防已科植物アルカロイド研究 (第 262 報¹⁾) コウトウツツラフジ

Stephania Sasakii HAYATA のアルカロイド その 10²⁾

—新 Aporphine 型塩基 Steporphine の構造

國友順一, 長谷川靖子(旧姓 岡本), 井森嘉子(旧姓 永井), 弓削税子
武庫川女子大学薬学部³⁾

Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CCLXII.¹⁾ Alkaloids
of *Stephania Sasakii* HAYATA. (10²⁾). Structure of a New
Aporphine Type Alkaloids, Steporphine

JUN-ICHI KUNITOMO, YASUKO HASEGAWA(née OKAMOTO),
YOSHIKO IMORI(née NAGAI) and ETSUKO YUGE

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Mukogawa Women's University³⁾

(Received May, 1, 1972)

The structure of the new base isolated from *Stephania Sasakii* HAYATA was revealed as 1,2-methylenedioxy-4-hydroxyporphine (III) from ultraviolet, infrared, nuclear magnetic resonance and mass spectra. Absolute configuration of the 6a-position was found to be R from the result of optical rotatory dispersion, but the steric configuration of the alcoholic hydroxyl in 4-position still remains to be clarified.

さきに著者ら⁴⁾は台湾産コウトウツツラフジ *Stephania Sasakii* HAYATA の第三級塩基を検索して, 14 種の塩基を結晶状に単離した. このうち, aknadinine⁵⁾ とともに仮称 Base XIII (aknadilactam)²⁾ は, いずれも hesubanane 骨格を有し, (I), (II) 式で示される構造を有することを明らかにした. 今回, さらに仮称 Base VI (第三級非フェノール性塩基) について構造を検討して, 以下の知見を得ることができた. なお, 本塩基は新塩基

Chart 1

- 1) 第 261 報: 岡本靖子, 田中成子, 北山恵子, 磯本美也子, 政石皆子, 柳川弘子, 國友順一, 薬誌, 91, 684 (1971), 本研究は富田真雄, 防已科植物アルカロイド研究 (M. Tomita: Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants) の一部であり, また, 内容の一部は日本薬学会第 89 年年会で発表, 名古屋, 1969 年 4 月.
- 2) B.K. Moza, B. Bhaduri, D.K. Basu, J. Kunitomo, Y. Okamoto, E. Yuge, Y. Nagai, T. Ibuka, *Tetrahedron*, 26, 427 (1970) をその 9 とする.
- 3) Location: 4-16, Edagawa-cho, Nishinomiya, Hyogo, 663, Japan.
- 4) 國友順一, 岡本靖子, 弓削税子, 永井嘉子, 薬誌, 89, 1691 (1969).
- 5) a) B.K. Moza, *Indian J. Chem.*, 5, 281 (1967); b) B.K. Moza, B. Bhaduri, D.K. Basu, *Chem. & Ind*, 1969, 1178; c) S.M. Kupchan, M.I. Suffness, D.N.J. White, A.T.M. McPhail, G.A. Sim, *J. Org. Chem.*, 33, 4529 (1968).

に因んで steporphine と命名した。⁶⁾

Steporphine (III) は mp 177—179°, $[\alpha]_D -90.6^\circ$ (MeOH) を示す淡黄色針状晶で, 元素分析の結果, $C_{18}H_{17}O_3N$ (M.W., 295.32) に一致し, 質量スペクトル (MS) のデータからもこれを裏付けることができる. 一方, 紫外部吸収スペクトル (UV, $\lambda_{max}^{5\%EtOH}$ m μ (log ϵ): 238 (4.25), 273 (4.25), 293 (sh., 3.87), 312 (3.55). アルカリの添加により shift しない) より 1,2-置換 aporphine 型非フェノール性塩基と推定され,⁷⁾ また, 赤外吸収スペクトル (IR, $\nu_{OH}^{CHCl_3}$ (cm $^{-1}$): 3360—3500. $\delta_{CHCl_3}^{CHCl_3}$: 1395, 1345, 1050, 940) よりアルコール性水酸基ならびにメチレンジオキシ基の存在が明らかである. さらに核磁気共鳴スペクトル (NMR, $CDCl_3$) τ : 7.42 (3H, NCH_3), 5.53 (1H, t, $J=2.5$ cps, $-CH(OH)$), 3.88, 4.05 (2H, $2 \times d$, $J=2$ cps, $-OCH_2O-$), 3.16 (1H, s, arom. proton), 2.80—1.78 (4H, arom. proton) よりメチレンジオキシ基 1 ケ, N-メチル基 1 ケならびに第二級アルコール性水酸基 1 ケを有することが明らかである. このうちアルコール性水酸基の存在を明確にするため, 常法にしたがって O-アセチル化を行なったところ薄層クロマトグラフィー (TLC) で 1 spot を示す油状物質が得られた. 本物質の IR ($\nu_{CH_3CO}^{CHCl_3}$ (cm $^{-1}$): 1730 cm $^{-1}$, $\nu_{OH}^{CHCl_3}$ 3360—3550 は消失) ならびに NMR ($CDCl_3$) τ : 7.83 (3H, $CH_3C(=O)-$), 4.14 (1H, t, $J=2.5$ cps, $-CH(OCOCH_3)$) よりモノアセチル誘導体 (IV) であることは確実である.

TABLE I. NMR Signals of Steporphine (III) and Ushinsunine (V)

	NCH_3	$-OCH_2O-$	$-CH(OH)$	Aromatic proton C_3 C_{8-11}	
Steporphine (III)	7.42 (s)	3.88, 4.05 ($2 \times d$, $J=2$)	5.53 (t, $J=2.5$)	3.16 (s)	2.80—1.78
Ushinsunine (V)	7.43 (s)	3.98, 4.12 ($2 \times d$, $J=1.5$)	5.15 (d, $J=2.5$)	3.46 (s)	2.77—1.76

これらの事実より本塩基は数種の *Michelia* 属より単離された ushinsunine (V)⁸⁾ の異性体と考えられる. 本塩基の NMR ($CDCl_3$) のデータを ushinsunine (V) のそれと比較した場合, Table I のような差異がみられる.

すなわち, C 3 位の aromatic proton ならびに $-CH(OH)$ に基づくプロトンが異なり, ことに後者のプロトンは ushinsunine (V) においては, doublet であるのに対して steporphine (III) では triplet として現われている. このことより steporphine (III) の第二級アルコール性水酸基は C 4 位あるいは C 5 位に存在するものと推定される. 一方, steporphine (III) の MS データ (m/e : 295 (M^+), 294 (M^+-1) (a), 276 (294—18) (b), 252 (M^+-43 , base ion peak) (c)) は ushinsunine (V) のそれとよく酷似し, aporphine 型塩基で見られる retro-Diels-Alder 反応により分解して規準ピークが得られ, その他の観察されたピークは Chart 2 のような fragmentation

Chart 2

6) J. Kunitomo, Y. Okamoto, E. Yuge, Y. Nagai, *Tetrahedron Letters*, 1969, 3287 で速報として発表.

7) M. Shamma, *Experientia*, 16, 484 (1960).

8) a) 楊 藏雄, 薬誌, 82, 794, 804, 811 (1962); 富田真雄, 古川 宏, 薬誌, 82, 925 (1962); 楊 藏雄, 蕭振亜, 薬誌, 83, 216 (1963); b) J. Kunitomo, M. Miyoshi, E. Yuge, T.-H. Yang, C.-M. Chen. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 19, 1502 (1971).

mechanism によるものと考えられる。⁹⁾ この結果、第二級アルコール性水酸基は C 5 位に存在せず C 4 位に存在することが確実であり、NMR (CDCl_3) における C 3 位の aromatic proton が ushinsunine (V) のそれより低磁場にあることから肯定される。その結果、steporphine は 1,2-methylenedioxy-4-hydroxyaporphine (III) で示されることが明らかである。

また、apporphine 型塩基の立体配置に関しては旋光分散 (ORD) において 320 $\text{m}\mu$ 付近で正の Cotton 効果を示すものは C 6a 位の絶対配置は (R) 配置で示されること、¹⁰⁾ あるいは aporphine 型塩基の置換位置に関係なく

Fig. 1. Rotatory Dispersion Curve of Steporphine (III)

235—245 $\text{m}\mu$ 付近の Cotton 効果の符号によって決定されること¹¹⁾ が結論されている。ここにおいて steporphine (III) の ORD (EtOH) を測定した結果、Fig. 1 で示されるような結果を得た。すなわち、235—245 $\text{m}\mu$ 付近の Cotton 効果は正であるゆえ、steporphine (III) の C 6a 位の絶対配置は上記の結論にしたがえば R 配置であることが明らかである。これに対して C 4 位の絶対配置は ushinsunine (V)⁹⁾ や, dugetine¹²⁾ のように C 6a 位の水素原子と第二級アルコール性水酸基が隣接していないゆえ、NMR の測定により容易に推定することは困難である。また、ORD から推定することはこの型の塩基がいままであまり知られていないので現在のところ早計であり、今後の研究に待たねばならない。

この結果、現在までのところ絶対配置を含めて steporphine の構造は (III) 式で示される。このように C 4 位に置換基を有する aporphine 型塩基は Imenine¹³⁾ について第二の例である。

実験の部¹⁴⁾

Steporphine (III) の性状 Acetone: ether 混液より再結晶、淡黄色針状晶、mp 177—179°. $[\alpha]_D -90.6^\circ$ ($c=0.25$, MeOH). ORD ($c=0.065$, EtOH): $[\alpha]_{230} 0^\circ$, $[\alpha]_{294} +3385^\circ$ (pk.), $[\alpha]_{240} -4465^\circ$ (tr.), $[\alpha]_{218} +67692^\circ$ (pk.), $[\alpha]_{200} -3077^\circ$ (tr.). Anal. Calcd. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$ (m.w., 295.32): C, 73.20; H, 5.80. Found: C, 73.35; H, 5.98. Mass Spectrum m/e : 295 (M^+) (23%), 294 ($\text{M}^+ -1$) (28%), 276 ($294 - \text{H}_2\text{O}$) (22%), 252 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2 - \text{N} \cdot \text{CH}_3$) (base ion peak). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 238 (4.25), 273 (4.25), 293 (sh, 3.87), 312 (3.55). アルカリの添加によっても shift しない。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{OH}}^{\text{CHCl}_3}$ 3360—3500, $\delta_{\text{OCH}_3}^{\text{CHCl}_3}$ 1395, 1345, 1050, 940. NMR (CDCl_3) τ : 7.42 (3H, NCH_3), 5.53 (1H, t, $J=2.5$ cps, $-\text{CH}-$ (OH)), 3.88, 4.05 (2H, $2 \times d$, $J=2$ cps, $(\text{OCH}_2\text{O}-)$), 3.16 (1H, s, C_5 -aromatic proton), 2.80—1.78 (4H, aromatic proton).

Steporphine Acetate (IV) Steporphine (III) 24 mg を無水酢酸 1 ml にとかし, anhyd. ピリジン 5 滴を加え, 2 日間室温で放置, 反応後, 常法により処理し, 抽出 ether 層より淡褐色油状物質を得, これをシリカゲルクロマト (0.8×7 cm) で精製。 CH_2Cl_2 : acetone 流出部をさらにクロマトで精製すると TLC (Aluminium oxide G nach Stahl: solvent, CHCl_3 : I_2 蒸気ならびに Dragendorff 試薬で発色, 検出) で 1 spot を示す無色油状物質 12 mg を得る。IR cm^{-1} : $\nu_{\text{CHCl}_3}^{\text{CHCl}_3}$ 1730, $\nu_{\text{OH}}^{\text{CHCl}_3}$ 3360—3500 band は消失。NMR (CDCl_3) τ : 7.83 (3H,

9) M. Ohashi, J.M. Wilson, H. Budzikiewicz, M. Shamma, W.A. Slusarchyk, C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 2807 (1963). また, ushinsunine (V) の MS は最近測定したものである。

10) C. Djerassi, K. Mislow, M. Shamma, *Experientia*, **18**, 53 (1962).

11) J.C. Craig, S.K. Roy, *Tetrahedron*, **21**, 395 (1965).

12) C. Casagrande, G. Ferrari, *Farmaco Ed. Soc.*, **25**, 442 (1970); *CA* **73**, 38472a (1970).

13) M.D. Glick, R.E. Cook, M.P. Cava, M. Srinivasan, J. Kunitomo, A.I. da Rocha, *Chem. Commun.*, **1969**, 1217.

14) 融点は未補正, $[\alpha]_D$ は Model DIP-SL automatic polarimeter で測定。ORD は日本分光 ORD/UV-5 により, MS は日立 RMU-6E により測定。Ion accel voltage 1800V, chamber voltage 70eV, total emission 80 μ A, target current 72 μ A, Chamber temperature 200°. また, NMR は Varian Associates recording spectrometer (A-60) により測定。Chemical shift は TMS を内部基準とした。

$\text{CH}_3\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}\text{-}$, 7.44 (3H, NCH_3), 4.14 (1H, t, $J=2.5$ cps, $-\text{CH}(\text{OCOCH}_3)$), 3.88, 4.03 (2H, $2\times d$, $J=2$ cps, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.21 (1H, s, C_3 -arom. proton), 2.80—1.78 (4H, arom. proton).

謝辞 本研究にあたり終始御懇篤なる御指導をいただいた京都薬科大学 富田真雄学長, 本学 池田鉄太郎薬学部長に深謝するとともに, 種々の測定を担当された本学 上裕和輔博士 (NMR), 坂本敦子氏 (元素分析) ならびに京都薬科大学 正田芳郎博士, 橋本圭二氏 (MS) にあわせて感謝致します。