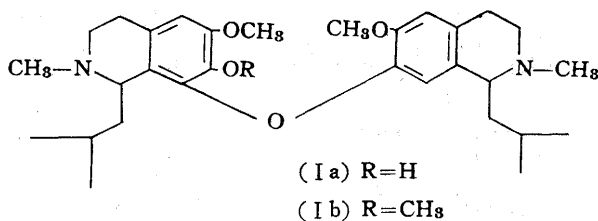


氏 名	別 所 清
	べつ しよ きよし
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 34 号
学位授与の日付	昭 和 38 年 9 月 17 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	Pilocereine 及び関連化合物の研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 富 田 真 雄 教 授 上 尾 庄 次 郎 教 授 藤 田 栄 一

論 文 内 容 の 要 旨

米国南部内至メキシコに産する *Lophocereus* 属のサボテンのアルカロイド pilocereine は 1901年 Heyl によって発見され, Djerassi らの研究の結果(Ia)なる構造が与えられていた。この構造は oxyacanthine-berbamine 系の biscoclaurine 型塩基ときわめて近似の骨格を有するにもかかわらず, Djerassi らの報告によれば本塩基は液安カリウム反応によって「異性体」isopilocereine を与え, O-methyl 体の開裂反応

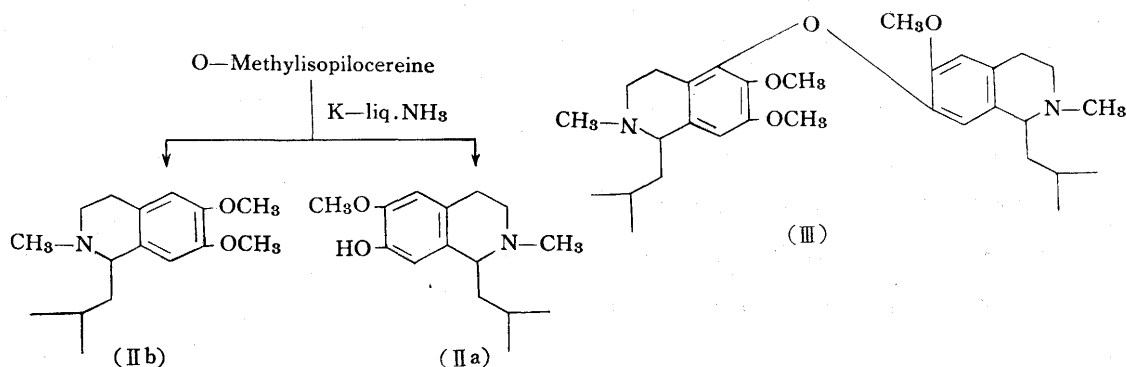


ではエーテル結合の両側で同じ程度に切断される等, これまで富田教授らによって行なわれてきた biscoclaurine 型塩基の液安開裂反応の結果からみて不審な挙動を示している。この点を解明するために次の種々の実験を行なって新しい知見を得, これを明らかにすることができた。

[1] O-Methylisopilocereine の液安開裂反応

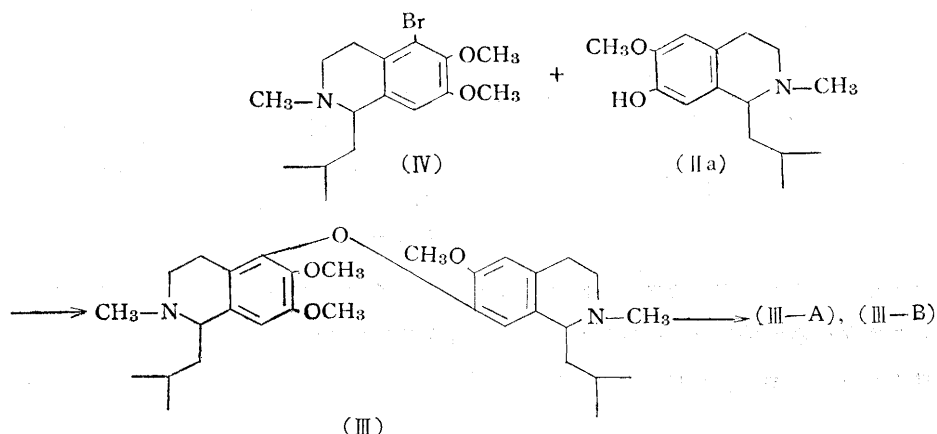
pilocereine の液安カリウム反応を行なって isopilocereine を得, これをメチル化して O-methyl 体を結晶として得た。この O-methylisopilocereine を液安開裂に附すれば, 定量的に lophocerine (IIa) と O-methyllophocerine (IIb) が得られた。したがって, O-methylisopilocereine の構造は (I b) か (III) のいずれかの式で表されるはずであるが, (I b) 式はすでに O-methylpilocereine およびその racemic diastereomer である O-methylpiloceredine に与えられているので, O-methylisopilocereine は同じ平面構造式 (I b) を有し得ず, (III) であると推定した。

なお lophocerine (IIa) はその構造を合成により確認した。



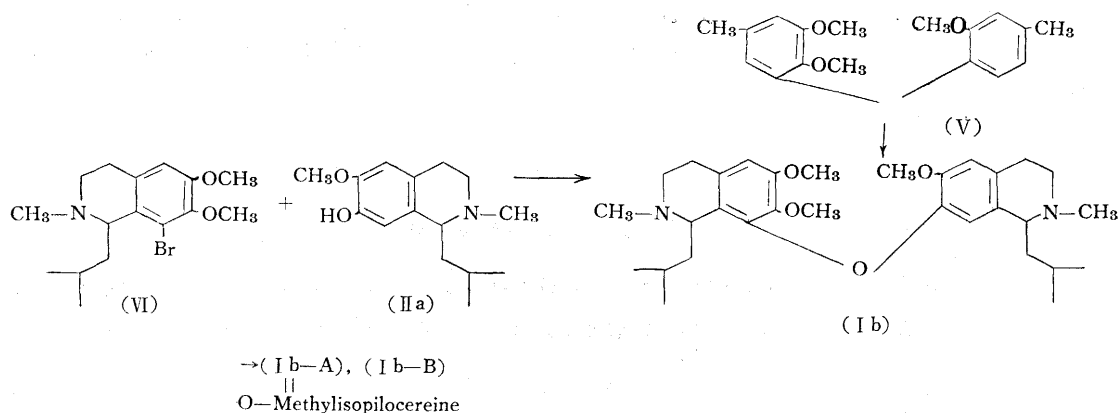
[2] (III) 式の構造を有する塩基の合成

(III) 式を有する物質を、最初 diphenyl ether 誘導体から合成しようとしたが、中間原料の収量が良くないので、5-bromotetrahydroisoquinoline 型塩基 (IV) と lophocerine (IIa) の Ullmann 反応によって合成を行ない、(III) の二種の racemic diastereomer (III-A) と (III-B) を得た。この物質は paper chromatography, multibueffred paper chromatography, 濾紙電気泳動, UV等のdataは O-methylisopilocerine にきわめて似ているが、IR吸収スペクトル (in CHCl_3) は異なる。したがって O-methylisopilocerine は (III) でなく (Ib) であると考えねばならず、pilocerine および piloceredine の構造と矛盾する。



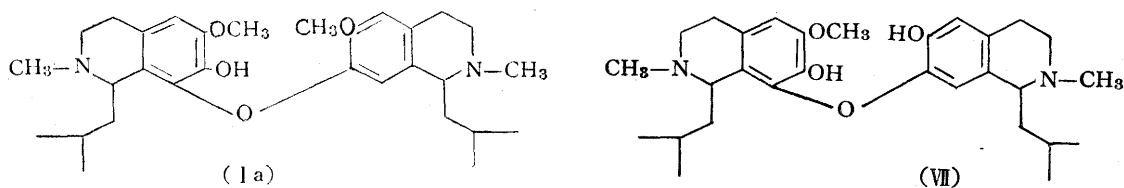
[3] (Ib) 式の構造を有する塩基の合成と O-Methylisopilocerine の構造

(Ib) 式を有する物質を、2, 3, 2'-trimethoxy-5, 4'-dimethyldiphenyl ether (V) を原料とする方法と、8-bromotetrahydroisoquinoline 型塩基 (VI) と lophocerine (IIa) の Ullmann 反応による方法とで合成し、(Ib) の二種の racemic diastereomer (Ib-A) と (Ib-B) を得た。両者ともにその諸性質は O-methylpilocerine と明らかに異り、かつ (Ib-A) は O-methylisopilocerine と同一物質であることが確認された。したがって O-methylisopilocerine の構造は (Ib) で表されるものであり、O-methylpilocerine ならびに O-methylpiloceredine に (Ib) 式を与えるのは誤りであることが明らかになった。



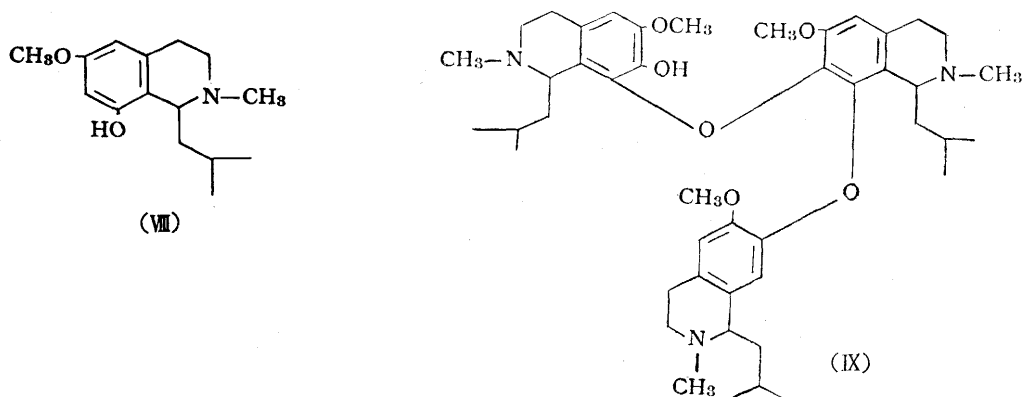
[4] Isopilocereine および Desmethyisopilocereine の構造

この両者はいずれも O-メチル化により O-methylisopilocereine を与え、前者は 1 個、後者は 2 個のフェノール性水酸基を有する。その水酸基の位置は呈色反応等によっても推定されるが、それぞれ O-ethyl 体および O, O-diethyl 体の液安開裂反応を行ない、isopilocereine は (Ia) (すなわちこれまで pilocereine ならびに piloceredine に与えられていた構造である)、desmethyisopilocereine は (VII) であることを確定した。



[5] O-Methylpilocereine の液安開裂反応と Pilocereine の構造ならびに Pilocereine 及び O-Methylpilocereine の液安カリウム反応における挙動の解明

O-methylpilocereine の液安開裂反応を行ない、予想される lophocereine (IIa) 等の他に 6-methoxy-8-hydroxy 体 (VIII) と推定される塩基および isopilocereine (Ia) を捕捉した。これらの生成は O-methylpilocereine の構造を (Ib) と考えては説明できない。この間に Djerassi らは vilocereine の分子量なら



びに分子式を訂正したので、以上の実験の結果は pilocereine の構造が (IX) であることを示すものである。この新しい構造式に, biscoclaurine 型塩基の液安開裂反応の結果から得られた経験則を適用することによって, pilocereine から isopilocereine の生成ならびに O-methylisopilocereine の開裂結果をすべて矛盾なく説明することができた。

論文審査の結果の要旨

メキシコに産する *Lophocereus* 属のサボテンに含有される塩基 pilocereine およびその分解産物である isopilocereine の構造について従来の研究に疑問があり、この点を解明するため本研究を行なったものである。

著者は pilocereine, O-methylpilocereine の液安カリウム開裂反応, あるいは O-methylisopilocereine の同様な反応等を行ない、ここに得られるそれぞれの分解塩基を分別単離、ついでこれらの分解塩基を合成によりそれらの化学構造を決定確認した。この研究結果から合理的な pilocereine の化学構造を明らかにすることができ、さらにその関連化合物全部の化学構造を解明することができた。

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。