

氏名	岸 本 禎 二 ぎし もと てい じ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 94 号
学位授与の日付	昭 和 46 年 7 月 23 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	オコテンシン及び関連塩基の合成研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 犬伏康夫 教 授 藤田栄一

論 文 内 容 の 要 旨

Ochotensine (1) 及び ochotensimine (2) はケン科植物ツルキケマン (*Corydalis ochotensis* Turcz.) より単離されたアルカロイドで、その構造はX線結晶解析により spirobenzylisoquinoline 骨格を有する特異な型の塩基であることが証明された。又これらと同族塩基である fumaricine (3), fumaritine (4), 及び fumariline (5) はケン科植物 *Fumaria officinalis* L. より単離されたアルカロイドで、それらに対して推定構造式 (5), (6), (7) が提出されていた。

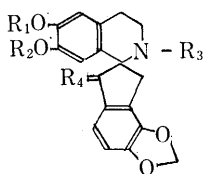
著者はこれら一連のアルカロイドの全合成研究が合成的見地からはもちろん、中間体をも含めてそれら新規化合物の生理活性上の知見を得るためにも有用なものと考え、この研究を開始しこれら五種のアルカロイドの全合成を行い、これらの構造を合成的に決定することができた。

1. Ochotensine 及び ochotensimine の合成

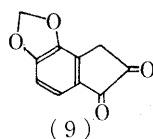
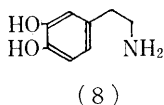
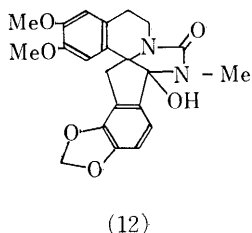
Ochotensimine 合成に当って著者はまず phenylpyruvic acid と phenethylamine (8) との Pictet-Spengler 反応により 1-benzylisoquinoline-1-carboxylic acid を合成しこの分子内 Friedel-Crafts 反応による spiro-ketone の合成を検討したが成功しなかった。そこで Pictet-Spengler 反応のさいにカルボニル化合物として phenylpyruvic acid の閉環した型の化合物 indanedione (9) を用い、イソキノリン閉環とスピロ環形成を同時に行い、目的の spiroisoquinoline ketone (10) を合成することができた。本反応は ochotensine 及び関連化合物の中間体の合成法として有用である。(9) は o-vanillin より文献記載の方法に従い hydrocinnamic acid とし Friedel-Crafts 閉環し indanone に導き更に α -oximino 体を経て合成した。(10) を nitrosomethylurea より製した CH_2N_2 と処理すると予期に反し O-メチル体 (11) の収率は非常に低くその他に多量の中性物質を得た。しかし少量得られたメチル体 (11) を Wittig 反応に付し exo-methylene 体とした後、HCHO と NaBH_4 で N-メチル化すると目的の ochotensimine (2) を得ることができた。一方中性物質は LiAlH_4 と処理すると (11) が得られ、これは MeNCO と処理すると再び中性物質にもどること、及びメタノール塩酸で methyl ether となり、これ

は希塩酸で元にもどることよりその構造を (12) と決定した。CH₂N₂ の原料として N-methyl-N-nitroso-toluene-p-sulphonamide を用いた場合には中性物質が得られないことから中性物質の生成は nitrosomethylurea より製した CH₂N₂ 溶液に含まれている MeNCO が原因であることを確認した。

Ochotensine 合成の方法は ochotensimine と同様の工程をとったが、この場合はフェノール性水酸基を有するため Wittig 反応を行う前にフェノール性水酸基を強アルカリに安定な保護基で保護しておく必要がある。そのためには methoxymethyl 化が最良であることを見出した。すなわち前述の方法に準じて合成した N-methyl spiro-ketone (13) の水酸基を methoxymethyl 化し Wittig 反応に付し exo-methylene 体に導き、これを希塩酸で処理し保護基をはずすと円滑に ochotensine (1) を得ることができた。



- (1) R₁=H, R₂=R₃=Me, R₄=CH₂
 (2) R₁=R₂=R₃=Me, R₄=CH₂
 (10) R₁=R₂=R₃=H, R₄=O
 (11) R₁=R₂=Me, R₃=H, R₄=O
 (13) R₁=H, R₂=R₃=Me, R₄=O



2. Fumaricine 及び fumaritine の合成

Fumaricine を合成するために同様の経路により合成した spiro-ketone (14) を LiAlH₄ で還元し trans alcohol (3) 及び cis alcohol (6) を得た。両者の IR 及び pKa 値等を比較しその立体配置を決定したが、天然 fumaricine は trans 体 (3) と一致し、先に提出された cis 型の推定構造式 (6) は誤りであることを合成的に証明した。

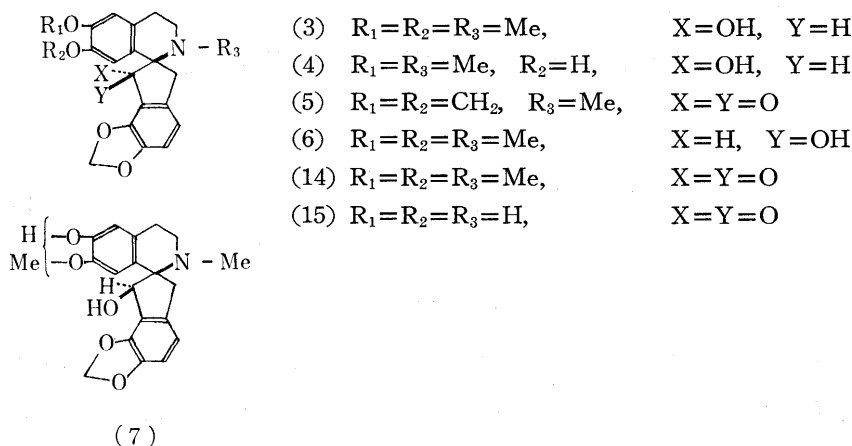
次に fumaritine の合成を行ったが fumaritine のフェノール性水酸基の位置はイソキノリン核の 6 位にあるか 7 位にあるかが決定されていなかったので著者は両者を合成しその位置を決定することにした。まず 6-hydroxy 体の合成を行ったが trans 体, cis 体共、天然 fumaritine と一致せず、従って fumaritine のフェノール性水酸基は 7 位と推定された。そこで spiro-ketone (15) を CH₂N₂ で部分メチル化し 6-methoxy-7-hydroxy 体を分離し、これを N-メチル化後 LiAlH₄ で還元して天然 fumaritine と一致する trans-alcohol (4) を得た。

3. Fumariline の合成

最後に fumariline の合成を行ったが、この場合の問題点はイソキノリン環閉環後の methylenedioxy 基の導入である。この際二級アミンを保護しておかなければ四級塩になるおそれがある。著者はこのため、

先に得た知見を応用し spiro-ketone (15) を MeNCO と処理して imidazolidone 環とした後, methylation を行った。次いで LiAlH₄ で保護基をはずし norfumariline に導きこれを N-メチル化して fumariline (5) を合成することができた。

以上著者は独自に開発した合成法によって五種の spirobenzylisoquinoline アルカロイドを合成し, これらの化学構造に対する合成的証明を与えることができた。この合成法は ochotensine 骨格を有する各種誘導体の一般的合成法として広く用いることができよう。



論文審査の結果の要旨

ケシ科植物のツルクケマンに含まれているアルカロイド, オコテンシンが特異なスピロ型イソキノリン構造を有することが1966年X線結晶解析により明らかとなって以来, そのアルカロイドの全合成が世界の学者の興味をそそりつつあった。またこのアルカロイドと類似の化学構造を有するものも近縁の植物から発見されたが, その中には構造の確定していないものがあった。

著者はこれらの事情に鑑みオコテンシンをはじめ, オコテンシミン, フマリシン, フマリチン, フマリリンの5種のアルカロイドを独自に開発した合成法によって合成し, これによってスピロイソキノリンの一般的合成法の確立と, 構造未確定のアルカロイドの構造の合成的確定ならびに立体構造の決定を行い, アルカロイド合成化学上の新分野の開拓に寄与した。

よって, 本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。