薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
86 (12) 1205 ~ 1210 (1966)

UDC 581.19 : 582.678.1 : 547.94

199. 中里辰雄, 浅田昌三: Litsericine の構造 その 2^{*1}

Tatsuo Nakasato and Shozo Asada: Structure of Litsericine. (2).

(Kobe Women's College of Pharmacy^{*2})

The structure and configuration of litsericine, $C_{17}H_{21}O_3N$, an alkaloid of the hexahydro-proaporphine type, was established as shown by formula (Ia) by direct comparison of the hexahydro derivative of mecambaine obtained by reduction. Litsericine has a methylenedioxy group in 1~2 position, the absolute configuration of the asymmetric center takes the $\nu(R)$ configuration, and the secondary alcoholic hydroxyl in the molecule takes an axial conformation.

The fact that (–)-roemerine is a base belonging to the $\nu(R)$ system was established by deriving this base to natural $\nu(-)$ -nuciferine by the cleavage of the methylenedioxy group, followed by O-methylation.

Some considerations were also made on the properties of the stereoisomers, V, XVI, and X VII, of N-methylitsericine (II).

(Received August 15, 1966)

(+)-litsericine (I), $C_{17}H_{21}O_3N$ は proaporphine の還元型環構造を有するアルカロイドであることをさきに報告した.¹⁾ しかしその methylenedioxy 基の位置および本塩基の立体構造については証明が得られていなかったのであるが, これに関して知見を得たので報告する.

カリウム *tert*-ブトキシド・フルオレノン²⁾を用いて I の N-methyl 体, N-methylitsericine (II) の Oppenauer 酸化反応を行なえば m.p. 148°, $[\alpha]_D +91^\circ$ (EtOH), 組成 $C_{18}H_{21}O_3N$ を示す物質が得られる. IR スペクトル ($CHCl_3$) は, 水酸基の吸収を示さず, 1715 cm^{-1} に飽和 6 員環 ketone の吸収を示すので, 本品が N-methylitsericinone (III) であることは明らかである. ついでメタノール溶液中, III に $NaBH_4$ を作用すれば 2 種の異性体, isomer-A (IV) および isomer-B (V) が得られた. 収率比は約 1:3 である.

IV は m.p. 185°, 薄層クロマトグラフィー (TLC) $R_f: 0.46$,³⁾ $[\alpha]_D +53^\circ$ (MeOH), 組成 $C_{18}H_{23}O_3N$ を示し, その IR スペクトル ($CHCl_3$) は 3640 cm^{-1} (OH) に吸収を示す. これらの性状および本品の IR ($CHCl_3$), NMR スペクトルを II のそれらと比較した結果, 両者はまったく同一物質であることが明らかとなった.

TABLE I. Nuclear Magnetic Resonance Spectra of N-Methylitsericine (II)=Isomer-A (IV), Isomer-B (V), Acetyl-N-methylitsericine (VI) and Acetyl isomer-B (VII)^{*4}

	II = IV		V	
	τ	No. of proton (s)	τ	No. of proton (s)
Aromatic proton	3.56	1, singlet	3.54	1, singlet
CH_2O_2	4.16	2, quartet $\begin{cases} J=1.2\text{ c.p.s.} \\ \delta=0.04\text{ p.p.m.} \end{cases}$	4.13	2, quartet $\begin{cases} J=1.2\text{ c.p.s.} \\ \delta=0.04\text{ p.p.m.} \end{cases}$
$>CHOH$	6.10	1, multiplet	6.30	1, broad multiplet
NCH_3	7.65	3, singlet	7.62	3, singlet

^{*1} クスノキ科植物アルカロイド研究 (第7報); 第6報: 本誌, 86, 134 (1966).

^{*2} Motoyama-cho, Higashinada-ku, Kobe.

^{*3} TLC: thin layer chromatography, Aluminiumoxid G nach Stahl, Solvent: AcOEt, Dragendorff 試液で顕色.

^{*4} NMR スペクトルはすべて Varian Associates recording spectrometer (A-60) により $CDCl_3$ 溶液で測定. TMS 内部標準とし, τ 値 (未補正) で示す.

1) 中里, 浅田: 本誌, 86, 134 (1966).

2) W.E. Doering, G. Cortes, L.H. Knox: J. Am. Chem. Soc., 69, 1709 (1947).

VI			VII		
	τ	No. of proton (s)		τ	No. of proton (s)
Aromatic proton	3.54	1, singlet		3.55	1, singlet
CH_2O_2	4.12	2, singlet		4.14	2, quartet $\left\{ \begin{array}{l} J=1.2 \text{ c.p.s.} \\ \delta=0.04 \text{ p.p.m.} \end{array} \right.$
$>\text{CHOCOCH}_3$	4.98	1, multiplet		5.16	1, broad multiplet
NCH_3	7.63	3, singlet		7.62	3, singlet
COCH_3	7.91	3, singlet		7.96	3, singlet

一方 V は m.p. 258°, TLC Rf: 0.15, $[\alpha]_D +59^\circ$ (MeOH), 組成 $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$ を示す. IR スペクトル (CHCl_3) は 3690 cm^{-1} (OH) に吸収を示し, またこのスペクトルは II のそれと明らかに異なっている. V の Oppenauer 酸化を行なえば ketone (III) が得られたので IV と V, したがって II と V が水酸基の配位に関する幾何異性体であることは明らかである.

II の acetyl 化を行なって得る acetyl-N-methylitsericine (VI) は m.p. 152°, 組成 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ を示し, その IR スペクトル (CHCl_3) は 1730 cm^{-1} (ester C=O) に吸収を示す. V の acetyl 体, acetyl isomer-B (VII) は m.p. 149°, 組成 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ を示し, IR スペクトル (CHCl_3) は 1730 cm^{-1} (ester C=O) に吸収を示す.

V はその異性体 IV より高い融点を示し, アルミナカラムに, より強く吸着³⁾される. Table I に示したように NMR スペクトルにおいて V の $>\text{CHOH}$ およびその acetyl 体, VII の $>\text{CHOCOCH}_3$ のシグナルは, それぞれ IV および VI のそれらより高磁場側により広い半値幅 (half width) をもって現われている.⁴⁾ またステロイドケトンのような 6 員環 ketone を NaBH_4 で還元する場合, ketone 基が立体的に障害をうけていないならば, この試薬は水酸基の equatorial epimer をより多く生成することが知られている.⁵⁾ これらの事実から判断して, 水酸基は IV したがって II では axial の配位を, 一方 V では equatorial の配位をとっていることがわかる.

なお acetyl 体の NMR スペクトルについて methylenedioxy 基の 2 個の protons のシグナルは, VII では 4.14τ に原塩基と同様の AB 型 quartet として現われているのに反し, VI では 4.12τ に singlet に変化して現われている^{*5)}という差異が認められる.

Slavik はケシ科植物 *Meconopsis cambrica* (L.) VIG.,⁶⁾ *Papaver dubium* L.⁷⁾ などから methylenedioxy 基

*5 litsericine の 4.17τ (2H, $J=1.2 \text{ c.p.s.}$, $\delta=0.04 \text{ p.p.m.}$ の AB 型 quartet, CH_2O_2) は, O,N-diacetyl-litsericine では 4.06τ (2H, singlet, CH_2O_2) に変化して現われる.³⁾

3) D. H. R. Barton: J. Chem. Soc., 1953, 1027.

4) R. U. Lemieux, R. K. Kullnig, H. J. Bernstein, W. G. Schneider: J. Am. Chem. Soc., 80, 6098 (1958); J. N. Shoolery, M. T. Rogers: J. Am. Chem. Soc., 80, 5121 (1958).

5) E. Elisberg, H. Vanderhaeghe, T. F. Gallagher: J. Am. Chem. Soc., 74, 2814 (1952).

6) J. Slavik, L. Slavikova: Collection Czechoslov. Chem. Commun., 28, 1720 (1963).

7) J. Slavik: Collection Czechoslov. Chem. Commun., 28, 1738 (1963).

を有する proaporphine 型アルカロイド, (−)-mecambrine を単離したことを報告している.⁸⁾ 本塩基の構造はその不斉中心, C-6a の H が α の配置をとる VIII 式で示されている. Bernauer⁹⁾ は dienone-phenol 転位反応および dienol-benzene 転位反応によって proaporphine 型塩基, (+)-pronuciferine (IX) をそれぞれ (−)-1,2-dimethoxy-10-hydroxyaporphine (X) および (−)-nuciferine (XI) に誘導し, これら一連の化合物が D (R) 系^{*6}の絶対配置に属している事実を述べている.

さて (−)-mecambrine (VIII)^{*7} は dienone-phenol 転位反応によって aporphine 型塩基, (+)-mecambroline (XII) に誘導されている.⁹⁾ VIII はまた dienol-benzene 転位反応によって (+)-roemerine (XIII) に誘導されると考えられ,^{*8} したがってこれら一連の化合物が L (S) 系に属することは確かである.

著者等は (−)-roemerine (XIV) が D (R) 系に属する塩基であることをつぎの実験で確認した. すなわちフロログルシン-硫酸と加熱して XIV の methylenedioxy 基の開裂反応を行なえばフェノール性塩基が得られる. 本品は徐々に変色するので精製することなくジアゾメタンを作用してその O-methyl 化を行えば m.p. 160°, $[\alpha]_D^{20}$

*6 R, S の記号は Cahn 等の表示法による. R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog: *Experientia*, **12**, 81 (1956).

*7 (−)-mecambrine は m.p. 178°, $[\alpha]_D^{20}$ $-94 \pm 3^\circ$ (CHCl_3) を示す.⁶⁾ また *P. dubium* L. からは本塩基が (+)-roemerine とともに単離されている.⁷⁾

*8 Yunusov 等は *P. fugax* Poir. から得た (−)-fugapavine の dienol-benzene 転位を行なって (+)-roemerine を得ている. Slavik は fugapavine と mecambrine の両者が同一物質であると考えている.⁹⁾ S. Yu. Yunusov, V. A. Mnatsakanyan, S. T. Akramov: *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 502 (1965); *C. A.*, **63**, 642 (1965).

8) J. Slavik: *Collection Czechoslov. Chem. Commun.*, **30**, 914 (1965). numbering はこの論文の記載を引用する.

9) K. Bernauer: *Helv. Chim. Acta*, **47**, 2122 (1964).

−136° (EtOH), 組成 $C_{19}H_{21}O_2N$ を示す非フェノール性塩基が得られた. 本物質と天然の D 系に属する (−)-nuciferine (X)¹⁰ との混融, および UV, IR スペクトル (Nujol) の比較を行なって, 両者はまったく同一物質であることがわかった. したがって XIV の光学的对掌体である XIII が L (S) 系に属することは明らかである. このことは (−)-mecambrine (VIII) もまた L (S) 系に属する塩基であることの証左でもある.

Slavik 博士より恵与をうけた VIII をメタノールに溶解し, 10% パラジウム炭を触媒として接触還元すれば m.p. 144~146° の白色結晶性粉末が得られる. 本品は mecambrine tetrahydro 体 (XV) に該当するもので, その IR スペクトル ($CHCl_3$) は 1715 cm^{-1} (飽和 6 員環 ketone) に吸収を示し, VIII のそれと明らかに異なっている. また III の IR スペクトル ($CHCl_3$) と比較して両者よく一致することを認めた.

ついで XV に $NaBH_4$ を作用すれば, それぞれ組成 $C_{18}H_{23}O_3N$ を示す 2 種の異性体, 7a,8,9,10,11,12-hexahydromecambrine-A (XVI) および 7a,8,9,10,11,12-hexahydromecambrine-B (XVII) が収率比約 1:2 で得られた. XVI および XVII の性状を II および V のそれと比較して表示すれば Table II のようである.

TABLE II.

	m.p. (°C)	TLC Rf* ³	$[\alpha]_D$ (MeOH)	IR ($CHCl_3$)
7a,8,9,10,11,12a-Hexahydromecambrine-A (XVI)	186	0.42	−47°*	} identical
N-Methylitsericine (II)	185	0.43	+51°*	
7a,8,9,10,11,12-Hexahydromecambrine-B (XVII)	256* ⁹	0.14	−44°	} identical
Isomer-B (V)	258	0.15	+59°	

* ORD 測定値

この表から II は XVI の, V は XVII のそれぞれ光学对掌体であることがわかる. 一方 II および XVI の ORD 曲線はまた旋光方向に関し互に逆の対称的な単純曲線を示す (実験の部記載) ので C-6a の不斉中心について両者が対掌の立体配置を有していることはさらに明らかである.

以上の諸事実から, (+)-litsericine は 1,2 位に methylenedioxy 基を有し, C-6a において D (R)-configuration をとり, 分子内の第 2 級アルコール性水酸基が axial 配位をとるアルカロイドであって Ia 式の構造を有することが明らかとなった.

実 験 の 部^{*10}

N-Methylitsericinone (III) 新たに蒸留した無水 *tert*-BuOH 10 ml. に金属 K 0.15 g. を溶解し, 無水ベンゼン 40 ml. を加え, 固形物析出する寸前まで濃縮 (約 20 ml.) し, N-methylitsericine (II) 0.3 g., フルオレ

^{*9} (−)-fugapavine の hexahydro 体は m.p. 267~269°, $[\alpha]_D$ −38.2° と記載されている. V. A. Mnatsakanyan, S. Yu. Yunusov: Dokl. Akad. Nauk. Uz. S. S. R., No. 12, 36 (1961); C. A., 58, 1503 (1963).

^{*10} 融点はすべて未補正.

10) 中里, 浅田, 肥塚: 本誌, 86, 129 (1966).

ノン 0.7 g. を無水ベンゼン 25 ml. に溶解した液をこれに加え、密栓して室温で 4 hr. 振盪 (液は黄色から暗褐色に変色す). 反応液を 10% HCl 50 ml. 宛 3 回抽出し、酸性水溶液を合してエーテルで 1 回洗浄後、 K_2CO_3 アルカリ性となし $CHCl_3$ で十分抽出、乾燥後溶媒留去. アルミナクロマトで精製 (エーテルで展開). ベンゼン-石油エーテルより再結晶、白色針状晶 0.09 g. を得、m.p. 148°. TLC Rf: 0.73. $[\alpha]_D^{25} + 91^\circ$ ($c=0.73$, EtOH). $C_{18}H_{21}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 72.21; H, 7.07; mol. wt., 299.35. Found: C, 72.31; H, 7.07; mol. wt. (マスペクトル), 299. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 240 (shoulder 3.66), 290 (3.60). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1715 (飽和 6 員環 ketone). NMR (τ): 3.49 (1H, singlet, aromatic proton), 4.12 (2H, J=1.2 c.p.s., $\delta=0.05$ p.p.m. の AB 型 quartet, CH_2O_2), 7.61 (3H, singlet, NCH_3).

N-Methylitsericinone (III) の $NaBH_4$ による還元 III 0.23 g. を MeOH 25 ml. に溶解し、 $NaBH_4$ 1 g. の MeOH 溶液を徐々に滴加後室温で 2 hr. 攪拌す. ついで AcOH を加え過剰の $NaBH_4$ を分解後減圧下に MeOH を留去. 残渣に 10% K_2CO_3 液を加え $CHCl_3$ で抽出、乾燥後溶媒留去. 残留物を $CHCl_3$ で再結晶し isomer-B (V) 100 mg. を得. 再結晶母液は濃縮後アルミナクロマトに付し、エーテル展開部分を濃縮して isomer-A (IV) 39 mg. を得、ついで $CHCl_3$ 展開部分より V 24 mg. を得. isomer-A (IV): エーテルより再結晶、白色針状晶. m.p. 185°. TLC Rf: 0.46. $[\alpha]_D^{25} + 53^\circ$ ($c=0.81$, MeOH). $C_{18}H_{23}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 71.73; H, 7.69. Found: C, 72.04; H, 7.69. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 240 (shoulder 3.49), 290 (3.54). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3640 (OH). 本品は II と混融するも融点降下なく、IR ($CHCl_3$), NMR スペクトルも両者よく一致した. isomer-B (V): アセトンより再結晶、白色針状晶. m.p. 258°. TLC Rf: 0.15. $[\alpha]_D^{25} + 59^\circ$ ($c=0.73$, MeOH). $C_{18}H_{23}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 71.73; H, 7.69. Found: C, 71.71; H, 7.72. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 240 (shoulder 3.49), 290 (3.52). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3690 (OH).

Isomer-B (V) から Ketone (III) の再生 金属 K 30 mg. より製した *tert*-BuOK の無水ベンゼン溶液に、V 40 mg., フルオレノン 0.2 g. の無水ベンゼン溶液 5 ml. を加え密栓して室温 1 hr. 振盪後、上述の III を得た場合と同様に処理し、ベンゼン-石油エーテルから再結晶して m.p. 147° の結晶を得. 混融および IR ($CHCl_3$) の比較を行なって III に一致することを確認.

Acetyl-N-methylitsericine (VI) II 0.1 g., ピリジン 4.5 ml., Ac_2O 2 ml. の混合溶液を室温 2 日放置の後減圧下乾固す. 残渣に 10% K_2CO_3 液を加え $CHCl_3$ で十分抽出. $CHCl_3$ 液を乾燥後溶媒留去す. 残留物 0.11 g. をアルミナクロマトで精製 (エーテルで展開). エーテルから再結晶、黄白色板状晶. m.p. 152°. TLC Rf: 0.74. $C_{20}H_{25}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 69.95; H, 7.34. Found: C, 69.87; H, 7.29. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1730 (ester C=O).

Acetyl isomer-B (VII) V 30 mg., ピリジン 2.5 ml., Ac_2O 1 ml. の混合溶液を室温 2 日放置後、常法どおり処理す. エーテルから再結晶、黄白色柱状晶. m.p. 149°. TLC Rf: 0.77. $C_{20}H_{25}O_4N$ Anal. Calcd.: C, 69.95; H, 7.34. Found: C, 70.01; H, 7.33. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1730 (ester C=O).

(-)-Roemerine (XIV) の methylenedioxy 基の開裂反応 (-)-roemerine (XIV) 0.46 g., フロログルシン 0.9 g. を水 40 ml., H_2SO_4 20 ml. の混合液に加え直火で加熱し、15 min. 間弱く沸騰させる. 液の色は赤褐色になる. 冷後水 50 ml. 中へ注ぎエーテルで数回洗浄後、酸性水溶液を液温に注意して NaOH アルカリ性となし $CHCl_3$ で洗浄する. このアルカリ性水溶液を HCl 酸性とし、さらに K_2CO_3 アルカリ性とした後 $CHCl_3$ で十分抽出. $CHCl_3$ 液を乾燥後溶媒留去. 淡褐色 amorph 状の残渣は褐色に着色してゆくのてだちに少量の MeOH に溶解し、ジアゾメタン-エーテル液を加え氷室に 2 日放置す. つぎに少量の AcOH を加えて過剰のジアゾメタンを分解の後 1N NaOH 液を加えて振盪後エーテル層を分取す. 水層をさらにエーテルで数回抽出し、エーテル液を合し水洗、乾燥後溶媒留去. 残渣をアルミナクロマトで精製 (ベンゼンで展開). エーテルから再結晶、白色骰子状晶 0.29 g. を得. (over all yield 59.5%). m.p. 160°. $[\alpha]_D^{25} - 136^\circ$ ($c=0.93$, EtOH). $C_{19}H_{21}O_2N$ Anal. Calcd.: C, 77.26; H, 7.17. Found: C, 77.57; H, 7.31. 本品を天然の (-)-nuciferine と混融して融点降下を認めず、かつ両者の IR (Nujol) を比較してよく一致したので、旋光性も考慮して両者同一物質であることを確認した.

Mecambrine の還元 a) Mecambrine (VIII) の接触還元 (8,9,11,12-tetrahydromecambrine (XV) の生成 mecambrine (VIII) 42 mg. を EtOH 20 ml. に溶解し、10% Pd-C 50 mg. を加え接触還元する. 1.5 hr. でほぼ 2 mole に相当する H_2 を吸収する. さらに 1 hr. 振盪後濾過す. 触媒は少量の熱 EtOH で洗浄、濾液と洗液を合し減圧下濃縮して白色結晶性粉末 39 mg. を得. 本品は各溶媒に溶け易い. m.p. 144~146°. TLC Rf: 0.71. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 240 (shoulder 3.64), 290 (3.58). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1715 (飽和 6 員環 ketone).^{*11} III の IR ($CHCl_3$) とよく一致する.

b) 8,9,11,12-Tetrahydromecambrine (XV) の $NaBH_4$ 還元 上記 XV 35 mg. を MeOH 10 ml. に溶解し、 $NaBH_4$ 0.1 g. の MeOH 溶液 5 ml. を加え、室温で 2 hr. 攪拌後 AcOH を加えて過剰の $NaBH_4$ を分解し、ついで 10% K_2CO_3 液 50 ml. を加え $CHCl_3$ で抽出、乾燥後溶媒留去. 残渣をベンゼンから再結晶して 7a,8,9,10,11,12-hexahydromecambrine-B (XVII) を得. ついで再結晶母液からアルミナクロマトおよびエーテルによる分別再結晶を併用し、エーテルに比較的易溶の 7a,8,9,10,11,12-hexahydromecambrine-A (XVI) と難溶の XVII の少

^{*11} mecambrine は UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 230 (4.42), 295 (3.93); IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1675 (conj. C=O), 1650, 1628 (C=C) を示す.

量を得。得量は XVI 11.8 mg., XVII 24 mg. である。7a,8,9,10,11,12-hexahydromecambrine-A (XVI): エーテル-石油エーテルから再結晶, 白色針状晶. m.p. 186°. TLC Rf: 0.42. $C_{18}H_{23}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 71.73; H, 7.69. Found: C, 71.70; H, 7.88. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 240 (shoulder 3.63), 290 (3.57). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3630 (OH). II の IR ($CHCl_3$) と比較してよく一致する. ORD*¹² (c=0.68, MeOH, 14°) $[\alpha]_{700} -29^\circ$, $[\alpha]_{589} -47^\circ$, $[\alpha]_{400} -118^\circ$. 7a,8,9,10,11,12-hexahydromecambrine-B (XVII): ベンゼンから再結晶, 白色針状晶. m.p. 256°. TLC Rf: 0.14. $[\alpha]_D^{14} -44^\circ$ (c=1.0, MeOH). $C_{18}H_{23}O_3N$ Anal. Calcd.: C, 71.73; H, 7.69. Found: C, 71.28; H, 7.75. UV λ_{max}^{EtOH} m μ (log ϵ): 240 (shoulder 3.49), 290 (3.47). IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3690 (OH). V の IR ($CHCl_3$) と比較してよく一致する。

N-methylitsericine (II) について: TLC Rf: 0.43. ORD*¹² (c=1.41, MeOH, 14°) $[\alpha]_{700} +28^\circ$, $[\alpha]_{589} +51^\circ$, $[\alpha]_{400} +125^\circ$.

研究御指導を賜った京都大学 富田真雄教授, 上尾庄次郎教授に衷心より感謝申し上げます。貴重な mecambrine の sample を恵与下さった Dr. J. Slavik, NMR スペクトルの測定ならびに解析に御配慮いただいた京大薬学部 新宮徹朗博士, 分析の労をとられた本学元素分析室の諸氏に感謝致します。

神戸女子薬科大学

*12 日本分光工業製 ORD/UV-5 型による。層長 0.1 dm..