

Title	1-アセチル-2-リコリノンの還元成績体の立体化学に関する研究
Author(s)	中川, 有造
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/28448
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	中 川 有 造 なか かわ ゆう ぞう
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 211 号
学位授与の日付	昭 和 36 年 5 月 12 日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	1-アセチル-2-リコリノンの還元成績体の 立体化学に関する研究
論文審査委員	(主 査) 教授 犬伏 康夫 (副 査) 教授 堀井 善一 教授 吉岡 一郎

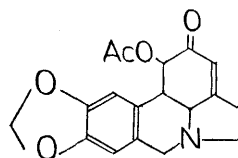
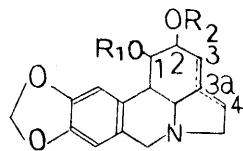
論 文 内 容 の 要 旨

ヒガンバナ科植物鱗茎から分離される主アルカロイド・リコリンの構造研究に最後まで残された問題は、その二重結合の位置と立体化学である。

著者はこの問題を解決する為に lycorine に対する諸種の反応を検討し遂に 1-acetyllycorine [2] を MnO_2 で酸化して 1-acetyl-2-lycorinone [4] とすることによって lycorine の二重結合が 3-3a に存在することを決定した。次に 1-acetyl-2-lycorinone [4] を種々な方法によって還元し生成する諸種の成績体の立体化学を検討した。このことによって lycorine の $C_{(1)}$, $C_{(2)}$ に存在する α -glycol の立体配位が C 環に対し axial-axial の trans 配位であることを確認し lycorine の立体構造の証明を更に強固にすると共に還元反応の興味ある動向を明かにした。尚、その還元成績体の一つである 2-epilycorine と lycorine に対応する誘導体の旋光度の比較によって lycorine の絶対配位を決定し、これによってヒガンバナに含有されるリコリン型塩基の絶対配位をも推論し得る根拠を得た。以下に著者の研究の概略を述べる。

1. 二重結合の位置の決定

Lycorine の二重結合についての従来推論は U.V. スペクトルからベンゼン核に共軛しないこと、 PK_a の値から N に対して α, β 位にないこと、リコリンの水酸基がエノール型ではないこと等から 3-3a 又は 3a-4 のいずれかにあると推定されていたが、そのいずれであるかを決定するに足る積極的な証明は無かった。著者はこの未解決の問題を解明するため次の反応を試みた。



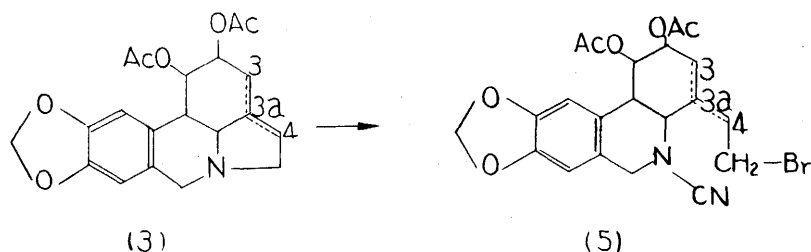
(4)

〔1〕 $R_1, R_2 = H$

〔2〕 $R_1 = Ac; R_2 = H$

〔3〕 $R_1, R_2 = Ac$

(1) Diacetyllycorine 〔3〕の von Braun 反応成績体のオゾン酸化。Diacetyllycorine 〔3〕を von Braun 反応にかけて得られる成績体は5-6の結合が切断された形のもの〔5〕であることが diacetyldihydrolycorine の例より容易に推定される。それ故、今若し二重結合が 3a-4 にあればオゾン分解によって



$BrCH_2 \cdot CHO$ 或はその二次的成績体が得られるものと考えられたが実際にオゾン分解産物を水蒸気蒸溜にかけても揮発性のもは得られなかった。これは二重結合が 3a-4 がないという消極的な証明になる。

(2) Diacetyllycorine 〔3〕の過酸化

Lycorine の二重結合を過酸化し epoxide に導き、これを手掛り二重結合の位置を決定しようとして diacetyllycorine 〔3〕の $CHCl_3$ 溶液に monoperphthalic acid を作用させたところ、溶媒に不溶性の diacetyllycorine-N-oxide が析出してそれ以上反応が進まず epoxide は得られなかった。

(3) Diacetyllycorine 〔3〕に対する nitrosylchloride の反応

Diacetyllycorine 〔3〕の二重結合に $NOCl$ を付加させたのち、脱ハロゲンおよび加水分解を行って二重結合の一端をケトンに導くことにより、二重結合の位置を証明しようとしたが $NOCl$ は diacetyllycorine の二重結合へは付加せず、かえって diacetyllycorine の1つのアセチル基の鹵化にはたらくものであることがわかった。ここに得た monoacetyllycorine, m.p.216° は lycorine 〔1〕の部分アセチル化によって得られる monoacetyllycorine, m.p.232° と異なっており、両者は、位置異性体の関係にあることがわかった。著者は立体化学的見地から、著者の得たものは、1-acetyllycorine 〔2〕であると推定した。尚 1-acetyllycorine は diacetyllycorine に対して短時間塩酸を作用させ、その部分鹵化を行わせることによっても得られることが判明したので以下はこの方法によって得られたものを原料とした。

(4) 1-Acetyllycorine 〔3〕の MnO_2 による酸化

Lycorine 〔1〕が 3-3a に二重結合を有するとすればその水酸基の一個は allyl 型であるから活性二酸化マンガンで酸化されて α, β -不飽和ケトンが生成する筈である。しかし、この反応を lycorine そのものについて行った先人の研究結果は不成功であった。ここに於て、著者は著者によって新しく得られた 1-acetyllycorine 〔2〕を被酸化物質としてえらび、これを MnO_2 で冷時酸化したところ 1-acetyl-2-lycorinone 〔4〕を得た。この様に本酸化反応でケトンが得られることは即ち lycorine の二重結合が2位の水酸基の allyl の位置にあることを示すものであるが尚、本ケトン体の赤外及び紫外外部吸収スペクトルも、

が α, β 不飽和ケトンであることを支持している。よって lycorine [1] の二重結合は 3-3a にあることがここにはじめて確実にされたのである。

2. 1-Acetyl-2-lycorinone [4] の還元

(1) 1-Acetyl-2-lycorinone の NaBH_4 及び LiAlH_4 による還元

(i) 還元成績体

1-Acetyl-2-lycorinone [4] を NaBH_4 で還元後加水分解すれば lycorine と 2-epilycorine が得られる。両者は 2 位の水酸基の配位の差異による立体異性体である。この反応によって lycorine が得られたことは 1-acetyl-2-lycorinone の二重結合が lycorine のそれと同じ位置にあったことを示すものである。いいかえれば、1-acetyllycorine を酸化したとき二重結合の移動がなかったことを示すものであるから lycorine の二重結合の位置が 3-3a にあることが終局的に証明されたことになるのである。さて、一方に於て LiAlH_4 を用いて 1-acetyl-2-lycorinone を還元すると、2-epilycorine のみが好収率 (80%以上) で得られる。

(ii) 2-Epilycorine および lycorine の 2 位の水酸基の配位

一般に cyclohexanone や cyclohexenone の LiAlH_4 還元では equatorial 配位の水酸基が多く生成するということから 2-epilycorine の 2 位の水酸基は quasi equatorial の配位をとっていることは間違いない。従って 2-epilycorine と 2 位の OH 基の配位のみ異なる lycorine に於てはその 2 位の水酸基は quasi axial の配位でなければならない。

(iii) 2-Epilycorine および lycorine の 1 位の水酸基の配位

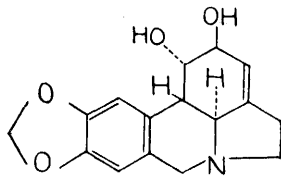
著者は上に述べた通り lycorine と 2-epilycorine なる 2 位の水酸基の配位のみ異なる 2 種の立体異性体を得た。よってこの中の一方に於て 1 位の水酸基と 2 位の水酸基が trans であれば他方は cis である筈である。しかるに cis α -glycol は acetone を付加して isopropylidene 誘導体を生成し trans 体は生成しないことが知られている。よって著者は lycorine と 2-epilycorine について acetone 付加反応を ZnCl_2 , H_3PO_4 を触媒として試みた。その結果 lycorine では原料を回収するが 2-epilycorine では isopropylidene 誘導体が生成した。よって 2-epilycorine の二つの OH は互いに cis であり、lycorine の OH は trans であるという結論に達する。これは武田、小寺の提出したリコリンの立体構造に新しい根拠を与えたものである。

(iv) Lycorine の絶対配位

Lycorine および著者の新しく得た 2-epilycorine は共に allyl アルコール型の化合物であって、その水酸基のみがエピマーの関係にあり、他の不斉炭素はすべて同一の配位をもっているものであるから絶対配位を決定する場合によく用いられる Mills の法則をこれに応用することが出来る。それ故著者は lycorine, 2-epilycorine および夫々のアセチル体の分子旋光度を測定し、次の結果を得た。

Lycorine	-261°	2-Epilycorine	-623°
Diacetyllycorine	+117°	Diacetyl-2-epilycorine	-588°

この結果に Mills の法則をあてはめると、lycorine の allyl 型 OH (2 位の水酸基) は β 型となる。故にその絶対配位は次式であらわされることがわかった。



Lycorine の絶対配位

この様に lycorine の絶対配位が決定されたことによって lycorine と関連づけられる alkaloid 即ち caranine, pluviine, lycorenine, homolycorine 等の絶対配位の決定出来るのである。その結果は Hudson の lactone rule によって決定されたこれらの alkaloid の絶対配位と完全に一致する。

(2) 二重結合の水素添加

ヒガンバナ科の他の植物から得られる alkaloid, caranine は lycorine の2位の炭素に水酸基が無く methylene となった以外は全く同一の構造であるが caranine の二重結合に水素添加すると二種の dihydro 体すなわち α -dihydrocaranine 及び β -dihydrocaranine が得られることが報告されている。しかるに、これまで lycorine にはこの様なことが見られなかった。著者は lycorine を始め、1-acetyl-2-lycorinone から誘導される諸種の物質の水素添加の動向を観察検討した。

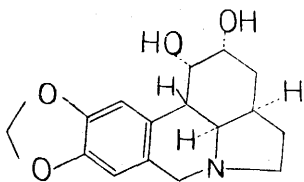
(i) Lycorine 及び 1-acetyllycorine の水素添加

Lycorine [1] そのものでは溶媒及び触媒を変えて接触還元を試みても唯一種の dihydrolycorine が得られるのみでそれ以外の isomer は得られない。Diacetyllycorine でも同様である。そこで1位と2位の炭素の置換基の大きさを異にした 1-acetyllycorine [2] ではどの様な結果になるかと考えこれを Pd-C を触媒とし、alcohol 溶媒中還元を試みたが1-acetyldihydrolycorine より以外のものは得られなかった。

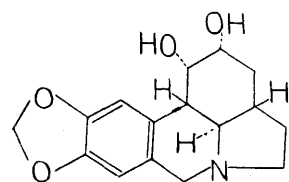
(ii) 2-Epilycorine の水素添加

2-Epilycorine を Adams の白金触媒で氷酢酸中水素添加すると α -dihydro-2-epilycorine が主に得られ、Pd-C で alcohol 中水素添加すると β -dihydro-2-epilycorine が主に得られる。又塩酸の微量含まれる alcohol 中 Pd-C を触媒にして水素添加しても白金、氷酢酸の場合と同様の結果が得られる。

これら還元体の構造を決定するため、それぞれを monotosylate に導き、ついで LiAlH_4 で還元したところ α -dihydro-2-epilycorine からは α -dihydrocaranine が β -dihydro-2-epilycorine からは β -dihydrocaranine が生成した。しかるに α -及び β -dihydrocaranine の立体構造は既に判明しているので α -及び β -dihydro-2-epilycorine は夫々次式で示されることがわかった。



α -Dihydro-2-epilycorine



β -Dihydro-2-epilycorine

なお、 α -dihydro-2-epilycorine の 2 位の水酸基の epimer が dihydrolycorine であるから、lycorine と 2-epilycone で比較した acetone 付加の反応をこの一對の dihydro 体について今一度検討してみると、やはり dihydrolycorine では付加体を与えないが、dihydro-2-epilycorine では付加体が生成する。よって dihydro-2-epilycorine においては 1, 2 の dihydroxy 基が cis で、dihydrolycorine では trans であることが明白となる。

(iii) 1-Acetyl-2-lycorinone [4] の水素添加

次に 1-Acetyl-2-lycorinone [4] について水素添加を行なってみた。先ず Adams の白金触媒を用いて氷酢酸中で 2-mol 当量の水素を吸収させれば 1-acetyldihydrolycorine だけが得られ、これを鹼化すれば、lycorine を水素添加して得られる dihydrolycorine と同一のものとなる。又 1mol 当量の水素を吸収したときに水素添加を止めて処理したが単一の成績体は分離されなかった。これは二重結合の水素添加とケトン基の還元反応が同時に進行するからであろう。

次に Pd-C を触媒にし dioxane 溶媒を用いれば 2 種の dihydro ketone 体 that 得られる。主成績体の方は LiAlH_4 による還元により β -dihydro-2-epilycorine に導かれ、副成績体の方は、 α -dihydro-2-epilycorine に導かれる。それ故 1-acetyl-2-lycorinone の Pd-C, dioxane による水素添加に於ては cararine や 2-epilycorine の場合と同様、水素が分子のいずれの側からも付加し得るものであることが明らかになった。

(3) “ β -Dihydrolycorine” への誘導の試み

前述の様に lycorine の dihydro 体には現在一種しか得られておらず、それは cararine の α -dihydro 体に相当する。すなわち β -dihydro に相当するものは著者が上述した様にまだ得られていないのである。そこで著者は二重結合に既に β 型に水素添加されている 1-acetyl β -dihydrolycorinone のケトン基を axial OH に還元し β -dihydrolycorine へ導こうと試みた。この目的のために、これを Adams の白金触媒を用いて氷酢酸中接触還元を試みたのであるが得られたものは β -dihydro-2-epilycorine のみで “ β -dihydrolycorine” に相当する物質は得られなかった。

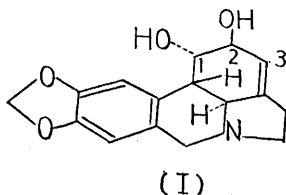
著者は以上の水素添加の際の水素の付加方向を置換基等の立体障害を考慮して考察を加えた。また、これらのことから提出された lycorine の立体構造は矛盾なく妥当性を有することを結論した。

論文の審査結果の要旨

ヒガンバナ科植物にもっとも広く分布している塩基リコリンの化学構造に関してこれまで多くの研究がなされてきたが、その分子内の芳香核と非共役の二重結合の位置ならびに不斉中心の絶対配置に関しては未解決に残されていた問題であった。

本論文はこれまで得られなかった 1-アセチル-2-リコリノン をリコリンより誘導することにはじめて成功し、本物質の種々の条件下における還元反応により得られた新誘導体について種々検討して二重結合が (I) 式の C_3 -3a 間に存在することを確定しさらにこれまで一応結論の出されていた立体配位に関して積極的な支持を与えた。一方分子の他の立体配位はリコリンと同じで 2 位の水酸基の立体配位のみを異に

する2-エピリコリンを得て両者ならびに夫々の誘導体を比較し、Mills の法則の適用からその2位の水酸基の絶対配位を決定した。これまでリコリンの相対配位は判っていたからここにリコリンのすべての分子内の不斉中心の絶対配位が決定され(I)式で示されることが明らかになった。



要するに本論文はリコリンの研究に残されていたすべての問題を解決しリコリンの化学構造の研究に終止符を打ったもので、本塩基の他のヒガンバナ塩基との関連からしてもアルカロイド化学に重要な貢献をしたもので博士論文として充分価値あるものと認める。