【236】

氏名	冨士谷憲徳（ふじたに かずよし）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第38号
学位授与の日付	昭和41年3月23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	**Biscoclaurine 型塩基の合成研究補遺**
論文調査委員	（主査）教授 冨田真雄　教授 上尾庄次郎　教授 藤田栄一

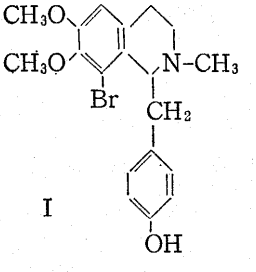
論文内容の要旨

Biscoclaurine 型塩基は防己科植物を中心としその近縁の植物中に広汎に存在が知られている一群の植物塩基であり，その構造は2個の coclaurine 型（1-benzylisoquinoline 型）塩基が1個乃至3個の dipheyl ether 結合を形成する酸素原子を介して結合したかたちをとる特異な構造を有し，アルカロイド化学上重要な一部門を占めているものである。

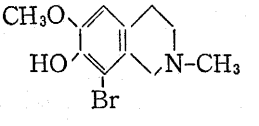
著者は2種の 1-benzylisoquinoline 型塩基誘導体の間に diphenyl ether 結合を新生せしめてこの型の塩基を合成する方法を採り合成中間体として必要な諸種の文献未記載の 1-benzylisoquinoline 誘導体の合成研究を行ない，かつさらに得られた中間体の Ullmann 縮合反応を行ない，新たに tetrandrine ならびに dauricine 型塩基を合成しそれらの構造につき合成的に確証を与えたものである。

（1） 8-Bromoarmepavine の Ullmann 反応

文献未記載の dl-8-bromoarmepavine（I）を Bischler-Napieralski 反応を経由して合成した。（I）について種々の条件下に Ullmann 反応を行ない cycleanine 型塩基の合成を試みたが，（I）の脱ハロゲン化，さらに O-メチル化の副反応のみ進行するを確認した。また Ullmann 反応の条件と副反応の生起との関係を検するため 8-bromocorypalline（II）の Ullmann 反応を条件緩和下に行ない，縮合反応成績体の構造を推定した。



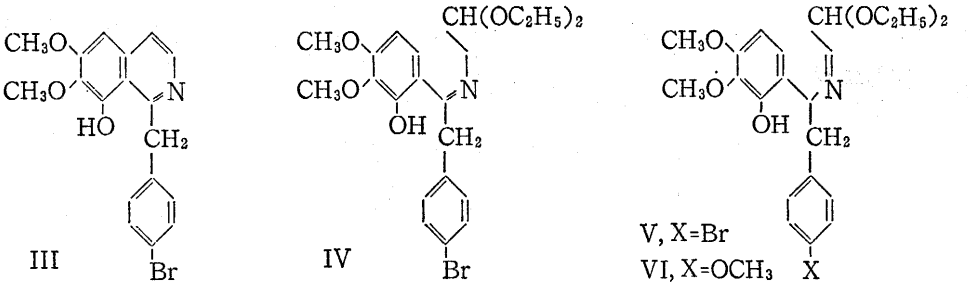
I

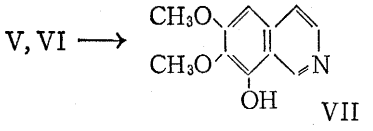


II

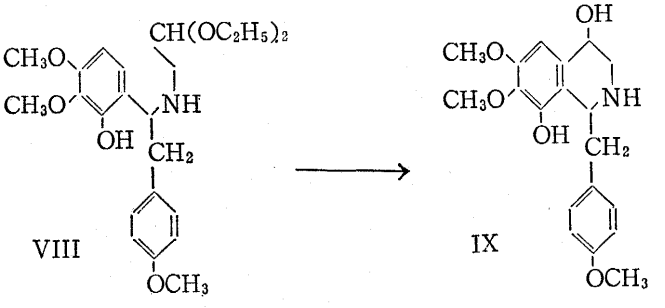
（2） Pomeranz-Fritsch 反応による 1-benzyl-6, 7-dimethoxy-8-hydroxyisoquinoline 誘導体の合成研究

cycleanine 型塩基合成の中間体として 1-(4-bromobenzyl)-6, 7-dimethoxy-8-hydroxyisoquinoline（Ⅲ）を想定し，対応する原料としてまず benzalaminoacetal（Ⅳ）を合成，Pomeranz-Fritsch 反応に付



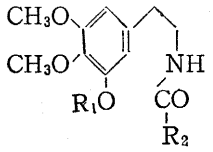


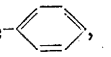
したが閉環反応は進行せず，また Schlittler-Müller 変法を用いて benzyliminoacetal（V）および（Ⅵ）を合成，閉環反応に付するときは対応する isoquinoline への閉環は進行するが異常副反応を伴ないいずれも 6, 7-dimethoxy-8-hydroxyisoquinoline（Ⅶ）のみを与えることを明らかにし，Pomeranz-Fritsch 反応の 1 位置換 isoquinoline 合成への適用には制限のあることを明らかにした。また Fischer-Bobbitt の変法により benzylaminoactal（Ⅷ）を閉環し成績体（Ⅸ）の構造を明らかにし Bobbitt の変法における反応中間体が 4-hydroxy-1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline であることを明らかにした。

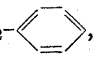
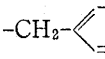


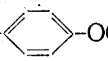
（3） 5 位置換 homoveratrylamine の N-acyl 化体の Bischler-Napieralski 反応における閉環方向と置換基の関連性

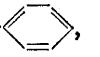
Biscoclaurine 型塩基合成に必要である中間体を Bischler-Napieralski 反応により合成する目的をもち（X)→(XIV）式であらわされる amide を合成，それぞれ Bischler-Napieralski 反応により閉環し，成績体の構造を確認し phenethylamine 部の置換基と閉環方向との関連性を明らかにした。すなわち 5 位に phenoxyl 基をもつ homoveratrylamide（XIII）(XIV）よりはいずれもそのオルト位において閉環が

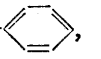
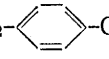


X, R_1 = $-CH_2-$  , R_2 = H

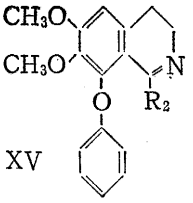
XI, R_1 = $-CH_2-$  , R_2 = $-CH_2-$  $-OCH_3$

XII, R_1 = $-COCH_3$, R_2 = $-CH_2-$  $-OCH_3$

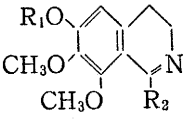
XIII, R_1 = $-$  , R_2 = H

XIV, R_1 = $-$  , R_2 = $-CH_2-$  $-OCH_3$

おこり，多くの biscoclaurine 型塩基の部分構造である 6, 7-dimethoxy-8-phenoxyisoquinoline の誘導体（XV）を与え，benzyloxyl 基あるいは acetoxyl 基の場合はパラ位に閉環が起り（XVI）式であらわされる 6-benzyloxy (or acetoxy)-7, 8-dimethoxyisoquinoline 誘導体を与えることを確認した。



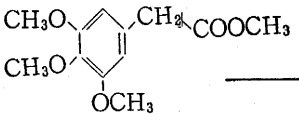
XV



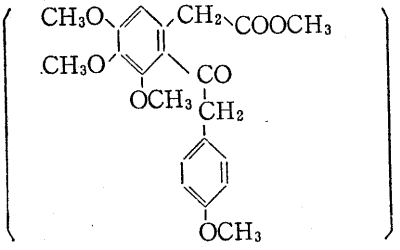
XVI

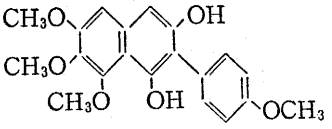
（4） Methyl 3, 4, 5-trimethoxyphenylacetate の Friedel-Crafts アシル化反応

1-Benzylisoquinoline 型塩基の合成経路の一つとして benzylisoquinoline 骨格を最後に窒素原子の導入によって形成する方法に検討を加えるためMethyl 3, 4, 5-trimethoxyphenylacetate(XVII) を Friedel-Crafts 反応によりアシル化した。その結果 acetyl 基は正常に導入されるが，*p*-methoxyphenylacetyl基の導入はさらに反応が進行して好収率で 2-phenylnaphthalene 誘導体（XVIII）を与えることを明らかにした。



XVII

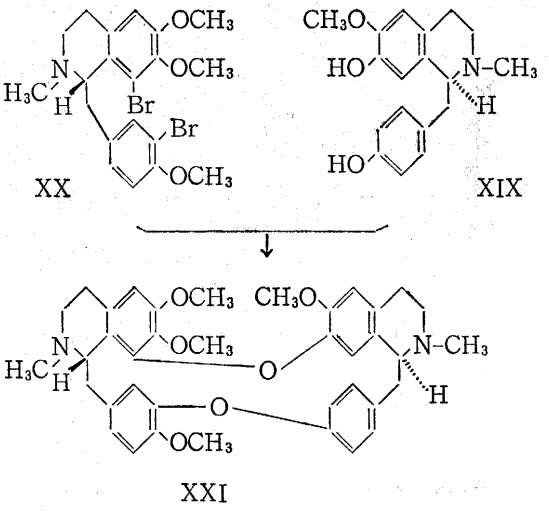




XVIII

（5） Tetrandrine の合成

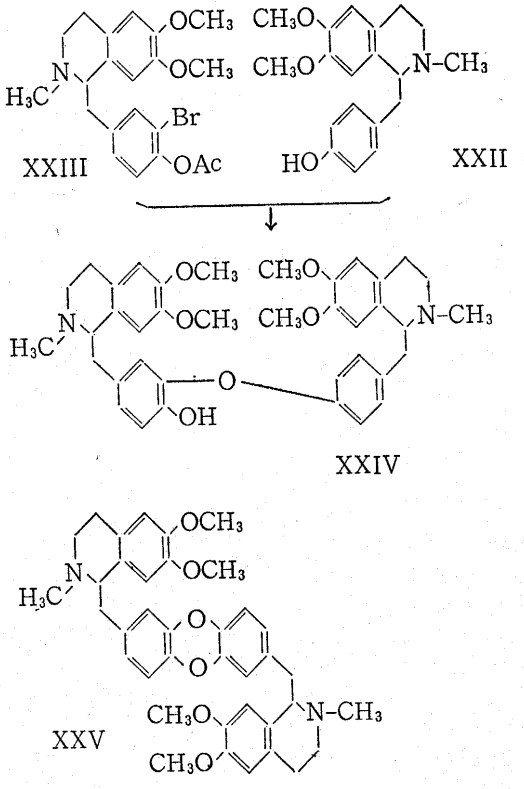
L-N-methylcoclaurine（XIX），および XIX をブロム化，O-メチル化して得られた L-3′, 8-dibromo-N, O, O, -trimethylcoclaurine（XX）を Ullmann縮合反応に付して tetrandrine（XXI）を合成した。



ここにその分子内に2個の diphenyl ether 結合を有する biscoclaurine 型塩基をはじめて確実に合成し tetrandrine の構造および不斉中心の絶対配置につい合成的に確証を与えた。

（6） Dauricine 型塩基の合成

Dauricine と同一平面構造を有する化合物（XXIV）を dl-armepavine（XXII）と dl-3′-bromo-4′-O-acetylarmepavine（XXIII）の Ullmann 縮合により合成し，直接的にフェノール性 biscoclaurine 型塩



基を Ullmann 縮合によって合成しうることを見出した。この際の合成中間体である armepavine 型塩基（XXII, XXIII）の合成に際し工程を短縮し収率を向上する方法を明らかにした。得られた dauricine 型塩基（XXIV）の核磁気共鳴スペクトルを検討し dauricine 型塩基の diastereoisomer は赤外吸収スペクトルにては判別し得ないが核磁気共鳴スペクトルからこれを区別し得ることを明らかにした。さらに dibenzo-*p*-dioxin を出発原料とし Bischler-Napieralski 反応により dibenzo-*p*-dioxin 核を有する塩基（XXV）を合成，これを液体アンモニア中金属ナトリウムによる開裂反応に付することによりふたたび dauricine 型塩基（XXIV）およびその異性体に誘導した。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容はまず Biscoclaurine 型塩基の合成における合成原料である種々の benzylisoquinoline 誘導体の基礎的合成研究を行ない，ついて数種の biscoclaurine 型塩基を合成し，アルカロイド化学のこの領域における一新分野を開拓したものである。

まず8-Bromoarmepavine の Ullmann 反応，Pomeranz-Fritsch 反応による 1-benzyl-6, 7-dimethoxy-8-hydroxyisoquinoline誘導体の合成, 5位置換 homoveratrylamineのN-acyl化体の Bischler-Napieraslki 反応における閉環方向と置換基の関連性，methyl 3, 4, 5-trimethoxyphenylacetate の Friedel-Crafts アシル化反応等の種々の基礎物質の合成反応に精細な吟味を加えた。

ついでこれらの知見をもとにして biscoclaurine 型塩基である tetrandrine の合成，dauricine 型塩基の合成等に成功し，純合成的にこれらの塩基の構造に確証を与えたものである。

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。