

氏 名	大 野 孝 正
	おお の こう せい
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 97 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 3 月 23 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 製 薬 化 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	Protostemonine および Stemofoline の構造研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 犬伏康夫 教 授 大崎健次

論 文 内 容 の 要 旨

ビャクブ科植物のアルカロイドの構造研究はおもにタマビャクブ (*Stemona tuberosa*) について行なわれ、この植物より単離された3種のアルカロイドの構造が決定され、いずれも pyrrolo-azepine を母核とする特異な構造を有していることが証明されている。しかるにその他のビャクブ科植物のアルカロイドについては構造の決定されたものがない現状にかんがみ著者は日本産のツルビャクブ (*S. japonica* Miq.) を対象としてその成分研究に着手した。その結果、根茎からは文献記載の protostemonine を単離すると共に、新しく葉茎から新アルカロイドを単離しこれを stemofoline と命名した。著者はここに得た protostemonine および stemofoline について化学構造の研究を行い次に示す結果を得た。

1. Protostemonine の構造

Protostemonine は分子式 $C_{23}H_{31}NO_6$, m. p. 175° を示す結晶である。各種スペクトルデータから、 α 、 β -不飽和 γ -ラクトン1個とそれに共役する二重結合1個の他に、 γ -ラクトン1個、2級メチル基2個、オレフィニックメチル1個、エノールメチルエーテル1個の部分構造が推定される。protostemonine をベンゼン中塩化水素処理すると protostemonine hydrate hydrochloride (III) が得られ、これを希炭酸カリウム水溶液で処理すると塩基性部より stemonine (IV)、中性部分より 4-hydroxy-3-methoxy-2-methylcrotonolactone (V) が得られた。Vは塩酸で加水分解して demethyl 体となし、合成した標品と同定した。一方、stemonine ($C_{17}H_{25}NO_4$) はスペクトル測定の結果から2級メチル基2個存在し、Nの α -位にメチル γ -ラクトン基があり、他の2個の酸素はもう1個の γ -ラクトン環に属している。stemonine を二酸化マンガで酸化すると bisdehydrostemonine が得られるが、本品は Ehrlich テスト陽性でピロール環が存在することが推定され、また NMR でピロール環の β , β' -位にのみ水素が存在することが明らかとなったので、stemonine には α , α' -位が置換されたピロリジン環が存在すること、また既知のビャクブ科アルカロイドがいずれもピロロアゼピン環と有することその置換様式を考慮し、stemonine の妥当な構造式としてIV式を推定した。これは小山らによる stemonine hydrobromide hemihydrate のX線

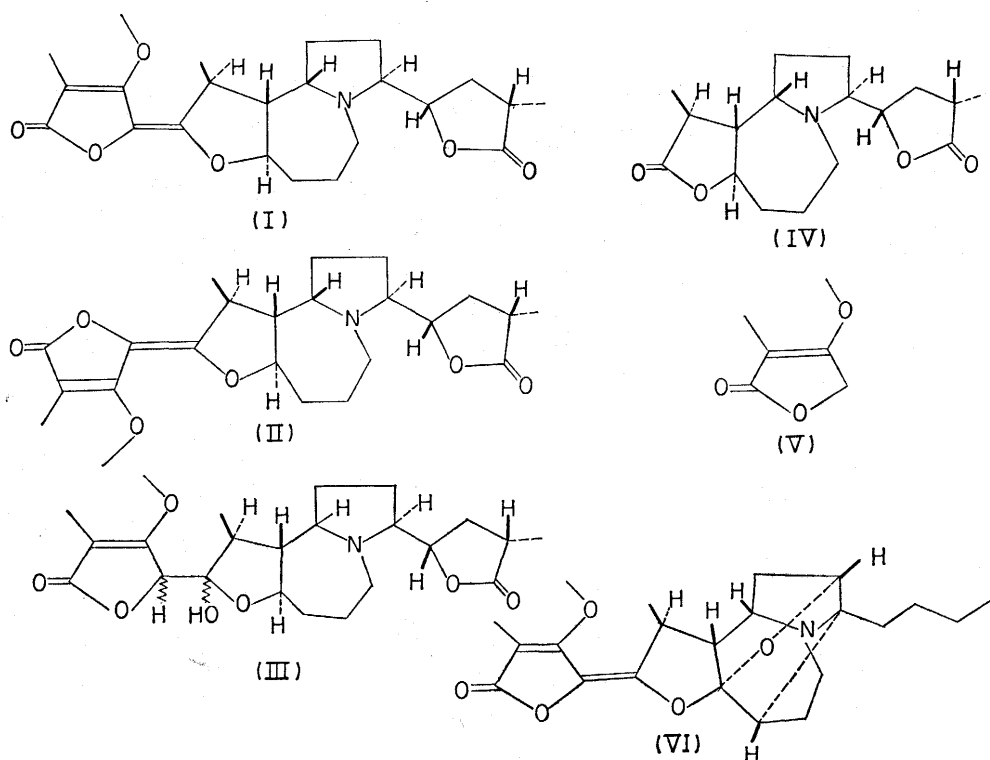
解析により実証され、また同時に絶対構造も決定された。ここに明らかにされた stemonine (IV) および中性物質 (V) に protostemonine を構成する全ての炭素原子が含まれており、かつ protostemonine hydrate (III) がアルカリ処理により retro-aldol 型の分解反応をおこし、これら 2 つの部分に分解するものと考えるとき protostemonine の構造は I か II のいずれかの式で表わされることになるが、このいずれであるかをスペクトルのまたは化学的に決定することは困難と考え、これを X 線結晶解析により解決することにした。

すなわち著者は protostemonine methanol solvate の単結晶を作製し、多重フィルム等角傾斜ワイセンベルグ写真法により反射データを集め各種補正を行い独立な反射 2581 個を得た。主な結晶データは $a=11.685$, $b=10.335$, $c=10.028\text{\AA}$, $\beta=101.8^\circ$, $C_2^2-P2_1$, $Z=2$, $D_c=1.257\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $D_m=1.25\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ である。構造解析には Karle らのシンボリック・アディクション法を適用し、反射に直接位相をあてはめ、最も妥当な組合せを選びだすことに成功した。構造の精密化は brock-diagonal least squares 法により行った。最終の信頼度因子(R)は 0.066 であった。その結果、protostemonine の分子構造は先に推定した I または II のうち I であることが明らかとなった。また、stemonine (IV) の絶対構造より考えて protostemonine の絶対構造は I で表わされることとなる。

2. Stemofoline の構造

Stemofoline は $C_{22}H_{29}NO_5$, m. p. $80-83^\circ$ の結晶である。各種スペクトルデータからその分子の共役系部分は protostemonine と類似した構造を有していると考えられるが、しかしマスマスペクトルから百部科アルカロイドに共通するピロリジン環の N の α 位に結合する γ -ラクトン基の存在は否定され、また不飽和度が大きいことなど基本骨格の上でも大きな相違があると考えられたので、著者は stemofoline hydrobromide monohydrate の結晶を作製し、protostemonine の場合と同様の方法により反射データを集めた。その主な結晶データは $a=11.801$, $b=25.939$, $c=7.605\text{\AA}$, $D_2^4-P2_12_12_1$, $Z=4$, $D_c=1.39\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $D_m=1.39\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ である。構造解析は重原子法により行ったが、臭素原子が $\frac{1}{4}$ (Z 軸) 近くにあり偽対称の問題が生じた。しかし重原子の位置が $\frac{1}{4}$ よりわずかにずれていることを認め、フーリエ法をくり返しこの難点を解決した。精密化は full-matrix least squares 法により行った。最終の R 値は 2140 個の全反射に対し 0.127 であった。絶対構造は、重原子の異常分散効果を用いた Bijovet の方法に従って決定した。その結果、stemofoline の分子構造は絶対構造も含めて VI 式で表わされることがわかった。

構造式から明らかなように stemofoline は protostemonine と全く同じ共役系を有しているが、stemofoline は pyrrolo-azepine 環に余分に二つの架橋があり籠状構造をとっており、さらに protostemonine の N の α 位の γ -ラクトンの代りに n-butyl 基が結合している。protostemonine の共役部分は塩化水素処理で容易に水和しアルカリで分解反応を起すが、stemofoline では同様な条件ではエノールメチルエーテル結合の加水分解と furan 環の 2 級メチル基の配位の異性化した demethyl-isostemofoline が生じるが、このように同じ共役系でありながらその反応性に差異があるのは、X 線結晶解析の結果明らかになった両者の furan 環の歪の大小に起因するものと思われる。



論文審査の結果の要旨

古来害虫駆除の目的で用いられて来た生薬ビャクブの有効成分の研究はわが国において古く1895年に開始されたが台湾産タマビャクブの成分をのぞいては最近まで特記すべき研究の進展が見られなかった。本論文は本邦産ビャクブ科の代表的植物ツルビャクブの根茎および地上部の成分を個別に研究し、前者よりは文献既知のアルカロイド、プロトステモニン、また後者よりは新アルカロイド、ステモフォリンを単離し、その化学構造を化学的並びにスペクトルの的に研究し、最終的にはX線結晶解析により確定したものである。

この研究の途上において著者はプロトステモニンを酸で処理しついでアルカリでとりあつかう時ステモニンなる化合物に変化するとの一見了解に苦しむ文献の記載に合理的な説明を与えることに成功し、プロトステモニンの化学構造に対し推定式を提出することができたが、この式は立体化学的に二つの可能性があるもので、これを一つにしぼるため直接法によるX線結晶解析を行い、その立体構造を決定した。一方ステモフォリンはその取得した分量も少く、且つ予試験において化学反応にかけることが困難であることが判明したので、直ちにそのブロム水素酸塩をX線結晶解析にかけ立体構造を決定したのである。かくて著者によって明かにされたことはこの二つのアルカロイドは共にピロアゼピン骨格を有すること、タマビャクブのアルカロイドと異り共役ラクトおよびフラン環を有すること、およびステモフォリンには二つの架橋があって全体としては籠形構造をとっていることである。

このような構造は文献にその例をみない新形式のものであって著者がそれを解明することによってアルカロイド化学の進展に寄与したことはいうまでもないが、また一方著者の研究は害虫駆除作用と化学構造の関係を追及する場合の貴重な資料を提供したものと考えられる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。