



Title	ジヒドロピリジノン合成素子とする数種のアルカロイド合成
Author(s)	八木, 典幸
Citation	大阪大学, 1986, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/35435">https://hdl.handle.net/11094/35435</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

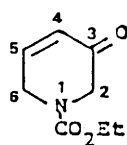
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

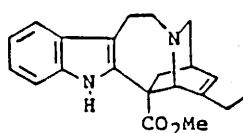
氏名・(本籍)	や	ぎ	のり	ゆき
	八	木	典	幸
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	7390	号	
学位授与の日付	昭	和	61年7月3日	
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	ジヒドロピリジノン系を合成素子とする数種のアルカロイド合成			
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光			
	(副査) 教授 岩田 宙造    教授 北川 勲    教授 栢井雅一郎			

## 論文内容の要旨

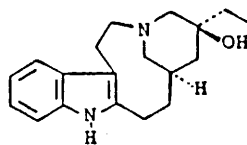
アルカロイド等天然有機化合物の合成手段には色々な方法があるが、著者は同一出発原料から様々なアルカロイド等を合成する方法に興味を抱いた。顕著な生理活性作用を示すアルカロイド類の多くが、様々な置換様式を備えたピペリジン環を部分構造として持っている点に着目し、N-置換-1, 6-ジヒドロ-3(2H)-ピリジノン(1)を共通出発原料とするアルカロイド合成研究に着手した。1は低分子化合物にも拘わらず多くの反応活性部位を有し、理論上ピペリジン環のどの位置からも機能性炭素鎖の延



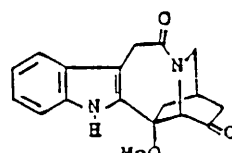
1



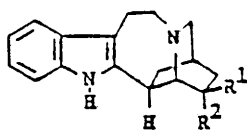
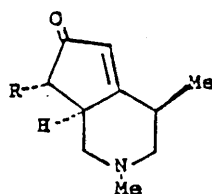
2 catharanthine



3 velbanamine



4

5 ibogamine (R<sup>1</sup>:Et, R<sup>2</sup>:H)6 epiibogamine (R<sup>1</sup>:H, R<sup>2</sup>:Et)

7 R:Me tecomanine

8 R:H 7=demethyltecomanine

長が可能と考えられる化合物であり、こうした特性を生かし、1を共通出発原料に以下のアルカロイド類の合成に成功した。

### 1) (±)-Catharanthine及び(±)-Velbanamine

(±)-Catharanthine(2)及び(±)-Velbanamine(3)は白血病治療薬として知られている vinblastine及び vincristineの生合成前駆体あるいは分解産物であり、これらアルカロイドの合成中間体となりうる化合物として多くの合成研究者の標的となってきた。このうち Büchi らはジヒドロピリジンとエノンの Diels-Alder 反応により 2-azabicyclo[2.2.2]octane 環を得、これより五環性化合物(4)を経て (±)-catharanthine(2)及び(±)-velbanamine(3)へ誘導している。そこで著者は 1 の 5 位に oxoethyl 基を導入した benzyl 5-(2-oxoethyl)-3-oxopiperidine-1-carboxylate を分子内アルドール縮合することにより azabicyclo 環を形成するという新しい方法を用いて五環性化合物(4)を合成し、(±)-Catharanthine(2)及び(±)-Velbanamine(3)を形式全合成した。

### 2) (±)-Ibogamine及び(±)-Epiibogamine

代表的 iboga アルカロイド ibogamine(5)は幻覚作用を示すという生理活性のみならず、2-azabicyclo[2.2.2]octane 環という特異な部分構造を持っている点からも興味ある化合物である。合成法もいくつかのグループによって報告されているが、何れの場合も如何して  $C_2$ -unit を備えた 2-azabicyclo[2.2.2]octane 環を構築するかが全合成のキーポイントになっている。そこで著者は側鎖に  $C_2$ -unit を備えた 2-azabicyclo[2.2.2]octane 環の分子内 Michael 反応による新規合成法を見出し、(±)-Ibogamine(5)及び(±)-Epiibogamine(6)の全合成を行った。即ち 1 よりケト不飽和エステル [benzyl (E)-5-(3-ethoxycarbonyl-2-propenyl)-3-oxopiperidine-1-carboxylate] を 2 つのルートで合成し、塩基性条件下分子内 Michael 反応を行い側鎖に ethoxycarbonylmethyl 基を有する azabicyclo 体 [benzyl endo 及び exo-7-ethoxycarbonylmethyl-6-oxo-2-azabicyclo[2.2.2]octane-2-carboxylate] を 2 種類得た。尚、両異性体の立体配置については一方の異性体を誘導体に導くことにより決定した。このようにして得た azabicyclo 体から側鎖の化学変換、インドール部の縮合工程等を経由してそれぞれ (±)-Ibogamine(5)及び(±)-Epiibogamine(6)へと高収率で誘導することに成功した。

### 3) (±)-Tecomanine

モノテルペンアルカロイドは低分子化合物ながら様々な生理活用作用を示す興味ある化合物群である。その中で *Tecoma stans* から単離された主アルカロイドである tecomanine(7)は顕著な血糖降下作用を示すことが知られているが、未だ全合成の報告はなかった。Tecomanine(7)の cyclopentenone 環はジケトン体 [ethyl rel(3 R, 5 S)-5-methyl-4-oxo-3-(3-oxo-2-butyl)-piperidine-1-carboxylate] のアルドール縮合成績体と考えられるので、1 よりこのジケトン体を経て合成することにした。先ず、合成ルートを確立すべく tecomanine(7)の 7 位脱メチル体(8)の合成を行い、その結果を基にして 7 を合成した。即ち、1 のピペリジン環上の 3 位に Grignard 反応でメチル基、5 位に Claisen 転位反応等で 3-oxo-2-butyl 基、4 位に hydroboration-oxidation 法の水和等で酸素官基を導入することによりジケトン体へと立体選択的に導くことができた。さらにこのジ

ケトン体を塩基性条件下反応を行うことにより分子内アルドール縮合した閉環体を得、さらに窒素の置換基を変換して最初の(±)-tecomanine(7)の立体選択的全合成に成功した。

### 論文の審査結果の要旨

アルカロイド等天然有機化合物の合成法には色々な方法があるが、八木君はN-置換-1, 6-ジヒドロ-3(2H)-ピリジノン(1)が低分子であるにもかかわらず多くの反応活性部位を有し、ピリジノン環のどの位置からでも炭素鎖の延長が可能である点に着目、この1つの化合物(1)から数種の有用な生理活性を有するアルカロイドを効率よく合成できるのではないかと考えた。その結果、化合物(1)を共通の出発原料とする(±)-catharanthine, (±)-velbanamine, (±)-ibogamine, (±)-epiibogamine及び(±)-tecomanine等のアルカロイドの合成に成功した。八木君のこの研究は1つの有用な出発原料を選択することによって、これから構造の異なる数種の有用な天然物の全合成が達成できることを示した興味深い研究で、合成化学の領域に寄与するところ大きく、学位論文として価値あるものと認めた。