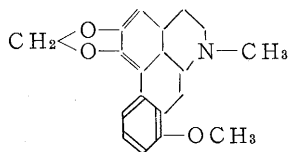
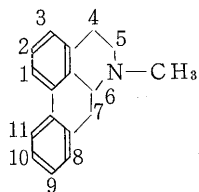


【 43 】

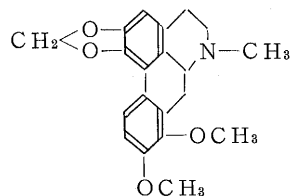
氏名	平井健太郎 ひら い けん た ろう
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第10号
学位授与の日付	昭和35年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	アポルフィン型アルカロイドの合成に関する研究 (主査)
論文調査委員	教授 富田真雄 教授 鈴木友二 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

ツツラフジ科 Menispermaceae 植物のうちで熱帯産 *Stephania capitata* SPRENG. ならびに日本産ハスノハカズラ *Stephania japonica* Miers のアルカロイドである Stephanine, および *Stephania capitata* SPRENG. ならびに台湾紅頭嶼産コウトウツツラフジ *Stephania Sasakii* HAYATA より発見されたアルカロイド crebanine は、いずれもすでに富田、白井によって種々の分解反応の結果、Stephanine に対しては (I) なる推定構造式が、また crebanine に対しては (II) 式がそれぞれ提出されている。しかるに1954年 Manske はアルカロイドの植物生体内生成の見地から (I), (II) の構造式に対してなおも疑問をいただき再検討を要望した。ここにおいて著者は両アルカロイドの全合成によってそれらの構造式に対し積極的な証明を与え、さらに両アルカロイドと構造類似の塩基を合成してそれらの物理化学的性質を明らかにする目的をもって本研究を実施し、以下に述べるような新知見を得た。



(I)

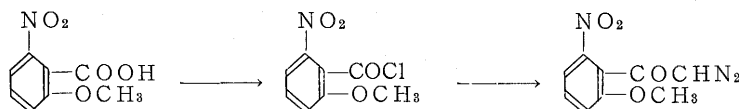


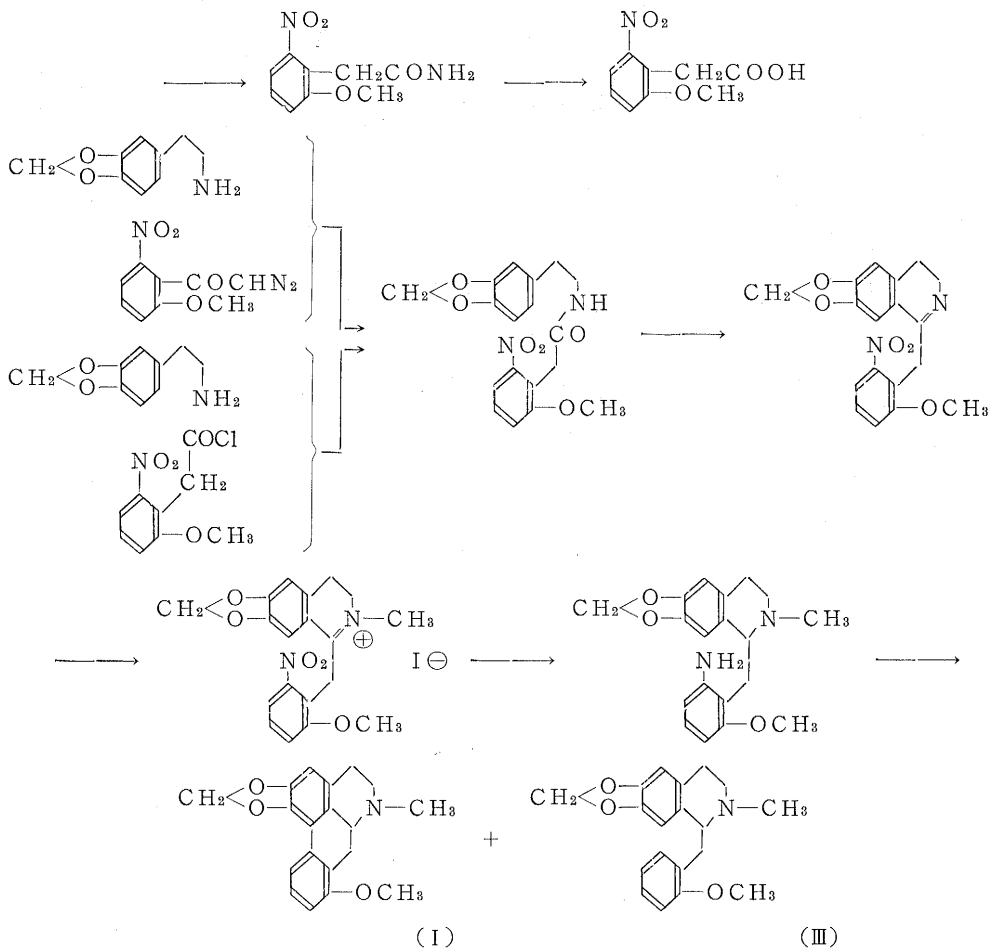
(II)

〔1〕 dl-Stephanine の合成

dl-stephanine はつぎの Chart 1 の経路により合成を完成した。

Chart 1





ここに合成された *dl*-stephanine はその methiodide を天然の *l*-stephanine methiodide と比較の結果、全く同一の構造を有することを確認。かくて stephanine の構造は 1, 2-methylenedioxy-8-methoxyaporphine (I) であることを積極的に証明確認することができた。なお、この際 Pschorr 反応の副生物として benzylisoquinoline 型塩基 *dl*-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6, 7-methylenedioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (III) をも単離した。

なお著者よりややおくれて Hey もまた *dl*-stephanine の合成に成功し著者と全く同一の結論に達している。

〔2〕 *dl*-Crebanine の合成

種々の基礎実験を吟味の結果、Arndt-Eistert 反応を利用して合成した (2,3-dimethoxy-6-nitrophenyl) acetic acid と 3, 4-methylenedioxyphenethylamine を原料として *dl*-crebanine を合成した。ここに得た *dl*-crebanine は天然の *l*-crebanine と比較の結果、その構造が全く一致することを認めた。かくて crebanine の従来の推定構造式 1, 2-methylenedioxy-8,9-dimethoxyaporphine (II) の正しいことをここに積極的に証明確認することができた。

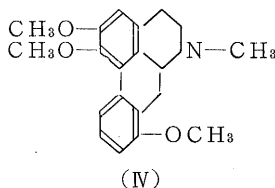
なお、著者とほとんど同時に Govindachari もまた別個の立場より *dl*-crebanine を合成し著者と全く同

一の結論に到達している。

すなわち stephanine (I), crebanine (II) の構造は従来の生合成の立場よりみる時は, Manske も指摘のとおり確かに異常型式ではあるが, 天然にもかかる型式のアルカロイドが存在することがここに確認されたことは植物生体内におけるアポルフィン型塩基の生成を考察する上において大いに興味ある事実である。

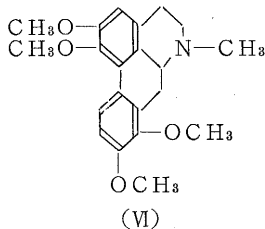
[3] *dl*-1, 2, 8-Trimethoxyaporphine の合成

stephanine (I) の methylenedioxy 基の代りに dimethoxyl 基を有するアポルフィン型塩基, すなわち 1, 2, 8-trimethoxyaporphine (IV) の合成を行なった。合成中間体として必要な (2-methoxy-6-nitrophenyl)-acetic acid は stephanine 合成の場合とは異なり benzylalcohol, chloride, ついで nitrile を経てこれを合成した。ついで(2-methoxy-6-nitrophenyl) acetic acid および 3, 4-dimethoxyphenethylamine を原料として *dl*-1, 2, 8-trimethoxyaporphine (IV) を合成した。その紫外吸収スペクトルは stephanine と同様特異な吸収を示す。また, 最後の Pschorr 反応において *dl*-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (V) をも単離した。



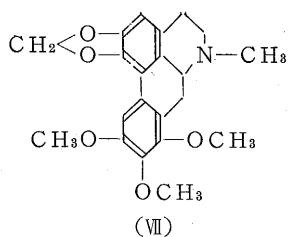
[4] *dl*-1, 2, 8, 9-Tetramethoxyaporphine の合成

Crebanine (II) の methylenedioxy 基の代りに dimethoxyl 基を有するアポルフィン型塩基, すなわち *dl*-1,2,8,9-tetramethoxyaporphine (VI) の合成を試み, 3, 4-dimethoxyphenethylamine と (2,3-dimethoxy-6-nitrophenyl) acetic acid よりその合成を完成した。紫外吸収スペクトルは crebanine 同様特異な吸収を示すことを明らかにした。



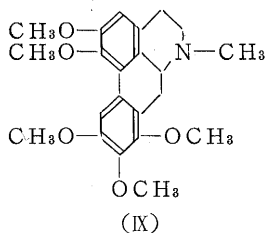
[5] *dl*-1, 2-Methylenedioxy-8, 9, 10-trimethoxyaporphine の合成

8, 9, 10位に置換基を有するアポルフィン型塩基 *dl*-1, 2-methylenedioxy-8, 9, 10-trimethoxyaporphine (VII) の合成を試みた。合成中間体として必要な (2, 3, 4-trimethoxy-6-nitrophenyl) acetic acid はピロガロールより出発し途中 benzyl alcohol, chloride, ついで nitrile を経てこれを合成, つぎにこれと 3, 4-methylenedioxyphenethylamine を原料として目的の aporphine (VII) を誘導合成した。なお最後の Pschorr 反応に際し副生物として *dl*-1-(2, 3, 4-trimethoxybenzyl)-2-methyl-6, 7-methylenedioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (VIII) をも単離した。



〔6〕 *dl*-1, 2, 8, 9, 10-Pentamethoxyaporphine の合成

本合成においては 3, 4-dimethoxyphenethylamine および (2, 3, 4-trimethoxy-6-nitrophenyl) acetic acid を原料として, *dl*-1, 2, 8, 9, 10-Pentamethoxyaporphine (IX) を合成した。また, その紫外吸収スペクトルは *dl*-1, 2-methylenedioxy-8, 9, 10-trimethoxyaporphine (VII) と同様に特徴的な吸収を示す。なお本合成においても Pschorr 反応に際し *dl*-1-(2, 3, 4-trimethoxybenzyl)-2-methyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (X) をも単離した。



〔7〕 紫外吸収スペクトルの考察

著者の合成したこれらのアポルフィン型塩基の紫外吸収スペクトルは, いずれも stephanine, crebanine と同型であり, しかも他の一般アポルフィン型アルカロイドと異なり特異な型式の吸収を示すことを明らかにすることができた。結局これら紫外吸収スペクトルの特異性はアポルフィン核における置換基の置換位置の特異性に原因するものと思われるが, これはアポルフィン型塩基の置換基の位置を定性的に判定する上において有力な手がかりとなるものと思われる。

論文審査の結果の要旨

本論文は, 従来その化学構造式が推定にすぎなかったツツラフジ科のアルカロイド stephanine および crebanine について, 著者はこれを合成的に確証をあたえ, その上, この二種のアルカロイドがこれまで発見されている aporphine 型アルカロイドとしては類例をみない新しい型式であり, しかもこれが天然に植物体に存在することを明らかにしたものである。さらに著者は stephanine および crebanine 類似の構造を有する数種のこの型のアルカロイドを合成し, これら特異の型式を有する一連のこの型のアルカロイドの紫外吸収スペクトルその他の性状を吟味した。したがって, 本論文内容は新しい型式の aporphine 型アルカロイドの分野を開拓したのものとしてアルカロイド化学の領域に貢献するところ大きく, 薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主論文公表誌〕

- 第 1 報 薬学雑誌 第77卷 (昭.32) 第3号
第 2, 3 報 薬学雑誌 第78卷 (昭.33) 第7号
第 4 報 薬学雑誌 第79卷 (昭.34) 第6号
第 5 報 薬学雑誌 第80卷 (昭.35) 近刊号予定

〔参 考 論 文〕

1. Diphenylene Dioxide の合成
(富田真雄ほか1名と共著)
公表誌 薬学雑誌 第74卷 (昭.29) 第9号