

氏 名	新 美 仁 作 にい み じん さく
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 14 号
学位授与の日付	昭 和 35 年 9 月 27 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	ビスコクラウリン型塩基の合成研究
	(主 査)
論 文 調 査 委 員	教 授 富 田 真 雄 教 授 上 尾 庄 次 郎 教 授 鈴 木 友 二

論 文 内 容 の 要 旨

防己科植物およびその近縁植物から富田教授らによって diphenyl ether 結合を有するいわゆる biscoclaurine 型塩基多数が発見され、その構造が決定された。一方これらの塩基の合成も最近各国で研究が行なわれているが、このうち diphenyl ether を構成するエーテル型酸素 1 個を有する基本的な dauricine 型塩基の合成方法としては diphenyl ether を中心にして考えると次の 2 種に大別される。すなわち第 1 法は diphenyl ether 化合物を原料として出発する方法で多くの研究がこれによっている。第 2 法は 2 種の coclaurine 型塩基、すなわち bromo 体と hydroxy 体との Ullmann 結合による方法で diphenyl ether 結合は最終段階において生成し、したがって非対称に置換基をもった化合物の合成にも利用できる。

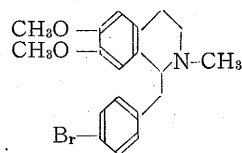
この方法は最近富田、伊藤によって天然品を用いて、はじめて試みられた方法であり光学的に活性な成績を得ている。

そこで著者は biscoclaurine 型塩基合成法確立の目的で diphenyl ether 結合位置の選択可能な、すなわち非対称型置換基化合物の合成にも利用できる第 2 法研究の一環として dauricine 型塩基の基本骨格化合物の系統的合成を試み、合成反応の条件、原料化合物の性状などとともに diphenyl ether の位置異性による合成の難易についても検討を加えた。

[I] 1-(Bromobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類の合成

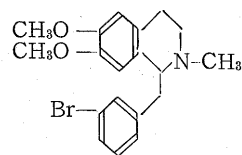
(1) dl-1-(4-Bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の合成

3,4-dimethoxyphenethylamine と 4-bromophenylacetyl chloride を原料として Bischler-Napieralski 反応により isoquinoline 合成を行ない NH- 塩基を中間体として目的物を得た。この径路で 3,4-dihydro 体は遊離の状態では不安定であって容易に空気酸化を受けて対応する 1-benzoyl 体になる。



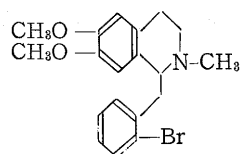
(2) dl-1-(3-Bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の合成

3-bromophenylacetyl chloride を原料として常法にしたがって合成し, 3,4-dihydroisoquinoline methiodide の還元および NH 塩基の N メチル化のどちらからも同一の目的物を得た。この径路でも 3, 4-dihydro 体は不安定であってやはり空気酸化をうけて 1-benzoyl 体になる。

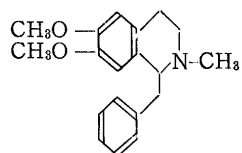


(3) *dl*-1-(2-Bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の合成

2-bromophenylacetyl chloride を用いて 3,4-dihydroisoquinoline methiodide の還元, あるいは NH 塩基の N メチル化によっていずれも同一の目的物を得る。しかしこの径路で 3,4-dihydro 体は遊離の状態でもじゅうぶんに空気酸化に対して安定であるが, 亜鉛末, 酢酸による還元ではその bromo 原子の一部が脱離する。そこで bromo 原子の脱離反応を tetrahydro 体について同様な反応を試みたところ, はば同様な結果を得た。さらにまた 4- および 3-bromo 体について行なったがこれらではいずれも原料物質を回収し bromo の脱離は行なわれにくい。



以上のように 2-bromo 体は 4- および 3-bromo 体と比較して還元, 酸化の両反応で明らかに異なった挙動を示し, これは bromo 原子が立体的に大きな空間を占めていることから 2 位の場合にのみ benzyl 基のメチレンとの間に相互作用をもつためと考えられる。また空気酸化によって得られる benzoyl 体については従来の文献記載例は比較的少ないがこれは検討を行っていないためで, このメチレンは相当に酸化を受けやすいものと考えられる。

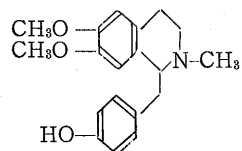


ここに得られる脱ハロゲン体は 3 級塩基についての記載がなく別途に合成して構造確定のための標品とした。

[II] 1-(Hydroxybenzyl)-tetrahydroisoquinoline 類の合成および methylenedioxy 基の液安・Na 開裂反応

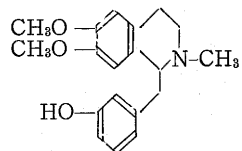
(1) *dl*-1-(4-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (*dl*-Armepavine) の合成

文献にしたがって *dl*-1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline を合成し, これに液体アンモニア中金属ナトリウムを作用させて phenol 性塩基を得, これが富田, 山口の合成した *dl*-armepavine と同一であることを確認してこの開裂方向を決定し, これにより新しい phenol 性塩基合成法を導入した。



(2) *dl*-1-(3-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の合成

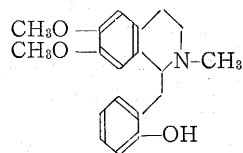
benzaldehyde から馬尿酸法によって得た 3-benzyloxyphenylacetyl chloride を用いて, 3,4-dihydroisoquinoline methiodide を経て最後に benzyl 基を除去して目的物塩基を得た。



(3) *dl*-1-(2-Hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の合成

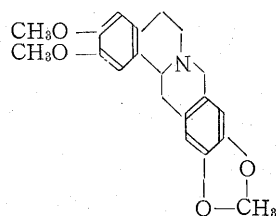
salicylaldehyde を原料として馬尿酸法により 2-benzyloxyphenylacetyl chloride を得, これを用いて

目的物を得た。2-hydroxy 体は NH, N-CH₃ 両塩基とも phenol 性水酸基を有するにもかかわらず苛性アルカリ水溶液に不溶性であり、また I.R. スペクトルでも遊離状態では OH バンドが見出されず HClO₄ 塩としてはじめて現われてくる。これらの事実からこの OH 基は N 原子と相当強固な水素結合を形成しているものと考えられる。



(4) Tetrahydro-ψ-epiberberine の生成およびその methylenedioxy 基の開裂反応

1-(3,4-methylenedioxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline を常法にしたがって義酸, ホルマリンでメチル化反応を行なうと得られるのは N-メチル化体ではなく, 2,3-dimethoxy-10,11-methylenedioxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo-[a,g]-quinolizine (tetrahydro-ψ-epiberberine) であることを確認。このものに液安中 Na を作用させて phenol 性塩基 1 種を得た。この成績物はまた 1-(3-hydroxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline とホルマリンからも得られることから 2,3-dimethoxy-11-hydroxy-5,6,13,13a-tetrahydro-8H-dibenzo[a,g]-quinolizine であることを証明した。

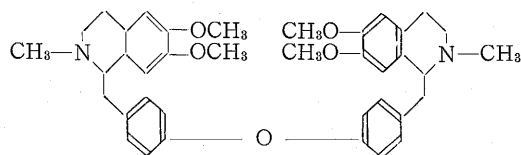


この反応から benzyl 基の 3, 4, 位に, 特に, 3 位に酸素原子をもつものでは NH→NCH₃ の合成反応は protoberberine 型への閉環反応のおそれがあり好ましくないものと考えられる。

〔Ⅲ〕 ビスコクラウリン型塩基の合成

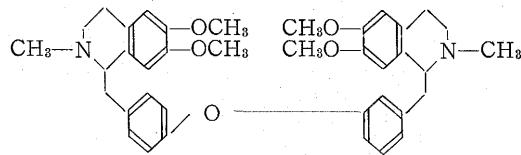
(1) *dl*-4,4'-Bis-((2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl) diphenyl ether の合成

dl-armepavine と *dl*-1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline とを銅粉の触媒下に Ullmann 反応せしめ反応成績物をアルミナクロマトによりそれぞれ成分塩基に分離し目的物を得た。



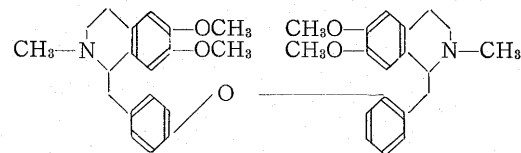
(2) *dl*-3,4'-Bis-((2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl) diphenyl ether の合成

dl-1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline と *dl*-1-(4-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline とを 4,4'- と同様に反応, 処理して目的物を得た。



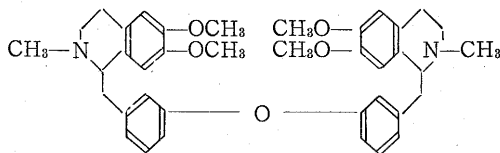
(3) *dl*-2,4'-Bis-((2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl) diphenyl ether の合成

dl-armepavine と *dl*-1-(2-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline とを前記と同様に反応処理して得た。



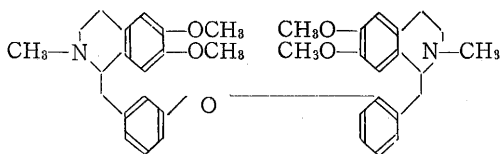
(4) *dl*-3,3'-Bis-(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl) diphenyl ether
の合成

dl-1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline と *dl*-1-(3-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline の Ullmann 縮合により得た。この際副産物として単に脱ハロゲン化した化合物も捕捉確認した。



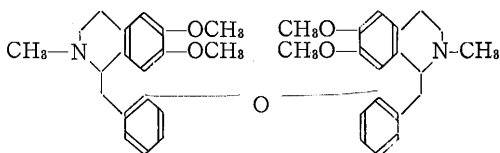
(5) *dl*-2,3'-Bis-(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl) diphenyl ether
の合成

dl-1-(3-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline と *dl*-1-(2-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline との Ullmann 反応, アルミナクロマト処理によって得た。



(6) *dl*-2,2'-Bis-(2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-1-isoquinolylmethyl) diphenyl ether
の合成

dl-1-(2-hydroxybenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline と *dl*-1-(2-bromobenzyl)-2-methyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline との Ullmann 反応によって得た。原料 phenol 性塩基が苛性アルカリに不溶なので成績物の分離には



アルミナクロマトおよび multibuffered paper chromatography を応用した緩衝液, クロロホルムの向流分配的抽出によって分離した。このものは収量も悪く, これは 2-hydroxy 体が K 塩を作りにくいことによるものと考えられ, また分離も困難であった。

以上 6 個の組み合わせを検討した結果いずれの組合せも合成可能であることが明らかで, 第 1 法では困難であった左右非対称型のこの種塩基の合成への道が確立できた。また 2,2'- 体でみられたように 2-hydroxy 体を原料化合物として用いることは収量および成績体の精製処理において不利であり許される限りその組み合わせを避けて 2-bromo 体を用いるほうが有利である。

論文審査の結果の要旨

本論文は biscoclaurine 型塩基合成法確立の目的で diphenyl ether のエーテル型酸素結合の位置の選択可能な, すなわち非対称型置換化合物の合成にも利用できる Ullmann 法を用いて diphenyl ether を構成するエーテル型酸素結合 1 個を有する dauricine 型塩基の基本骨格化合物の系統的合成を試みたものである。その結果 Ullmann 縮合の原料化合物である bromobenzyl-tetrahydroisoquinoline 体ならびに, hydroxybenzyl-tetrahydroisoquinoline 体の合成とその化学的性状の吟味, 縮合反応における原料化合物の選択, あるいは反応条件の吟味等をおこない, 4,4'-,3,4'-,2,4'-,3,3'-,2,3'-,2,2'- Bis 型塩基異性体 6 種を合

成して diphenyl ether の位置異性による合成の難易について検討を加え新しい知見をえたものである。
したがって、本論文は薬学博士の学位論文としてじゅうぶん価値あるものと認められる。

〔主 論 文 公 表 誌〕

- 第 1—2 編 薬学雑誌 第78巻 (昭. 33) 第11号
第 3—4 編 薬学雑誌 第79巻 (昭. 34) 第 8 号
第 5 編 薬学雑誌 第80巻 (昭. 35) 第 2 号
第 6 編 薬学雑誌 第80巻 (昭. 35) 第 4 号
第 7 編 薬学雑誌 第80巻 (昭. 35) 第 6 号
第 8 編 薬学雑誌 第80巻 (昭. 35) 第 7 号

〔参 考 論 文〕

な し