



Title	ジヒドロピリジノンを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	https://hdl.handle.net/11094/35435
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/>

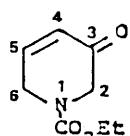
The University of Osaka

【1】

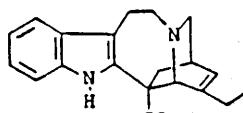
氏名・(本籍) 八木典幸
 学位の種類 薬学博士
 学位記番号 第7390号
 学位授与の日付 昭和61年7月3日
 学位授与の要件 学位規則第5条第2項該当
 学位論文題目 ジヒドロピリジノンを合成素子とする数種のアルカロイド合成
 論文審査委員 (主査) 教授 田村恭光
 (副査) 教授 岩田 宙造 教授 北川 熱 教授 枝井雅一郎

論文内容の要旨

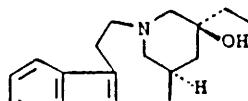
アルカロイド等天然有機化合物の合成手段には色々な方法があるが、著者は同一出発原料から様々なアルカロイド等を合成する方法に興味を抱いた。顕著な生理活性作用を示すアルカロイド類の多くが、様々な置換様式を備えたピペリジン環を部分構造として持っている点に着目し、N-置換-1, 6-ジヒドロ-3(2H)-ピリジノン(1)を共通出発原料とするアルカロイド合成研究に着手した。1は低分子化合物にも拘わらず多くの反応活性部位を有し、理論上ピペリジン環のどの位置からも機能性炭素鎖の延



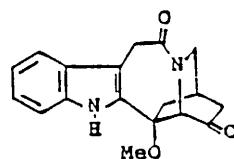
1



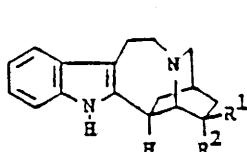
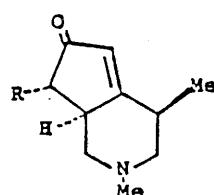
2 catharanthine



3 velbanamine



4

5 ibogamine ($R^1:Et$, $R^2:H$)
6 epiibogamine ($R^1:H$, $R^2:Et$)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C₂-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C₂-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い出し、(±)-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) (±)-Tecomamine

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性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tecomamine(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。Tecomamine(7)のcyclopentenone環はジケトン体[ethyl rel(3R, 5S)-5-methyl-4-oxo-3-(3-oxo-2-butyl)-piperidine-1-carboxylate]のアルドール縮合生成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tecomamine(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。