

【133】

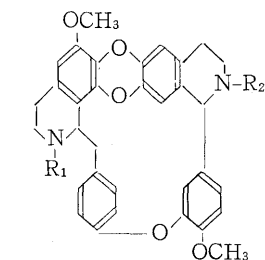
氏名	野村敬一 のむら けい いち
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第27号
学位授与の日付	昭和37年9月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	<b>Trilobine 及び Isotrilobine の構造研究補遺</b>

論文調査委員 (主査) 教授 富田 真雄 教授 上尾庄次郎 教授 井上 博之

論文内容の要旨

これまでに trilobine および isotrilobine の構造についてはすでに精細な研究が行なわれ、その構造はそれぞれ (I) および (II) 式で示される。しかしなお両塩基の分子内における2個の不整中心の絶対配置、および trilobine の  $\text{>NH}$  と  $\text{>N-CH}_3$  との相対的位置は未解決に残されていた。この問題の解決のためにはすでに他の biscoclaurine 型塩基の構造研究に決定的な解決を与えた液安—アルカリ金属による開裂反応を、本塩基にも適用されたのであるが反応経過が複雑なものごとく所期の目的は達せられなかった。

そこでまず著者はこの型の塩基の特異骨格である dibenzo-*p*-dioxin の各種の誘導体について液安—Na 開裂反応の基礎研究を行ない、その結果得られた結論にしたがって isotrilobine および trilobine の液安—Na 開裂反応を行なって所期の目的を達することができた。

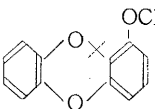
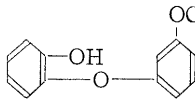
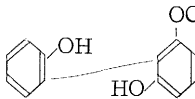
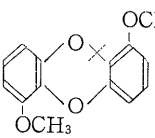
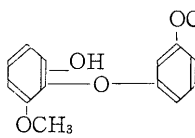
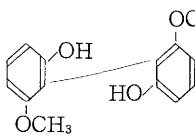
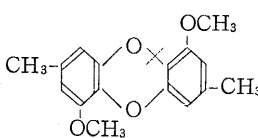
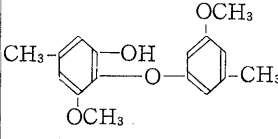
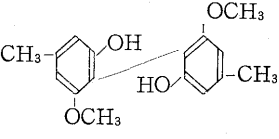
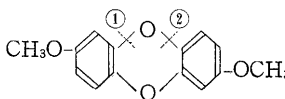
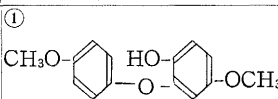
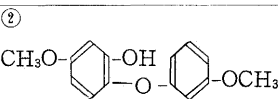
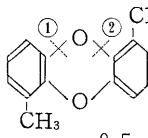
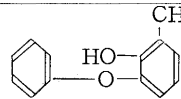
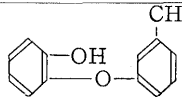
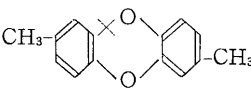
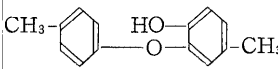
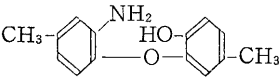
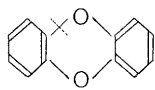
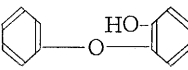
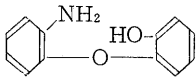


trilobine  
(I)  $R_1 = H, R_2 = CH_3$   
or  
 $R_1 = CH_3, R = H$   
isotrilobine  
(II)  $R_1 = R_2 = CH_3$

(I) Dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の液安—Na-開裂反応

(a)実験結果：Table に示すごとく7種の化合物について液安中 Na, Na-NH<sub>4</sub>Cl, Na-NaH あるいは Na-KNH<sub>2</sub> にて本反応を行なった。その結果いずれの場合も開裂生成体のほとんどがフェノール性物質であり、それぞれを Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>クロマトで分別し単離した生成体を UV, IR でその化学構造、置換基の位置を推定、一方別途それぞれ対応する化合物を合成してその構造を決定した。

Table

	Substance	Reaction condition	Reaction Products (phenolic Subst.)	
group 1	 0.5g	Na (-40~-35°) Na (-65~-62°) Na-NH <sub>4</sub> Cl (-65~-62°)	 0.160 (38.3%) 0.250 (62.5%) 0.380 (88.4%)	 0.150 (35.8%) 0.055 (13.8%) 0.020 (4.6%)
	 0.5g	Na (-40~-35°) Na-NH <sub>4</sub> Cl (-65~-63°)	 0.087 (19.3%) 0.200 (41.7%)	 0.300 (66.7%) 0.250 (52.1%)
	 0.3g	Na (-40~-35°) Na-NH <sub>4</sub> Cl (-70~-68°) Na-NaH (-70~-67°)	 0.004 (1.5%) 0.054 (19.8%) 0.134 (54.1%)	 0.222 (82.2%) 0.179 (65.8%) 0.103 (41.5%)
group 2	 0.3g	Na (-71~-69°)	 0.120 (45.4%)	 0.140 (52.9%)
	 0.5g	Na (-36~-34°)	 0.169 (34.7%)	 0.166 (34.0%)
group 3	 1.0g	Na (-40~-35°) Na-KNH <sub>2</sub> (-40~-35°)	 0.696 (79.4%) 0.095 (10.0%)	 0.144 (16.4%) 0.805 (83.8%)
	 3.0g	Na (-40~-35°) Na-KNH <sub>2</sub> (-41~-38°)	 1.540 (54.8%) 0.382 (13.2%)	 0.510 (18.2%) 2.221 (76.4%)

※ %は粗全フェノール性物質を100%とした。

(b) 置換基の影響：Sowa によると diphenyl ether 誘導体における置換基のエーテル結合の開裂を activate する順序は o-OMe>m-OMe>H>o-Me>m-Me>p-Me.>P-OMe である。

dibenzo-*p*-dioxin 誘導体では phenoxy 結合に隣接するもう一個の phenoxy 結合の影響をも考慮しなければならないが、上記の効果と特に異常成績体との間に興味ある関連性があることを知った。すなわち最も activate する ortho 位の OMe 基を有するものは Table に見られるごとく biphenyl 誘導体を生じ、中程度に activate する部類に属する置換基では開裂方向に影響を与えるのみである。また最も効果の少ないものは aminohydroxy diphenyl ether 誘導体を与える。

(c) 反応条件：Table のごとく反応成績体より考察して本反応経過を 3 種の group に分類したが、第 1 group の場合は反応温度を低くし反応時 NH<sub>4</sub>Cl または NaH を添加することにより biphenyl 誘導体の生成量が減少して diphenyl ether 誘導体の生成量の増加が認められた。第 2 group の場合は開裂方向を異にする 2 種の diphenyl ether 誘導体を得られた。第 3 group の場合は液安中あらかじめ KNH<sub>2</sub> を溶存させて本反応を行なう時は amino-hydroxydiphenyl ether 誘導体の生成量が著しく増加する。

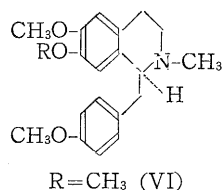
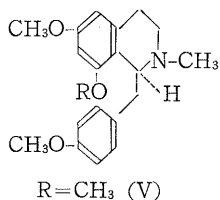
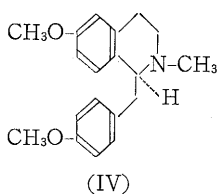
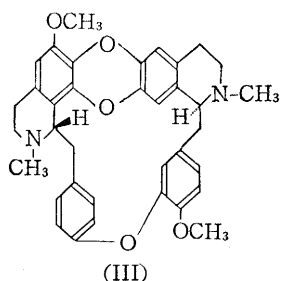
(d) 反応機構：上記(a), (b), (c)の項目の結論を基礎にして dibenzo-*p*-dioxin 誘導体に対する本反応についてその反応機構を推論した。

(e) 結論：以上の実験の結果 trilobine 型塩基の液安 -Na による開裂反応に際してはできるだけ反応温度を低く、かつ NH<sub>4</sub>Cl または NaH を添加して反応を行なうべきことが判明した。

## (II) Isotrilobineの液安 -Na 開裂反応

近藤博士、富田教授、谷教授、犬伏教授等の詳細な研究の結果、isotrilobine の平面構造は(II)式で示されることが明らかにされている。しかし本塩基の 2 個の不整中心の立体配置についてはなお未解決のまま残されていた。しかしながらこの未解決の問題を解明するにはやはり液安-ナトリウム開裂反応によるべきであるが、trilobine 型塩基は dibenzo-*p*-dioxin 骨格を有するため通常の diphenyl ether 結合による bis 型塩基と異なり、本反応の経過も複雑な分解経路をたどるものごとく、今日まで解決されていなかった。著者はこれ等の問題について解決を与えるべく本研究を行なった。

すなわちまず基礎的な dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の本開裂反応により得られた実験結果から、trilobine 型塩基の開裂にあたっては反応条件はできるだけ低温で、しかも NaH を添加して行なうことが必要であるとの結論を得た。このような知見を基礎にして、istrilobine を -76~-74° の低温で液安 -Na 開裂反応を行なったが、予想されたごとくフェノール性の diphenyl ether 型開裂塩基 (bis 型) および biphenyl 型開裂塩基 (bis 型) の 2 種が得られた。そこで正常開裂成績体とみなされる diphenyl ether 型塩基のみをさらに追求した。すなわちフェノール性 diphenyl ether 型開裂塩基を O-メチル化した後第 2 段の液安 -Na 開裂反応に付する時、はじめて coclaurine 型塩基に誘導される。すなわち非フェノール性開裂塩基として L-(+)-1-(4'-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV), フェノール性開裂塩基はその O-Me 体として L-(+)-O,O,N-trimethylcoclaurine (VI) および L-(+)-1-(4'-methoxybenzyl)-2-methyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (V) が得られた。このうち(V) は別途合成による dl 体との比較検討の結果上記の構造を持つことが証明された。



また非フェノール性開裂塩基(IV)は国友博士により絶対配置のすでに決定されている D-(−)-1-(4′-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline から導かれた D-(−)-1-(4′-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline と比較してその antipode であることが確認された。

以上の結果 isotrilobine における 2 個の不整中心の立体配置はいずれも L 型配置(S)であることが明らかにされ、かつこれまでに提出されている平面構造(II)が正しいことをここに積極的に証明再確認し、isotrilobine は(III)式で表示されることを明らかにした。

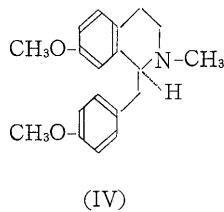
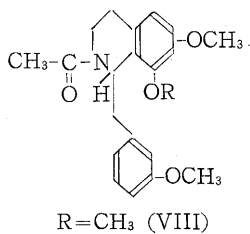
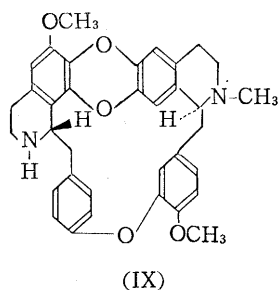
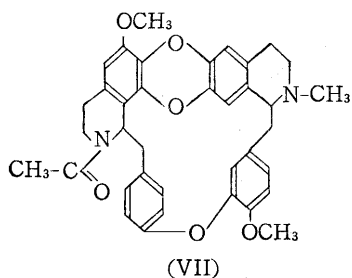
### (III) Tilobine および N-Acetyltilobine の液安 -Na 開裂反応

まず isotrilobine の開裂反応に成功したことより trilobine も同様に液安 -Na 開裂反応を行なったところ、coclaurine 型塩基は捕捉されたが目的とする >NH 型開裂塩基は捕捉できなかった。

そこで N-acetyltilobine に誘導して開裂反応を行なわんと企て、まずモデル実験として 1-(4′-methoxybenzyl)-2-acetyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline に対する液安中 Na-NaH による挙動を吟味した。その結果 N-acetyl 基は本反応においては比較的安定であることを知ったので、trilobine より導いた N-acetyltilobine (VII) に対し isotrilobine および trilobine について行なったと同様な 2 段階にわたる液安 -Na 開裂反応を行なった。

その結果開裂塩基として非フェノール性塩基性部からは L-(+)-1-(4′methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IV) が得られた。一方フェノール性非塩基性部からはその O-メチル体として 1-(4′methoxybenzyl)-2-acetyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIII) を捕捉した。

以上の実験から N-acetyltilobine の構造(VII)が解明され、ひいては trilobine の構造を決定することができた。また trilobine と isotrilobine における 2 個の不整中心の立体配置は全く同一であるから、したがって trilobine の構造は(IX)式で表示されることが明らかとなった。



### 論文審査の結果の要旨

本論文の内容はツツラフジ科植物アオツツラフジおよびホウザンツツラフジに含有されるアルカロイド trilobine と isotrilocbine について、これまで未解決であったこれらのアルカロイドにおける2個の不整中心の立体配置を明らかにしてその立体構造を解明したものである。

すなわちまずこの型のアルカロイドの特異骨格である dibenzo-*p*-dioxin 各種誘導体について液安ナトリウム開裂反応の基礎的研究を行ない、その実験結果より本反応における種々の置換基の影響、反応条件、反応機構等を吟味検討した。ついでこの基礎的研究の結果得られた結論にもとづいて trilobine および isotrilocbine について液安ナトリウム開裂反応を行ない、ここに得られた分解塩基を吟味することにより両アルカロイドの立体構造を明らかにした。

すなわち本研究は bisococlaurine 型アルカロイドのうち、特に複雑特異な構造を有するアルカロイドの構造を証明したものである。

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。