

Title	Securinineの構造研究
Author(s)	重松, 暹
Citation	大阪大学, 1964, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28646
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【 7 】

氏名・(本籍)	重 松 暹 しげ まつ のぼる
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 5 5 4 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	Securinine の構造研究
	(主査) (副査)
論文審査委員	教 授 堀 井 善 一 教 授 吉 岡 一 郎 教 授 青 木 大 教 授 犬 伏 康 夫

論 文 内 容 の 要 旨

1956年に V. I. Muravéva, A. I. Bańkovskii らは、ソ連ウスリー地方の ヒトツバハギ *Securinea suffruticosa* (PALL.) Rehd. の葉及び若枝から新アルカロイド securinine を単離した。更にその薬理作用についての研究が進められた結果、本化合物が中枢神経系を興奮させる作用を有し、小児麻痺後遺症等の治療薬としての用途が開発され、その硝酸塩はソ連局方に収載されるに至った。一方、堀井、田中、田村、齊藤、松村、杉本らが本邦各地、主として近畿以西の地から採集したヒトツバハギの乾燥葉から同様に securinine を単離し、ソ連産の securinine と直接比較して全く同一物であることを確認している。この様にして見出された securinine は、 $C_{13}H_{15}O_2N$, mp 143 ~ 144°, $[\alpha]_D^{20} - 1042^\circ$ (c=1, EtOH) の黄色針状晶であるが、その化学構造については functional group についての二、三の知見が与えられているのみで、ほとんど検討が加えられていないので、その構造を究明する目的で本研究に着手し、その平面構造、更に立体構造の解明に成功したので以下研究の概略を述べる。

第 一 章

Securinine の抽出及び Dihydrosecurinine の単離

まず、構造決定に使用するための securinine を堀井等の方法に従って抽出し、その精製母液より更に副アルカロイドを単離し、これが securinine から化学的方法で誘導された dihydrosecurinine であることを解明した。

第 二 章

Securinine の平面構造

先ず IR $\nu_{\max}^{CCl_4}$ cm^{-1} : 1840, 1760, 1640

UV λ_{\max}^{EtOH} $m\mu$: 255 (log ϵ 4.27), 330 (ϵ 2000)

O. R. D. λ_0 330 $m\mu$ を有する負の Cotton effect curve

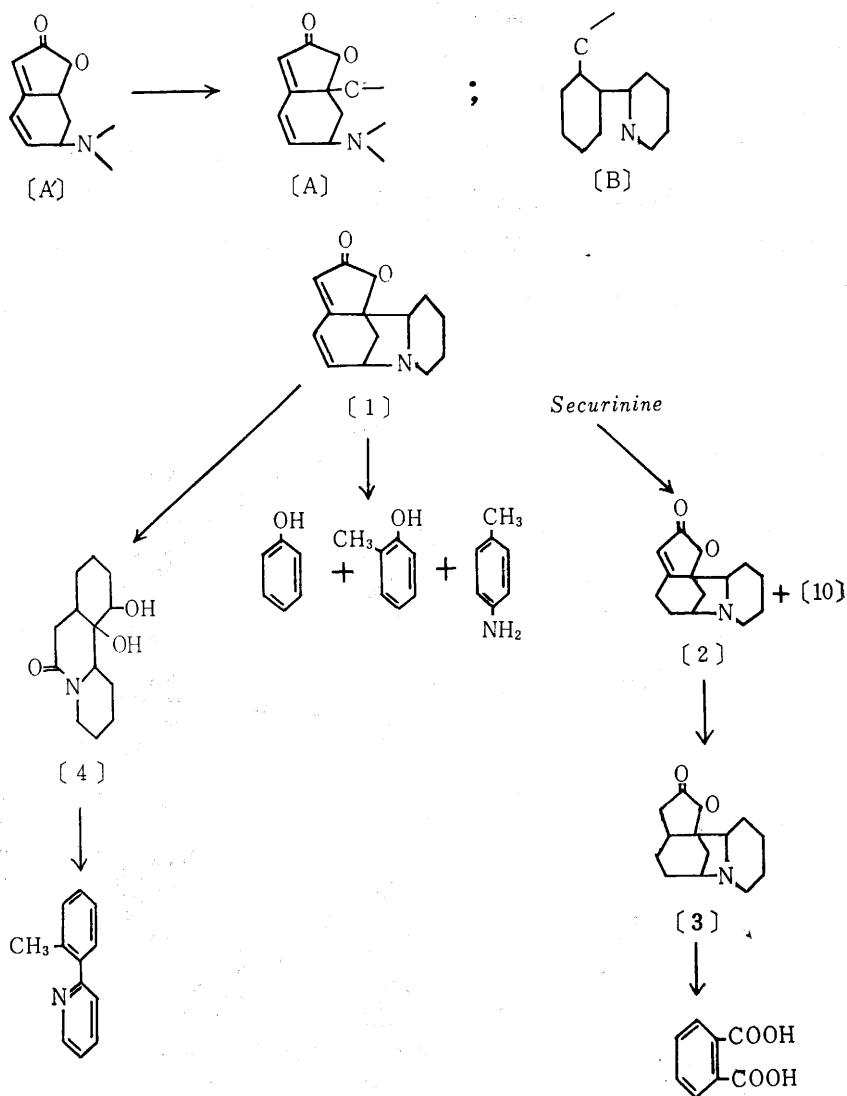
NMR 5.54ppm (s), 6.67ppm (q), 6.42ppm (q), 3.85ppm (t),

等の物理化学的手段と、Pd-C 又は PtO₂ を触媒とする接触還元によって dihydrosecurinine [2], tetrahydrosecurinine [3] を得たことから、その官能基を追究して、 $\alpha, \beta, \gamma, \delta$ -unsaturated- γ -lactone と三級 amine のみを官能基として有している縮合脂肪環であることを推論し、更にその亜鉛末乾留によって、p-toluidine と phenol, o-cresol を得たことから部分式 [A'] を予想した。

次に securinine を KOH で lactone 環を開環した上、Raney-Ni を触媒として接触還元を行なうと、

第一図

部分骨格



hexahydro 体と考えられる lactam [4], C₁₃H₂₁O₂N, mp 184~185°, IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nuj}}$ cm⁻¹: 1630

(lactam), 3370(carbinol),を得て lactam-A と名付けた。即ち securinine の lactone 環が開裂している状態で -C-N 結合が還元的に切断されて生じる二級 amine が2個の二重結合の飽和後 carboxyl 基と反応してこの lactam-A を生成したと考えられる。この lactam-A を重水から再結晶して, IR によって $\nu_{C=O}$ の吸収を追求した結果, 第三級 carbinol であることを明らかにして, その上 tetrahydrosecurinine [3] の $KMnO_4$ 酸化によって phthalic acid を得たことから, 部分式 [A] は [A] に書き改められた。

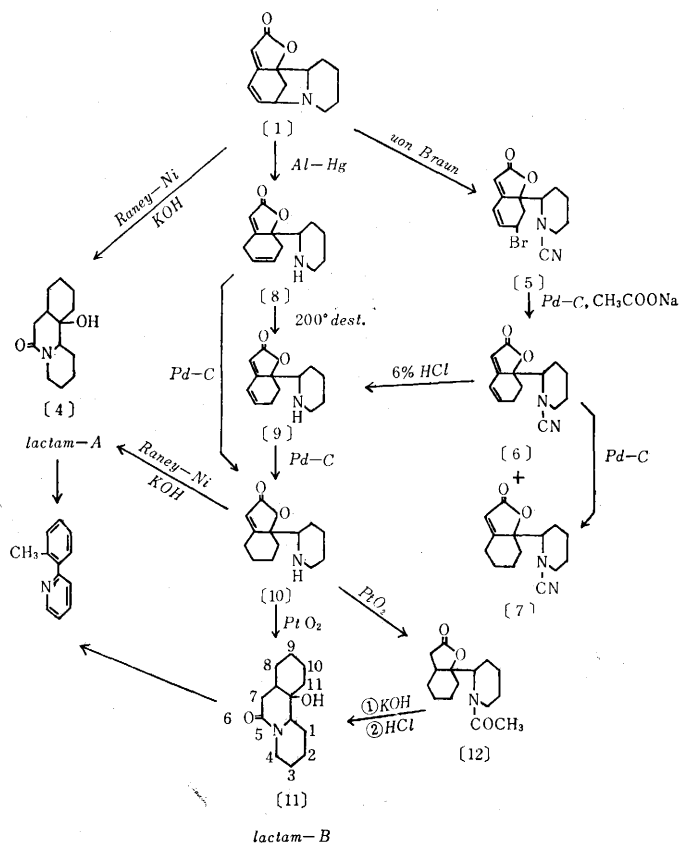
更にこの lactam-A を Pd-C にて脱水素することによって 2-(2'-tolyl)pyridine を得て, 炭素数 13 個の securinine から炭素数 12 個の骨格が得られたことになり, 分子内転位を伴わないとすると, securinine は部分式 B なる骨格を持っていることが推論され, ここに两部分式 [A], [B] を結合させた結果 securinine の平面構造として [1] 式を提出した。

第三章

Securinine から段階的に lactam-A 及び lactam-B への誘導

securinine の平面式 [1] の提出の際に最も重要な役割を演じたのは lactam-A [4] である。処がこの lactam-A の生成過程は3段階の反応を一挙に行なっているので構造を証明する反応としては好ましくない弱点を含んでいる。この点を明確にするため, securinine から温和な条件で段階的に lactam-A に誘導することを試みた。

第二図



先ず von Braun 反応と Al-Hg による還元反応によって、-C-N 結合の開裂に成功し、それぞれ接触還元、又は加水分解することによって、2-hydroxy-2-(2'-piperidyl)cyclohexylidene acetic acid lactone [10] に誘導し、この [10]-化合物を水性苛性加里の存在下で Raney-Ni を触媒として水素気流中還元することによって、目的通り、先に securinine から直接得た lactam-A と同一化合物を得ることに成功した。

更に [10]-化合物を PtO₂ を触媒として接触還元を行ない、lactam-A と C₇a-H の立体配位の違いによる立体異性体であると考えられる lactam-B, C₁₃H₂₁O₂N, mp 223~224° を得て、lactam-A と同様条件で Pd-C で脱水素して、同様に 2-(2'-tolyl)pyridine を得たことから、部分式 [B] は一層確実となり、securinine の平面式 [1] を支持するに十分な結果を得た。

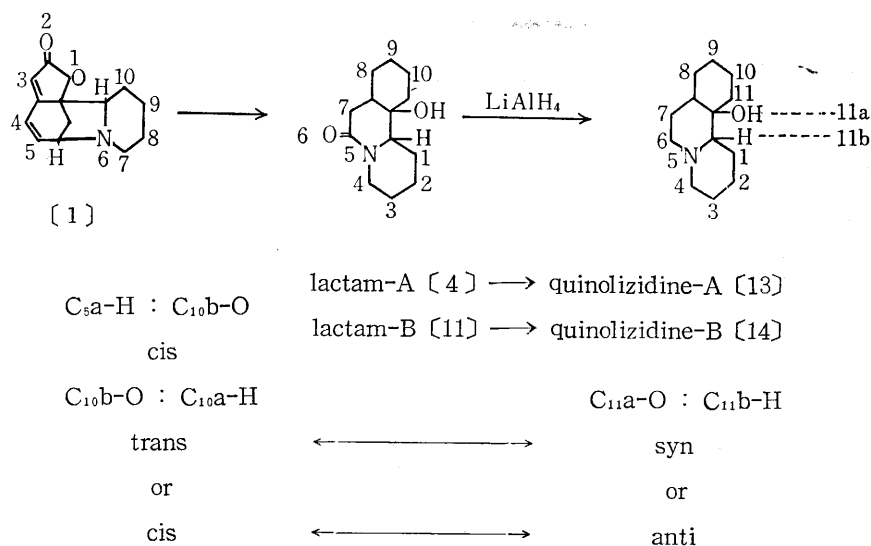
第四章

Securinine の立体構造

第二、三章において述べた lactam-A [4], lactam-B [11] が比較的好収量で得られたことは、立体構造究明のよい足がかりとなった。

即ち lactam-A, -B 共に LiAlH₄ で還元するとそれぞれ 11a-hydroxy-perhydro-benz-[a]-quinolizidine-[A] [13], mp 163~165°, C₁₃H₂₃ON, 及び-[B] [14], mp 60~61°, C₁₃H₂₃ON となる。

第三図

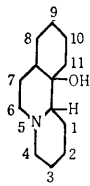


さて、securinine は特異な環系を有しているため、これを維持するためには C₅a-H と C₁₀b-O の bond が cis でなければならない。従って C₁₀b-O と C₁₀a-H の相対配位のみが問題となる。もしこれが cis であれば、これから誘導される quinolizidine では C₁₁a-O と C₁₁b-H が anti となり、trans ならば syn となるはずである。かくして securinine の C₁₀a-H と C₁₀b-O の配位の問題は誘導された quinolizidine の C₁₁a-O と C₁₁b-H の配位の問題に移して考えられる。

今、11a-hydroxy-perhydro-benz-[a]-quinolizidine には第一表に示す様に [A]~[D'] に至る 8

種の epimer が理論上存在する。〔A〕と〔A'〕, 〔B〕と〔B'〕, 〔C〕と〔C'〕, 〔D〕と〔D'〕は互いにNの lone pair に関する異性体であるので, 一種の conformational な isomer であって一般的には前者が安定型と考えられる。この8種の isomer について Bohlmann の trans quinolizidine band の現われる可能性と, 分子内 hydrogen bond の形成の可能性を分子模型により検討してみると, 幸なことに, 第一表に示される様に, 問題の C_{11a}-O と C_{11b}-H が anti のものと syn のものが明かに区別される。

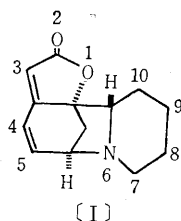
第一表

	7a-11a-11b-N		Bohlmann	Hydrogen bond
	trans-anti-trans	〔A〕	⊕	⊕
	trans-anti-cis	〔A'〕	⊖	⊖
	cis-anti-trans	〔B〕	⊕	⊕
	cis-anti-cis	〔B'〕	⊖	⊖
	trans-syn-cis	〔C〕	⊖	⊕
	trans-syn-trans	〔C'〕	⊕	⊖
	cis-syn-trans	〔D〕	⊕	⊖
	cis-syn-cis	〔D'〕	⊖	⊕

anti 型の group は ⊕⊕ の組合せか ⊖⊖ の組合せであり, syn 型の group は ⊕⊖ 又は ⊖⊕ の組合せである。

さてここに securinine から誘導された quinolizidine-A〔13〕, -B〔14〕について CCl₄ 中格子分光器の IR は, quinolizidine-A〔13〕は Bohlmann ⊕, hydrogen-bond ⊖, quinolizidine-B〔14〕は Bohlmann ⊖, hydrogen bond ⊕ であって, この両 quinolizidine は少なくとも〔C〕, 〔C'〕, 〔D〕, 〔D'〕 group, 即ち C_{11a}-O と C_{11b}-H が syn であることが明かとなった。

かくして securinine の C_{10a}-H と C_{10b}-O は trans と結論されるので, ここに立体式〔I〕を提出した次第である。



論文の審査結果の要旨

本論文はかって Muravéva らがソ連産 *Securinega suffruticosa* Rehd. (ひとつばはぎ) から分離

したアルカロイド „securinine” の化学構造式を〔I〕と決定したものである。

Muravéva らはひとつばはぎから securinine を分離しこれが小児麻痺後遺症に有効であることを発見しているがその化学的検索についてはほとんど行なわずただ2, 3の官能基についてふれているのみである。

そこで重松は日本産ひとつばはぎからこのアルカロイドを分離して諸種の物理化学的ならびに化学的研究を行ない又分解成績体の一つである quinolizidine 誘導体(II)の精査から securinine に対し(I)式を与えた。

この興味ある生理作用を有する securinine の化学構造式を決定したことは学問上の価値まことに大であって博士論文として価値あることを認める。

