

【104】

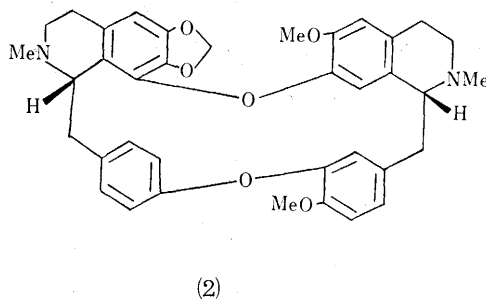
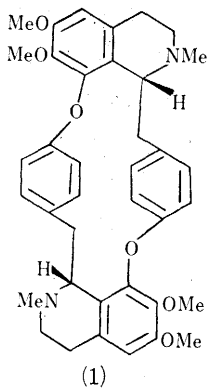
|         |                                    |
|---------|------------------------------------|
| 氏名      | 青柳良明                               |
|         | あお やぎ よし あぎ                        |
| 学位の種類   | 薬学博士                               |
| 学位記番号   | 薬博第66号                             |
| 学位授与の日付 | 昭和44年11月24日                        |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第1項該当                       |
| 研究科・専攻  | 薬学研究科薬学専攻                          |
| 学位論文題目  | Cycleanine および Cepharanthine の合成研究 |

論文調査委員 (主査) 教授 犬伏康夫 教授 上尾庄次郎 教授 藤田栄一

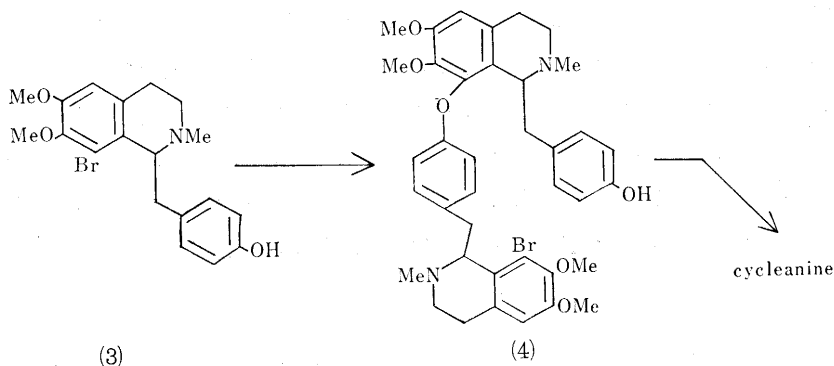
論文内容の要旨

diphenyl ether 結合を形成した酸素2ヶを有する大環状の biscoclaurine 型 alkaloid のうち cycleanine (1) および cepharanthine (2) の合成を行なった。cycleanine は分子がまったく対称な構造を有しており、又 cepharanthine は biscoclaurine 型 alkaloid のうち医薬品として実際に使用されている数少ない例の一つである。

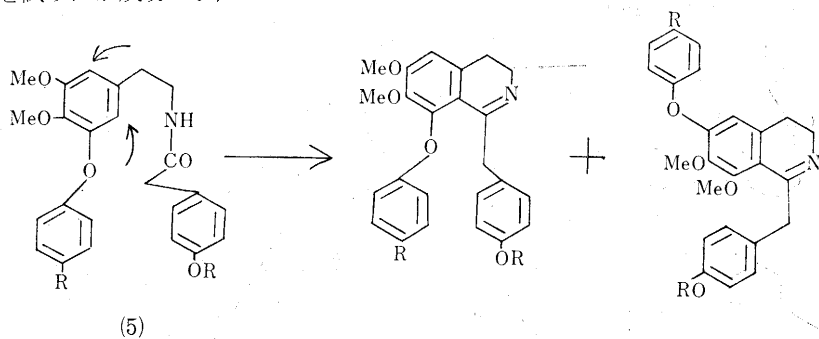
まず従来 biscoclaurine 型 alkaloid 合成上の最大の隘路となっていた Ullmann 反応の条件を種々検討した結果、 $K_2CO_3$  存在下 pyridine 溶媒による Ullmann 反応において CuO が触媒として最も秀れていることを見出し、以後の合成研究にはすべて CuO 触媒による Ullmann 反応を適用し好結果を得た。



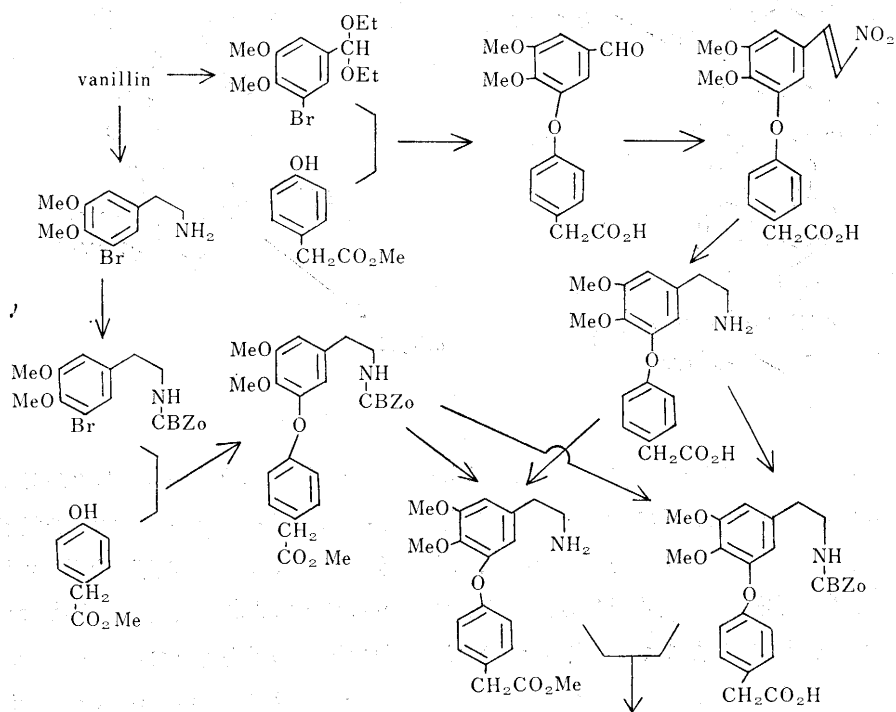
8-Bromoarmepavine (3) はその2分子間で2段の Ullmann 反応を進行させれば cycleanine に誘導できるはずであり CuO 触媒を用いて Ullmann 反応を試みた。しかしながらこの場合 cycleanine 型塩基の生成は認められず、Ullmann 反応が一段だけ進行した型の (4) 物質が得られた。



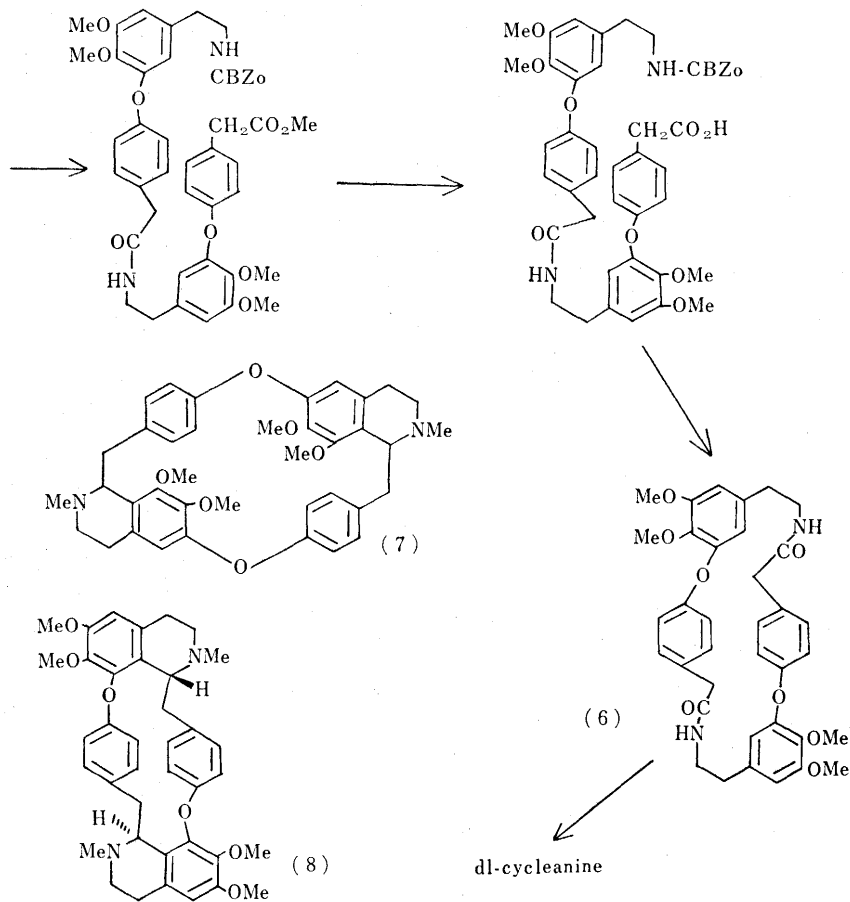
(4) 物質をさらにもう一段の Ullmann 反応に付して cycleanine 型塩基に導く目的で (4) 物質の別途多量合成を試みたが成功せず、その過程で (5) 式の構造を有する amide が Bischler-Napieralski 反



応による isoquinoline 閉環に際して phenoxy 基の ortho と para の2方向へ閉環を起すことを見出した。



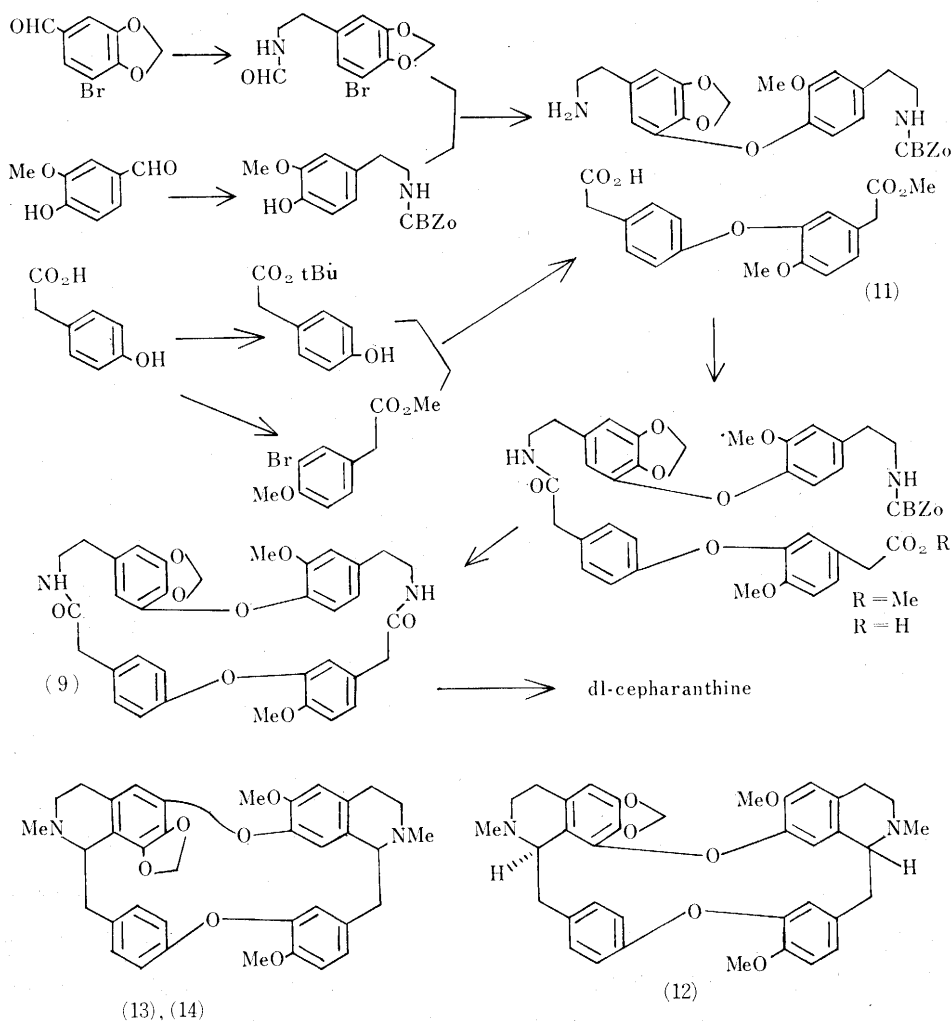
次いでdouble Bischler-Napieralski 反応による cycleanine の合成を企図した。その際 key-intermediate である bislactam (6) を, amino 基の保護基および amide 結合形成法に対して CBZ<sub>0</sub>基, DCC 法, p-nitrophenyl ester 法等の peptide 合成の手法を応用することにより比較的好収率で合成することができた。(6) を Bischler-Napieralski 反応に付し, 次いで NaBH<sub>4</sub> 還元, N-メチル化を経て dl-cycleanine を合成, 確認した。その際 isoquinoline 閉環が phenoxy 基の para へ起った異性体 (7) および cycleanine の diastereoisomer (8) が同時に生成し, 各々単離確認された。

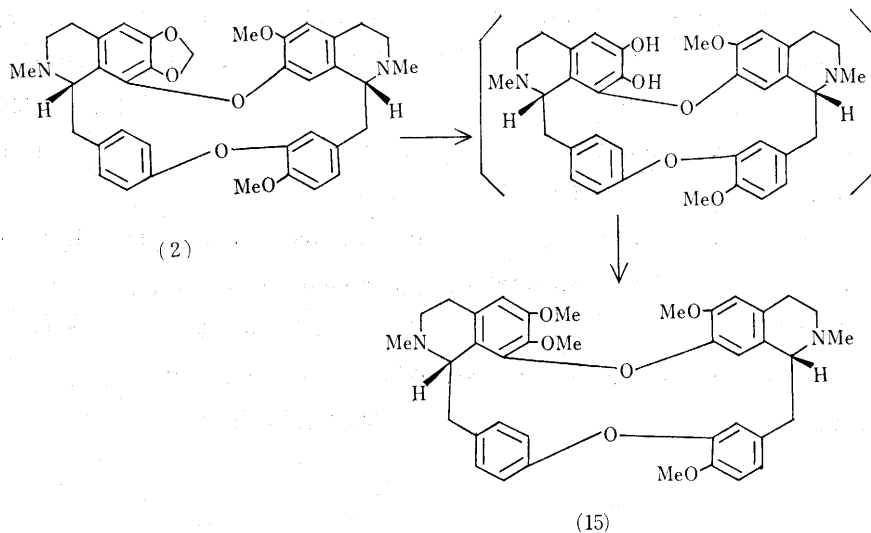


bislactam のdouble Bischler-Napieralski 反応による cycleanine の合成が成功したので類似の方法による cepharanthine の合成を行なった。この場合出発原料となる 5-bromopiperonal を収率よく得るため catechol 類のメチレン化の条件を種々検討し, DMF 溶媒中 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 存在下 CuO 触媒で反応を行なうと最も好結果が得られることを見出した。次いで key-intermediate である bislactam (9) を cycleanine の場合と類似の方法により合成した。ただ cycleanine の場合と異なり cepharanthine の場合は bislactam の中間体として diamine の mono-CBZ<sub>0</sub> 体(10)および dicarboxylic acid の mono

methylester (11) が必要となるが、これらの合成には amino 基および carboxyl 基を非対称に保護した中間原料を Ullmann 反応に付すことによって目的を達した。bislactam (9) を Bischler-Napieralski 反応に付し、次いで還元、N-メチル化を経て目的とする dl-cepharanthine を合成した。なおこの際 dl-cepharanthine の diastereoisomer (12) および isoquinoline 閉環の位置を異にする異性体の2種類の diastereoisomer (13), (14) を同時に補足しその構造を確認した。

dl-cepharanthine の合成が成功したので次いで cepharanthine (2) より obaberine (O-methoxy-yacanthine) (15)への誘導を試みた。cepharanthine を phloroglucinol- $H_2SO_4$  と処理して desmethylene 体とし、次いで  $CH_2N_2$  と処理してO-メチル化し、未回収原料よりの総収率9.3%で obaberine を得た。以上の研究により cycleanine および cepharanthine の構造を合成的にも確認するとともに cepharanthine と obaberine, 更には oxyacanthine 等の alkaloid を合成的に関連づけることができた。





### 論文審査の結果の要旨

本論文はこれまで多数発見され、構造決定されている bisocclaurine 型塩基のうち、ジフェニルエーテル結合 2 ケをもつ型の cycleanine, および cepharanthine の合成に関する研究を行なったものである。

著者はまず従来この型の塩基の合成上最大の隘路となっていた Ullmann 反応に検討を加え、その結果を本研究に適用して好結果をえた。さらに合成課程のうちで大環状ビスラクトム形成反応は異性体の生成、収率のわるいことなど、この型塩基の合成の成否は、この問題の解決にかかっていたともいえる。著者は新に p-nitrophenyl ester 法を応用し、この問題に解決を与えた。以上のように合成上の諸問題を解決し、はじめて cycleanine および cepharantine の合成に成功した。

本研究は bisocclaurine 型塩基の合成に一つの新しい方式を提示したものであり、アルカロイド合成研究の発展に寄与するところが大である。

よって、薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。