

氏 名	山 本 健 次
	やま もと けん じ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 76 号
学位授与の日付	昭 和 46 年 3 月 23 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	シラネアオイの成分グラウパロールの化学構造と合成に 関する研究

論文調査委員 (主 査) 教授 上尾庄次郎 教授 井上博之 教授 犬伏康夫

論 文 内 容 の 要 旨

シラネアオイ (*Glaucidium palmatum* Sieb. et Zucc.) はキンボウゲ科に属し、日本特産の植物である。本植物は形態学的にキンボウゲ科の他の植物とは異なった点があるので、分類上の位置は以前より問題にされている。それゆえ、chemotaxonomy の観点から、シラネアオイの成分研究を行なうことは重要である。

著者はこの観点よりシラネアオイの根茎について成分研究を行ない、その主要成分として一種のクマリン誘導体を単離し、これを glaupalol と命名した。そして glaupalol の構造研究を行なった結果、2, 3-dihydro-8-hydroxy-2,3,3,9-tetramethyl-4H-furo [3,2-C] [1] benzopyran-4-one (1) の構造を有することを明らかにした。さらに著者は glaupalol (1) の全合成研究を行ない、glaupalol (1) の構造に合成的な確証を与えることに成功した。

1. Glaupalol の構造

glaupalol (1) は $C_{15}H_{16}O_4$, mp 202-204° の結晶で、光学的に不活性である。塩化第二鉄反応改良法によりフェノール性水酸基が確認され、その誘導体として O-acetylglaupalol (2) と O-methylglaupalol (3) を得た。(3) を加水分解すると coumarinic acid (4) を与え、(4) は acetic anhydride で処理すると (3) に戻る。

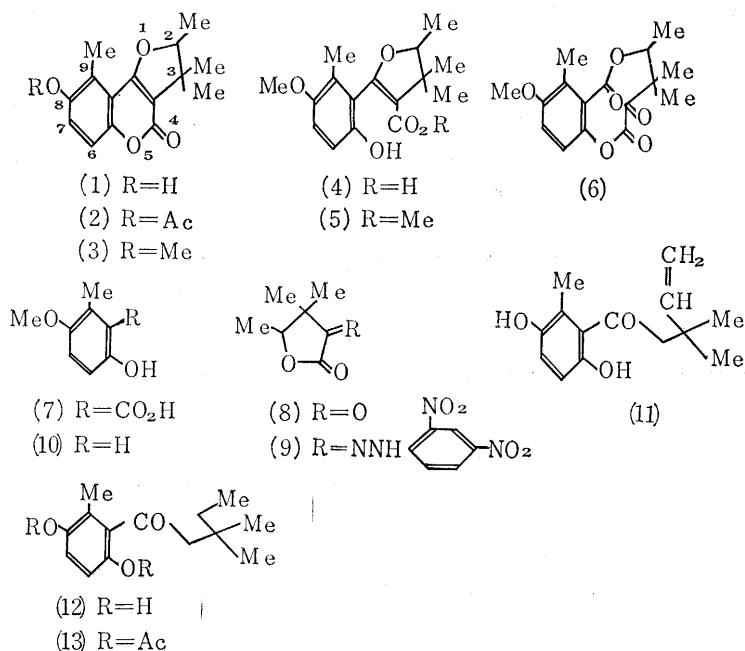
上記の性質および glaupalol (1) の UV λ_{max} (EtOH) $m\mu$ (log ϵ): 213 (4.66), 296 (4.19), 309 (4.13) と IR ν_{max} (Nujol) cm^{-1} : 3200, 1685inf, 1675, 1625, 1565 から、glaupalol (1) は一種のクマリン誘導体と考えられた。よってクマリン系の化合物の構造研究にしばしば用いられてきたオゾン分解とアルカリ熔融を試みた。

O-methylglaupalol (3) をオゾン分解すると (6) と (7) および水溶性の keto-lactone (8) を与えた。(8) は 2, 4-dinitro-phenylhydrazone (9) として単離し、その構造を確認した。また (7) の構造はそのスペクトル上の性質と脱炭酸により 4-methoxy-3-methylphenol (10) を与えることから明らか

となった。一方、(6)を加水分解すれば(7)と(8)を与えることから、(6)の構造が決定された。さかのぼって O-methylglaupalol の構造は(3)であり、glaupalolは(1)で表わされることを決定することができた。

また glaupalol (1) をアルカリ熔融すると phenyl ketone (11) が得られ、その誘導体として dihydro 体 (12) と diacetyl 体 (13) を与えた。このアルカリ熔融の結果は、glaupalol の構造を(1)とすることによりよく説明できる。

以上 glaupalol (1) は全く新しいタイプの furanocoumarin であることが明らかとなった。



II Glaupalol の全合成

著者は glaupalol (1) の合成法として二つの方法を試みた。

その第一として、glaupalol (1) をアルカリ 熔融して得られる 1-(3,6-dihydroxy-2-methyl) phenyl -3,3-dimethyl-4-penten-1-one (11) を合成 中間体とし、これに dimethyl carbonate と sodium hydride でカルボキシル化を行なって glaupalol (1) を得た。しかし 中間体 (11) の合成は成功しなかった。

第二の方法としては、まず 4-hydroxycoumarin の 3,3-dimethylallyl ether (14) を Claisen 転位に付した場合、glaupalol のモデル化合物 (15) を合成し得ることを確認し、3,3-dimethylallyl ether (16) を N-methylpiperidine 中で Claisen 転位に付して O-methylglaupalol (3) を合成した。ついで (3) を boron tribromide で処理して glaupalol (1) の合成を達成することができた。

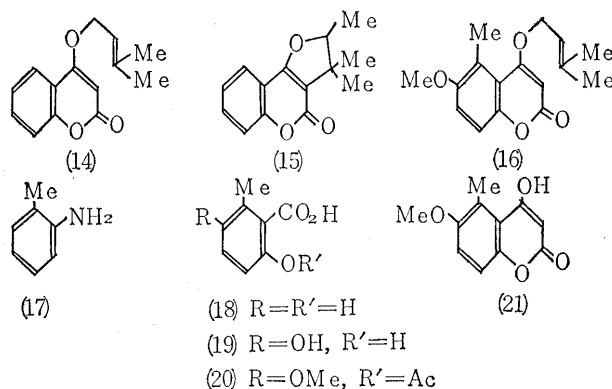
この合成法における重要な合成 中間体である (16) は o-toluidine (17) から 出発して以下のように合成された。すなわち 文献記載の方法により 6-hydroxy-2-methylbenzoic acid (18) を合成し、(18) を potassium persulfate で酸化して toluhydroquinone carboxylic acid (19) に導いた。

これを 部分的に メチル化して 6-hydroxy-3-methoxy-2-methylbenzoic acid (7) を得た。(7) は

O-methylglaupalol (3) をオゾン分解して得られるものと 同定された。(7) から 4-hydroxycoumarin (21) に導くにあたって, o-acetoxybenzoyl chlorides から 4-hydroxycoumarins を合成する 従来の方法に改良を施した。

すなわち (7) の O-acetate (20) を acid chloride とした後, これに lithium hydride の存在下で diethyl malonate を作用させ, 引続き acetic acid で加水分解して (21) を合成した。この (21) の銀塩と 1-bromo-3-methyl-2-butene とから, 上記の 3,3-dimethylallyl ether (16) を得た。

合成した glaupalol は天然の glaupalol と完全に一致した。ここに glaupalol の全合成を 完成するとともに, 4-hydroxy-coumarin 類の合成法に多くの改良を導入することに成功した。



以上, 著者の行なった研究により, シラネアオイの 根茎の主要成分 glaupalol の構造が分解的ならびに合成的に決定された。キンポウゲ科の他の植物とは異なり, シラネアオイの主要成分として多量のクマリンが単離されたことは, シラネアオイの分類学上に一つの知見を提供するものと考える。

論文審査の結果の要旨

シラネアオイは日本特産の 高山性植物でキンポウゲ科に 属するとされているが 形態学的にやや疑問の点もあるので著者は化学的手法を用いて分類学上の根拠に寄与せんと試みた。

シラネアオイの主成分は一種のグルコシドであると考えられているが加水分解をうけやすいためか著者は糖類の脱離したアグリコンのかたちの化合物を単離し, これをグラウパロールと命名し, まずその化合物の化学構造を有機化学的ならびにスペクトルの的に研究しそれが 2, 3-ジヒドロ-8-ヒドロキシ-2, 3, 3, 9-テトラメチル-4H-フロ [3, 2-c] [1] ベンゾピラン-4-オンであると決定した。この化合物は今までの文献に例をみない新しい型のフラノクマリンであり, また一般にクマリン誘導体がキンポウゲ科植物から抽出単離された例がないことから注目に価する。

著者はグラウパロールが特異な型の化合物であるので合成化学的に更にその構造を確実にすることの必要性を感じ, まず4-ヒドロキシ-6-メトキシ-5-メチルクマリンを 合成し, その3, 3-ジメチルアリルエーテルのクライゼン転位反応によってこれを合成し, さきに著者の提出した構造を確認することができた。かくの如く著者は新型のフラノクマリン誘導体グラウパロールの化学構造を分解的ならびに合成

的に確定し、有機薬品化学上に貢献するところが大きい。

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。