

Title	川骨アルカロイド「デオキシヌフアリジン」の合成的研究
Author(s)	川崎, 一郎
Citation	大阪大学, 1959, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/28251">https://hdl.handle.net/11094/28251</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"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

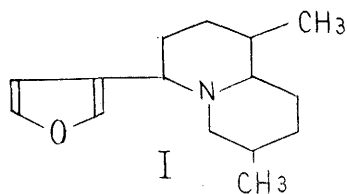
Osaka University

【 22 】

氏名・(本籍)	川崎一郎
学位の種類	理学博士
学位記番号	第 67 号
学位授与の日付	昭和 34 年 12 月 17 日
学位授与の要件	理学研究科有機化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	川骨アルカロイド「デソキシヌファリジン」 の合成的研究
論文審査委員	(主査) 教授 金子 武夫 (副査) 教授 村橋 俊介 教授 中川 正澄 教授 湯川 泰秀

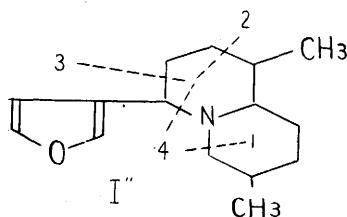
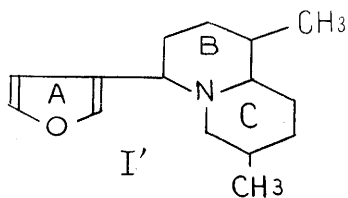
論 文 内 容 の 要 旨

「かわほね」は水蓮科の植物で、我国においては古くからその花は觀賞され、その根茎は漢薬「川骨(せんこつ)」として止血、強壯の用に供されている。有馬博士らは1937年にこの根茎より一つのアルカロイドを単離し、ヌファリジンと命名、このものに分子式  $C_{15}H_{23}NO_2$  をあたえた。小竹らは1943年このアルカロイドが N-オキシドである事を見出し、1956年に至り、小竹、楠本らはその還元生成物であるデソキシヌファリジンの化学構造に対して (I) 式を提出した。この構造式は遊離のフラン核を有する



アルカロイドとして最初のものであり、またセスキテルペンアルカロイドであって、イソブレン法則を満足することから、久保田らが研究した黒斑病甘藷の苦味物質中イポメアマロン、バタチン酸、ミオポロン等と近縁関係にあって、アルカロイドの biogenesis の見地から非常に興味深いものがある。

著者はこのデソキシヌファリジンの合成を試みた。



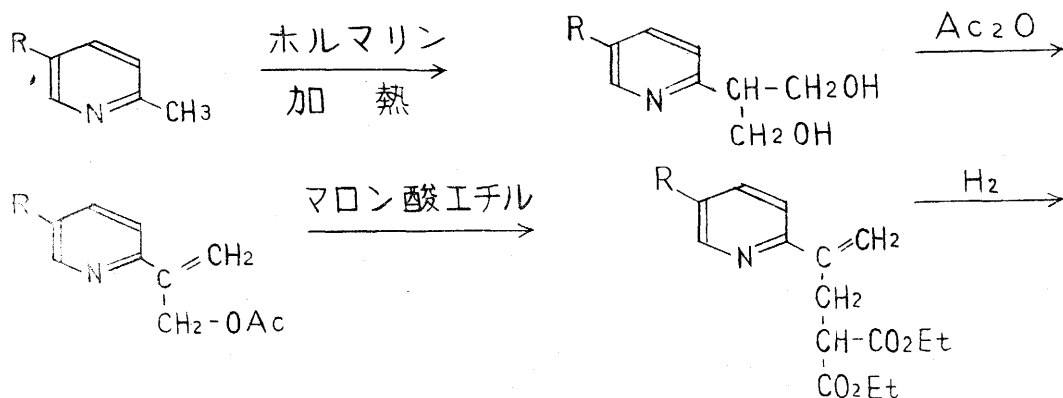
I' 式に示すようにフラン核の導入にあたり  $\beta$ -フランカルボン酸より導かれるフロイル酢酸エチル、フラン- $\beta$ -カルボン酸クロリド、フリルアクリル酸エステルを利用することが考えられる。次に窒素を

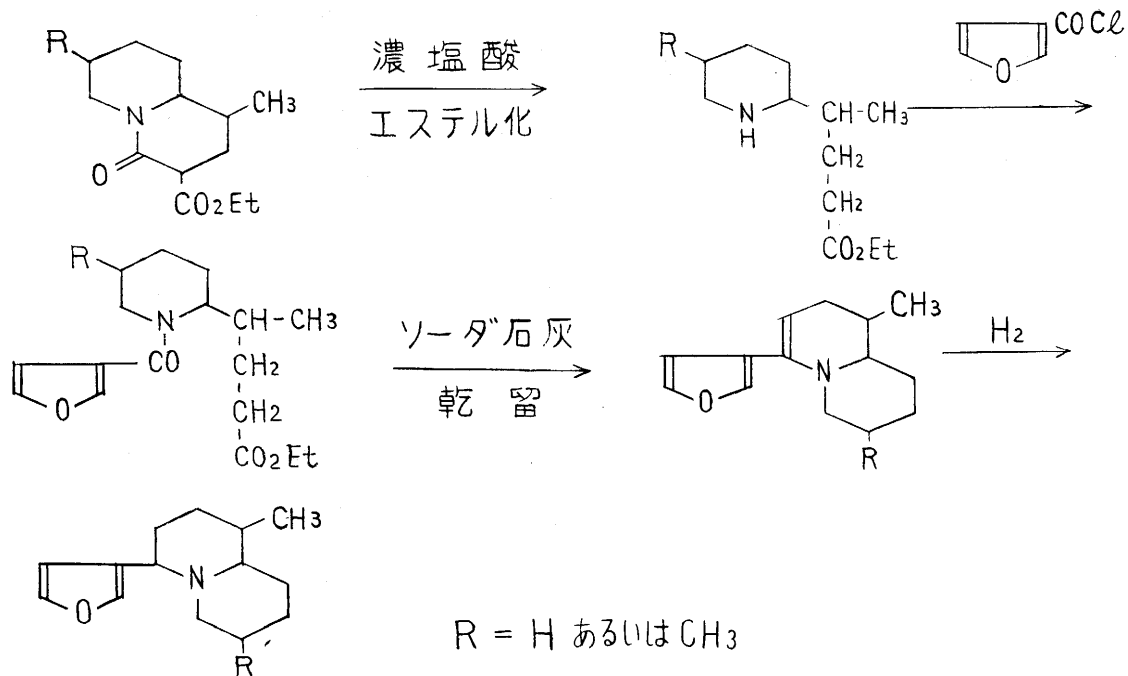
含む核の合成には原料を脂肪族化合物に求めるか、ピリジン誘導体を利用するか大きく分けることができるが、I"式に示すように最後のキノリジン環の形成をどこで行うか種々の方法が予想される。

1の方法はA, B環をもつ物質をつくった後C環を形成させる試みである。このようなA, B環を有する化合物としてはバタチン酸より誘導されるものが考えられるが、原料の合成に多大の労力が必要なため、モデル実験として $\gamma$ -ベンゾイル- $\alpha$ -メチル酪酸について種々の実験を行なったが適当な方法が見つからなかった。2の方法としては Clemons が行なっているピロコリジンの合成法、すなわちピペリジルエステルとブロム酢酸エステルを反応させ、生成物を Dieckmann 縮合させ、加水分解後カルボニル基を Wolff-Kishner 還元して目的を達している。この方法を応用すればデスオキシヌファリジンが得られる筈である。しかし最初の反応が問題であって、モデル実験としてピペリジルエステルとケイ皮酸エチルを反応させてみたが付加生成物は得られず、このことはおそらく立体障害によるものであろうと思われる。3の方法としては N-フロイルピペリジルエステルを村越の方法によって閉環させる試みである。このことについては後に述べる。

4の方法としてはフロイル酢酸を用いてイボメアマロンの合成に用いられた方法の応用が考えられるが、必要なピペリジン核を有する化合物を作ることができなかった。

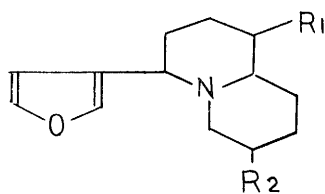
以上述べたような方法について数々の実験の結果、 $\alpha$ -ピコリンより Bohlmann, v. Tamelen の方法に従って得られる diethyl 2-(2-pyridyl)-allyl malonate を還元し、加水分解後エステル化、さらに塩化-3-フロイルでアシル化し、これをソーダ石灰と乾留することによって得られるデヒドロキノリジンを還元してデスオキシヌファリジンよりメチル基1ヶ少ない類似体の合成に成功した。この合成経路を 2,5-アルチジンを出発原料にして次に示すように追試することによって dl-デスオキシヌファリジンを合成することが出来た。合成物がいかなる立体異性体のラセミ体であるかは未だ不明であるが、天然物とその性質の比較から小竹、楠本らによって提出されたデスオキシヌファリジンの構造式を更に確実にすることができた。





### 論文の審査結果の要旨

川崎君の論文は「かわほね」のアルカロイドデスオキシヌファリジンの合成に関するものである。「かわほね」(Nuphar Japonicum, DC) はすいれん科の植物でその黄色の花は観賞に、根茎は漢薬「川骨(せんこつ)」として止血、強壯の用に供されている。その根茎には主アルカロイドヌファリジンが含まれ、このものは N-オキシドであって還元すると、デスオキシヌファリジンとなる。デスオキシヌファリジンも「かわほね」に存在する。デスオキシヌファリジンの化学構造は長年の研究の結果、小竹、楠本、大原(1957)によって解明され (I) 式が提出された。この構造はフラン核をもつアルカロイドとして最初の

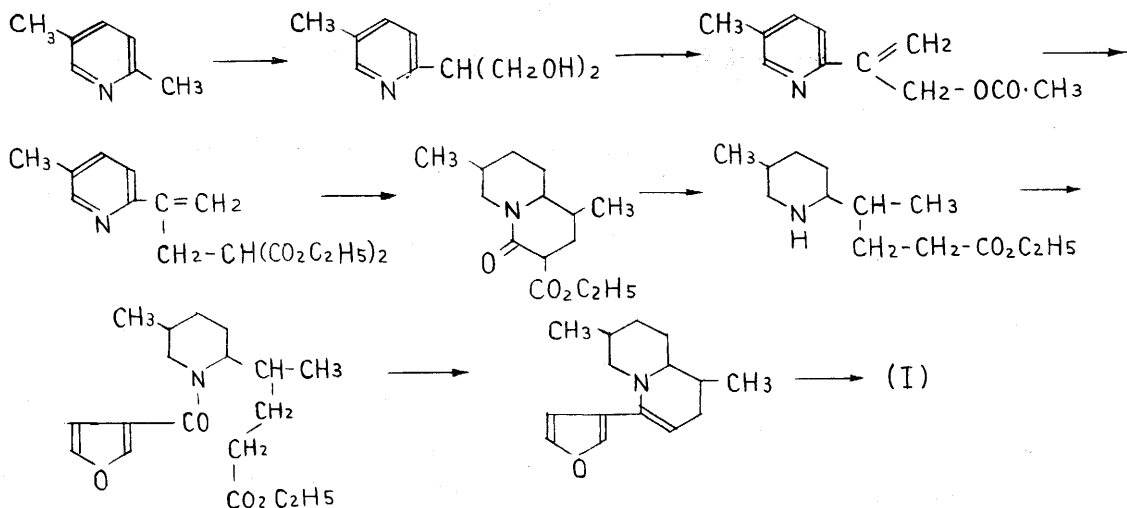


- (I) R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>  
 (II) R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H

のもであり、またイソプレレン則を満足シテルペンアルカロイドとして biogenesis の見地からも興味深いものである。

川崎君は (I) 式の構造を確かめるためにその合成を試みた。このようなキノリジン構造の分子を合成するにはフラン核の導入を考慮に入れて脂肪族化合物から、あるいは置換基をもつピリジン同族体を原料として組立てるかの二方式が考えられ、またそのいづれにも多くの合成経路が仮設できる。同君は先ず r-シアノ-n-吉草酸を素材とする経路、1-ブロム-2-エトキシメ

チル-ブタンよりの経路、 $\alpha$ -エトキシカルボニル- $\alpha$ -メチル- $\gamma$ -シアノ酪酸エステルおよびその同族体の2, 3の反応に検討を加え、さらにピリジン誘導体を素材とする経路としてピリジン核の2位に酢酸基をもつ誘導体の合成とそれより炭素鎖を延長して閉環せしめる反応を種々試みた。不幸にしてこれらの研究は目的を達するには至らなかったが多くの貴重な知見を得ることができた。かくて  $\alpha$ -ピコリンのジメチロール体より 2-(2-ピリジル)-アリールマロン酸エステル、4-(2-ピペリジル)-吉草酸を経てこのもののフロイル化、村越の方法によるキノリジジン核の形成、つづく還元によってデソキシヌファリジンのデスメチル類似体(II)を合成し得た。ここにおいて原料に2,5-ルチジンを用い全く同様の方式によってついに dl-デソキシヌファリジンの合成に成功した。



合成物は沸点  $77-79^{\circ}/10^{-3}\text{mm}$ , 過塩素酸塩は融点  $192-194^{\circ}$  を示し、このものがいかなる立体異性体のラセミ体であるかは今後の問題であるが、天然物と合成物との諸性質が極めて類似し、赤外吸収スペクトルにおいても微細構造による差異と考えられる点を除いて全く一致することから、デソキシヌファリジンの化学構造は (I) 式に誤りないことを明らかにした。

以上川崎君はすぐれた実験技術と非常な努力によって合成の困難な新しい型のアルカロイドであるデソキシヌファリジンの合成に成功してその化学構造を確認し、天然物の化学に大いに寄与したものであって同君は理学博士の学位を受ける資格あるものと認める。