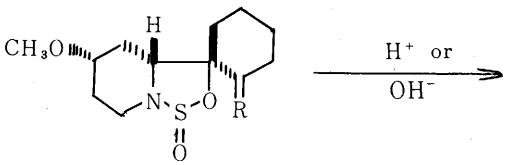


(4)



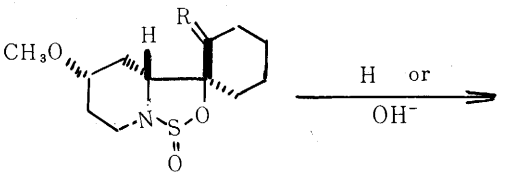
(10)

§．2－Oxo－1、2、3－oxathiazolidine誘導体のβ－amino－alcohol立体異性体の分離への応用



(16) R＝－OCH_2CH_2O－
(17) R＝O

(4) R＝－OCH_2CH_2O－
(15) R＝O

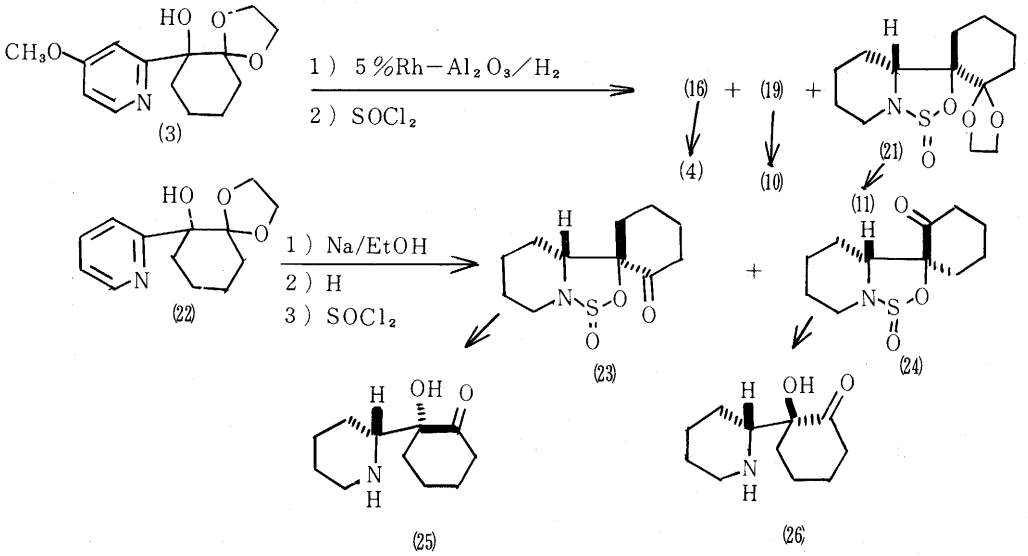


(19) R＝－OCH_2CH_2O－
(20) R＝O

(10) R＝－OCH_2CH_2O－
(18) R＝O

2－Oxo－1、2、3－oxathiazolidine誘導体は結晶性の良い誘導体で、酸あるいはアルカリで容易に加水分解され、立体保持してもとのβ－amino－alcoholが収率良く得られる。このことからこの環形成法はβ－amino－alcoholの保護基として、またその立体異性体の分離精製の一手段として優れていると思われる。

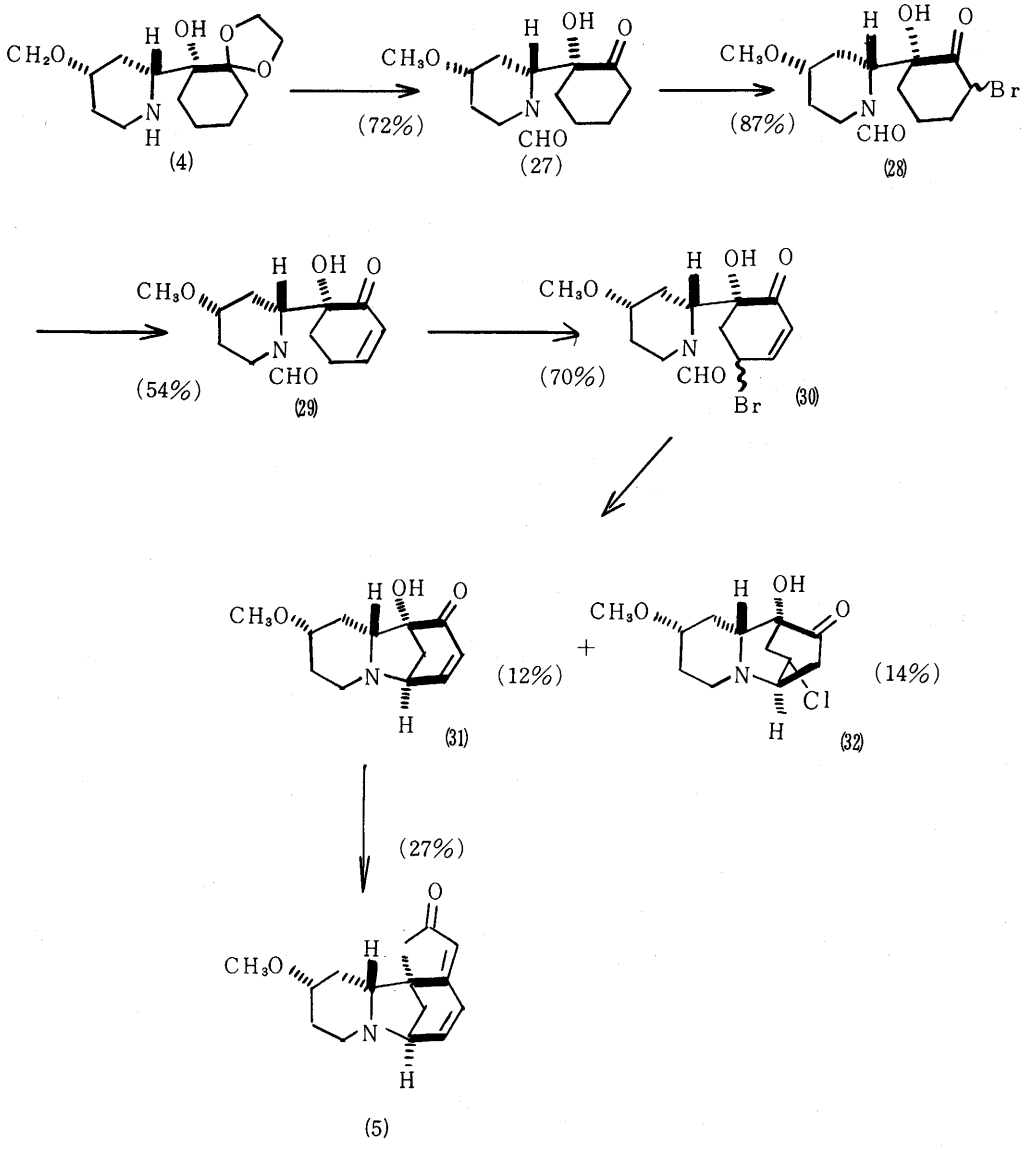
実際に(3)、(22)の還元で得られるβ－amino－alcohol立体異性体の分離に応用し、その有用性を確めることができた。



(3)　(22)　(16)　(19)　(21)　(4)　(10)　(11)　(23)　(24)　(25)　(26)

§．10a－Episecuritinineの合成

(3)の還元で得た主成績体(4)を用い、次の方法で10a－episecuritinine(5)を合成した。



Phyllantidineの構造

§．官能基

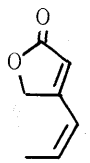
$C_{13}H_{15}O_3N$ (M^+233)、無色針状晶、mp169～171°

$[\alpha]_D$ －450°

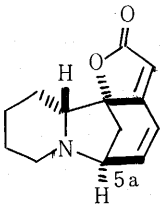
IR $\nu_{max}^{CCl_4}$ cm^{-1}：1825sh, 1755(α、β－unsaturated γ－lactone)

UV λ_{max}^{EtOH} mμ(log ε)：257.5(4.21)

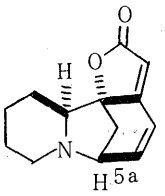
IR、UVスペクトルからα、β、γ'、δ'－unsaturated γ－lactone(33)の存在が認められる。phyllantidineはsecurinine(34)やallosecurinine(35)よりも酸素原子1個多い組成であるが水酸基は存在しない。



(33)



(34)

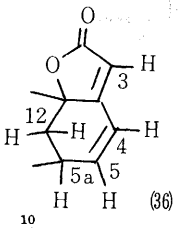


(35)

§．平面構造

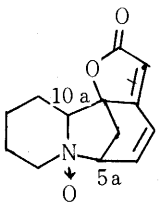
NMRスペクトルの解析により部分構造式を(33)から(36)に拡大することができる。

またC$_{5a}$－Hのchemical shiftが異常に低磁場シフトしていることから((34)では6.16、(35)では6.10τ) phyllantidineの平面構造としてC$_{5a}$にN－oxide が結合している(37)か、酸素原子が結合している(38)が考えられる。しかし(37)の場合にはC$_{5a}$－Hの他にC$_{10a}$－

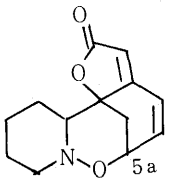


(36)

τ：3.12 d． H$_4$
3.72 d－d． H$_5$
4.15 S． H$_3$
5.27 d－t． H$_{5a}$
7.47 d－d． H$_{12}$
8.00 d－d． H$_{12}$



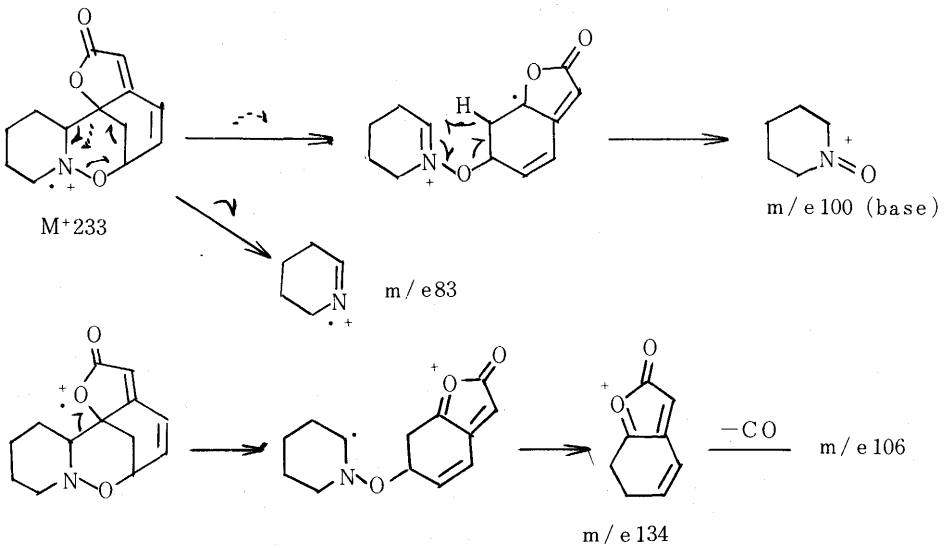
(37)



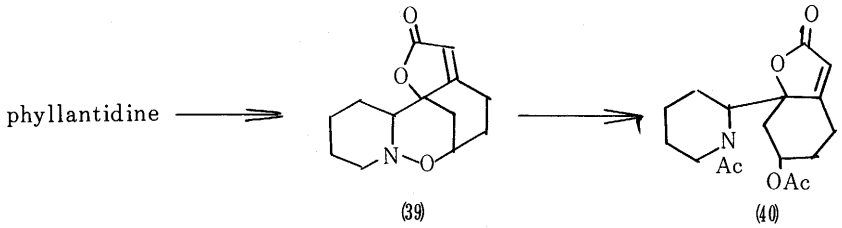
(38)

Hも同様に低磁場へシフトすると考えられるが、その低磁場シフトが見られないことからphyllantidineは(37)ではなく(38)であると思われる。

Massスペクトルによってもこのことは支持される。N－oxide特有のM$^+$ －16、M$^+$ －17、M$^+$ －18のピークがほとんどなく、(38)の構造によく一致したピークを示す。



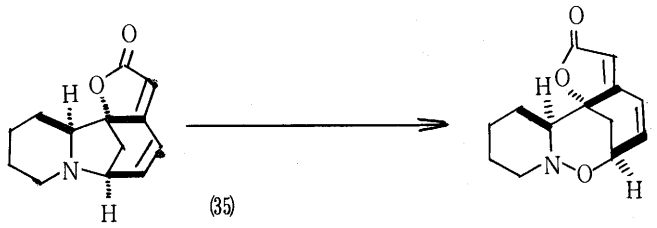
さらに分解反応で(40)が得られることからphyllantidineは(38)の平面構造式で表わされることが明らかとなった。



(39) (40)

§．立体構造

絶対配置がすでに決まっているallosecurinine(35)を過酸化水素で酸化したところ高収率でphyllantidineが得られた。このことからphyllantidineの立体構造は絶対配置をも含めて(7)と決定した。



(35) (7)

結　論

1）ピリジン体(3)の接触還元成績体の立体構造をそれぞれの2－oxo－1、2、3－ oxathiazolidine誘導体のNMRスペクトル等から決定した。

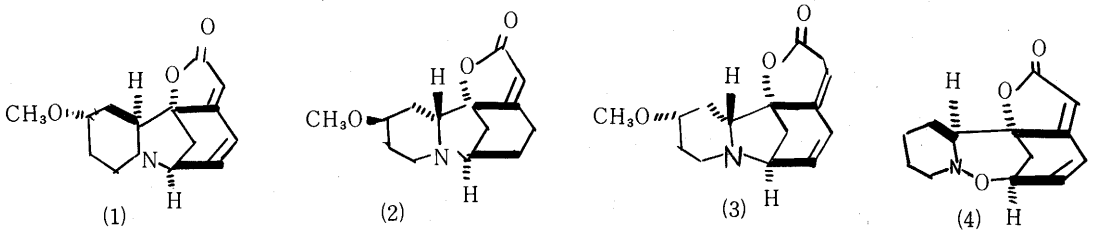
2）2－Oxo－1、2、3－oxathiazolidine環形成法をβ－amino–alcohol立体異性体の分離、精製に応用し、その有用性を確かめた。

3）(4)を出発原料に10a－episecuritinine(5)を合成した。

4）台湾後竜産ヒトツバハギの根から新たにアルカロイドphyllantidineを単離し、その構造を絶対配置をも含めて(7)と決定した。

論文の審査結果の要旨

Securinine alkaloidsのうちメトオキシ誘導体はsecuritinine(1)およびphyllantine(2)である。申請者はこれらの合成を企図したが10a－Episecuitinine(3) かえられなかった。これは未だ自然界から単離されていない。また、申請者は、PorelloのPhyllantidineと同一物を台湾後竜産ひとつばはぎから単離しその構造はParelloのいうようなN－oxideではなく、(4)であることを証明した。



(1) (2) (3) (4)