

|         |                                       |
|---------|---------------------------------------|
| 氏名      | 岡本靖子<br>おかもとやすこ                       |
| 学位の種類   | 薬学博士                                  |
| 学位記番号   | 薬博第57号                                |
| 学位授与の日付 | 昭和43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  | <b>Acutumine および Acutumidineの構造研究</b> |
| 論文調査委員  | (主査)<br>教授 犬伏康夫 教授 上尾庄次郎 教授 藤田栄一      |

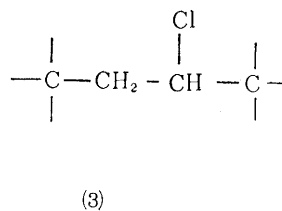
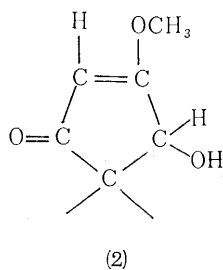
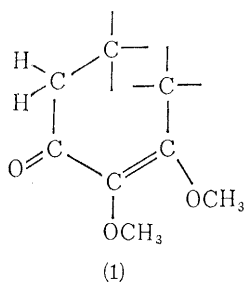
## 論文内容の要旨

ツツラフジ科 (Menispermaceae) 植物コウモリカヅラ *Menispermum dauricum* DC. の副塩基を研究する目的で第三級アルカロイド部を検索中、すでに構造の明らかにされている biscoclaurine 型塩基 dauricine および新塩基 daurinoline の他に2種の結晶性塩基を捕捉した。この内1種はすでに1929年後藤、鈴木によってオオツツラフジ *Sinomenium acutum* Rehd. et Wils. より単離されて以来構造未解決のまま残されている acutumine であり、他はその N-nor 体 (acutumidine と命名) であることが判明した。そこでオオツツラフジの塩基性成分を再検討したところオオツツラフジからも両塩基を単離し、これらの化学構造を分解反応ならびに X 線解析によって明らかにした。

## (1) Acutumine および Acutumidine の構造

acutumine は後藤、鈴木によって  $C_{20}H_{27}NO_8$ 、又は  $C_{21}H_{27}NO_8$  の組成を持ち、1個のケトン、1個の N-メチル基、3個の O-メチル基および1個のカルボキシル基を有するアルカロイドとして報告されているが、以来その構造研究は全くされていなかった。著者はまず acutumine の分子内に Cl 原子が存在することを確認し、その組成を  $C_{19}H_{24}NO_6Cl$  に訂正した。

また acutumidine は今回はじめてコウモリカヅラ、オオツツラフジから acutumine と共に得られた新塩基であるが、その性状は極めて acutumine に類似し、これを N-メチル化することによって acutu-

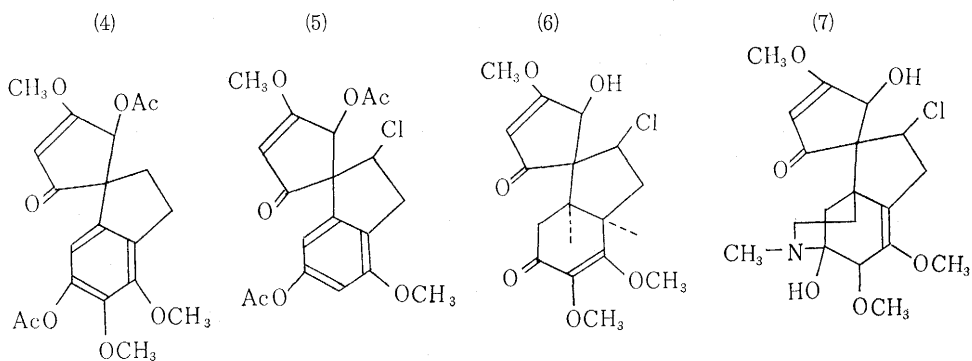


mine に誘導して acutumine の N-nor 体であることを確認した。

次いで acutumine ならびにその誘導体のスペクトルのデータおよび種々の実験事実より上記の部分構造を含むことを明らかにした。

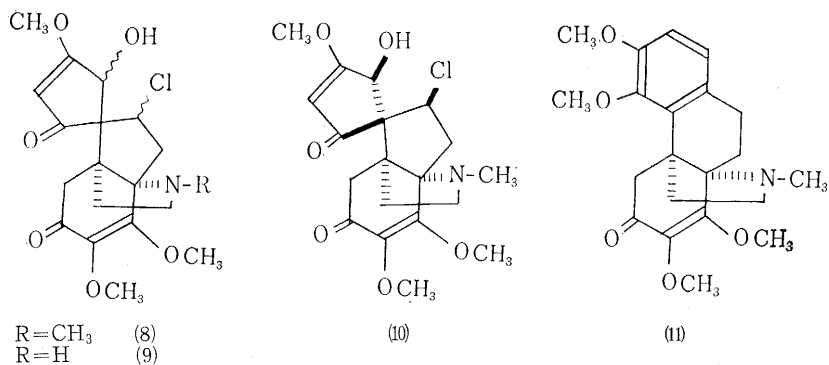
ここにおいて武田薬工研究所西川博士によって acutumine の X線解析が行なわれ、acutumine が(10)式の構造を有することが決定されたが、一方それと平行して著者は acutumine および acutumidine に対して種々の分解反応を試みた結果、次の如く両塩基の構造を化学的に証明することができた。

すなわち、acutumine を無水酢酸中亜鉛と加熱したところ、Nを含む ring の脱離と同時に部分構造(1)を含む ring の芳香化がおこって生じた中性物質(4), (5)が得られ、このことによって acutumine が基本骨格(6)を有することが判明した。残る部分 (C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>N) は NMR スペクトルの考察より部分式-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N-CH<sub>3</sub> として存在すると推定される。



次にN原子の結合位置は acutumine の塩基性が極めて弱いこと、ならびに生合成的類推から6員環 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンの allyl 位であると考えられる。このことは更に acutumine を酢酸中亜鉛と反応するとき、carbinolamine (7)と考えられる物質が生成することによって支持される。

したがって acutumine の化学構造は絶対配位を除いて(8)式で示されることが証明された。



次に著者は絶対配位について考察した。すなわち acetylacutumine と N,O-diacetylacutumidine の CD curve は 320 m $\mu$  付近に6員環  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトン部分に基因する (-)-Cotton 効果を示すことか

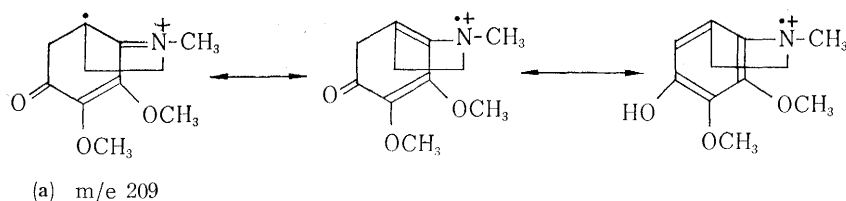
ら, hasubanomine (11)と同じ絶対配位を持つと考えられる。

以上の事実より acutumine, acutumidine に対してそれぞれ(8), (9)式が提出される。これはX線によって決定された acutumine の構造式(10)とよく一致する。

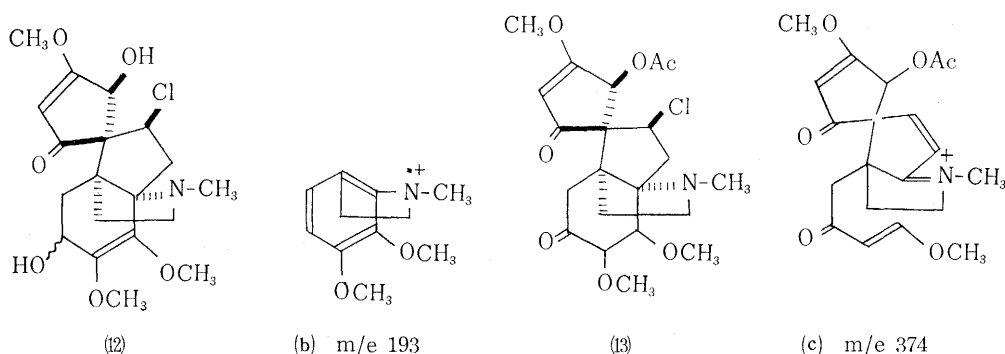
### (2) Acutumine 誘導体の質量分析

acutumine およびその誘導体のマスペクトルを検討した結果, それぞれ特徴的な開裂を起すことを見出した。すなわち, C環に enone system を含む acutumine 誘導体ではA環の変化に関係なくC, D環に基づくフラグメント(a)が強いピークとして現われ, これが更に開裂をうけて生じる種々のフラグメントのピークが特徴的な pattern をなしている。

acutumidine では acutumine の場合より, それぞれ 14 mass unit 低い位置にピークを示す。



C環の enone system が還元されて allyl alcohol system となった化合物(例: 12)のマスペクトルにおいても enone system を含む化合物と大体同じ開裂が進行していると考えられるが, (a)型フラグメントから更に脱水が起って生じたフラグメント(b)が, ベース・ピークとして現われるのが特徴である。



一方, N-acetate, N-CN 体では分子イオンピークがベース・ピークとなる。

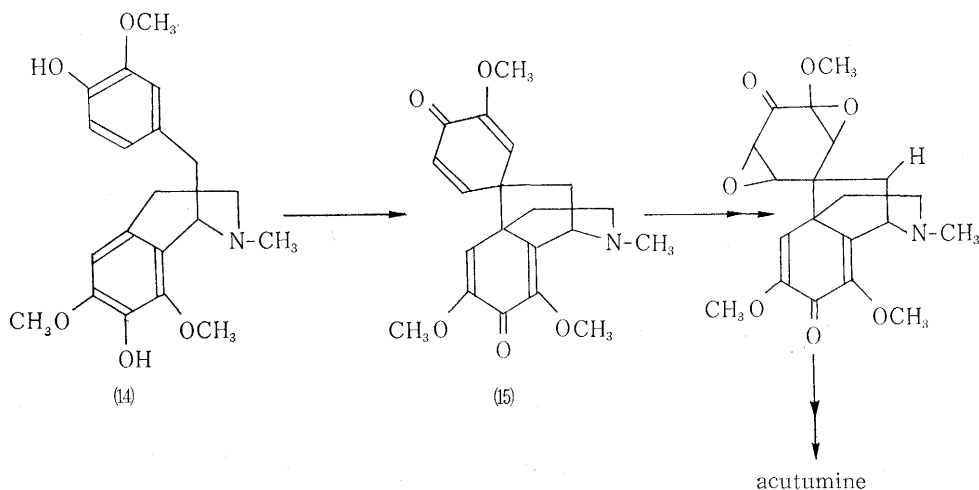
またC環の二重結合が還元されて飽和ケトンになった dihydroacetylacutumine (13)では, C環に開裂が起って生じたと考えられるフラグメント(c)がベース・ピークとなる。

### (3) Acutumine の生合成

acutumine (10)は hasubanone (11)と C, D環に関して全く同じ部分構造を有し, 両塩基は共通あるいは類似した経路で生合成されていると考えられる。

acutumine の前駆物質は hasubanone のそれと類似の(14)質であり, (14)は phenol coupling により dienone 体(15)を生成し, ついで hasubanone の場合と同様にNの 1,2-shift を経て C, D環が形成さ

れるものと考えられ、その際に中間体として生じたカルボニウムイオンに Cl<sup>-</sup> アニオンが導入されると推察される。一方 A 環はエポキシ型化合物を経て酸化的に炭素 1 個を失って形成されると考えられる。



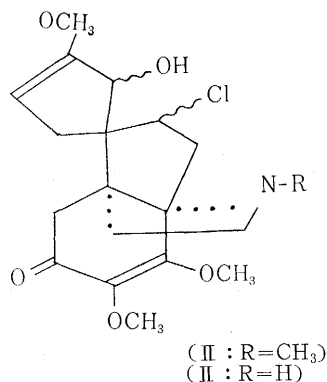
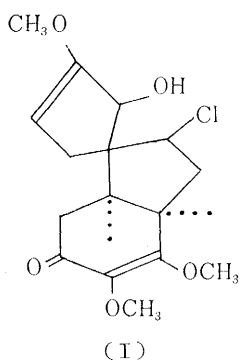
### 論文審査の結果の要旨

acutumine は 1929 年後藤格次博士らによりオオツツラフジより初めて単離され、その組成式  $C_{20}H_{27}NO_8$  または  $C_{21}H_{27}NO_8$  で示されることが報告されたがその構造に関しては全く未解決に残されていた。

岡本はオオツツラフジのみでなくコウモリカヅラからもこの塩基を単離し同時に acutumine の N-nor 体である acutumidine をも単離した。

岡本はまず acutumine が分子内に Cl が存在することを確かめ、その組成式を  $C_{19}H_{24}NO_8Cl$  に訂正した。

次に、acutumine ならびにその誘導体の各種スペクトルの data の考察および種々の分解反応の結果から acutumine がこれまでみられなかった (I) の基本骨格をもつことを明らかにし、さらに NMR スペクトル、CD の data の考察等により acutumine および actumidine がそれぞれ (II : R=CH<sub>3</sub>), (II : R=H) と決定された。



(II : R = H) で示されることを確定した。

この結果は平行しておこなわれた acutumine の X線解析の結果解明された構造式ともよく一致した。

さらに, acutumine の mass スペクトルを検討しその特徴的な fragmentation pattern を明らかにするとともに, ここの塩基の生合成についても考察を行なった。

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定する。