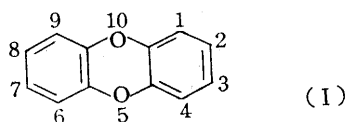


氏 名	上 田 伸 一
	うえ だ しん いち
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 35 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 12 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	Dibenzo-<i>p</i>-dioxin 誘導体に関する研究

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

ツヅラフジ科植物アオツヅラフジ *Cocculus trilobus* DC. ならびにホウザンツヅラフジ *Cocculus sarmentosus* DIELS 等に含有されるアルカロイドである trilobine, isotrilocine, の構造研究は富田によって開始され, この両塩基が dibenzo-*p*-dioxin 骨格(I)を含む biscoclaurine 型塩基であることが明らか



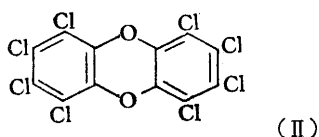
にされ, 今日その構造も解明されている。またホウザンツヅラフジに微量に含まれるアルカロイドである menisarine も dibenzo-*p*-dioxin 骨格を含むことが認められ, 最近はまだインド産同科植物 *Tiliacora racemosa* COLEBR のアルカロイドである tiliacorine についても, Govindachari 等によって, その分子中に dibenzo-*p*-dioxin 骨格の存在が推定されている。

著者はまず dibenzo-*p*-dioxin 誘導体に対して種々の核置換反応を行なって従来を知見を補足吟味し, また富田によって発見された dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の硫酸による呈色反応の呈色機構を解明し, さらにまた dibenzo-*p*-dioxin 核をその分子中に有する menisarine 型塩基について合成研究を行ない, その構造を明らかにすることができた。

[A] Dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の核置換反応

(1) Polyhalodibenzo-*p*-dioxin の合成

pentachlorophenol の熱分解で得られる $(C_6OCl_4)_n$ なる組成を有する物質は dibenzo-*p*-dioxin (I) を徹底的にクロル化して得られるその octachloro 体および pentachlorophenol の Ullmann 反応で得



られる中性物質と一致し、octachlorodibenzo-*p*-dioxin (II)に他ならないことを確証した。

対応するブロム化合物についても全く同様のことが云える。そしてこの両物質は dibenzo-*p*-dioxin 骨格を有するにもかかわらず、硫硝酸等によるdibenzo-*p*-dioxin 反応が陰性である。さらに多数の他の di, または tetrahalodibenzo-*p*-dioxin を合成したが、これらはいずれも dibenzo-*p*-dioxin 反応が陽性である。また dibenzo-*p*-dioxin (I)はハロゲン化反応に際してまず 2, 7 位, ついで 3, 8 位が置換され, さらに強い条件のもとで 1, 4, 6, 9 位も核置換を受ける。

(2) 2,7-dimethyldibenzo-*p*-dioxin のハロゲン化およびニトロ化反応

2,7-dimethyldibenzo-*p*-dioxin は 無水ベンゼン中で紫外線照射のもとにクロル化するとき 3, 8 位がクロル化される。また氷酢酸中で通常のブロム化を行なうとき, または氷酢酸中発煙硝酸でニトロ化を行なうときも好収率で 3, 8 ジ置換体を得る。

(3) Dibenzo-*p*-dioxin および 2,7-Dimethyldibenzo-*p*-dioxin のスルホン化反応

dibenzo-*p*-dioxin (I)を濃硫酸により, あるいは四塩化炭素中でクロルスルホン酸によりスルホン化するとき 2,7-disulfonic acid を, 2,7-dimethyldibenzo-*p*-dioxin の場合は 3,8-disulfonic acid を生成する。

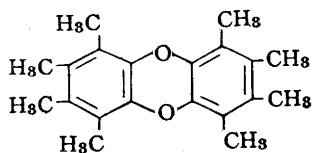
(4) その他 1,6-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin に対する Friedel-Crafts 反応, 1,6-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin および 1,6-dibromodibenzo-*p*-dioxin の核置換反応, さらに dibenzo-*p*-dioxin のメタル化反応成績等について吟味を加え, それぞれの置換位置を明らかにした。

「B」 Dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の呈色反応

(1) Dibenzo-*p*-dioxin 誘導体のペーパークロマトグラフィー

濃硫酸と硝酸カリウムによる dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の呈色反応を濾紙上で行なう方法を考案した。すなわち硝酸カリウムのエタノール飽和溶液を第 1 液として噴霧し, つづいて濃硫酸を噴霧するとき dibenzo-*p*-dioxin 誘導体は濾紙上で青色または青緑色に呈色する。本法を種々の溶媒を用い通常の濾紙または Silicone (Dow Corning Silicone 1107) 処理を行なった濾紙上で行なうペーパークロマトグラフィーに適用して成功をおさめた。

(2) 1, 2, 3, 6, 7, 8-Hexamethoxydibenzo-*p*-dioxin, 1, 2, 3, 6, 7, 8-Hexamethoxy-4, 9-diethylidibenzo-*p*-dioxin および Octamethyldibenzo-*p*-dioxin (III) の合成



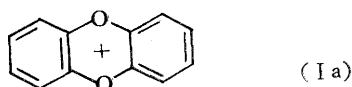
(III)

octachlorodibenzo-*p*-dioxin (II) ならびに対応するブロム化物が dibenzo-*p*-dioxin 骨格を有するにもかかわらず dibenzo-*p*-dioxin 反応が陰性であるので, dibenzo-*p*-dioxin 骨格上に水素原子をもたない上記 2 種の octa 置換体ならびに hexamethoxy 体を合成してその呈色反応を検討した。その結果いずれの物質も明らかに dibenzo-*p*-dioxin 反応が陽性であることを認めた。また今回あらたに dibenzo-*p*-dioxin 誘

導体が五塩化アンチモンあるいは発煙硝酸のみによっても青色または青緑色に呈色することを発見した。

(3) Dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の ESR スペクトル

dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の濃硫酸溶液に硝酸カリウムを加えた場合、octahalodibenzo-*p*-dioxin 以外の物質はすべて青色、青緑色、あるいは紫色に呈色する。dibenzo-*p*-dioxin (I), octamethyldibenzo-*p*-dioxin (III) は濃硫酸のみによっても青色を呈する。これらの呈色溶液はいずれもその ESR スペクトルに吸収を示し、dibenzo-*p*-dioxin (I) は強度比 1 : 4 : 6 : 4 : 1 の quintet, dibenzo-*p*-dioxin-2, 7-disulfonic acid および -2, 7-dicarboxylic acid は強度比 1 : 2 : 1 の triplet を与えること、2, 3, 7, 8-tetrabromodibenzo-*p*-dioxin は 1 本の吸収帯を与えるのみであることから (I) の ESR スペクトルには 2, 3, 7, 8 位のプロトンの寄与が大であること、すなわち odd electron のスピン密度が 2, 3, 7, 8 位に高いこと、2, 7-disulfonic acid および 2, 7-dicarboxylic acid の ESR スペクトルには 3, 8 位のプロトンの寄与が大きいことがわかる。したがって dibenzo-*p*-dioxin 反応においては (Ia)

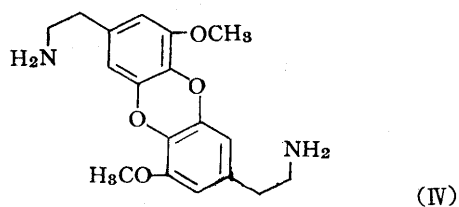


式で示されるようなカチオンラジカルが形成されるということが明らかとなった。dibenzo-*p*-dioxin 骨格を含むアルカロイドである trilobine, isotrilobine 等も dibenzo-*p*-dioxin 反応に際して ESR 吸収スペクトルを示す。また dibenzo-*p*-dioxin 誘導体の五塩化アンチモン溶液も ESR 吸収スペクトルを与える。

[C] *dl*-N-Methyldihydromenisarine の合成

(1) 2, 7-Bis (2-aminoethyl) -4, 9-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin の合成

4, 9-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin-2, 7-dicarboxylic acid の酸クロライドを Rosenmund 還元反応により diformyl 体とし、これをニトロメタンと処理してニトロスチレン体とし、ついで LiAlH_4 で還



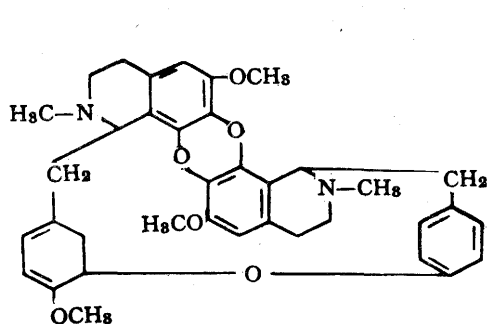
元して 2, 7-bis (2-aminoethyl) -4, 9-dimethoxydibenzo-*p*-dioxin (IV) を合成した。

(2) *dl*-N-Methyldihydromenisarine の合成

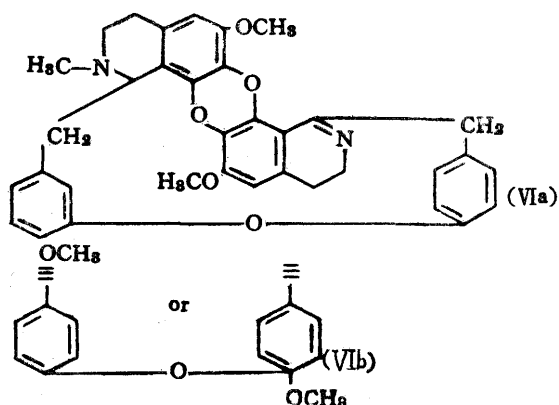
2-methoxy-5-chlorocarbonylmethylphenyl *p*-chlorocarbonylmethylphenyl ether と上述の (IV) を縮合させて bis-acetamide 体を合成、ついでこれを Bischler-Napieralski 反応に付し、3, 4-dihydroisoquinoline 型塩基に導き、これを還元し、ついで N メチル化して 2-methyl-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline 型塩基 (V) の *dl* 体を m.p. 180~183° の結晶として得た。

一方天然の menisarine より誘導した光学的活性の N-methyldihydromenisarine (m. p. 148~150°) をこの合成 *dl* 体 (V) と比較して両物質が同一の平面構造を有する物質であることを確認した。したがっ

て menisarine の構造は(VIa)あるいは(VIb)で示されることを合成的に証明することができた。



(V)

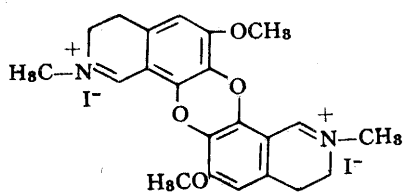


(VIa)

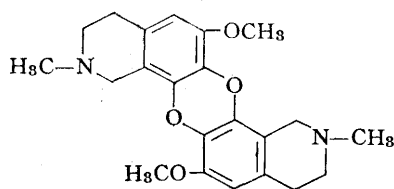
(VIb)

(3) Tiliacrine 分解産物についての検討

Govindachari が tiliacrine の二酸化マンガン，硫酸酸化で得たと称する組成 $C_{22}H_{24}O_4N_2I_2$ ，構造式(VII)の物質，すなわち 6, 13-dimethoxy-3, 4, 10, 11-tetrahydro-*p*-dioxino [2, 3-h : 5, 6-h'] diisoquinoline dimethiodide (VII) および 2, 9-dimethyl-6, 13-dimethoxy-1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11-octa-hydro-*p*-dioxino [2, 3-h : 5, 6-h] diisoquinoline, (VIII)を合成した。



(VII)



(VIII)

論文審査の結果の要旨

本論文の内容は防己科植物に含有されるアルカロイド trilobine, isotrilocine あるいは menisarine 等の分子を構成する基礎骨格の一つである dibenzo-*p*-dioxin とその誘導体について合成法と化学的性質を吟味するため行なわれた一連の研究である。

まず dibenzo-*p*-dioxin およびその誘導体のハロゲン化，ニトロ化，スルホン化等の種々の置換反応を行なって置換基の置換位置を吟味し，ついで dibenzo-*p*-dioxin 核の硫酸による呈色反応を種々の角度から検討した結果，この反応においてはカチオンラジカルが形成されるものであることを証明した。また dibenzo-*p*-dioxin 核を有する天然アルカロイド menisarine の構造について合成方面より研究した結果，*dl*-N-methyldihydromenisarine を合成し menisarine の構造に対して積極的の証明を与えた。

以上のごとく本論文は dibenzo-*p*-dioxin 系化合物の化学の領域において未踏の地域を開拓したものである。

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。