

氏名(本籍) 本 多 利 雄

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 104 号

学位授与年月日 昭和50年2月26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 ミヤマキケマンおよびムラサキケマン
の塩基成分に関する研究

(主 査)

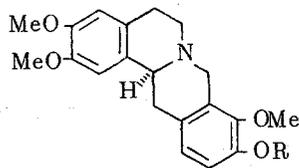
論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 竹 本 常 松

教授 曳 野 宏

論文内容要旨

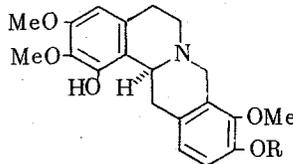
ケシ科植物 (Papaveraceae) はモルヒネに代表されるイソキノリンアルカロイドの含有植物として古くから知られ、その成分研究がなされる以前より民間薬として広く人々に用いられていた植物である。このように薬理学的見地からもきわめて興味深い植物中の成分研究を行なうべく、ケシ科 *Corydalis* 属の 2 種の植物についてその塩基成分を検索し、数種の新塩基を単離、構造決定するとともに単離した protoberberine alkaloid の全合成を行なった。さらに protoberberine alkaloid である capaurimine, および benzophenanthridine alkaloid である corynoline については X 線解析を行ない、その三次元構造を決定した。

まず *Corydalis pallida* var. *tenuis* (日本名ミヤマキケマン) の塩基成分を常法に従いフェノール性塩基と非フェノール性塩基に分け、フェノール性塩基より kikemanine (1), (-)-capaurine (2), capaurimine (3), (+)-isoboldine (4), pallidine (5), および sinoacutine (6) を得た¹⁾。



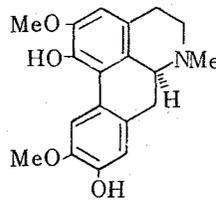
(1) R = H

(7) R = Me

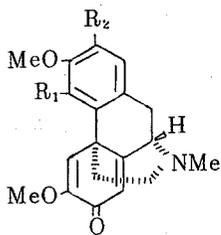


(2) R = Me

(3) R = H

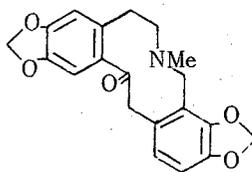


(4)

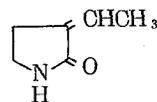


(5) R₁ = H, R₂ = OH

(6) R₁ = OH, R₂ = H



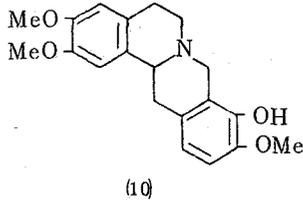
(8)



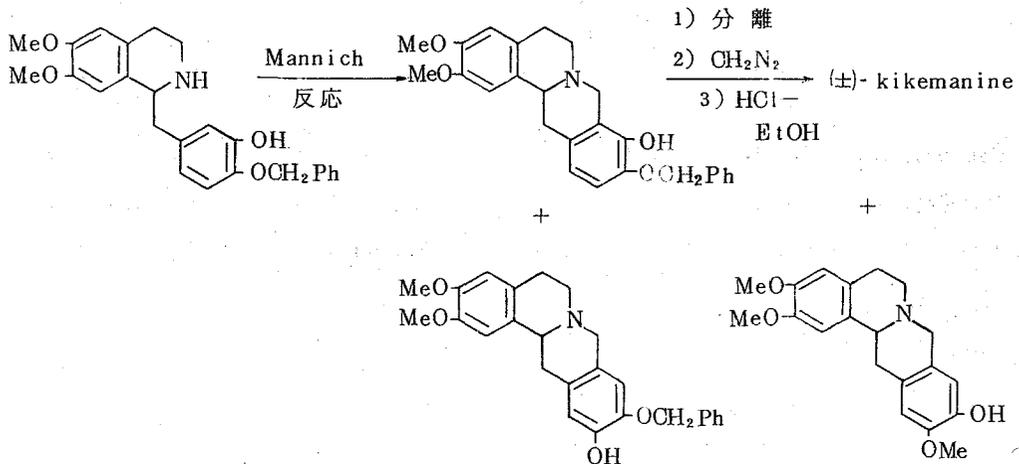
(9)

また非フェノール性塩基より(-)-tetrahydropalmatine (7), protopine (8), および corydala-ctam (9) を得た。

Kikemanine (1) は IR, UV, Mass スペクトル等の分光学的諸性質より protoberberine alkaloid と考えられ, ジアゾメタンで処理すると tetrahydropalmatine に一致することより 2 種の可能な構造式 (1) と (10) が考えられる。そのうちの一方の構造式 (10) を有する化合物を合成し, 天然物と比較したところ一致せず, この事より kikemanine は (1) 式と決定した。¹⁾ さらにこれを証明



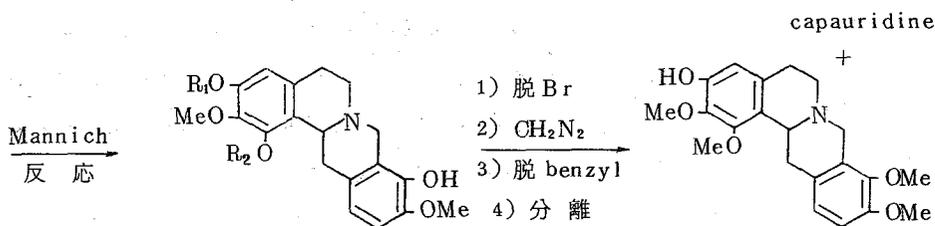
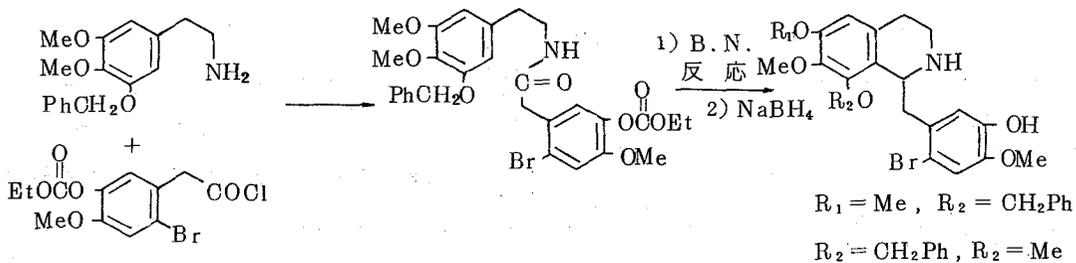
するため kikemanine の全合成を試みた。まず通常の閉環位を臭素で保護した 1-(2-bromo-4-hydroxy-5-methoxybenzyl)-1, 2, 3, 4-tetrahydro-6,7-dimethoxyisoquinoline を原料として Mannich 反応を行なったところ Mannich base は得られず, N-methyl 体のみを得た。そこで閉環位のオルト位に水酸基を有する isoquinoline 誘導体 (11) を原料に pH 6.4 にて Mannich 反応に付し次式のように kikemanine (1) を合成した。²⁾



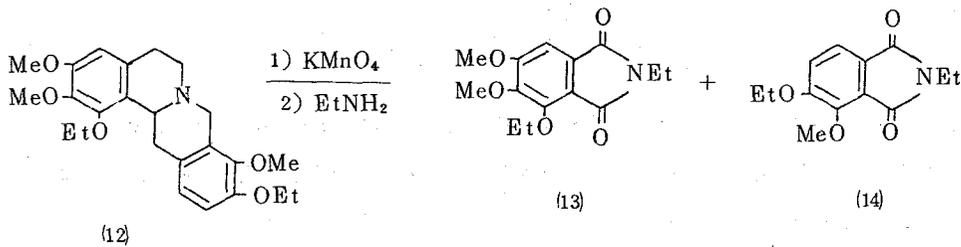
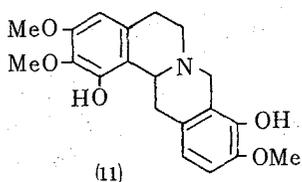
なお, 9 位に methoxy 基, 10 位に水酸基を有する protoberberine alkaloid が Mannich 反応で合成されたのは今回が初めてである。また構造式 (10) の化合物も最近天然界より単離され, schefferine と命名されている。³⁾

Capaurine は Manske により数種の Corydalis 属から単離された protoberberine alkaloid

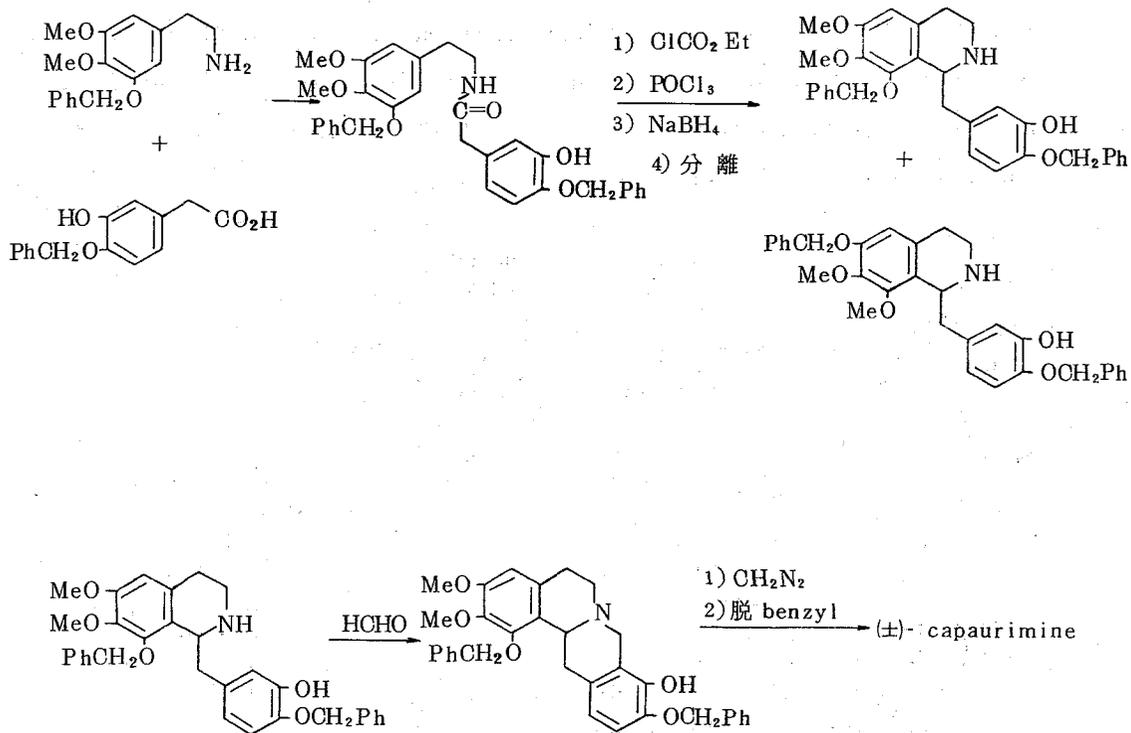
であり(±)-体は capauridine と呼ばれている。今回、capauridine を次式のように全合成し、その構造の正しい事を証明した。⁴⁾



Capaurimine も Manske により酸化分解反応等から (11) 式が提出されていたが、亀谷らは合成品が天然物と一致しない事を認めている。そこで単離した capaurimine の *O,O*-diethyl 体 (12) を KMnO_4 にて酸化反応に対し、 EtNH_2 で処理すると 2 種の phthalimide (13) と (14) を得た。



これらの物理学的諸性質，さらには別途合成により capaurimine は(3)式である事を確認した⁵⁾。さらに，さきの kikemanine と同様な方法において全合成し⁶⁾ その構造の正しい事を証明するとともに *p*-bromobenzoate の X線解析を行なった⁷⁾。



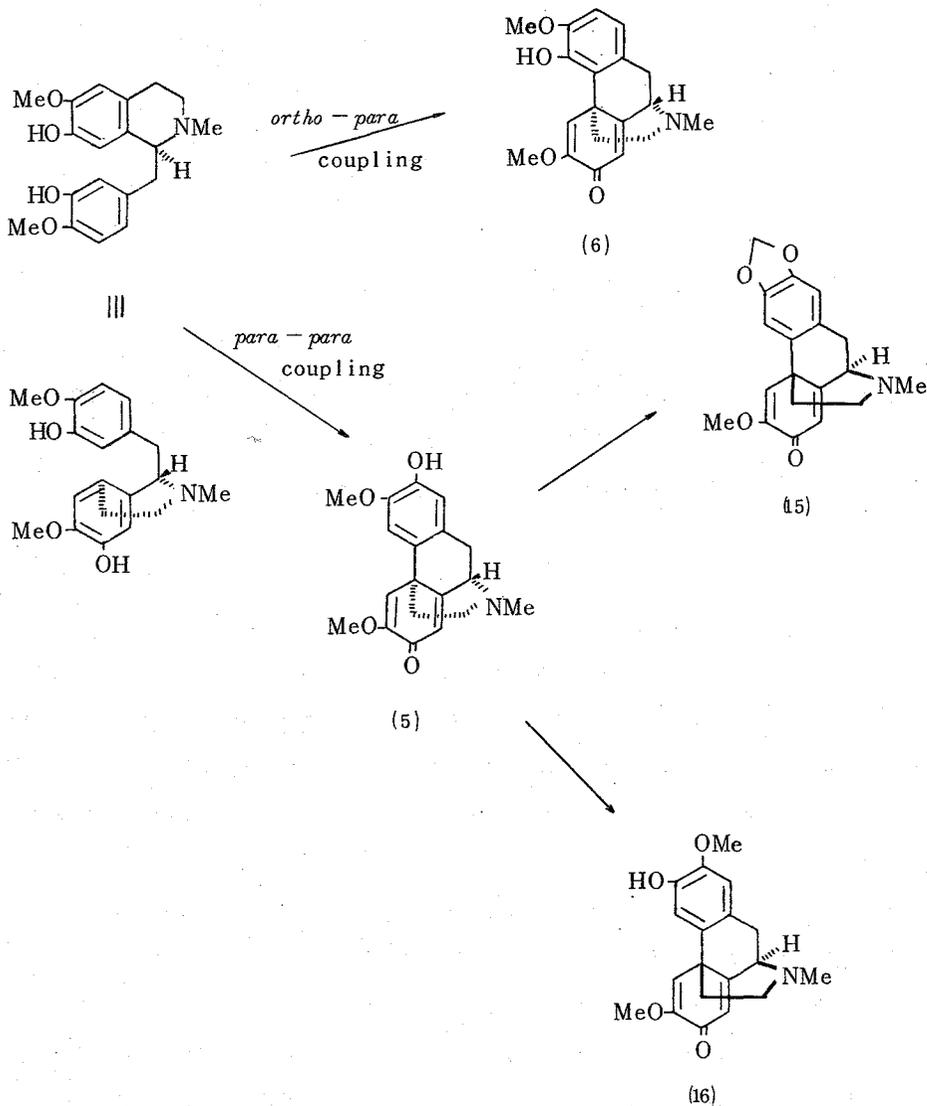
Capaurimine mono-*p*-bromobenzoate も結晶状態で *cis*-quinolizidine 骨格を有しており，先に亀谷らにより X線解析がなされている capaurine，およびその異性体の臭化水素酸塩と同様，1位の酸素と13位の水素原子間の non-bonding interaction によるものと考えられる。最近，結晶状態においても capaurimine は *trans*-quinolizidine form の寄与があるという報告⁸⁾ があり興味のある問題である。

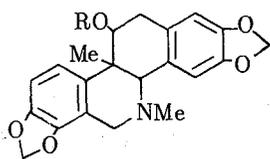
Pallidine (5), sinoacutine (6), および isoboldine (4) は (+)-reticuline の phenolic coupling によって生成したものであり，*ortho-para* coupling をうけると sinoacutine となり *para-para* coupling をうけると pallidine となる。pallidine はメチレンジオキシ化して amurine (15) へ，さらには transmethylation により flavinantine (16) への precursor と考えられていたが，自然界よりの単離の報告はなく，今回の pallidine の単離はこのルートの正しい事を直

接証明したものである。また morphinandienone alkaloid が, *Corydalis* 属より単離されたのも今回が最初である。本植物の四級塩からは, さらに palmatine, dehydrokikemanine, および dehydrocapaurimine を確認した。

Corydalis incisa (日本名ムラサキケマン) からフェノール性塩基として pallidine および sinoacutine が得られ, 非フェノール性塩基からは O-acetylcorynoline (17), corynoline (18), isocorynoline (18), corynoxine (19), corycavine (20), および protopine (8) が得られた。⁹⁾

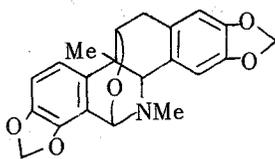
ムラサキケマンはすでに成育期と産地によってその alkaloid 組成が変動することが知られており chemotaxonomy の面からもきわめて興味深い。



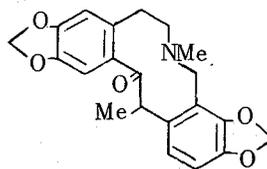


(17) R=Ac

(18) R=H



(19)



(20)

文 献

- 1) T. Kametani, M. Ihara, T. Honda: *Chem. Comm.*, **1969**, 1301; *J. Chem. Soc.(c)*, **1970**, 1060.
- 2) T. Kametani, T. Honda, M. Ihara: *Chem. Comm.*, **1970**, 1253; *J. Chem. Soc.(c)*, **1971**, 3318.
- 3) E. Gellert, R. Rudzats: *Austral. J. Chem.*, **25**, 2477, (1972).
- 4) T. Kametani, H. Iida, T. Kikuchi, T. Honda, M. Ihara: *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 491, (1970).
- 5) T. Kametani, M. Ihara, T. Honda: *J. Chem. Soc.(c)*, **1970**, 2342.
- 6) T. Kametani, T. Honda, M. Ihara: *J. Chem. Soc.(c)*, **1971**, 2396.
- 7) T. Kametani, M. Ihara, T. Honda, H. Shimanouchi, Y. Sasada: *J. Chem. Soc.(c)*, **1971**, 2541.
- 8) N. Takao, K. Iwasa: Abstracts of the 94th Annual Meeting of Pharmaceutical Society of Japan, Sendai, 1974, II, 204.
- 9) T. Kametani, M. Ihara, T. Honda: *Phytochemistry*, **10**, 1881 (1971).

審 査 結 果 の 要 旨

ケシ科植物 (Papaveraceae) のアルカロイドにはモルヒネに代表されるように薬理的に興味深い種々のイソキノリンアルカロイドが含有されている。しかしながらいまだその成分研究がなされていない植物も多々あり、最近の物理的手段の発展を考え合わせると、さらに薬理的に興味ある新アルカロイドの単離が期待できる。またその成分の biogenesis, 合成法, さらに究極的にはそれらの生物活性に関する知識をも知ることができれば新しい医薬品の開発も期待される。

このような背景をもとにケシ科 *Corydalis* 属植物であるミヤマキケマンおよびムラサキケマンの2種につきその成分研究を行なった。ミヤマキケマンからは数種の新アルカロイドを単離するとともに pallidine および sinoacutine の morphinandienone alkaloid の単離に成功した。pallidine は (±)-reticuline の para-para coupling により生合成されたものと考えられ、自然界より単離されたのは今回が初めてであり、amurine および flavinantine への biogenetic route の gap をうめるアルカロイドとして重要な位置を占めるものである。また (+)-reticuline の ortho-para coupling により生合成される sinoacutine と同時に得られることは生合成的に非常に興味深く、*Corydalis* 属より morphinandienone alkaloid が単離されたのは今回が最初である。また同時に得られる protoberberine alkaloid である capaurine, capaurimine, kike-manine および schefferine の全合成を行なうとともに9位にメトキシ基, 10位に水酸基を有する protoberberine alkaloid の一般合成法を開拓した。なお capaurimine についてはX線解析を行ないその構造式を訂正するとともに, conformation の解析を行なった。ミヤマキケマンより得られるアルカロイドがすべてS系列に属しているのも興味深い。

またムラサキケマンからも同様に pallidine および sinoacutine の morphinandienone alkaloid を得ることができた。さらに主塩基である benzophenanthridine alkaloid の corynoline についてX線解析を行ない, その三次元構造を決定した。benzophenanthridine alkaloid は抗腫瘍作用を有することが知られており, 血圧降下作用を有する protoberberine alkaloid が前駆体であるということを考え合わせ, それらの三次元構造より導かれる構造活性相関は今後の検討すべき興味ある問題である。

以上のように本論文は植物より数種の新しいアルカロイドを発見し, その構造を決定し, かつ物理的手段であるX線解析をも行なったもので, 学位論文として充分価値あるものと認める。