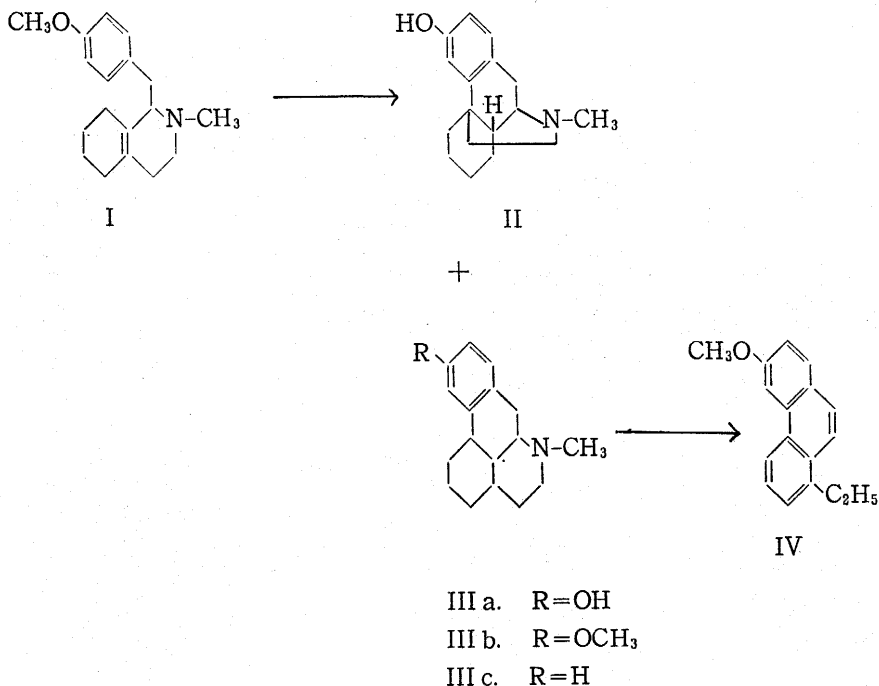


【230】

氏名	川崎和彦 かわ さき かず ひこ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第32号
学位授与の日付	昭和40年12月14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	Benzyloctahydroisoquinoline 誘導体の Morphinan 閉環における副産物の構造研究
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

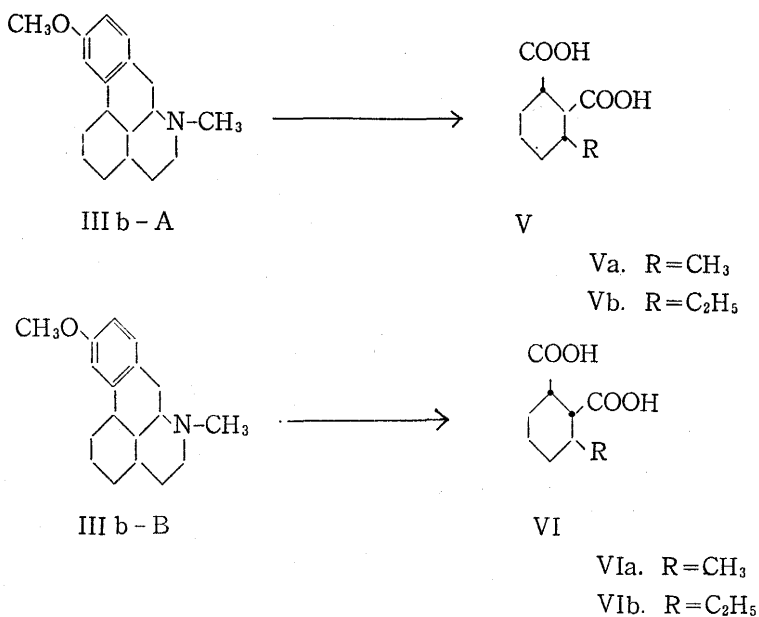
1-benzyl-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydroisoquinoline 誘導体の morphinan 閉環において、目的とする morphinan type の物質の他に尚数種の副産物を生成することが知られている。しかしながら閉環原料として使用された物質が研究者の異なるにしたがって、一方では光学活性体他方では光学不活性体を用い、または benzyl 基に置換基を有するもの、あるいは有しないものなどを使用したためその副産物の相互関係は全く明らかにされていない。



著者は光学的活性の 1-(4'-methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydroisoquinoline を morphinan 閉環に付し目的の morphinan 誘導体の他に文献既知の isomorphinan type および hexahydroaporphine type の物質を分離し、さらにその他に新たに hexahydroaporphine type のものを単離した。そしてこれらの hexahydroaporphine type の物質二種ならびに isomorphinan type の物質について分解反応を実施しその立体構造を明らかにした。

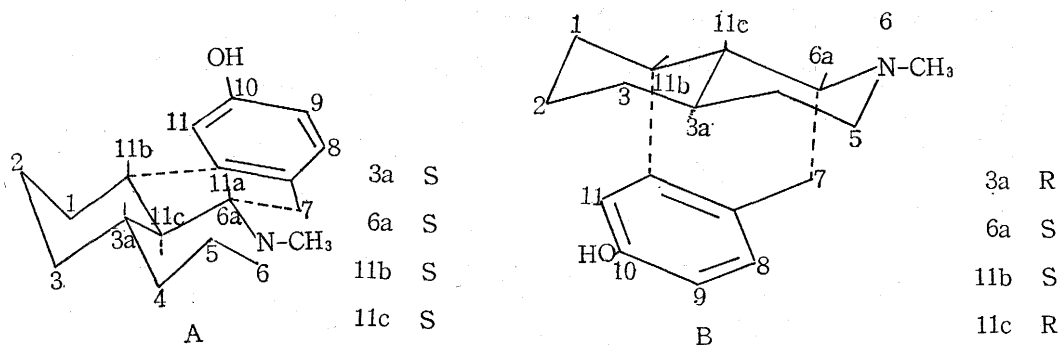
〔I〕 (-)-1-(4'-methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydroisoquinoline (I) を 48% HBr または 85% 磷酸にて morphinan 閉環を実施し、目的とする (+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan (II) 以外に HBr 塩として m. p. > 280° の物質 (A 物質) を分離した。本物質 (IIIa-A) の 0-メチルエーテル (IIIb-A) を 1-ethyl-6-methoxyphenanthrene (IV) に導き、この副生物が hexahydroaporphine type であることを証明した。また tartrate, m. p. 245~246° として分離される文献既知の物質 (B 物質) も A 物質と同様に 1-ethyl-6-methoxyphenanthrene (IV) に導かれるので hexahydroaporphine type として二種の化合物が副生していることが明らかになった。

〔II〕 二種の hexahydroaporphine type の物質をそれぞれ光学活性を有する 3-alkylcyclohexane-1, 2-dicarboxylic acid に導き、それぞれを別途合成四種の 3-alkylcyclohexane-1, 2-dicarboxylic acid と比較し、HBr 塩として分離される hexahydroaporphine A (A 物質) は B/C trans, C/D trans, tartrate として分離される物質 (B 物質) は B/C cis, C/D trans の juncture を有することを明らかにした。



以上のことから (+) 系の hexahydroaporphine type の化合物 A, B 二種の絶対構造は次の如く表わされる。すなわち A は (+)-10-hydroxy-1, 2, 3, 3a β , 11b β , 11c α -hexahydroaporphine であり, B は (+)-10-hydroxy-1, 2, 3, 3a α -11b β , 11c β -hexahydroaporphine である。このうち 6a 位の水素の配置は β であることはすでに確認されている。

さらに (+)-1-(4'-methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydroisoquinoline (I) につい

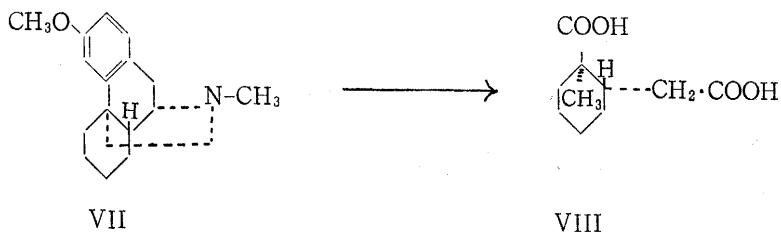


て同様な閉環反応をおこない、(-)体におけるそれぞれの対応する化合物(対称体)を分離し、これらの racemate をも合成比較した。

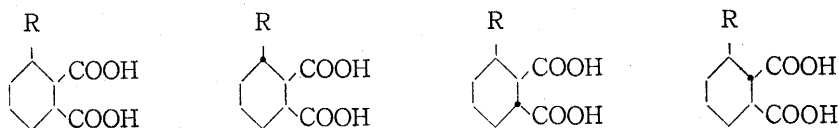
〔Ⅲ〕 (-) および (+)-1-(4'-methoxybenzyl)-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydroisoquinoline (I) の閉環反応で得られた (+) および (-)-10-hydroxy-1, 2, 3, 3a, 11b, 11c-hexahydroaporphine A および B について 10 位のフェノール性 OH 基の elimination 反応を実施し、それぞれよりその racemate を合成した。これらの物質を Grewe, Henecka, Schnider 等が 1-benzyl-2-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-octahydroisoquinoline 誘導体の morphinan 閉環の際得た副産物の中で構造未知のものと比較すれば何れも hexahydroaporphine B type を推定することが出来た。

なお 10-hydroxy-1, 2, 3, 3a, 11b, 11c-hexahydroaporphine A については文献上分離されていない新物質である。

〔Ⅳ〕 (+)-3-methoxy-N-methylisomorphinan (Ⅶ) の立体構造は Gates により確認されているが、著者は之を 11 工程の分解反応を行ない (-)-trans-2-methyl-2-carboxy-cyclohexylacetic acid (Ⅷ) に誘導し新たに分解反応的に再確認した。すなわち (-)-trans-2-methyl-2-carboxy-cyclohexyl-acetic acid (Ⅷ) を得たことは B/C juncture が trans であることを示している。



〔Ⅴ〕 3-alkylcyclohexane-1, 2-dicarboxylic acid の合成は Craig, Bussert, Frank, Alder 等の方法を参考にして次の四種を得た。



R = CH₃ · C₂H₅

論文審査の結果の要旨

1-benzyl-2-methyl-octahydroisoquinoline 誘導体の morphinan 閉環の際に、目的とする morphinan 型の物質以外にお数種の副生物を生成することが知られているが、これらの副産物の化学構造についてはこれまで未開拓の分野であった。

著者は光学的活性の 1-(4'-methoxybenzyl)-2-methyl-octahydroisoquinoline を原料として、これについて morphinan 閉環を行ない、ここに副生する種々の副生物を分別単離し、ついでこれらについて化学的分解反応を実施し吟味検討を加えた、その結果これら物質が isomorphinan 型、hexahydroaporphine 型に属することを明らかにし、それぞれの立体構造を確認証明したものである。

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。