

氏名(本籍) 樹 林 千 尋

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 37 号

学位授与年月日 昭和 45 年 2 月 20 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 Cularidineの構造並びにその合成に関する  
研究

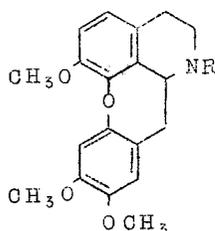
(主 査)

論文審査委員 教授 亀 谷 哲 治 教授 竹 本 常 松

教授 加 藤 鉄 三

## 論 文 内 容 要 旨

1938年Manskeはケン科植物の一種である *Dicentra cucullaria* より mp 157°,  $[\alpha]_D^{25} + 29.2^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) のアルカロイドを単離し *cularidine* と命名した。その構造に関しては本アルカロイドが水酸基1個、メトキシル基2個を有しており diazomethane でメチル化すると *cularine* (I) に変換し得ることから、*cularine* 系に属していることが知られているのみであり水酸基の位置については不明であつた。なお上記

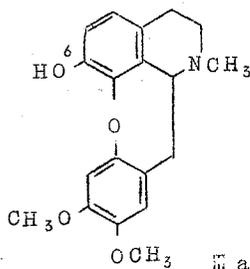


I : R = CH<sub>3</sub>

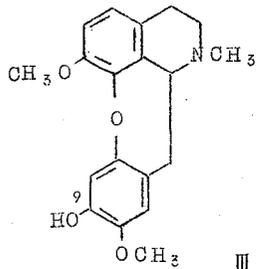
II : R = H

*cularine* (I) のほか *cularimine* (II) の構造がすでに Manske および亀谷らによつて確定しており、その特異な構造が明らかとなつている。すなわちこれらのアルカロイドがジフェニルエーテル酸素を含む7員環を有する点およびイソキノリン環の7位および8位に酸素置換を有する点で従来のイソキノリン系アルカロイドにはみられなかつた特異性を有しており、*biogenesis* の面よりみてまことに興味がある。

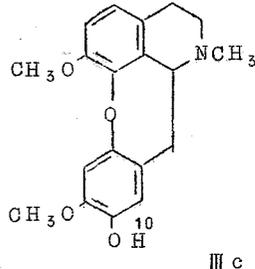
以上のように *cularine* および *cularimine* の構造が確立したのに反して *cularidine* の構造に関してはこの間何んらの知見もなく、また標品の入手も不可能であつた。そこで *cularidine* に可能な3種の異性体 (III a ~ c) を合成して各々の物理定数を天然 *cularidine*



III a



III b

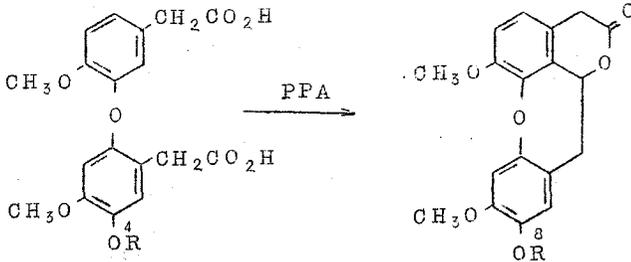


III c

の前記物理定数と比較、向定することによつて *cularidine* の構造決定を企図した。以上の3種の異性体のうち仮説的な *biogenesis* を考慮すると、仮定式 (III c) が最も妥当であると考えられるので、亀谷らによる *cularine* 改良合成法を適用して III c の合成を試み、本改良法における最も重要な中間体であるラクトン体の合成を行なつた。

まず III c に対応するラクトン体 (IV) の8位の水酸基を適当な置換基で保護する方法を検討した。すなわちジカルボン酸 (V) の4位の水酸基をベンジル基で保護して VI となし、これをポリリン酸

(PPA) またはポリリン酸エステル (PPE) による閉環反応に付したが、目的とするラクトン体



V : R = H

IV : R = H

VI : R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

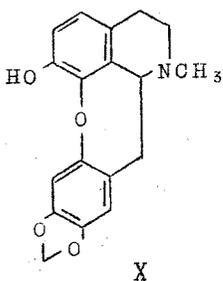
VII : R = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

VIII : R = SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

IX : R = SO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

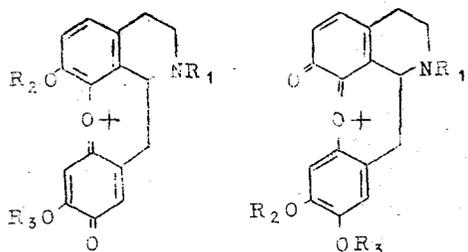
(VII) は得られなかつた。そこで acidic medium に対して著るしい抵抗性を有するベンゼンスルホン基で 4 位の水酸基を保護したジカルボン酸 (VIII) を PPA 閉環に付したところ、相当するラクトン体 (IX) が得られたのでこれより III c の合成に着手せんとした。

この間 Manske は *Corydalis claviculata* より得られた多量の amorphous フェノール性塩基を分離、精製するための簡易法を見出し 2 種のフェノール性塩基を単離した。さらに Manske は一方の塩基は前記 cularidine に一致するが、他方については cularine 系アルカロイドに属する新塩基であるとして cularicine と命名し X 式を提出した。かくして構造



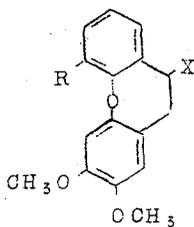
既知の cularine 系アルカロイドとしては cularine (I), cularimine (II), および cularicine (X) の 3 種を数えるに至つたが、特に cularicine の発見によつて当初著者が cularidine に対して予想した前記仮定式 (III c) の正当性に疑念が持たれた。さらに Manske の前記簡易分離法によつて天然 cularidine の入手が可能となつたので III c 式を再検討することとした。そこでこれら 4 種のアルカロイドのマススペクトルを詳細に検討したところ、これらのアルカロイドに共通する 2 種の特長

的な開裂様式を見出した。すなわち極めて安定な p-quinoid 型イオン (a) にもとづく M<sup>+</sup>-15 のイオンピークが cularidine のスペクトルにも認められることから、ジフェニルエーテル結合の para 位にメトキシル基が存在しない前記仮定式 (III c) は否定され、新たに III a または III b 式の可能性が認められたが biogenesis を考慮して III a 式が最も妥当であるとの結論が得られた。なおマススペクトルにおける本開裂様式が o-quinoid 型イオン (a') にもとづくも



ion a

ion a'

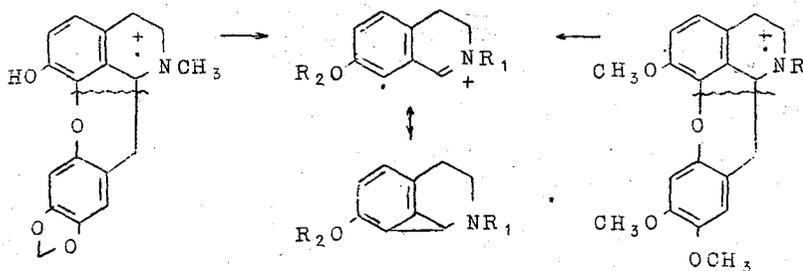


XI: X=OH; R=H

XII: X=NHCHO;  
R=OCH<sub>3</sub>

のでないことは著者の合成した後記の cularidine 誘導体および cularine と同一骨格部分を有する dibenzozeto-oxepine 体 (XI および XII) のマススペクトルにより証明した。

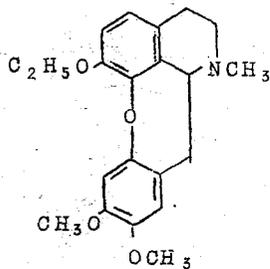
つぎに第 2 の特長的な fragmentation として以下のようなプロセスを見出し、この結果 cularidine が cularicine と同一の fragment (ion b: R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub>=H) を与えることから cularidine の構造は III a であることを確認した。さらに NMR スペクトルより得られたアルコキシル基に関する知見からも同一の結論が得られ、



cularicine(X)

ion b

著者は cularidine の構造として 6 位に水酸基を有する III a 式を提出した。

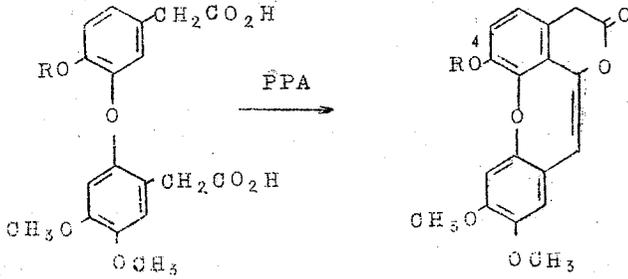


XIII

同年 Manske も cularidine より誘導した O-ethylcularidine の構造を種々の分解反応の結果から XIII 式のごとく決定し、これより cularidine の構造として III a 式を提出している。

以上の結果から cularidine に対して当初予想していた前記 III c 式にもとづく合成は断念し、新たに III a 式に従って cularidine の全合成に接近せんとした。すなわち前述の方法に準じてまず III a 式に対応するラクトン体 (XIV) の合成を

検討した。水酸基の保護基であるトシル基の適用を試みるためにtosylate (XV)を合成し、これをPFA閉環に付したが目的とする4-置換ラクトン体(XVI)は得られなかつた。この結果トシル基の効果が本閉環反応を妨害するものと考えられるので、これを避けるべく保護基としてイソプロピル基を適用し、XVIIをPFA閉環に付したが相当するラクトン体(XVIII)は得られなかつた。



XV: R=H

XV: R=Tosyl

XVI: R=Tosyl

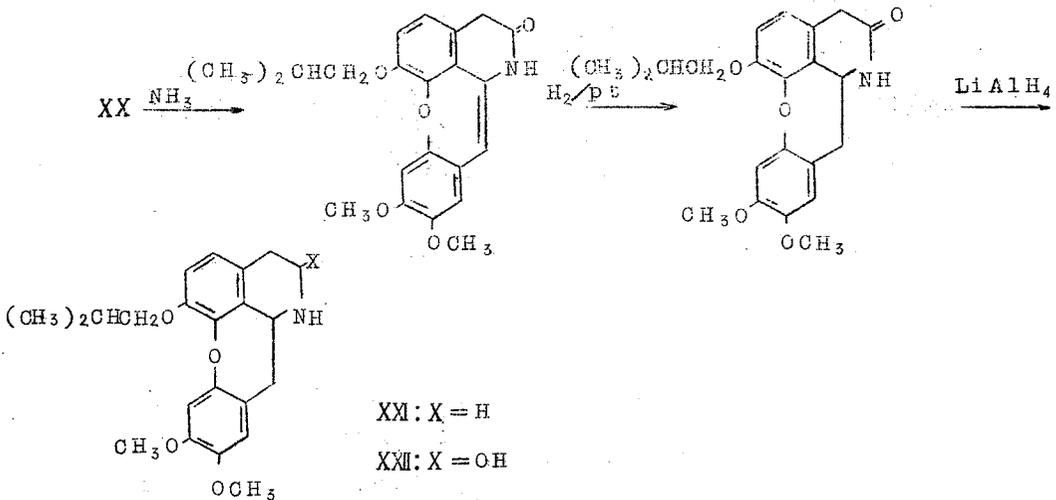
XVII: R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

XVIII: R=CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

XX: R=CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

XX: R=CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

つぎにイソプロピル基にメチレン基を1個導入した置換基すなわちイソブチル基を保護基として適用し、XXをPFA閉環に付したところ所期の4-置換ラクトン体(XX)が得られたのでこれより下記の経路に従つてtetrahydroisoquinoline体(XXI)を合成した。なお以上の反応において生成した異常成績体の構造も同時に解明した。

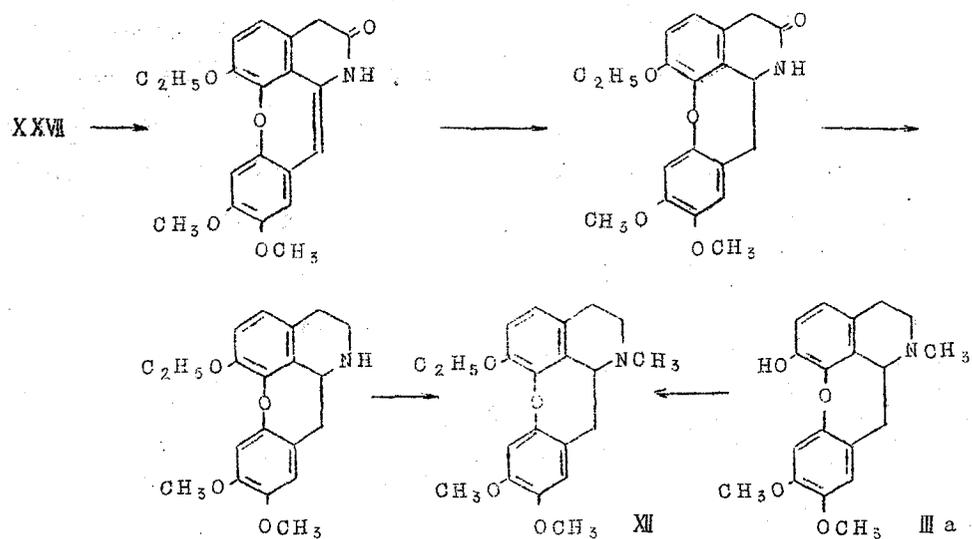


XXI: X=H

XXII: X=OH



る相当するラクトン体 (XXVII) が得られたので、これより以下の経路に従つて O-ethylcularidine を合成した。



以上の方法によつて著者の合成した O-ethylcularidine を Manske の方法によつて天然 cularidine より誘導した O-ethylcularidine と比較したところ種々の spectroscopic なデータが完全に一致し、ここに cularidine の構造が III a 式で示されることを確認し得た。

## 審 査 結 果 の 要 旨

1938年 Manske はクン科植物の1種である *Dicentra cucullaria* L. mp157° のアルカロイドを単離し、*cularidine* と命名した。本アルカロイドはジフェニルエーテルを含む7員環すなわち *oxepine* 環を有する点およびイソキノリンの7位および8位に酸素置換基を有する点においてきわめて興味あるアルカロイドであるが、その全合成はきわめて困難であつた。

Manske が推定構造式を提出した当時はフェノール性水酸基の位置は明らかではなかつたが、著者は NMR スペクトル等の分光学的検討によつてその位置を決定し、全合成を試みた。すなわち種々の方法を用いて *O-isobutylcularidine* および *O-ethylcularidine* を合成し天然物より誘導した対応する標品と比較し、両者とも全く同一であることが判明した。

以上の結果 Manske らおよび亀谷らの推定した *cularidine* の構造の正しいことを合成的にも証明したことになる。

*cularidine* の構造並びにその合成に関する研究上新しい知見を加えたものである。よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。