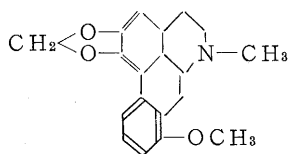
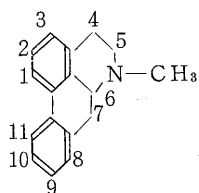


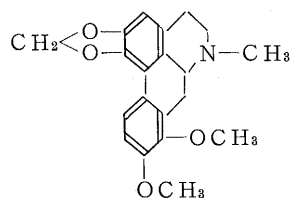
氏 名	平 井 健 太 郎 ひら い けん た ろう
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 10 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	アボルフィン型アルカロイドの合成に関する研究
	(主 査)
論文調査委員	教 授 富 田 真 雄 教 授 鈴 木 友 二 教 授 宇 野 豊 三

論 文 内 容 の 要 旨

ツツラフジ科 Menispermaceae 植物のうちで熱帯産 *Stephania capitata* SPRENG. ならびに日本産ハスノハカズラ *Stephania japonica* Miers のアルカロイドである Stephanine, および *Stephania capitata* SPRENG. ならびに台湾紅頭嶼産コウトウツツラフジ *Stephania Sasakii* Hayata より発見されたアルカロイド crebanine は、いずれもすでに富田、白井によって種々の分解反応の結果、Stephanine に対しては (I) なる推定構造式が、また crebanine に対しては (II) 式がそれぞれ提出されている。しかるに1954年 Manske はアルカロイドの植物生体内生成の見地から (I), (II) の構造式に対してなおも疑問をいだき再検討を要望した。ここにおいて著者は両アルカロイドの全合成によってそれらの構造式に対し積極的な証明を与え、さらに両アルカロイドと構造類似の塩基を合成してそれらの物理化学的性質を明らかにする目的をもって本研究を実施し、以下に述べるような新知見を得た。



(I)

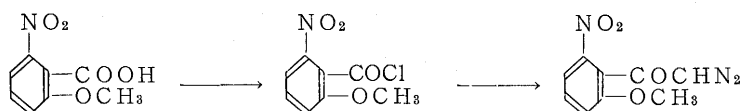


(II)

〔1〕 dl-Stephanine の合成

dl-stephanine はつぎの Chart 1 の経路により合成を完成した。

Chart 1

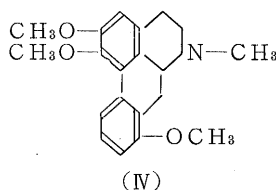


一の結論に到達している。

すなわち stephanine (I), crebanine (II) の構造は従来の生合成の立場よりみる時は, Manske も指摘のとおり確かに異常型式ではあるが, 天然にもかかる型式のアルカロイドが存在することがここに確認されたことは植物生体内におけるアボルフィン型塩基の生成を考察する上において大いに興味ある事実である。

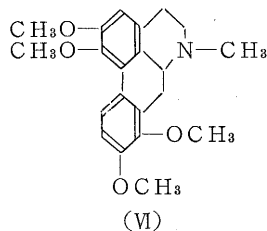
〔3〕 *dl*-1, 2, 8-Trimethoxyaporphine の合成

stephanine (I) の methylenedioxy 基の代りに dimethoxyl 基を有するアボルフィン型塩基, すなわち 1, 2, 8-trimethoxyaporphine (IV) の合成を行なった。合成中間体として必要な (2-methoxy-6-nitrophenyl)-acetic acid は stephanine 合成の場合とは異なり benzylalcohol, chloride, ついで nitrile を経てこれを合成した。ついで (2-methoxy-6-nitrophenyl) acetic acid および 3, 4-dimethoxyphenethylamine を原料として *dl*-1, 2, 8-trimethoxyaporphine (IV) を合成した。その紫外吸収スペクトルは stephanine と同様特異な吸収を示す。また, 最後の Pschorr 反応において *dl*-1-(2-methoxybenzyl)-2-methyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (V) をも単離した。



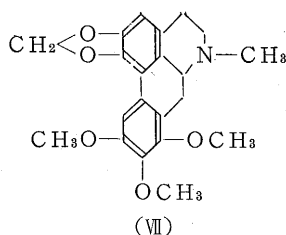
〔4〕 *dl*-1, 2, 8, 9-Tetramethoxyaporphine の合成

Crebanine (II) の methylenedioxy 基の代りに dimethoxyl 基を有するアボルフィン型塩基, すなわち *dl*-1,2,8,9-tetramethoxyaporphine (VI) の合成を試み, 3, 4-dimethoxyphenethylamine と (2,3-dimethoxy-6-nitrophenyl) acetic acid よりその合成を完成した。紫外吸収スペクトルは crebanine 同様特異な吸収を示すことを明らかにした。



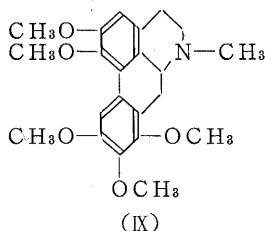
〔5〕 *dl*-1, 2-Methylenedioxy-8, 9, 10-trimethoxyaporphine の合成

8, 9, 10位に置換基を有するアボルフィン型塩基 *dl*-1, 2-methylenedioxy-8, 9, 10-trimethoxyaporphine (VII) の合成を試みた。合成中間体として必要な (2, 3, 4-trimethoxy-6-nitrophenyl) acetic acid はピロガロールより出発し途中 benzyl alcohol, chloride, ついで nitrile を経てこれを合成, つぎにこれと 3, 4-methylenedioxyphenethylamine を原料として目的の aporphine (VII) を誘導合成した。なお最後の Pschorr 反応に際し副生物として *dl*-1-(2, 3, 4-trimethoxybenzyl)-2-methyl-6, 7-methylenedioxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (VIII) をも単離した。



〔6〕 *dl*-1, 2, 8, 9, 10-Pentamethoxyaporphine の合成

本合成においては 3, 4-dimethoxyphenethylamine および (2, 3, 4-trimethoxy-6-nitrophenyl) acetic acid を原料として, *dl*-1, 2, 8, 9, 10-Pentamethoxyaporphine (IX) を合成した。また, その紫外吸収スペクトルは *dl*-1, 2-methylenedioxy-8, 9, 10-trimethoxyaporphine (VII) と同様に特徴的な吸収を示す。なお本合成においても Pschorr 反応に際し *dl*-1-(2, 3, 4-trimethoxybenzyl)-2-methyl-6, 7-dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline (X) をも単離した。



〔7〕 紫外吸収スペクトルの考察

著者の合成したこれらのアポルフィン型塩基の紫外吸収スペクトルは, いずれも stephanine, crebanine と同型であり, しかも他の一般アポルフィン型アルカロイドと異なり特異な型式の吸収を示すことを明らかにすることができた。結局これら紫外吸収スペクトルの特異性はアポルフィン核における置換基の置換位置の特異性に原因するものと思われるが, これはアポルフィン型塩基の置換基の位置を定性的に判定する上において有力な手がかりとなるものと思われる。

論文審査の結果の要旨

本論文は, 従来その化学構造式が推定にすぎなかったツツラフジ科のアルカロイド stephanine および crebanine について, 著者はこれを合成的に確証をあたえ, その上, この二種のアルカロイドがこれまで発見されている aporphine 型アルカロイドとしては類例をみない新しい型式であり, しかもこれが天然に植物体に存在することを明らかにしたものである。さらに著者は stephanine および crebanine 類似の構造を有する数種のこの型のアルカロイドを合成し, これら特異の型式を有する一連のこの型のアルカロイドの紫外吸収スペクトルその他の性状を吟味した。したがって, 本論文内容は新しい型式の aporphine 型アルカロイドの分野を開拓したものとしてアルカロイド化学の領域に貢献するところ大きく, 薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

〔主論文公表誌〕

- 第 1 報 薬学雑誌 第77巻 (昭.32) 第3号
第2, 3報 薬学雑誌 第78巻 (昭.33) 第7号
第 4 報 薬学雑誌 第79巻 (昭.34) 第6号
第 5 報 薬学雑誌 第80巻 (昭.35) 近刊号予定

〔参 考 論 文〕

1. Diphenylene Dioxide の合成
(富田真雄ほか1名と共著)
公表誌 薬学雑誌 第74巻 (昭.29) 第9号