

氏名	國 友 順 一 くにともじゆんいち
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第24号
学位授与の日付	昭和37年3月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	Bisoclaurine 型塩基の立体構造に関する研究
論文調査委員	(主査) 教授 富田 真雄 教授 上尾庄次郎 教授 井上博之

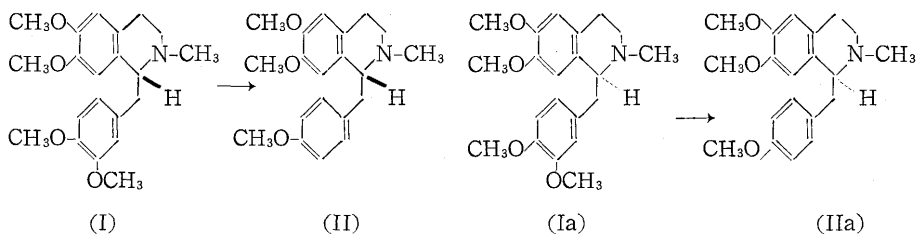
論 文 内 容 の 要 旨

ツヅラフジ科 Menispermaceae 植物を中心として、これに近縁なモクレン科 Magnoliaceae, メギ科 Berberidaceae 植物等に含有される塩基のうち bisoclaurine 型塩基に関しては今日までにその構造はほとんど解明されている。ことに本型塩基の液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応の結果、開裂塩基として2種の coclaurine 型塩基を捕捉し、開裂塩基のそれぞれの不整中心の旋光方向も明らかにされている。しかしこれら bisoclaurine 型塩基における2個の不整中心の絶対配置に関しては未だ未解決の問題であった。著者はこの問題を解明するため次の種々の実験を行ない新しい知見を得、これを明らかにすることができた。

[1] D-(−)-あるいはL-(+)-Laudanosine より 1-O, O,N- あるいは d-O, O,N-Trimethylcoclaurine の誘導

すでに Corrodi 等によって絶対配置が確認されている D-(−)-laudanosine (I) を原料に用い、まずこれを液安中金属ナトリウムによる開裂反応により D-(−)-laudandine とし、ついでこれを bromobenzene との Ullmann 反応の結果得られる D-(−)-laudandine phenyl ether を再び液安中金属ナトリウムによる開裂反応を行なつて 1-O, O, N-trimethylcoclaurine (II) に誘導することに成功した。この結果、D-(−)-laudanosine (I) と 1-O, O, N-trimethylcoclaurine (II) とはともに同一の立体配置を有し D 型に属することを確認した。

またこれとは antipode の関係にある L-(+)-laudanosine (Ia) より d-O, O, N-trimethylcoclaurine (IIa) をも誘導することができた。



〔2〕 Coclaurine 型塩基の絶対配置

前項における実験結果を基準として光学活性な coclaurine 型塩基のすべての絶対配置をここに化学的に確認することができた。なおこの実験事実は Leithe の経験則にもよく一致する。

すなわち biscoclaurine 型塩基の液安中金属ナトリウムによる開裂反応の結果得られる coclaurine 型 O₃ 塩基の絶対配置をここに明らかにすることができた。すなわち coclaurine 型塩基の旋光方向が 1 型のものであるとその絶対配置が D 型であり、逆に d 型のものであることを確認した。

〔3〕 Biscoclaurine 型塩基の絶対配置

このようにして絶対配置の確認された coclaurine 型塩基を基準として biscoclaurine 型塩基における二個の不整中心の絶対配置を検討した結果、確認された大多数の型塩基の biscoclaurine 絶対配置は次表のとおりである。（*印は推定）

(i) エーテル型酸素 1 個で連結されたもの（いわゆる dauricine 型）

dauricine (D, D), magnoline (L, D)*, berbamunine (D, L), magnolamine (L, L)

(ii) エーテル型酸素 2 個で連結されたもの（分子がほぼ対称な面を有するものでいわゆる oxyacanthine-berbamine 型ならびにその誘導体）

isotetrandrine (D, L), tetrandrine (L, L), phaeanthine (D, D), berbamine (D, L), obamegine (D, L), pycnamine (D, D), fangchinoline (L, L), O-methylepandine (L, L), obaberine (L, D), oxyacanthine (L, D), repandine (L, L), aromoline (L, D), daphnandrine (L, D), trilobamine (L, D), sepeerine (L, D), cepharanthine (? , D), epistephanine (, D), hypoepestephanine (, D), thalicberine (L, L), O-methylthalicberine (L, L), thalicrine (L, D), homothalicrine (L, D),

(iii) エーテル型酸素二個で連結されたもの（分子がほぼ対称の軸を有するものでいわゆる isochondodendrine-bebeerine 型）

cycleanine (D, D), norcycleanine (D, D), isochondodendrine (D, D), bebeerine (L, L), curine (D, D), d-chondocurine *(D, L), tubocurarine (D, L),

(iv) エーテル型酸素三個で連結されたもの（いわゆる insularine 型）

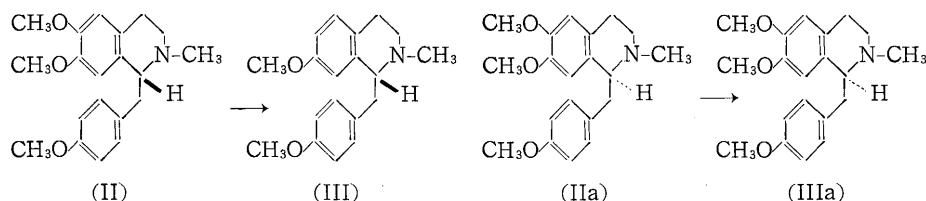
insularine (? , D), insulanoline (? , D)

〔4〕 Cepharanthine の絶対配置

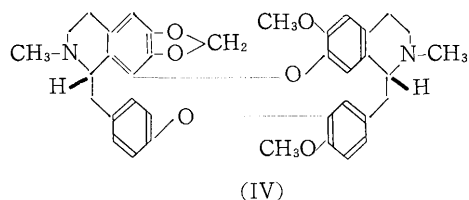
上述のように大多数の biscoclaurine 型塩基における 2 個の不整中心の絶対配置を確定することができたが、このうち分子内に特有な原子団として methylenedioxy 基を有する cepharanthine (IV) については、すでに液安中金属ナトリウムによる開裂反応の結果、coclaurine 型塩基以外に d-1-(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol が捕捉され、したがって cepharanthine (IV) における二個の

不整中心のうち、一個の絶対配置は未確定である。

これを解決するためにさきに著者によって絶対配置が確定された D-(-)-O, O,N-あるいは L-(+)-O, O,N-trimethylcoclaurine [(II) あるいは (IIa)] より、まずこれを液安中金属リチウムによる開裂反応を行なって D-(-)-あるいは L-(+)-O, N-di methylisococlaurine を誘導し、ついでこれを bromobenzene との Ullmann 反応により対応する phenyl ether とし、さらにこれを再び液安中金属ナトリウムによる開裂反応を行なってそれぞれ対応する I-, あるいは d-1-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline [(III) あるいは (IIIa)] に誘導することに成功した。



このうち L-(+)-(4-methoxybenzyl)-2-methyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (IIIa) が cepharanthine (IV) の液安中金属ナトリウムによる開裂反応の結果得られる開裂塩基の一つである d-1-



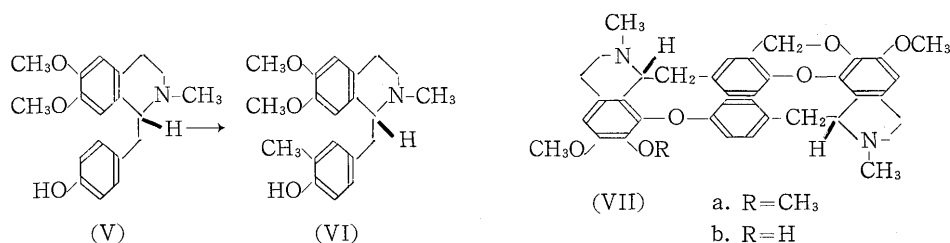
(4-hydroxybenzyl)-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-7-isoquinolinol の O,O-dimethyl 体と比較の結果、両者同一物質であることを確認、ここに cepharanthine (IV) における未確認であった一個の不整中心の絶対配置は L 型に属することを明らかにすること

ができた。したがって cepharanthine における 2 個の不整中心の絶対配置は (IV) 式のごとく (L, D) で示される。

[5] Insularine および Insulanoline の絶対配置

cepharanthine (IV) と同様に分子内に特有な原子団として depsidan 核を有する insularine (VIIa) ならびに insulanoline (VIIb) についても、かつて液安中金属ナトリウムによる開裂反応により、開裂塩基として coclaurine 型塩基以外に 1-homoarmepavine が捕捉されている。したがって insularine (VIIa) ならびに insulanoline (VIIb) の 2 個の不整中心のうち、1 個の絶対配置は未確認のままである。

これを解決するため、さらに著者によってすでに絶対配置が確認されている L-(+)-armepavine (V) を原料として、これと dimethylamine との Mannich 反応によって得られる成績体を高圧還元することにより、L-(+)-homoarmepavine (VI) に誘導することを得て、上述の 1-homoarmepavine の絶対配置は D 型に属することを明らかにした。



この結果 insularine (VIIa) ならびに insulanoline (VIIb) において未解決であった一個の不整中心の絶対配置は明らかとなり、両塩基ともに2個の不整中心における絶対配置は (D, D) で示される。

以上のごとく著者は立体構造のすでに確認されている laudanosine 型 O_4 塩基を原料として液安ナトリウム開裂反応, Ullmann 反応を適当に組み合わせることにより coclaurine 型 O_3 塩基を誘導, あるいは同様な反応により coclaurine 型 O_3 塩基より O_2 塩基を誘導, さらに Mannich 反応を適用して coclaurine 型 O_3 塩基より homo 塩基を合成した。この実験の結果 biscoclaurine 型塩基の液安中金属ナトリウムによる開裂反応によって捕捉される coclaurine 型およびその類似塩基における不整中心の絶対配置を解明するとともに, biscoclaurine 型塩基ほとんど全般にわたりそれらの2個の不整中心の立体配置をも明らかにした。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容はツツラフジ科植物を中心としてこれと近縁なモクレン科およびメギ科植物等に含有される塩基のうち biscoclaurine 型塩基について検索を加え, これまで未解決であったそれらの塩基における2個の不整中心の立体配置を解明したものである。

すなわちまずこれまでに立体構造のすでに確認されている laudanosine 型 O_4 塩基を原料として液安アルカリ金属開裂反応, Ullmann 反応を適当に組み合わせることにより coclaurine 型 O_3 塩基を誘導, あるいは同様な反応により coclaurine 型 O_3 塩基より O_2 塩基を誘導, さらに Mannich 反応を適用して coclaurine 型 O_3 塩基より Homo 塩基を合成した。

この結果 biscoclaurine 型塩基のうち液安アルカリ金属開裂反応によって捕捉される coclaurine 型および類似塩基における不整中心の立体配置を解明するとともに, biscoclaurine 型塩基ほとんど全般にわたりそれらの立体構造を明らかにしたものである。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。