

氏名	正 木 幸 雄
	まさ き ゆき お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 74 号
学位授与の日付	昭 和 45 年 11 月 24 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	Phaeanthine, Isotetrandrine および Tetrandrine の全合成に関する研究

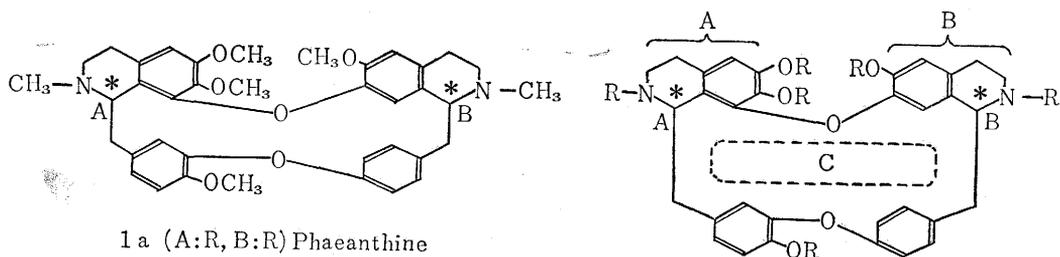
論文調査委員 (主査) 教授 犬伏康夫 教授 上尾庄次郎 教授 井上博之

論 文 内 容 の 要 旨

分子内に2個の diphenyl ether 結合を持つ biscoclaurine 型アルカロイドのうち、oxycanthine-berbamine 型塩基の合成については、今日までに多くの試みがなされてきたが、光学活性の天然塩基の全合成は未だ報告されていない。そこで著者はこれまでの方法と異なり、合成の途中で数種の構造異性体を同時に生成する可能性のない、目標とする唯一種の塩基が得られるような段階的合成法により、同一平面構造を有し、不斉炭素に関する絶対配置の異なる立体異性体の関係にある phaeanthine(1a), isotetrandrine (1b) および tetrandrine (1c) の全合成を行なった。

合成法を計画するに際し、特に考慮した点は以下の3項目である。

- 1) macro ring Cの形成
- 2) 目標塩基にある同じ置換基配列を持つisoquinoline環A, Bの形成
- 3) 2個の不斉中心A, Bの立体特異的又は選択的形成

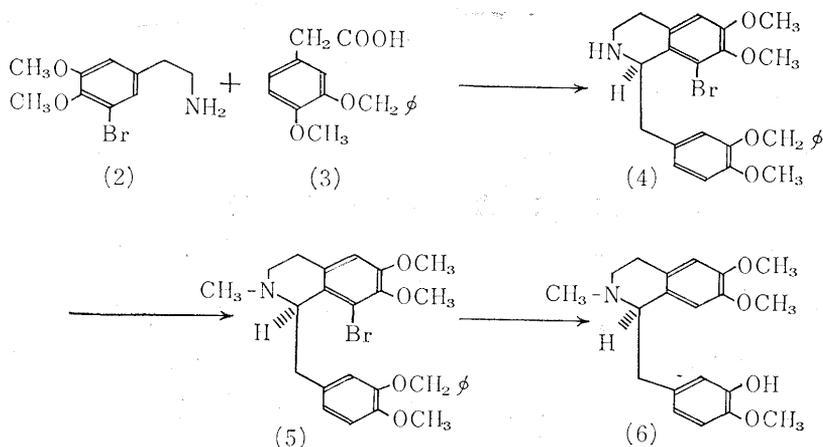


1 a (A:R, B:R) Phaeanthine
 1 b (A:R, B:S) Isotetrandrine
 1 c (A:S, B:S) Tetrandrine

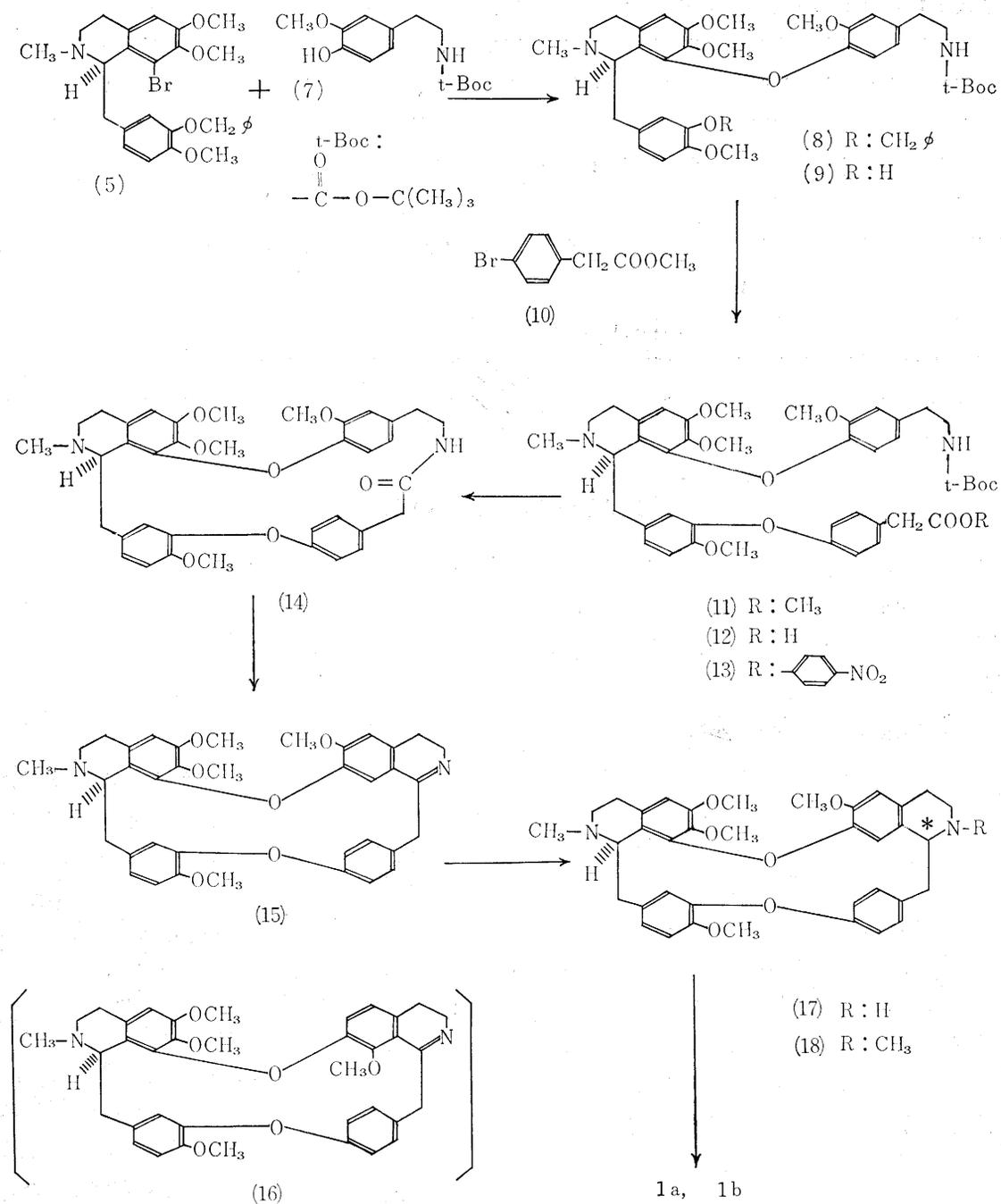
これらの問題点のうち1)についてはフェニル酢酸部分とフェネチルアミン部分からパラニトロフェニルエステル法により amide 結合を形成する事で macro ring Cを形成する方法を採用し、2)については isoquinoline 環Aをmacro ringを形成する以前の段階で合成し、合成の比較的終りの段階で isoquino-

line 環Bを形成する方法を採用, 3) については合成の初期の段階に1個の不斉中心を導入しておき, 後の段階で第二の不斉中心を導入し, 生成した diastereomer を分離する方法を採用する事によって, 全行程を通じて比較的収率良く合成の目的を達した。

合成中間体 coclaurine型塩基 (4 : racemate) をO-benzyl-isohomovanillic acid (3)と β -3-bromo-4,5-dimethoxyphenethylamine (2)より合成し, この段階でL-(+) -tartaric acidによって光学分割を行ない, R-(-) -O-benzyl-8-bromo-N-nor-laudanidine (4)を得た。次いでN-メチル化し, R-(-) -O-benzyl-8-bromolaudanidine (5)とした; (5)の構造, 絶対配置および光学純度は(5)をhydrogenolysisしてR-(-) -laudanidine (6)に導びき標品との比較同定により確かめた。



(5)とN-tert-Boc-phenethyl amine (7)とをピリジン中 K_2CO_3 存在下CuO触媒でUllmann反応を行ない, diphenylether (8)を50%の収率で得た。t-butoxycarbonyl基をアミノ基の保護基として用いた事は, この保護基が緩和な酸性条件で容易に脱離し, 接触還元, アルカリ条件に抵抗する性質から以後の合成に甚だ有利であった。次に(8)のhydrogenolysisで84%の収率でphenol (9)とし, (9)とmethyl-p-bromophenyl acetate(10)とでUllmann反応を行ない, N-tert-Boc-phenylacetic acid methyl ester(11)を48%の収率で得た。次の段階であるamide結合の形成(macro ringの形成)はpeptideの合成によく利用されるp-nitrophenyl ester法を用いた。即ち(11)をアルカリでエステルを加水分解し, carboxylic acid (12)とし, これをp-nitrophenolとdicyclohexylcarbodiimideで処理してp-nitrophenyl ester (13)とした, (13)を次いでtrifluoroacetic acidで保護基tert-butoxycarbonyl基を除去しp-nitrophenylester-phenethylamine trifluoroacetateとし, このdimethylformamide溶液をピリジン中に温時攪拌下に滴下しcycloamide (14)を(11)よりoverall yield 54%の収率で得た。本物質は結晶し難くIRで3410, 1660 cm^{-1} にamideの吸収, NMRで4個の OCH_3 , 1個の NCH_3 基の存在を示す事およびマススペクトルにおいてm/e624に M^+ イオンを示す事からその構造を確認した。次いでこの(14)をBischler-Napieralski反応に付し目的とするdihydroisoquinoline(15)(mp. 148-150°, $[\alpha]_D^{25} +82^\circ$)を87%の収率で得た。(15)はマススペクトルでm/e 606に M^+ イオンを示す事, IRで(14)に現われていたamideの吸収が消失し1620 cm^{-1} に $>C=N$ のbandを示す事および元素分析値からこの段階では(15)



又は (16) で示す事ができるが、Bischler-Napieralski 反応に関する過去の知見から (15) 式をあてるのが妥当と考えられたが、最終的には目標塩基 (1a) および (1b) が得られた事により (15) である事が確定された。更に、(15) の NMR スペクトルでの検討により、室温溶液中では 2 種の conformer の混合物として存在する事が判った。次の段階は (15) を還元して第二の不斉中心を導入する事であるが、これは立体選択的に行なう事が望ましい、そこで光学不活性の (5 : racemate より) 出発して上記と同様の方

法で(15 : racemate) を合成し、これについて還元条件を検討した。その結果 (15) の還元において isotetrandrine型の配置のものを得るには NaBH_4 還元が、又 tatrdrine型の配置を得るには $\text{Zn-dil.H}_2\text{SO}_4$ 還元が有利な事が判明した。そこで (15) を NaBH_4 で還元し, tetrahydroisoquinoline 体 (17 : diastereomeric mixture) を得、次いでN-メチル化し、ここに得た成績体 (18) は NMR スペクトルから isotetrandrine (16) と phaeanthine(1a)の約3 : 2の混合物である事が判った。各 diastereomer の分離は両者の picrate の溶解性の差を利用して行ない、ここに得た isotetrandrine(1b)および phaeanthine (1a) は比旋光度を含めてそれぞれ標品と同定確認した。又、(15 : racemate の $\text{Zn-dil.H}_2\text{SO}_4$ 還元)の成績体から dl-tetrandrine (1a or 1b) : racemateを得たが、dl-tetrandrine は天然より得られ、光学分割が報告されているので、この合成法は tetrandrine (1c) の合成をも意味する。

かくして比較的好収率の合成の各段階を経て所期の目的を達成する事が出来たが、ここに述べた合成法は oxyacanthine-berbamine 型塩基の一般合成route を示すと共に、trilobine 型塩基の全合成の可能性を一步前進させた事にもなる。

論文審査の結果の要旨

本論文は bisbenzylisoquinoline 型アルカロイドの全合成に関するものである。

bisbenzylisoquinoline 塩基と総称されるアルカロイドはいづれもその分子内に diphenyl ether 結合を有し、一般にその数により分類されている。この結合2個を有するものは oxyacanthine-berbamine 型塩基と総称されるが、これら塩基の全合成はこれまで多くの試みがなされて来たが、いづれも光学活性の天然塩基の合成には成功していない。

著者はこれまでの合成法を詳細に検討しその結果新しい合成ルートを考案した。すなわち、(1)、2個の diphenyl ether を含む環状構造を形成する段階とその方法、(2) これまでの合成法の欠陥の一つであり、それが全合成の完成を妨げていた、合成の各段階の反応で構造異性体が同時に形成される可能性のない合成ルート、(3) 2個の不斉中心の導入の時期と方法を検討して段階的の合成ルートを計画した。ついでこれに基づいて実験を行ない、全行程を通じて比較的収率よく目的の同一平面構造を有し、不斉中心の立体配置を異にする立体異性体の関係にある、光学活性の phaeanthine, isotetrandrine および terandrine の全合成をはじめて完成した。本合成法はまた oxyacanthine-berbamine 型塩基の一般的合成法とも考えられるものである。

以上本論文は bisbenzylisoquinoline 塩基の合成に関して新しい方法を開拓したものであり、薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。