OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hexahydrobenzo [c] phenanthridineアルカロイドの合成研究
Author(s)	山本, 興子
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32398
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

【15】

氏名・(本籍)	山本興子
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4463 号
学位授与の日付	昭和54年1月29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	Hexahydrobenzo［c］phenanthridineアルカロイドの合成研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 池原 森男　教授 枡井雅一郎　教授 北川 勲

論文内容の要旨

緒論

Benzo［c］phenanthridineアルカロイドを大別すると，nitidineやsanguinarineに代表されるA, B, C, D環共に芳香化したアルカロイドとB, C環が脂環式のものとに分けられる。後者は，更に核間位（10b位）にメチル基が存在するcorynoline系アルカロイドと，存在しないchelidonine系アルカロイドに分けることが出来る。

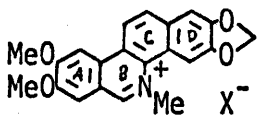
先の芳香化したアルカロイドについては，それらに抗腫瘍性があることから多くの合成研究が行なわれてきたが，このB/C-脂環式アルカロイドの合成については，ほとんど知られておらず，これまでわずかにOppolzerらの（±）-chelidonine合成の報告が，みられるにすぎない。著者は，このhexahydrobenzo［c］phenanthridine アルカロイドの一般的合成法を確立する目的で本研究に着手した。その結果，corynoline系の場合は，B/C-cis系に関して理論的に可能な4種の11, 12-glycol体を全て合成すると共に，（±）-corynoline（1），（±）-12-hydroxycorynoline（2），（±）-11-epicorynoline（3）の最初の全合成を完成した。これは，6-oxocorynoline, acetylcorynoline, corynoloxineの形式的全合成も意味する。又chelidonine系の場合についても，B/C-cis系においての理論的に可能な全ての11, 12-glycol体を合成し，あわせて（±）-homochelidonine（4）の初めての全合成に完成した。

本論

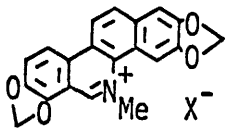
§1　Corynoline系アルカロイド合成の基礎的研究

アルカロイド合成に先立って，C環に水酸基を立体選択的に導入する方法をメチレンジオキシ基を

A）芳香族アルカロイド



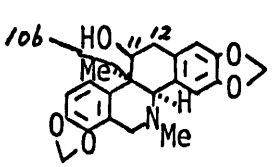
nitidine



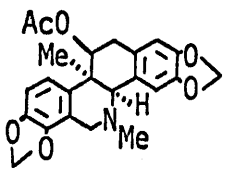
sanguinarine

B）B/C-脂環式アルカロイド

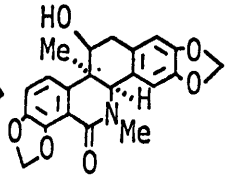
1）corynoline系アルカロイドとその相互変換



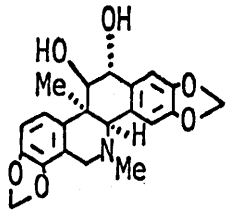
corynoline(1)



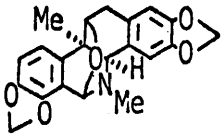
acetylcorynoline



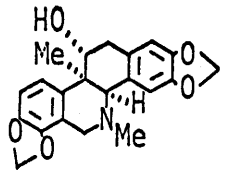
6-oxocorynoline



12-hydroxycorynoline(2)

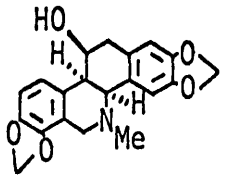


corynoloxine

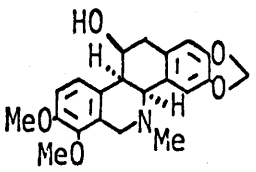


11-epicorynoline(3)

2）chelidonine系アルカロイド



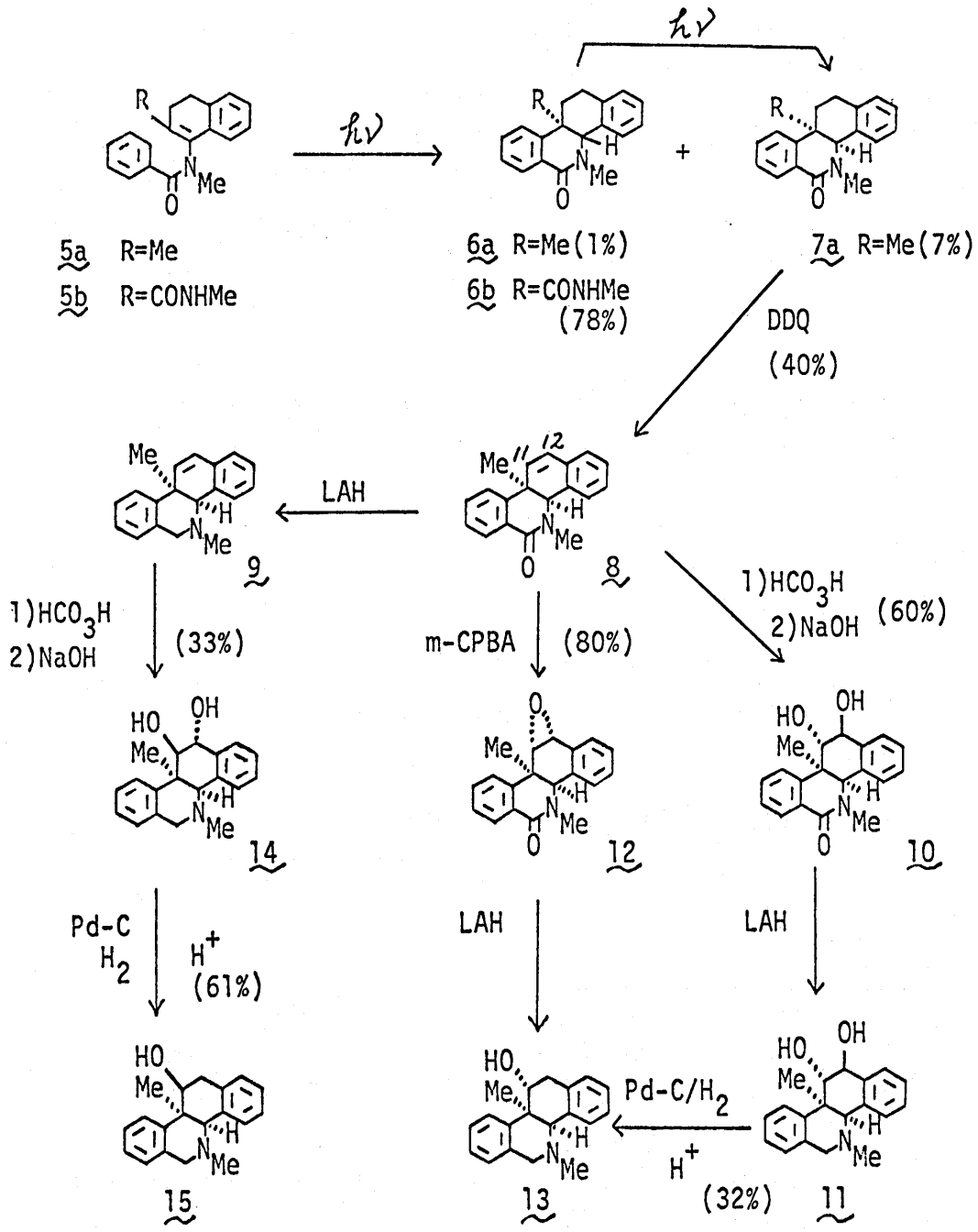
chelidonine



homochelidonine(4)

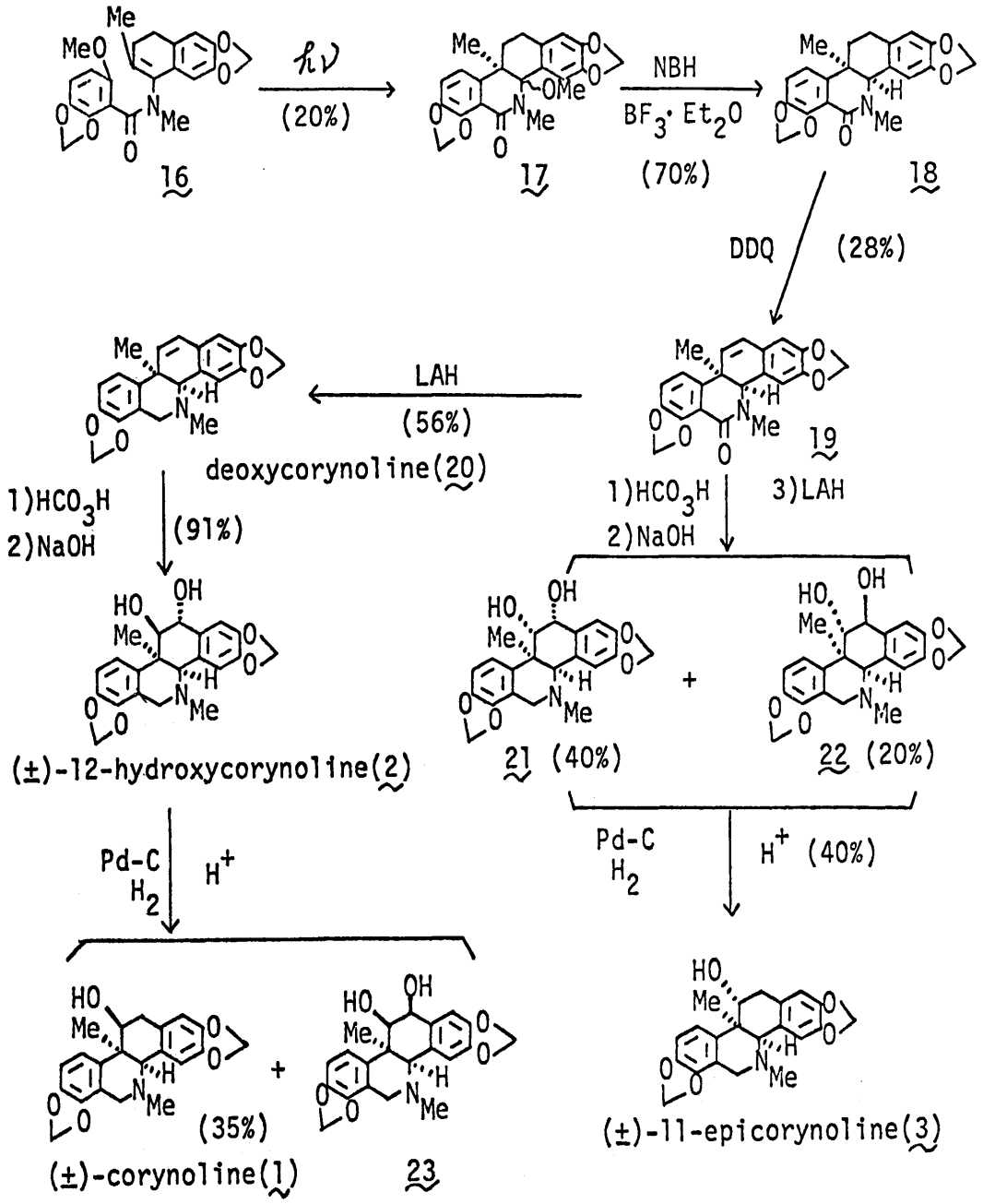
有しない化合物を用いて検討した。

まずenamide（5a）の光照射によりB/C-trans体（6a）とB/C-cis体（7a）を得た。なお7aは，別途enamide（5b）の光照射により好収率で得られるB/C-trans体（6b）より，-CONHMe（B/C-trans）→-CO_2H（B/C-cis）→-COCl→ -CH_2OH→-CH_2OMs→-Meの反応を経ても収率よく得られた。



次に7aのC環に酸素官能基を導入すべく，まずDDQによりdehydrolactam（8）としたのち，過酸を作用させ立体選択的に11α-水酸基を導入し，アルカロイド11-epicorynolineの基本構造を有する化合物（13）を合成することが出来た。

一方dehydrolactam（8）をまずLAH環元によりamine（9）とし，次に過酸を作用させると，lactam体の場合とは異なり，選択的に11β-水酸基を導入することができ，corynolineおよび12-hydroxycorynolineの基本構造を有する化合物（15），（14）を合成することが出来た。

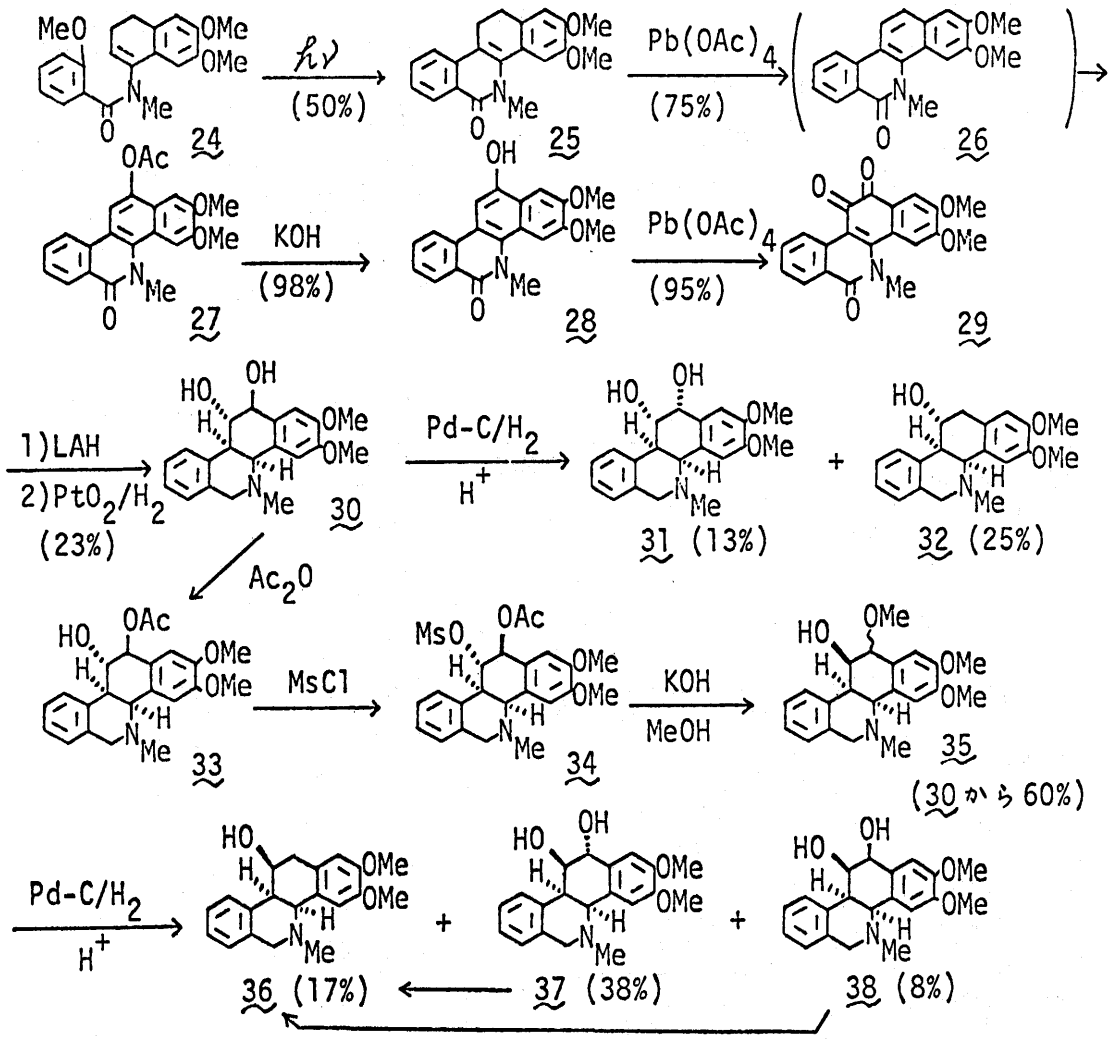


以上の様に，過酸との反応において，lactam体（8）およびamine体（9）を使いわけることにより，それぞれ配位の異なる水酸基の立体選択的導入が可能になり，アルカロイド全合成への道を開いた。

§2　(±)-Cornoline（1），(±)-12-hydroxycorynoline（2）および（±)-11-epicorynoline（3）の全合成

基礎実験の結果にもとずいて，アルカロイド合成を行った。Enamide光閉環反応を経由して得られたdehydrolactam（19）に過酸を作用させて，11α-水酸基を導入し，最終的に（±)-11-epicorynoline（3）を合成することが出来た。

又dehydroamineすなわちdeoxycorynoline（20）と過酸との反応により，立体選択的に11β-水酸基を導入し，（±)-12-hydroxycorynoline（2）および（±)-corynoline（1）を合成することが

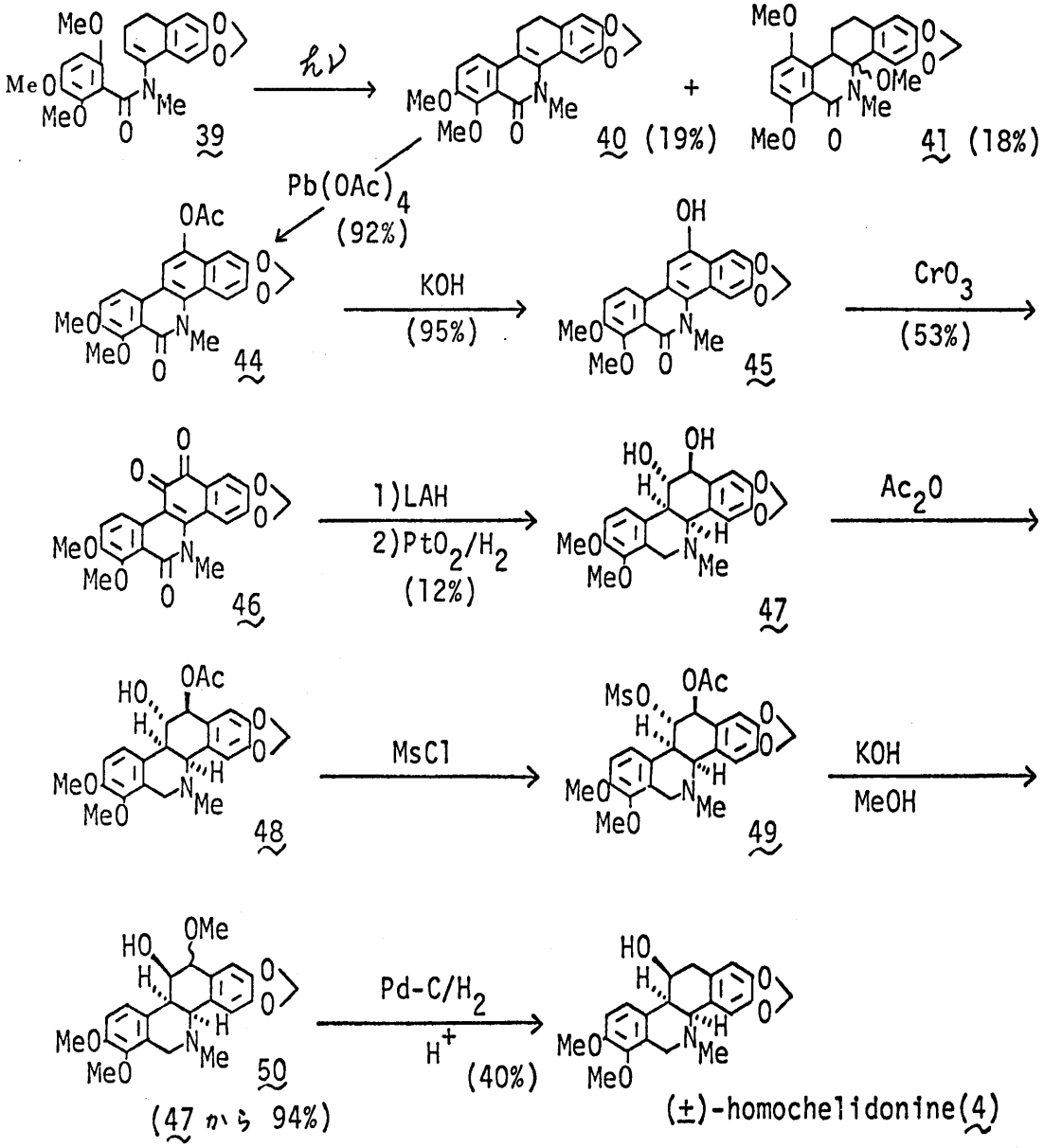


出来た。又これらの合成ルート中，B/C-cis系において11，12-glycol体の４つの可能な立体異性体（21），（22），（2），（23）のすべてを合成出来，NMRスペクトルの比較によりそれらの立体化学も明らかにすることが出来た。

Corynolineよりcorynoloxine，acetylcorynoline，6-oxocorynolineへの変換は，すでに行われているので，本研究は，それらのアルカロイドの形式的全合成をも意味する。

§３　Chelidonine系アルカロイド合成の基礎的研究

アルカロイド合成に先立って，Ｃ環への選択的な酸素官能基の導入方法を開発する目的で基礎実験を行った。



Enamide光閉環体（25）を$Pb(OAc)_4$で酸化することにより，（26）を経由して一挙に12位にアセトキシ基を導入した。次にこのアセトキシ体（27）を更に酸化してキノン体（29）とした後，還元してglycol体（30）を得た。次にこのglycol体の11α-水酸基を11β-水酸基に変換し，chelidonineの基本構造を有する化合物（36）を合成した。又この化合物（36）は，glycol体（37），（38）の加水素分解によっても得られた。

又この反応行程中においてB/C-cis系についての11，12-glycol体の4つの可能な立体異性体（30），（31），（37），（38）および11-hydroxy体の2つの異性体（32），（36）をすべて合成することが出来，又スペクトルデータを比較することにより，それらの立体構造も推定することが出来た。

§4　（±）-Homochelidonine（4）の全合成

基礎実験の場合と同様なルートにより（±）-homochelidonine（4）の合成を試み，初めてその全合成に成功した。

結　論

Hexahydrobenzo[c]phenanthridineアルカロイドである（±）-corynoline，（±）-12-hydroxy-corynoline，（±）-11-epicorynoline，（±）-homochelidonineの立体選択的全合成にはじめて成功した。

論文の審査結果の要旨

本論文はhexahydrobenzo[c]phenanthridine構造を有する corynoline 系アルカロイドおよびchelidonine系アルカロイドの一般合成法を確立すると共に（±）-corynoline，（±）-12-hydroxy-corynoline，（±）-11-epicorynoline，（±）-homochelidonineの立体選択的全合成にはじめて成功したもので，この業績は学位論文として価値あるものと認める。