

Title	クラリンおよび関連化合物の合成研究
Author(s)	福本, 圭一郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/28642">http://hdl.handle.net/11094/28642</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍)	福 本 圭 一 郎 ふくもと けい いち ろう
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 5 5 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 3 月 31 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	クラリンおよび関連化合物の合成研究
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 堀井 善一 教授 川崎近太郎 教授 吉岡 一郎 教授 青木 大 教授 犬伏 康夫

## 論 文 内 容 の 要 旨

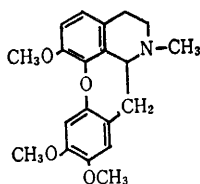
## 緒 論

Cularine (I) は Manske が 1938 年に *Corydalis claviculata*, *Dicentra cucullaria*, *D. eximia*, *D. oregana*, *D. formosa* 等のケシ科植物より単離した m.p. 115° (MeOH or Et<sub>2</sub>O),  $[\alpha]_D^{25}$  285° (MeOH) のアルカロイドである。

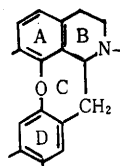
この構造は Manske により 1950 年に Hofmann 分解および液体アンモニア中での金属ナトリウムによる処理により下式 (I) のごとく提出されており, biogenesis の面より見て従来のイソキノリン系アルカロイドとはいささか趣きを異にしている。即ち (1)イソキノリン骨格の 7, 8 位にのみ ether 結合を有すること, (2) biphenyl ether 結合が oxepine 環であること (biscoclaurine alkaloid ではない), (3) biphenyl ether 結合を形成する脱水素が水酸基のメタ, パラ位で起こっている。

従って Cularine の全合成は推定構造式の正否を証明するのみならず上記の biogenetic な三つの面の実験室的証明を与えるものと考え全合成を企図し幸いにも所期の目的を達し得た。

この合成法を大別すると次のごとくである。Cularine 骨格の各環を (II) 図のごとく A, B, C, D とした場合, A, D のベンゼン核を合成原料とし, (1) B 環を作った後, C 環を作る方法, (2) B, C 環を同時に合成する方法, (3) C 環を作った後 B 環を作る方法, の三種の方法を検討した。



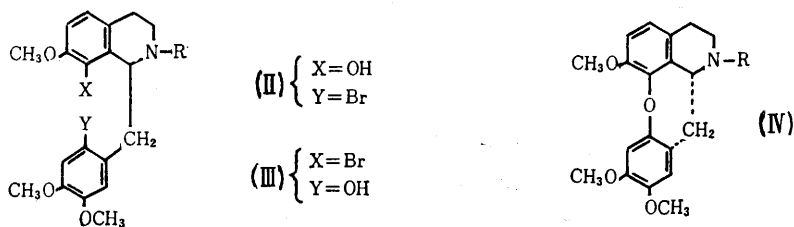
(I)



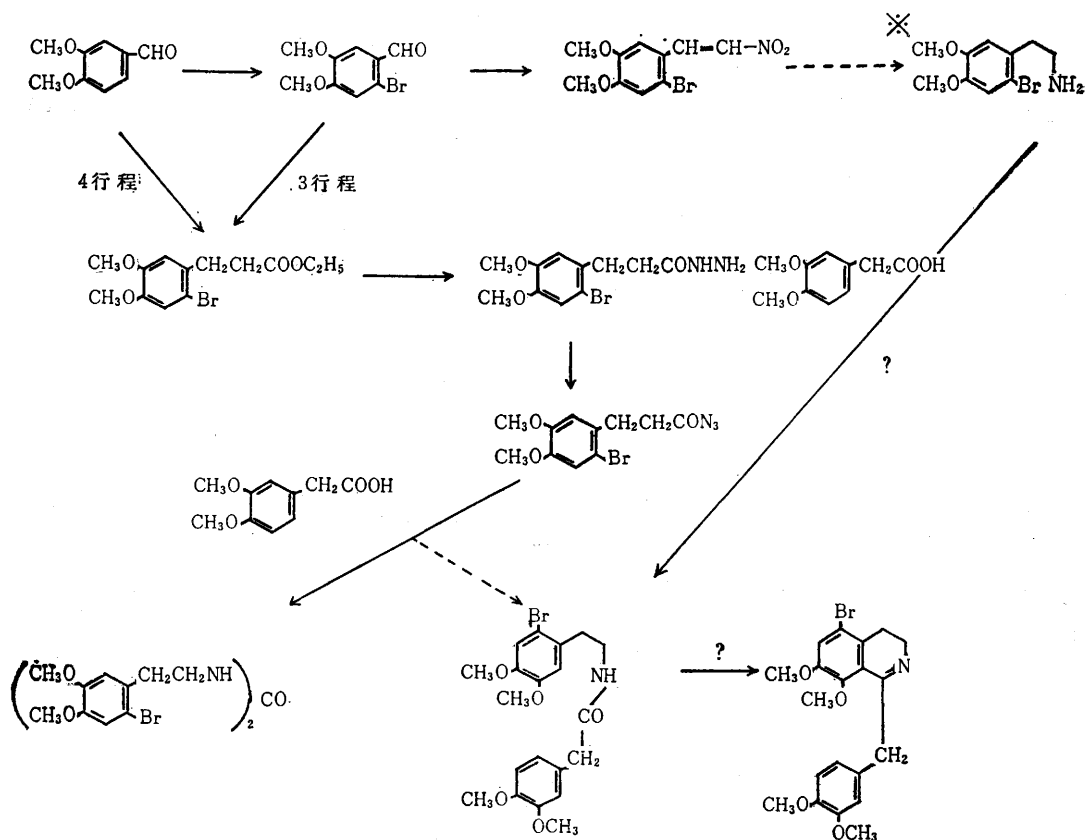
(II)

第1章 1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-7,8-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline 合成の試み

合成法(1)では化合物(II)または(III)の Ullmann 反応か、化合物(IV)より Cularine に接近する



方法が考えられるが、(II)を原料にするのが最も妥当。然し一般に従来のイソキノリン合成法では7,8-dihydroxyisoquinoline 合成は困難なため、Bischler-Napieralski 反応の閉環位を閉環後に脱離しうる置換基で塞ぐならば(II)の合成も可能と考え、この予備実験として題記化合物の合成を検討したが、予備実験不成功のため本法は断念した。



※……→は不成功実験を意味する。

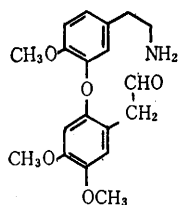
## 第2章 C-nor-Cularine の合成

合成法(2)の一つの方法として化合物(V)を合成するならば、この Pictet-Spengler 反応により Cularine に接近しうる。この(V)の合成原料の 6-bromohomoveratraldehyde は合成困難なため、

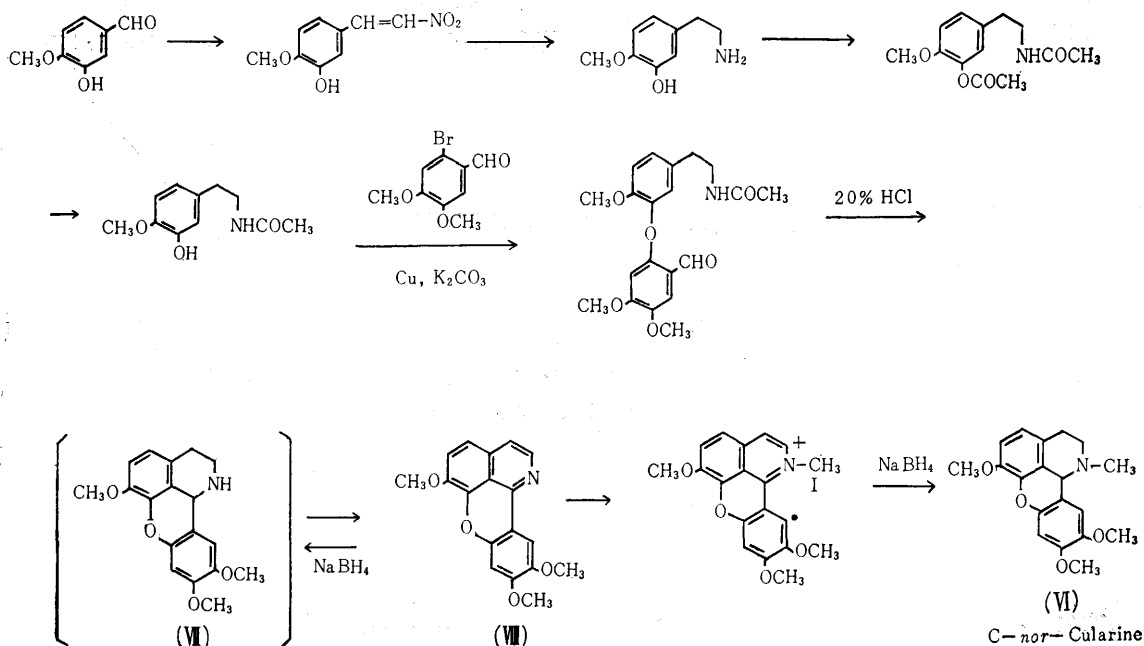
先ず予備実験として 6-bromoveratraldehyde より C-nor-Cularine

(VI)の合成を検討した。この一連の反応で amido-aldehyde を HCl (20%)で加水分解するとアミドの加水分解とともに Pictet-Spengler 反応が起こり tetrahydroisoquinoline (VII)が得られる筈であるが、

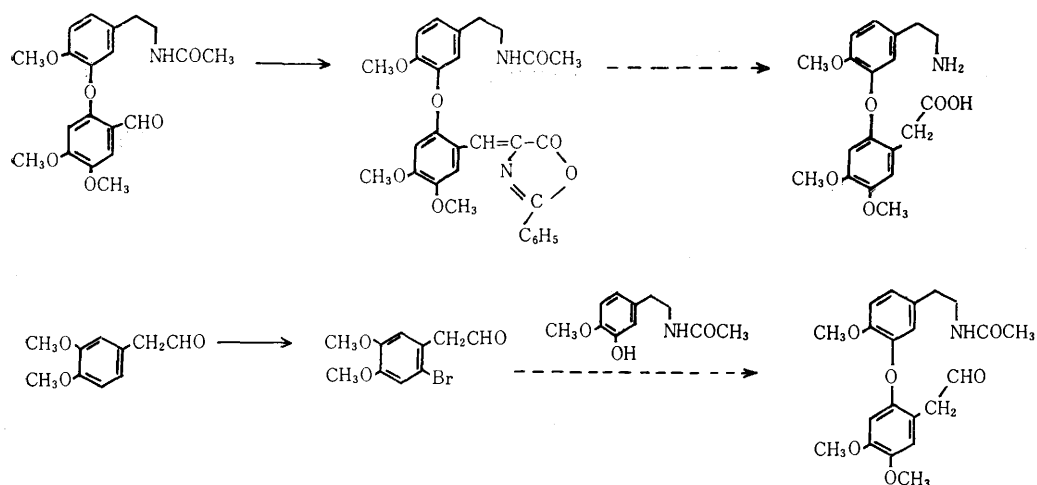
予期に反し真正イソキノリン(VIII)が得られた。このことは種々の化学反応, 定性反応, IR-, UV-spectrum, free base, picrate の元素分析値より確認した。なお(VIII)を NaBH<sub>4</sub>で還元すると(VII)は得られるが、(VII)は比較的不安定で長時間放置すると脱水素され(VIII)になる。(VIII)を methiodide とした後 NaBH<sub>4</sub>で還元し C-nor-Cularine を得た。



(V)



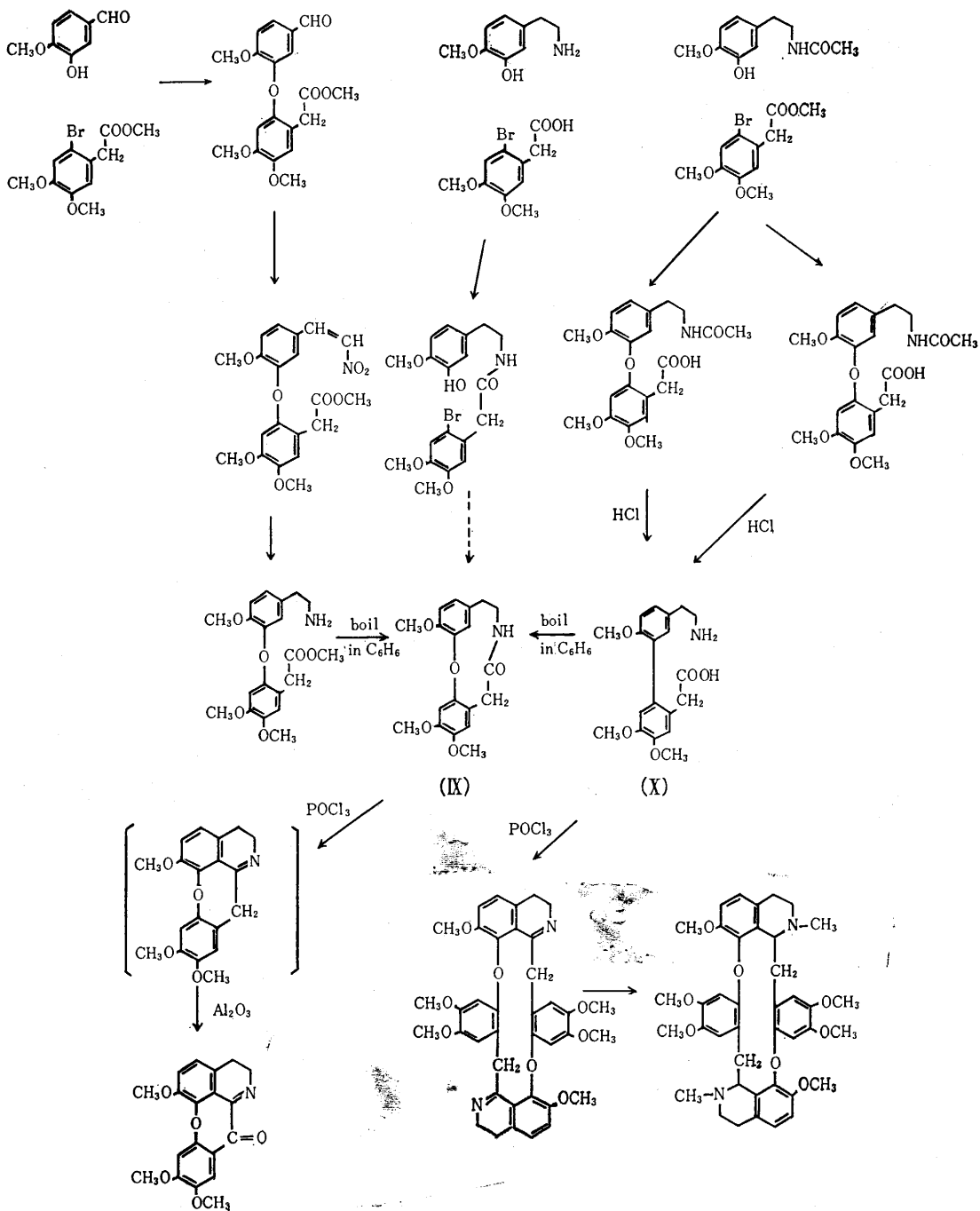
次に本法を下記のごとく拡張を試みたが、いずれも homocarboxylic acid, homoaldehyde が得られなかった。



### 第3章 Methyl 2-Bromo-4,5-dimethoxyphenylacetate と各種フェノール性物質との Ullmann 反応成績体について

題記化合物と isovanillin を Ullmann 反応に付し、成績体を nitrostyrene とした後接触還元して得られた amino-ester を分子内で脱アルコールさせると11員環 lactam (IX) が得られる。本物質は題記化合物と N-(3-hydroxy-4-methoxyphenethyl)acetamide の Ullmann 反応成績体よりの amine-acid (X) の分子内脱水でも得られる。この lactam (IX) を通常の Bischler-Napieralski 反応に付し、その成績体を  $\text{Al}_2\text{O}_3$  クロマトグラフィーに付すとメチレン基の酸化された 5-keto-2,3,11-trimethoxy-7,8-dihydrodibenzo[b]oxepino [7, 6, 5-ij] isoquinoline (XI) が得られる。なおこの (XI) の分子量測定により (IX) への lactam 化は分子間反応でなく分子内反応であることが証明された。また  $\text{Al}_2\text{O}_3$  クロマトグラフィーによる酸化反応は第5章で述べる。

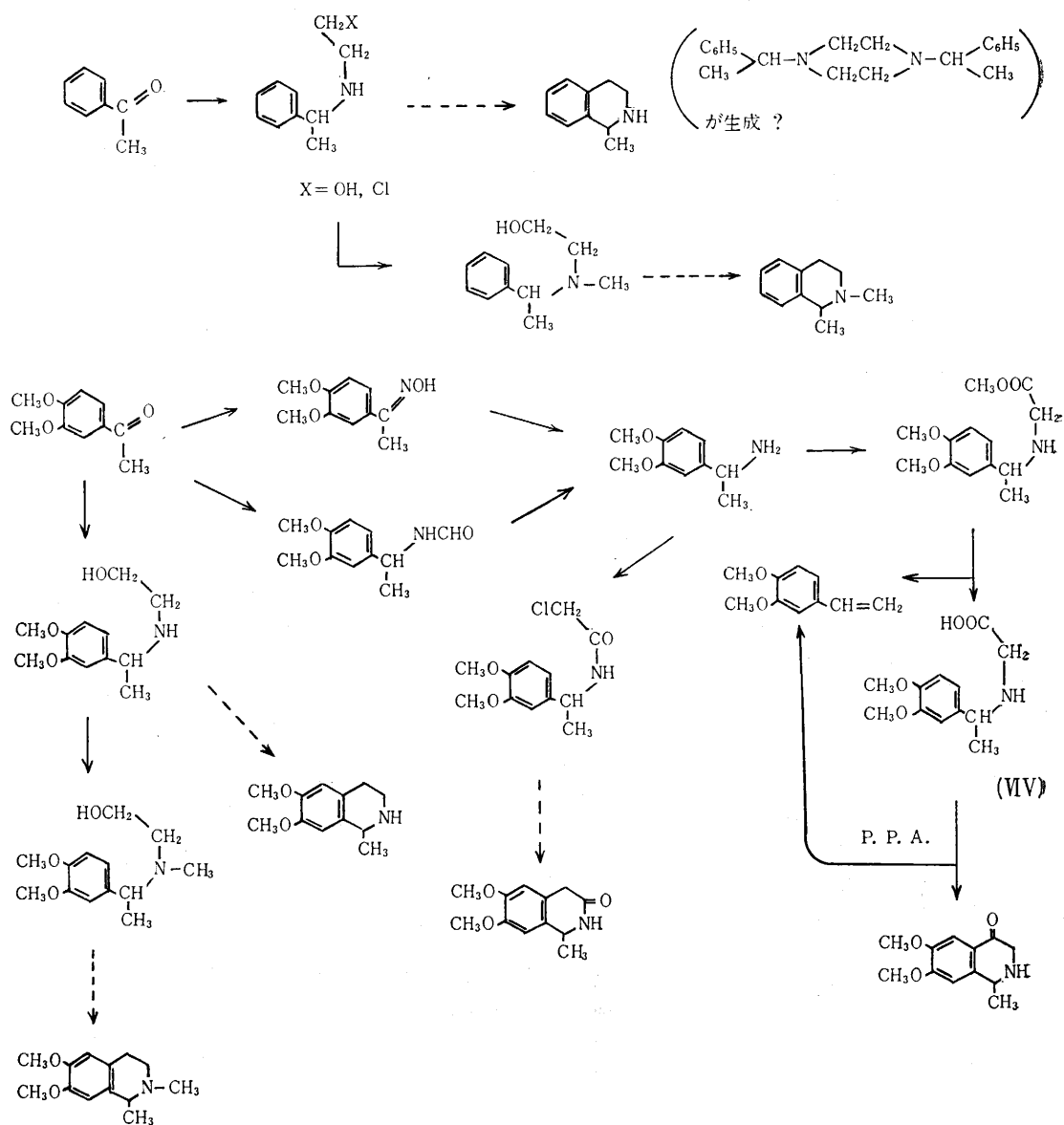
一方上記の amine-acid (X) を直接 Bischler-Napieralski 反応に付すと塩基性物質(元素分析値は IX の閉環体に一致)が得られ、このものを methiodide とした後還元すると IR-, UV-spectrum, 元素分析値が Cularine によく一致する物質が得られたが、分子量測定の結果 Cularine の約2倍の分子量を示したことにより、この成績体は bis-cularine と考えられる。



## 第4章 Cularine の全合成

### § 1 予備実験

10-ketooxepine 体 (XII) または 10-aminoxepine 体 (XIII) を得るならば、これらの Pomeranz-Fritsch 反応で Cularine 骨格が合成しうるので、先ず  $\alpha$ -phenethylamine を原料とする種々のイソキノリン合成を試みた。その大要は下記のごとくであり、ほとんどは不成功に終わったが、唯  $\alpha$ -(3,4-dimethoxyphenethyl), glycine (XIV) を原料とするポリリン酸閉環のみが成功した。然し本法を (XII), (XIII) に応用した場合は不成功に終わった。

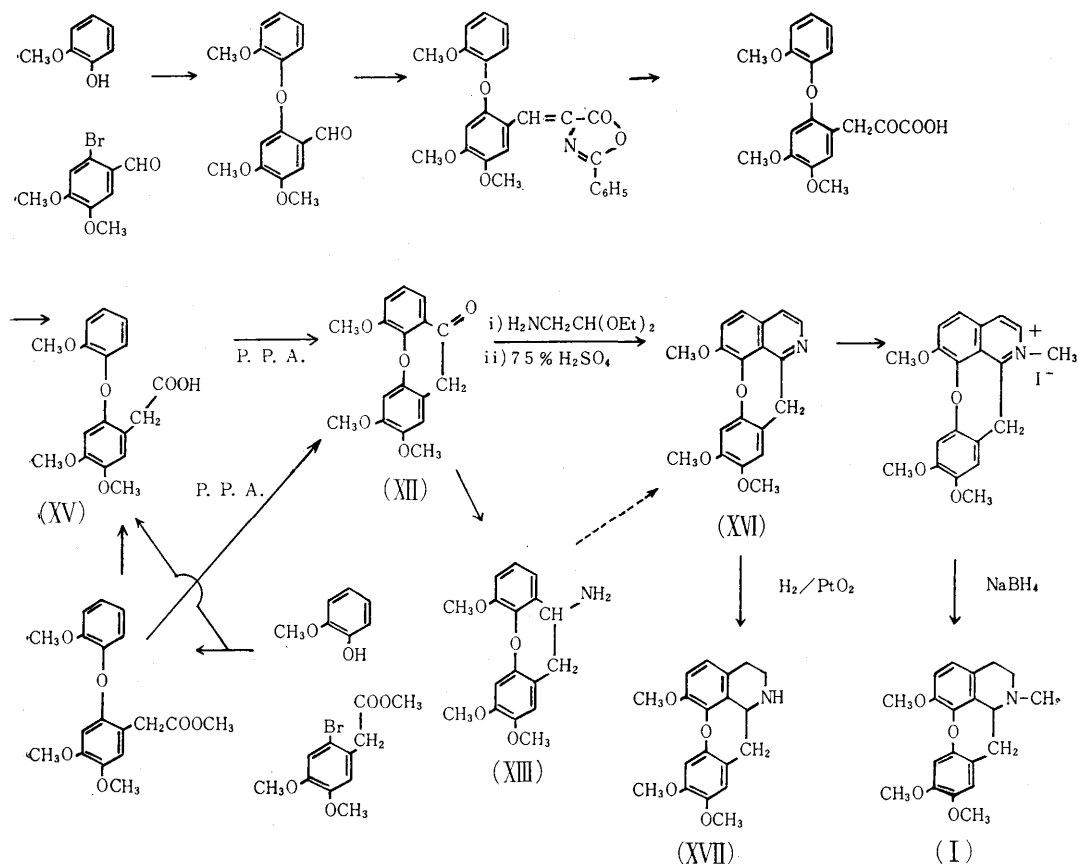


## § 2 全 合 成

二方法により 2-(2-methoxyphenoxy)-4,5-dimethoxyphenylacetic acid (XV) を合成し、この P. P. A. 閉環により 10-ketooxepine 体 (XII) となし、Pomeranz-Fritsch 反応により isoquinoline 誘導体 (XVI) を得、次いでこの methiodide を  $\text{NaBH}_4$  で還元することにより求める (±)-Cularine (I) が得られた。本物質は IR-spectrum ( $\text{CHCl}_3$ ) および  $R_F$  値が (+)-Cularine と完全に一致すること、元素分析値、Mass Spectrum による分子量より (±)-Cularine なることを確認した。なお (XVI) を直接接触還元すると (±)-Cularimine (XVII) が得られた。

以上のごとくして著者は Manske の提出した推定構造式の正しいことを証明し得たが、同時に従来考えられて来た biogenesis の仮定、即ち植物体内 (生理的条件下) でのイソキノリン閉環は水酸基のオルト位も可能であることおよび脱水素による biphenyl ether の生成は水酸基のパラ位にも起こることを併せて証明し得た。

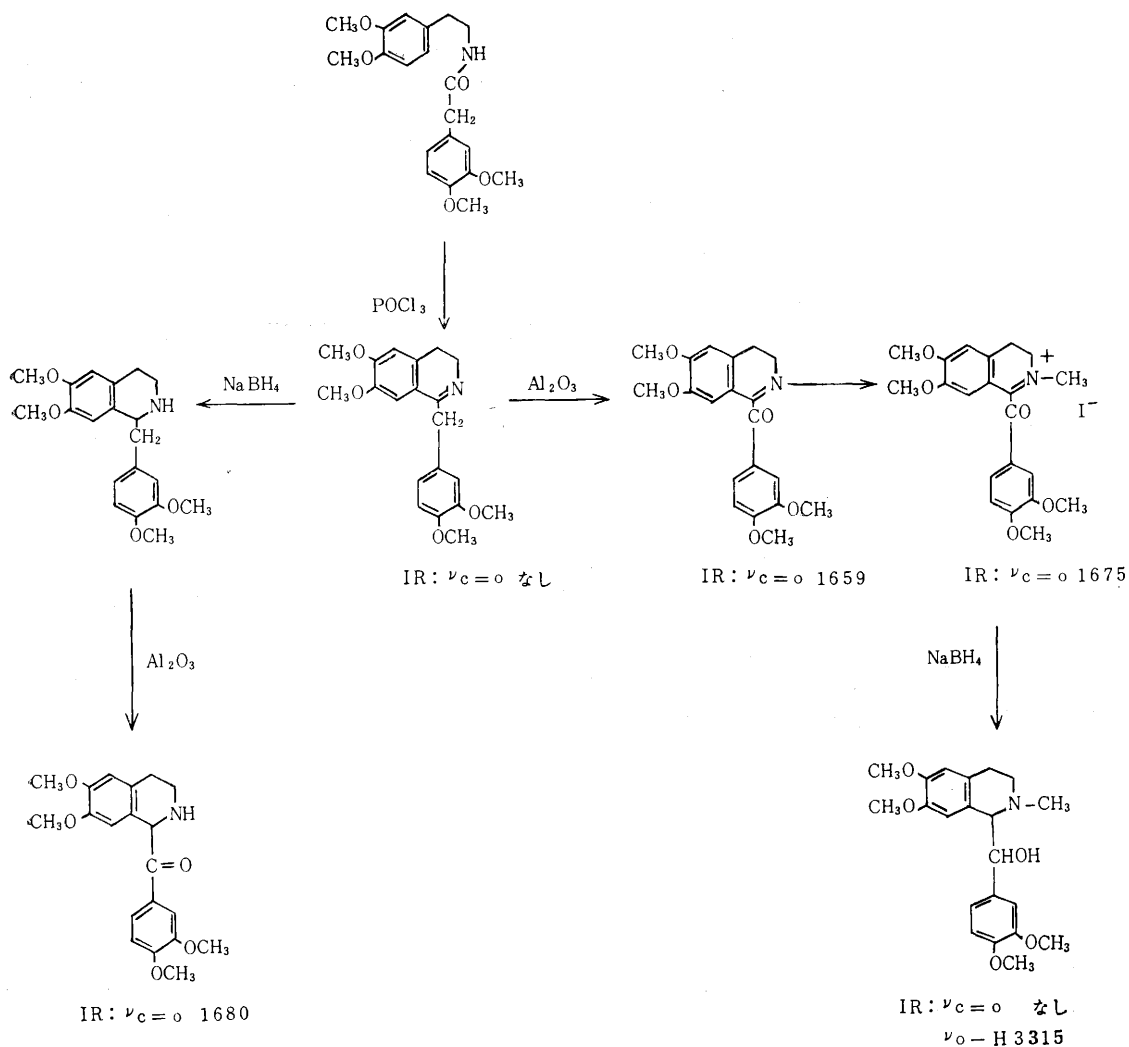
なお、この Pomeranz-Fritsch 反応の成功は aporphine 系アルカロイド合成の有力な一手段を提供するものと考えられる。





第5章 水素化1-ベンジルイソキノリン誘導体のアルミナクロマトグラフィーによるメチレン基の酸化反応

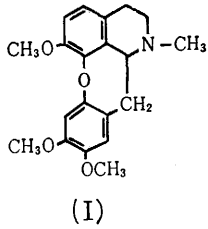
第3章で記したごとくアルミナ・クロマトグラフィーによりメチレン基が酸化されて (XI) が生成したが、同様の現象が Cularine 精製の際にも見られたので、この酸化反応を 3,4-dihydro-, 1, 2, 3, 4-tetrahydropapaverine で検討しアルミナクロマトグラフィーによりメチレン基の酸化が起こることを証明した。



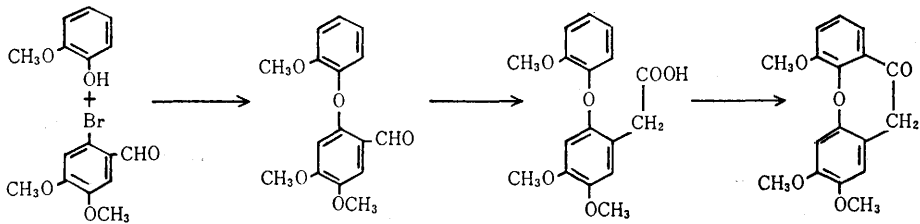
即ち  $\text{Al}_2\text{O}_3$  クロマトグラフィー 成績体の methiodide を  $\text{NaBH}_4$  で還元すると IR-spectrum にてカルボニル基が消失し水酸基の吸収が現われることより、 $\text{Al}_2\text{O}_3$  クロマトグラフィーの際メチレン基が酸化されたことは明らかである。

## 論文の審査結果の要旨

本論文はかつて Manske がケシ科植物の一種である *Corydalis claviculata* L. から抽出したアルカロイド *cularine* に与えた構造式〔I〕を合成的に証明したものである。



即ち Manske は *cularine* に主として分解反応から帰納して〔I〕式を与えているが合成による証明が欠けている。福本はこれを次に示す経路によって合成して *rac. cularine* を得、これを天然物（但し天然品は光学活性体）と同定して Manske の提出した〔I〕式が正しいことを証明した。



- i) Pomeranz—Fritsch 反応
  - ii) methiodide
  - iii)  $\text{NaBH}_4$
- 〔I〕

尚この研究に関連し幾多の新事実を発見している。以上のように本論文は学術上貴重な研究であって博士論文として価値あるものと認める。