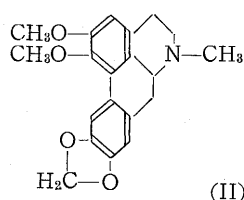
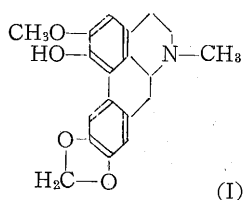
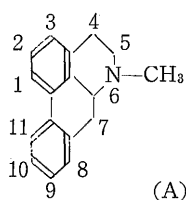


氏 名	北 村 爲 男 きた むら ため お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 15 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 9 月 27 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 ・ 専 攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	ナンテン <i>Nandina domestica</i> THUNB. 第 3 級 塩 基 Domesticine の液安—アルカリ金属による開裂反応の研究 (主 査)
論 文 調 査 委 員	教 授 富 田 真 雄 教 授 上 尾 庄 次 郎 教 授 木 村 康 一

論 文 内 容 の 要 旨

液安—ナトリウムによる Diphenyl ether を構成するエーテル型酸素結合の開裂反応に関する研究にはすでに多くの報告があり、最近富田教授およびその協力者は Biscoclaurine 型塩基について本反応を応用し数多くの Bis 型塩基の構造を決定した。その後、同教授等は種々の化合物について液安—アルカリ金属による Methylenedioxy 基ならびに Methoxyl 基の開裂反応を行ない一連の研究を進めている。しかしながら一方 Aporphine 型塩基に関する本反応の研究には Ayer, Taylor の Bulbocapnine についてのただ一例が過去の文献にみられるのみであり、著者は当研究室におけるこれらの一連の研究の一部としてナンテン *Nandina domestica* THUNB. の第 3 級主塩基である Domesticine(I) および O-Methyldomesticine(II) について液安—アルカリ金属による Methylemedioxy 基の開裂反応を行ない、その結果 Aporphine 核 (A) の 9—位または 10 位のいずれの方向に本開裂反応が進行するかを解明し、さらに (I) および (II) の Methoxyl 基が本反応においていかなる変化を受けるか否かについても検索する目的で本研究に着手し、以下に記述するような新知見を得た。



〔1〕 ナンテンおよびシロナンテンの第 3 級塩基の抽出および含有塩基の比較

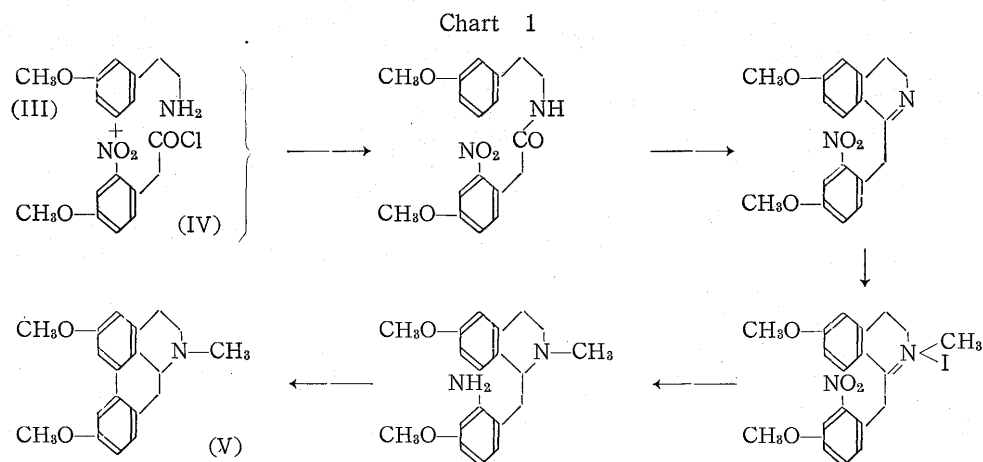
ナンテン *Nandina domestica* THUNB. およびシロナンテン *Nandina domestica* var. *leucocarpa* MAKINO の根部および茎部、ならびに果実についてそれぞれ第 3 級塩基の抽出を行ない両者の比較を行った。その結果、両ナンテン共主塩基である Domesticine(I) と O-Methyldomesticine(II) ならびにそ

の他二、三の同種類の塩基を含有し、それらの含有量もほぼ同一であることを認めた。

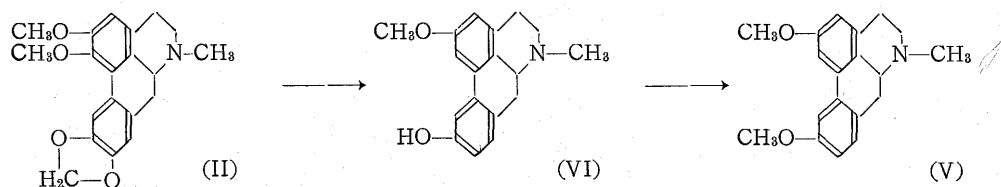
〔2〕 O-Methyldomesticine の液安中金属ナトリウムによる開裂反応

O-Methyldomesticine(II) について液安—ナトリウムによる Methylenedioxy 基の開裂反応を行ない、その結果分解塩基としてただ一種のフェノール性塩基 (Hydrochloride; $C_{18}H_{19}O_2N \cdot HCl$, mp256° (decomp)) を得た。またその O-メチル化体はその諸性質の検討から Dimethoxyaporphine であることが明らかとなり、本物質について Hofmann 分解を行ない常法にしたがって Dimethoxyphenanthrene に誘導、これが 3,6-Dimethoxyphenanthrene であることを確認した。

つぎに dl-2,10-Dimethoxyaporphine(V) を常法にしたがい 3-Methoxyphenethylamine(III) および (4-Methoxy-6-nitrophenyl)-acetyl chloride(IV) を出発原料とし Chart 1 の系路でこれを合成した。



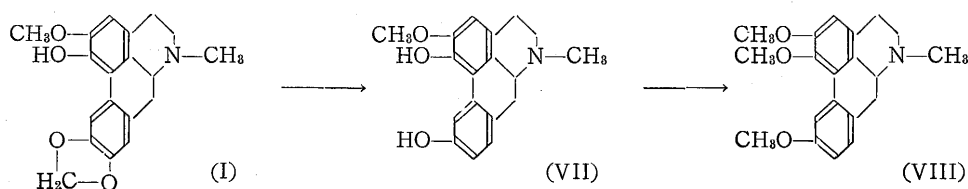
かくてここに得た合成品 (V) と上記開裂 O-メチル化塩基とを比較検討した結果両者は全く一致し、同一平面構造を有する物質であることを確認証明した。したがって以上の実験結果および従来の種々の研究の結果から O-Methyldomesticine(II) の液安—ナトリウム反応によって生成するフェノール性分解塩基の構造は 2-Methoxy-10-hydroxyaporphine(VI) であり、その O-メチル化体は (V) であることが確認された。



すなわち本反応により (II) の Methylenedioxy 基は一方向的に切断を受けて 10-位に水酸基 1 個を新生し、かつ 1-位の Methoxyl 基が全く脱離するということが明らかとなった。液安—アルカリ金属による開裂反応は比較的低温においてはベンゼン核に結合する Methoxyl 基は変化しないのが通例であり、あるいは場合によっては脱メチル化反応を受けてフェノールを新生することが知られているが、今回著者が確認した本反応による芳香核における Methoxyl 基の脱離反応は従来の液安—アルカリ金属反応に関する研究においてはいまだ確認されていない興味ある一異常反応である。

[3] Domesticine の液安中金属ナトリウムによる開裂反応

Domesticine(I) について液安—ナトリウムによる開裂反応を行ない、その結果ただ一種の分解フェノール性塩基 (Hydrochloride; $C_{18}H_{19}O_3N \cdot HCl$, mp277° (decomp)) を得た。またその O-メチル化体は種々検討の結果その構造が 1,2,10-Trimethoxyaporphine (VIII) に相当することが推定される。ここにおいて *dl*-1,2,10-Trimethoxyaporphine (VIII) の合成を後藤の方法にしたがって追試し目的を達した。かくてここに得た合成品 (VIII) と上記開裂 O-メチル化塩基とを比較したところ両者は完全に一致し、同一平面構造を有する物質であることを確認証明した。したがって Domesticine (I) の本反応においても 9, 10位の Methyleneedioxy 基は一方向的に開裂を受けて10一位にフェノール性水酸基 1 個を新生し 1,10-Dihydroxy-2-methoxyaporphine (VII) を生ずることが判明した。

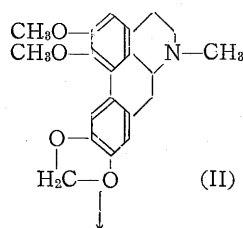


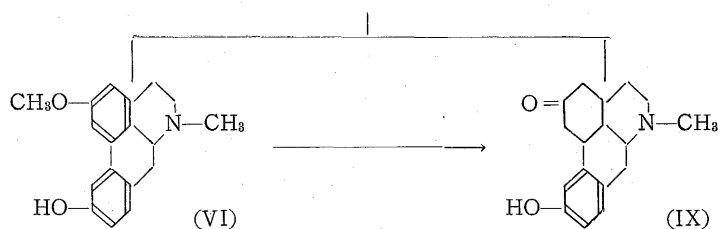
[4] O-Methyldomesticine の液安中金属リチウムによる開裂反応

O-Methyldomesticine(II) の液安—リチウム反応を行ない、その結果 A,B二種のフェノール性分解塩基を得た。このうち A 塩基 (Hydrochloride; mp256° (decomp)) は検討の結果さきに (II) の液安—ナトリウム反応で得た 2-Methoxy-10-hydroxyaporphine (VI) と全く同一物質であることを確認した。したがってこの場合も Aporphine の 1—位の Methoxyl 基が本反応により全く脱離するという興味ある一異常反応の進行を確認した。

また B 塩基 ($C_{17}H_{21}O_2N$, mp239°) はその諸性質が Monohydroxy-keto-hexahydroaporphine であることを示し、これを対応するケトン還元成積体およびその O-Methyl ether に誘導し、それぞれ合成の(+)-10-Hydroxy-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine ($[\alpha]_D^{25} + 160.7^\circ$) およびその O-Methyl ether ($[\alpha]_D^{18.5} + 158.6^\circ$) の標本と比較検討した結果、両者はいずれも完全に一致しそれぞれ同一物質であることを確認した。したがってここに B 塩基の構造は 10-Hydroxy-2-keto-1,2,3,3a,11b,11c-hexahydroaporphine(IX) であることが判明した。

また一方 A 塩基 (VI) の液安—リチウム反応を行ない、この場合もケトン体 (IX) の生成を確かめた。したがって O-Methyldomesticine(II) の本反応においては中間体の 2-Methoxy-10-hydroxyaporphine(VI) がさらに還元反応を受けて (XI) を生ずることが明らかとなった。





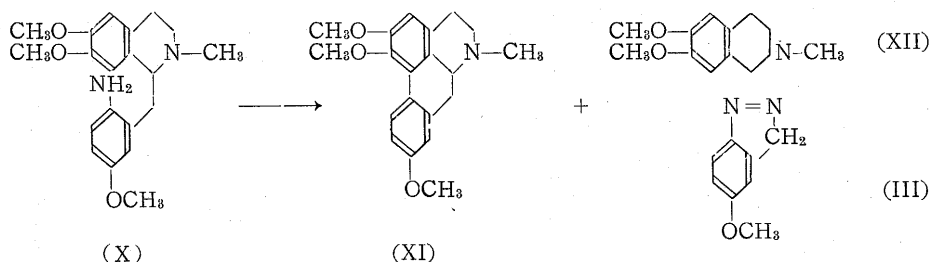
さらに著者は本反応のモデル実験の一つとして 2-Methoxybiphenyl の液安—リチウム反応を行ない、その結果 Methoxyl 基の存在する側のベンゼン核が一部水素添加を受けることを知った。

〔5〕 Pschorr 法による Aminobenzyl-tetrahydroisoquinoline のフェナンスレン閉環反応における異常反応

著者は Domesticine, および O-Methyldomesticine の液安—アルカリ金属による開裂反応を行なったが、ここに生成する開裂塩基の構造決定のために Pschorr 法による数種 Aporphine 型塩基を合成したところ、従来の Aporphine 型塩基合成に関する文献に未記載の一異常反応を発見した。

(a) *dl*-1,2,9-Trimethoxyaporphine の合成

O-Methyldomesticine (II) の液安—ナトリウム反応で得た分解 O-メチル化塩基の構造研究に関連し、文献未記載の *dl*-1,2,9-Trimethoxyaporphine (XI) の合成を行なった。すなわち常法により 3,4-Dimethoxyphenethylamine および (3-Methoxy-6-nitrophenyl)-acetyl chloride とから出発し、Chart 1 に類似の系路で (XI) を合成した。そしてその際目的を達すると共に Amine (X) の Pschorr の Phenanthrene 閉環反応について吟味し反応条件の差異により種々の副生物が生成することを確認め、すなわち Aminobenzyl-tetrahydroisoquinoline (X) が本反応により亜鉛と塩酸を用いた場合には一部上下2個の Fragment に切断し、2-Methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (XII) および 5-Methoxyindiazole (XIII) を生ずることを確認した。しかしこのような例は従来の文献には見当たらないようで興味ある一異常副反応である。



(b) *dl*-Isolaureline の合成

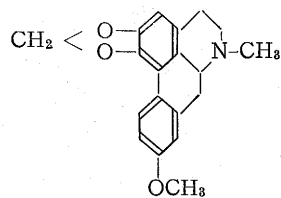
dl-Isolaureline (1,2-Methylenedioxy-9-methoxyaporphine) (XIV) の合成を L.Marion および F.Faltis 等の文献にしたがい Chart 1 に類似の系路でこれを追試し、最終工程の Pschorr の Phenanthrene 閉環反応について再検討を加えた。すなわち本閉環反応においても主生成物の Aporphine (XIV) を文献とはほぼ同一の収率で得ると共に、文献にはその生成の記載がみられない Hydrohydrastinine および 5-Metho-

xyindiazol (XIII) をそれぞれ少量捕捉しこれを証明した。したがってこの場合も (a) の場合と全く同様な一部上下2個の Fragment に切断するという異常な副反応の進行を確認した。

またさらに著者は以上の実験事実ならびに本閉環反応に関する最近の研究の結果から, Aminobenzyl-tetrahydroisoquinoline の本閉環反応においては適当な還元剤の存在する場合には多少とも上下2個の Fragment に切断する副反応が進行することを明らかにした。

(c) 5-Methoxyindiazole の合成

これらの Pschorr 反応において捕捉した 5-Methoxyindiazole (XIII) は文献未記載の化合物であり, 著者は 3-Methyl-4-nitroanisole を原料とし Kovach, Barnes の方法に類似の系路でこれを合成した。



(XIV)

論文審査の結果の要旨

本論文は, methylenedioxy 基を有する aporphine 型塩基であるナンテン *Nandina domestica* THUNB. の主塩基 domesticine ならびに O-methyldomesticine について, 液安—アルカリ金属による開裂反応を行ない, methylenedioxy 基ならびに methoxyl 基が本反応においていかなる変化を受けるかを精細に吟味してその分解反応の経過を明らかにしたものである。さらにこれに関連して, 上記の分解反応の結果得られる開裂塩基の構造決定のために, Pschorr 法による aporphine 型塩基を合成したが, 本反応における aminobenzyl-tetrahydro-isoquinoline の閉環反応の場合, 従来の文献に記載のない一新異常副反応を発見し, これについても検討を加えその反応経過を明らかにした。したがって本論文の内容は, アルカロイド化学におけるこの領域において未知の一新分野を開拓したものであり, 薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。

〔主論文公表誌〕

- 第1編 薬学雑誌 第79巻 (昭. 34) 第8号
- 第2編 薬学雑誌 第80巻 (昭. 35) 第2号
- 第3編 薬学雑誌 第80巻 (昭. 35) 第5号
- 第4編 薬学雑誌 第80巻 (昭. 35) 第8号
- 第5編 薬学雑誌 第81巻 (昭. 36) 第3号
- 第6編 薬学雑誌 第79巻 (昭. 34) 第8号
- 第7編 薬学雑誌 第80巻 (昭. 35) 第1号

〔参 考 論 文〕

1. Methoxydepsidan 合成の試み (第3報)
2-Aminodiphenyl Ether-2'-carboxylic Acid の Diazonium 塩の分解反応
(富田真雄と共著)
公表誌 薬学雑誌 第75巻 (昭. 30) 第9号