

【190】

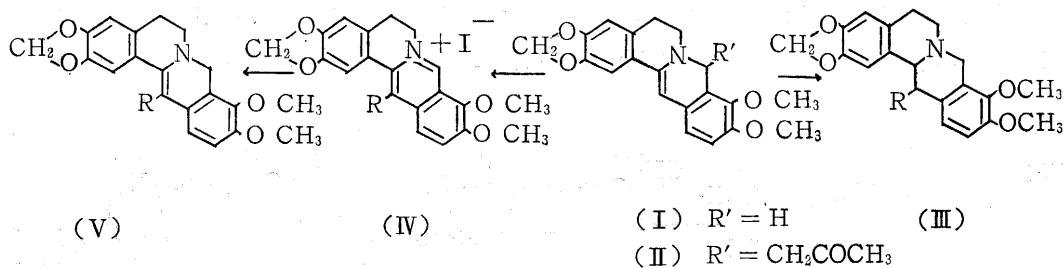
氏名	近藤嘉和 こんどうよしかず
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第16号
学位授与の日付	昭和39年12月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	<b>Protoberberine 型アルカロイドの反応に関する研究補遺</b>

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

(1) Dihydro 型 protoberberine に対する alkyl halide の作用

Berberinium 塩の部分還元により容易に得られる dihydroberberine (I) にメチレンクロライドあるいはクロロホルム溶媒の存在下にヨウ化アルキル (RI) を働かせそれぞれに対応する 13-alkyltetrahydroberberine (III) を得た。



この場合 methyl iodide との反応の際にのみ 13-methylberberinium iodide を生成した。8-acetyl-dihydroberberine (II) を封管中 RI と加熱すると 13-alkylberberinium iodide (IV) を得、同時に berberinium iodide を副生する。このうち 13-methylberberinium iodide は文献では 8-acetyl-13-methyl-dihydroberberine hydroiodide と誤認されていたものである。これら四級塩基 (IV) はメタノール中 NaBH<sub>4</sub> あるいは亜鉛末と酢酸によりそれぞれ対応する III に、また LiAlH<sub>4</sub> により還元すると 13-alkyl-dihydroberberine (V) に誘導できる。

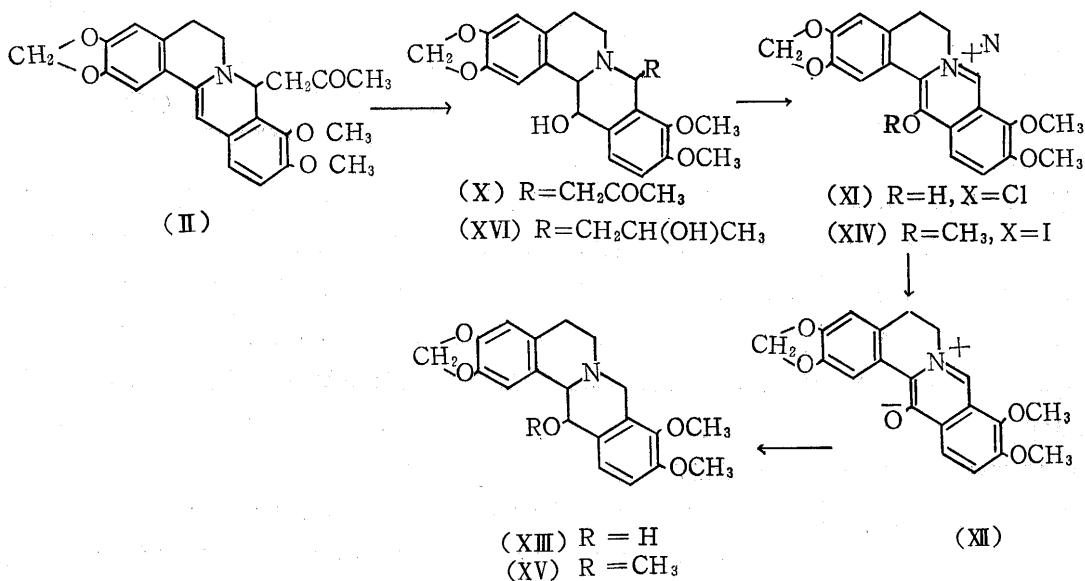
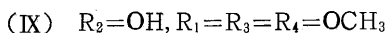
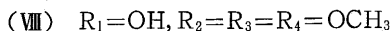
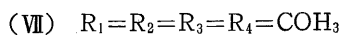
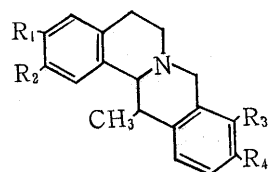
(2) 13-Methylprotoberberine alkaloid の立体化学

天然に現在までに見いだされている 13-methylprotoberberine 類のうち d-thalictricavine (VI), d-corydaline (VII), d-corybulbine (VIII) および d-isocorybulbine (IX) の絶対配位について研究した。VIII と IX はともにジアゾメタンによりいずれも VII に誘導される。VI, VII は IR で 2760cm<sup>-1</sup> 付近に trans

band を示しているので B/C 環は trans 結合である。一般に trans-quinolizidine 誘導体は酢酸第二水銀により脱水素反応を受けるので、本法を VI, VII に適用したところ、ともに dehydro 塩基を与える。ついでこれを  $\text{NaBH}_4$  または亜鉛末と酢酸で還元するとそれぞれ対応する d1-VI, dl-VII を生成する。これら d 体と dl 体は IR ( $\text{CHCl}_3$ ) で一致し、したがって 13-メチル基は安定型配位をとっているものと思われる。そこでこの配位をさらに NMR により追求した。まずその基礎実験として母核である 1-(a)-methylquinolizidine と 1-(e)-methylquinolizidine のメチル基について溶媒効果を検討した。この場合メチル基は窒素の lone pair long-range effect を受けて a-メチル基の方が常に e-メチル基より低磁場へ現われる。そこで酢酸塩に導びき lone pair を取り除いて NMR を測定したところ、両者が同じ chemical shift をもつことを見出した。この知見を VI, VII に適用して 13-メチル基が quasi equatorial 配位 ( $e'$ ) をとることを決定した。この quinolizidine における溶媒効果は 1 位および 3 位にメチル基をもつすべての quinolizidine 誘導体に適用してその配位を決めるのに有効な手段を提供するものと考えられる。ついで絶対配位を決めるため ORD を測定の結果 14 位は R 配位をとることが認められた。従って 13-メチル基は  $e'$  で S 配位である。

### (3) 13-Hydroxy 誘導体の合成と反応

13-hydroxy, 13-methoxy 誘導体の合成を行ない、ついでこれら化合物の反応について検討した。まず 13 位に水酸基の導入を試みた。8-acetyl-dihydroberberine (II) をアセトン中  $\text{KMnO}_4$  で酸化して 8-acetyl-13-hydroxytetrahydroberberine (X) を得た。X を塩酸と加熱すると脱アセトニル基と脱

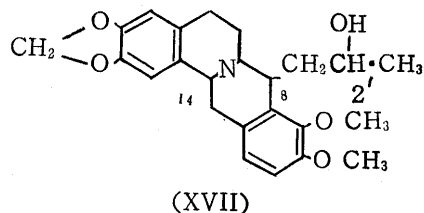


水素反応が同時に起きて 13-hydroxyberberinium chloride (XI) を生成する。XIは苛性アルカリで berberine phenolbetaine (XII) になり、XIIをNaBH<sub>4</sub>還元すると好収量で 13-hydroxytetrahydroberberine (XIII) に導びきうる。またXIIをヨウ化メチルと処理して 13-methoxyberberinium iodide (XIV) を得、これをNaBH<sub>4</sub>により 13-methoxytetrahydroberberine (XV) に導びいた。

ついで X, XI, XII および XIV は還元剤に対して興味ある挙動を示したので詳細に検討した。すなわち、Awe らによればIIはNaBH<sub>4</sub>還元で脱アセトニル基が伴うと述べている。しかしXをNaBH<sub>4</sub>で処理すると脱アセトニル化は起こらず、8-(2-hydroxypropyl)-13-hydroxytetrahydroberberine (XVI) を生じた。Xは亜鉛末・酢酸還元で tetrahydroberberine になる。XI および XII は亜鉛末と酢酸で還元と同時に13位の脱水酸基が起こり cis および trans-tetrahydroberberine を与えるが、NaBH<sub>4</sub>による還元ではXIIIを生成する。またNaBH<sub>4</sub>の代りにLiAlH<sub>4</sub>を用いても同様の還元が進む。XIVは亜鉛末と酢酸では還元と同時に13位の脱メトキシ化が起こり、またLiAlH<sub>4</sub>での還元では還元と同時に13-メトキシ基の脱メチル化が起こりXIIIを生じる。

(4) 8-(2'-Hydroxypropyl)-2, 3-methylenedioxy-9, 10-dimethoxydibenzo[a, g]quinolizidine の立体異性体

8-acetyldihydroberberine (II) の還元によって得られた3種の8-(2'-hydroxypropyl) tetrahydroberberine (XVII) の立体配位について論じた。本塩基は分子中3個の不斉中心を有している。3種の stereoisomer のうち1種は2700~2800cm<sup>-1</sup> に trans-band を有しないからB/C環は cis 結合である。残る2種は trans band をもつから2' および8位に関する stereoisomer である。この2種は分子中に存在する水酸基がともに分子内水素結合するから8位は e' になければならない。それ故2' 位に関する diastereoisomer と認められる。



(5) cis および trans-Quinolizidine 骨格の NMR による証明

protoberberine 型アルカロイドの母核である quinolizidine の配位に関して NMR から検討を行なった。先に述べた如く XII を亜鉛末と酢酸で還元すると cis および trans-tetrahydroberberine を生じた。両者は組成、picrate の組成、UV が同一でしかもクロロホルム中の IR および融点が異なっている。また picrate の融点も相違している。cis および trans-quinolizidine 骨格の判別には現在 IR によっていわゆる trans band を用いる方法および化学的には酢酸第二水銀による脱水素反応があるが、いずれも例外がある。そこで新しい方法として NMR により、溶媒効果の検討を行なうことによって、この両者の相違を区別できることを見出した。本実験の基礎となるものは、酸・塩基系溶媒中で行われる proton-exchange であり、この概念はさらに一般的な反応論および立体有機化学的応用にも拡張できると思われる。

## 論文審査の結果の要旨

Protoberberine 型アルカロイドは種々の植物に含有され今日多数の文献が存在する。しかし従来の研究のうちには種々の不明な点や未だ研究の対象になっていない部分も多い。本論文の内容はこれら未解決の一部を解明したものである。

すなわち dihydroprotoberberine 型アルカロイドに対するハロゲンアルキルの作用、13-hydroxyprotoberberine 誘導体の合成とその性質、13-methylprotoberberine 型の立体化学等に新知見を与え、さらにこれらアルカロイド中の quinolizidine 骨格の立体異性について論議を加えこれを明らかにした。

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。