

ル A-402 中のラテックス濃度 40% より, その後の希釈倍率を考慮して求めた.

積分球式濁度計 積分球式 H. T. R. Meter, Sep-H-TYPE. 日本精密光学株式会社製品. Fig. 1 参照.

T の測定 0.3% ラウリル硫酸ナトリウム溶液セルを積分球の直前の位置 (Fig. 1 の a) に設置し, 白板を Fig. 1 の c に入れた時のガルバノメーターの読みを 100 に合わせる. つぎに a の位置に試料溶液の入ったセルをセットした時の読みを 100 で割ったものが全透過率 T_t , その状態で白板を除き, ライトトラップを C のうしろにセットした時の読みを 100 で割ったものが拡散透過率 T_d , さらにそのまま a の位置に再び 0.3% ラウリル硫酸ナトリウム溶液セルをセットした時の読みを 100 で割ったものが T_f である. つぎに (1) 式より T を得る. B フィルター使用.

D の測定 Fig. 1 の a および c の位置は空にしておき, ライトトラップをとり除き, d の位置に 0.3% ラウリル硫酸ナトリウム溶液セルまたは試料溶液セルをセットし, 通常の透過法による光学密度の測定法にしたがって D を求める.

京都大学薬学部

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
85 (8) 699 ~ 702 (1965)

UDC 547.94 : 582.572.4

106. 尾関昭二：タマスダレのアルカロイド研究(第4報^{*1}) Nerinine の立体構造

Shoji Ozeki : Studies on the Alkaloids of *Zephyranthes candida* HERB. IV. Stereochemistry of Nerinine.

(Pharmaceutical School, Nagoya City University^{*2})

Hydrogenation of nerinine by Adams' catalyst in glacial acetic acid gave α -deoxydihydronerinine, $C_{19}H_{27}O_4N$, m.p. 73~74°, $[\alpha]_D^{25} -8.71^\circ$ (ethanol) and β -deoxydihydronerinine, $C_{19}H_{27}O_4N$, m.p. 56~57°, $[\alpha]_D^{25} +10.45^\circ$ (ethanol), as a result of hydrogenolysis of the benzylic hydroxyl group and saturation of the double bond in the molecule.

Demethoxylation of α - and β -deoxydihydronerinine took place on treatment with powdered sodium and isoamyl alcohol in xylene, giving α - and β -deoxydihydrolycorenine, respectively.

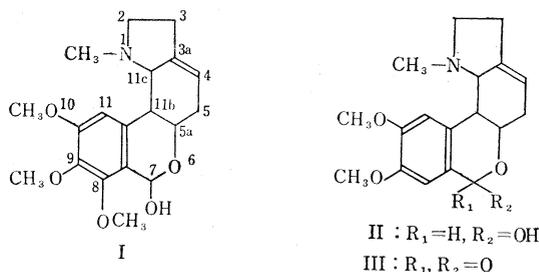
Based on these results, the absolute configuration of nerinine was elucidated completely.

(Received January 25, 1965)

著者は前報^{*1} においてヒガンバナ科植物タマスダレ (*Zephyranthes candida* HERB.) より単離したアルカロイド nerinine の平面構造を明らかにしたが, 今回その立体構造について種々検討し, これを確定することができたので報告する.

nerinine (I) の構造式とすでに立体構造¹⁾ の確立している lycorenine (II) との相異はわずかに芳香核にメトキシ基が1個多く存在しているか, していないかの差のみである. よって nerinine の8位のメトキシ基のみを除去し両者の一致を見たならばここに nerinine の立体構造も明らかにすることができるわけである.

一般にフェノール性水酸基またはそのエーテルを還元的に水素で置換することはかなり困難であるが, ポリフェノールまたはそのエーテルの場合にはそのうちの1個または2個を還元的に除去することは可能

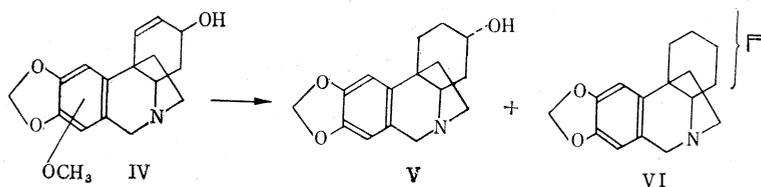


^{*1} 第3報 : 本誌, 85, 206 (1965).

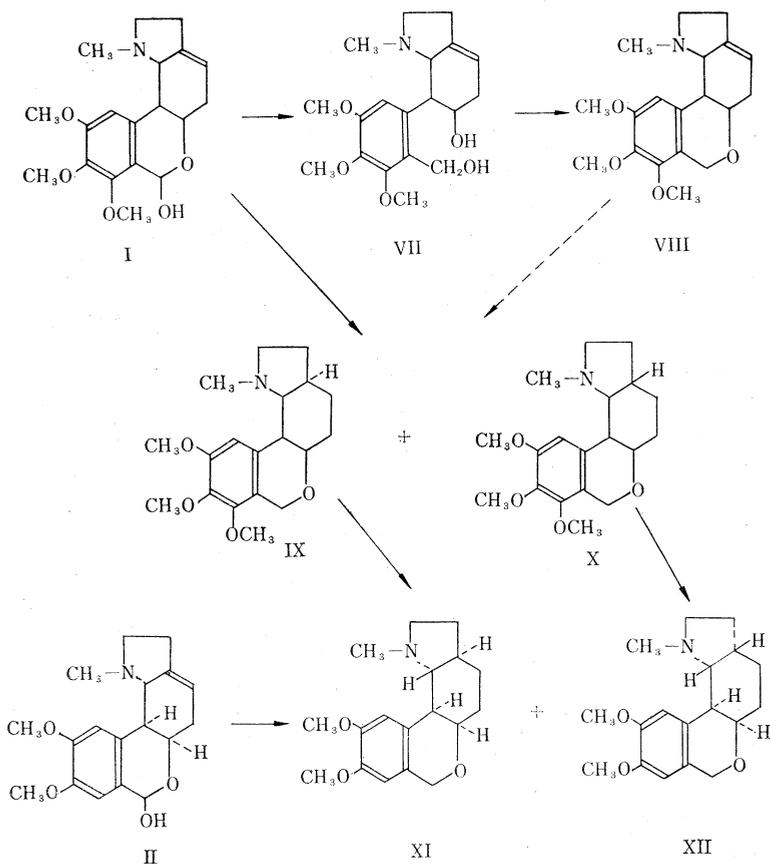
^{*2} Hagiya-cho, Mizuho-ku, Nagoya.

1) T. Kitagawa, S. Uyeo, N. Yokoyama : J. Chem. Soc., 3741 (1959).

でありこれらについてはすでに数多くの報告²⁾ がなされている。Wildman 等³⁾ はこの方法を用いてヒガンバナアルカロイド powelline (IV) の脱メトキシルを行ない dihydroepicrine (V) とともに demethoxydeoxy-*crinine* 型化合物 (VI) 2 種を得てその目的を達した。さらに彼ら³⁾ は同様な方法により buphanidrine, falcatine の脱メトキシルにも成功している。



これらの反応はすべて金属ナトリウムとアルコールによる還元作用を利用したものであるが *nerinine* の場合その構造中に還元反応に対して不安定なヘミアセタール環をもっているため直接これを適用して *lycorenine* に導くことは副反応のために反応物の分離精製がかなり困難になると思われた。そこで著者はあらかじめ *nerinine* を安定な *deoxy* 体に誘導することにした。



- 2) S. V. Kostanek, V. Lampe : Chem. Ber., **41**, 1327 (1908); F. W. Semmler : *Ibid.*, **41**, 2556 (1908); H. Thoms, W. Siebeling : *Ibid.*, **44**, 2134 (1911); F. L. Pyman, F. G. P. Rembrej : J. Chem. Soc., **1912**, 1595; 近藤, 中里 : 本誌, No. 507, 326 (1924); D. B. Clayson : J. Chem. Soc., **1949**, 2016.
3) H. M. Fales, W. C. Wildman : J. Am. Chem. Soc., **80**, 4395 (1958).

そのためには上尾等⁴⁾が lycorenine および homolycorine (III) に適用した方法, すなわちまず LiAlH_4 で還元しヘミアセタール環を開裂しジオールとなしこれを希硫酸と加温することにより deoxy 体とするか, あるいはまた近藤等⁵⁾ および上尾等³⁾ が直接 lycorenine を deoxydihydro 体に誘導したと同様な方法により Adams 白金触媒で接触還元して deoxydihydro 体とする二とおりがある。

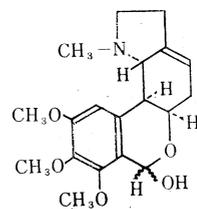
著者はまず最初の方法にしたがって nerinine を常法により THF 溶媒中 LiAlH_4 で還元するとヘミアセタール環が開いて nerininediol (tetrahydroalbomaculine) (VII), $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ を得た。 $[\alpha]_D^{25} -106.47^\circ$ (CHCl_3), UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 210 (4.20), 230 (3.75), 274 (3.08). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (-OH), 1600, 1580 (arom.). 本物質は Wildman 等⁶⁾ が得た tetrahydroalbomaculine と同様な物理的定数を示し, また種々精製を試みたが結晶せず油状物質である。

つぎにこれを希硫酸と加温し脱水反応を行ない deoxynerinine $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}$ (VIII) を得た。 $[\alpha]_D^{25} +86.33^\circ$ (CHCl_3), UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 210 (4.14), 279 (3.20). 本物質も種々精製を試みたが結晶せず, また収量も悪いので nerinine の保有量から考えてこの方法による実験の継続は断念せざるを得なかった。

つぎに nerinine を酢酸中 Adams の白金を用いて還元する方法を実施するに好収量で淡黄色の油状物質を得た。これをアルミナクロマトグラフィーにかけ α -deoxydihydronerinine (IX), $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$, m.p. $73\sim 74^\circ$, $[\alpha]_D^{25} -8.71^\circ$ (EtOH), および β -deoxydihydronerinine (X), $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$, m.p. $56\sim 57^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +10.45^\circ$ (EtOH) の2種の異性体を分離した。

ここに得た β -deoxydihydronerinine (X) を *ar*-demethoxylation するため, まず常法によりエタノール中金属ナトリウムで還元したが原料の回収に終わった。しかしつぎにこれをキシレン中イソアミルアルコールととくに注意して粉末とした金属ナトリウムで還元すると好収量で β -deoxydihydrolycorenine (XII), m.p. $167\sim 168^\circ$, $[\alpha]_D^{25} +18.73^\circ$ (EtOH), を得た。これは近藤等⁵⁾ 上尾等³⁾の方法により lycorenine^{*3} を酢酸中 Adams 白金を用い接触還元して得た β -deoxydihydrolycorenine と混融, IR スペクトル比較の結果両者がまったく同一物質であることを確認した。また同様な方法で α -deoxydihydronerinine も *ar*-demethoxylation して対応する α -deoxydihydrolycorenine (XI), m.p. $127\sim 127.5^\circ$ $[\alpha]_D^{25} -16.20^\circ$ (EtOH) に誘導することができ混融, IR スペクトル比較の結果標品と一致した。

以上述べた反応により nerinine を lycorenine と直接関係づけることによってその構造を一層確実にすることができ また同時に その立体構造を XIII 式に確定することができた。また α - および β -deoxydihydronerinine の立体構造も α - および β -deoxydihydrolycorenine に導くことによって明らかにすることができた。



XIII

実験の部^{*4}

Nerininediol (tetrahydroalbomaculine) nerinine (I) 200 mg. LiAlH_4 200 mg. 無水 THF 30 ml. を三頸フラスコに入れ, 除湿装置をつけ攪拌しながら 8 hr. 還流, 反応終了後氷冷下に水を加えて過剰の LiAlH_4 を分解, 濾過し残渣を MeOH で洗浄, 濾液, 洗液は合併し, 減圧下溶媒留去, ついで残留物に水 30 ml. を加え, CHCl_3 抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥後溶媒留去, 80 mg. の油状物質を得. benzene に溶かし Al_2O_3 (Brockmann 6 g.) を用いてクロマトグラフィーを行ない, benzene- CHCl_3 (1:1) で流出する部分より無色油状の nerininediol (VII), $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 65.31; H, 7.79; N, 4.01. Found: C, 65.72; H, 8.20; N, 3.96. $[\alpha]_D^{25} -106.47^\circ$ ($c=0.55$, CHCl_3), UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 210 (4.20), 230 (3.75), 274 (3.08). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (-OH), 1600, 1580 (arom.), 70 mg. を得.

Deoxynerinine nerinindiol (VII) 50 mg. を 10% H_2SO_4 15 ml. に溶かし水浴上で 2 hr. 加温, 反応終了後一度 ether で振り ether 層を除き, 水層は K_2CO_3 でアルカリ性となし CHCl_3 抽出, 水洗, Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去, 油状の残渣約 40 mg. を得. benzene に溶かし Al_2O_3 (Brockmann 5 g.) を用いてクロマトグラフィー

*3 lycorenine は京大上尾教授より分与して頂いた。

*4 m.p. はすべて未補正。

4) T. Kitagawa, W. I. Taylor, S. Uyeo, H. Yajima: J. Chem. Soc., 1066 (1955).

5) H. Kondo, T. Ikeda: Ann. Report ITSUU Lab., 3, 55 (1952).

6) C. K. Briggs, P. F. Highet, W. C. Wildman: J. Am. Chem. Soc., 78, 2899 (1956).

を行ない benzene-CHCl₃ (1:1) で流出する部分より無色油状の deoxynerinine (VIII), C₁₉H₂₅O₄N Anal. Calcd.: C, 68.86; H, 7.60; N, 4.23. Found: C, 69.30; H, 8.14; N, 3.72. $[\alpha]_D^{25} + 86.33^\circ$ (c=0.74, CHCl₃), UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 210 (4.14), 279 (3.20). IR ν_{\max}^{KBr} cm⁻¹: 1608, 1590 (arom.), 22 mg. を得.

Nerinine の酢酸中酸化白金触媒による還元 nerinine (I) 500 mg. を AcOH 5 ml. に溶かした溶液を 5 ml. の AcOH 中 Adams PtO₂ 100 mg. をあらかじめ還元したものに加え, 常温, 常圧で接触還元すると約 2 hr. で 2 モル当量の H₂ を吸収する. 触媒を濾過, K₂CO₃ でアルカリ性となし, CHCl₃ で抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒を減圧留去, 油状の残渣を benzene に溶かし Al₂O₃ (Brockmann, 10 g.) を用いてクロマトグラフィーを行ない benzene で流出する結晶を pet. ether から再結晶し α -deoxydihydronerinine (K) m.p. 73~74°, 無色針状晶 86 mg. を得. C₁₉H₂₇O₄N Anal. Calcd.: C, 68.44; H, 8.16; N, 4.20. Found: C, 68.61; H, 7.99; N, 4.18. $[\alpha]_D^{25} - 8.71^\circ$ (c=0.43, EtOH). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 277 (3.33). つぎに benzene-CHCl₃ (1:1) で流出する油状物質を petr. ether を加えて放置すると結晶する. これを MeOH から再結晶し β -deoxydihydronerinine (X) m.p. 56~57°, 無色針状晶 126 mg. を得. Found: C, 68.66; H, 8.21; N, 4.09. $[\alpha]_D^{25} + 10.45^\circ$ (c=0.49, EtOH). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 277 (3.32).

ar-Demethoxylation 1. エタノール中金属ナトリウムによる還元 β -deoxydihydronerinine (X) 90 mg., 無水 EtOH 40 ml., Na 300 mg. を三頸フラスコに入れ, 除湿装置をつけ攪拌しながら 30 min. 還元後, 溶媒留去, dil. HCl で酸性となし一度 ether で振り ether 層を除き水層は K₂CO₃ アルカリ性となし CHCl₃ 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去. 油状の残渣 80 mg. を得. pet. ether を加えて放置すると結晶する. m.p. 55~56°, 混融, IR スペクトル比較の結果原料の β -deoxydihydronerinine と一致.

2. Xylene 中イソアミルアルコールと金属ナトリウムによる還元 除湿装置をつけた三頸フラスコに無水 xylene 40 ml. Na 200 mg. を入れ N₂ gas を導入しつつ油浴上加熱, Na が融解したら急速に攪拌しながら放冷すると Na はこまかい粒状となる. 外温が 105° になったとき β -deoxydihydronerinine (X) 75 mg., 精製 iso-AmOH 1.0 g., xylene 20 ml. の混合物を十分ませあわせ攪拌下徐々に滴加, しだいに浴温を上げ滴加し終わる頃には反応液が還流するようにする. 20 min. 後 isoAmOH 1.0 g. を追加し未反応の微量の Na を消費させる. 反応終了後 dil. HCl で酸性となし HCl 層を一度エーテルで振りエーテル層を除き, 水層は K₂CO₃ アルカリ性とし CHCl₃ 抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥後溶媒留去, 油状の残渣 60 mg. を得. これを benzene に溶かし Al₂O₃ (Brockmann 5 g.) を用いてクロマトグラフィーを行ない benzene で流出する油状物質を pet. ether を加えて放置すると結晶する. m. p. 56~57°, 無色針状晶 8 mg. を得. これは混融, IR スペクトル比較の結果未反応の β -deoxydihydronerinine と確認. つぎに benzene-CHCl₃ (1:1) で流出する結晶を acetone より再結晶. m. p. 167~168°, 無色針状晶 35 mg. を得. C₁₈H₂₅O₃N Anal. Calcd.: C, 71.25; H, 8.31; N, 4.62. Found: C, 71.19; H, 8.20; N, 4.77. $[\alpha]_D^{25} + 18.73^\circ$ (c=0.42, EtOH). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 285 (3.48). 混融, IR スペクトル比較の結果 β -deoxydihydrolycorenine (XII) と一致. また α -deoxydihydronerinine (K) 40 mg. を同様 Na 120 mg. isoAmOH 1.0 g. と xylene 40 ml. 中で反応, α -deoxydihydrolycorenine (XI) 18 mg. を得. 混融, IR スペクトル比較の結果同定.

Deoxydihydrolycorenine lycorenine 500 mg. を AcOH 10 ml. に溶かし Adams PtO₂ 100 mg. を用いて常法通り常温, 常圧で接触還元すると約 2 hr. で 2 モル当量の H₂ を吸収する. 触媒を濾過, K₂CO₃ でアルカリ性となし, CHCl₃ で抽出, 水洗, Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒を減圧留去, 析出する結晶を benzene に溶かし Al₂O₃ (Brockmann, 10 g.) を用いてクロマトグラフィーを行ない benzene-CHCl₃ (1:1) で流出する最初の fraction より得た結晶を MeOH より再結晶し α -deoxydihydrolycorenine (XI), m.p. 127~127.5°, 無色針状晶 140 mg. を得. C₁₈H₂₅O₃N Anal. Calcd.: C, 71.25; H, 8.31; N, 4.62. Found: C, 71.45; H, 8.02; N, 4.49. $[\alpha]_D^{25} - 16.20^\circ$ (c=0.28, EtOH). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 285 (3.50). つぎの fraction より得た結晶を acetone より再結晶し β -deoxydihydrolycorenine (XII), m.p. 167~168°, 無色針状晶 160 mg. を得. Found: C, 71.33; H, 8.47; N, 4.40. $[\alpha]_D^{25} + 18.73^\circ$ (c=0.37, EtOH). UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 285 (3.48).

本研究に際し終始御懇篤なる御指導を賜った京都大学 富田真雄教授, 上尾庄次郎教授, 本学 塚本長太郎教授に謹謝します. また旋光度の一部を測定された塩野義製薬研究所の青山定夫氏, 元素分析を施行された本学 植田泰誠氏, 栗田美恵子氏に感謝します.