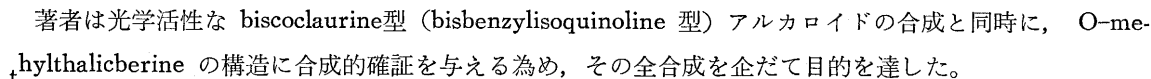


O-Methylthalicberine (I) はアキカラムツ *Thalictrum Thunbergii* DC, の副塩基, 市販生薬タクトグサの主塩基として, 藤田, 富松により単離された。これはキンポウゲ科 (Ranunculaceae) の植物から biscoclaurine 型アルカロイドが分離された最初の例である。その構造は藤田, 富松により研究され, B 環の 8 位と C 環の 6' 位との間にエーテル結合を持つユニークな構造式 (I) が与えられた。

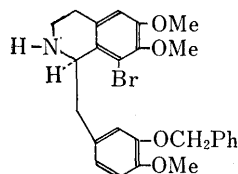


$$\begin{array}{c}
 \text{t-BuOOC} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})(\text{OMe}) \\
 \text{(IV)}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{COOMe} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_4(\text{OH}) \\
 \text{(V)}
 \end{array}
 \rightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{H}_2\text{N} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})(\text{OMe})_2 \\
 \text{(VIII)}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{ROOC} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})_2 \\
 \text{(VI) R=t-Bu} \\
 \text{(VII) R=H}
 \end{array}
 \rightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{HN} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})(\text{OMe})_2 \\
 \text{(IX)}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{COOMe} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_4\text{O} \\
 \text{(X)}
 \end{array}$$

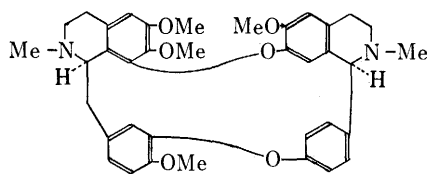
スペクトルを再検討し、その結合位置がB環の8位とC環の6'位であることを再確認した。

全合成は初め (VII) と (VIII) より導びかれる (IX) を光学分割し、合成中間体とすることにした。

本法後述の方法 (光学活性な原料 (XII) に Ullmann 反応を再度行なう方法) に比べ、比較的入手しやすいと思われる (IV) と (V) を原料に Ullmann 反応を行ない (VI) を合成し、(IX) の段階で光学分割をする点で Ullmann 反応の収率が悪かった当時においては極めて効率的だと思われた。



(X)

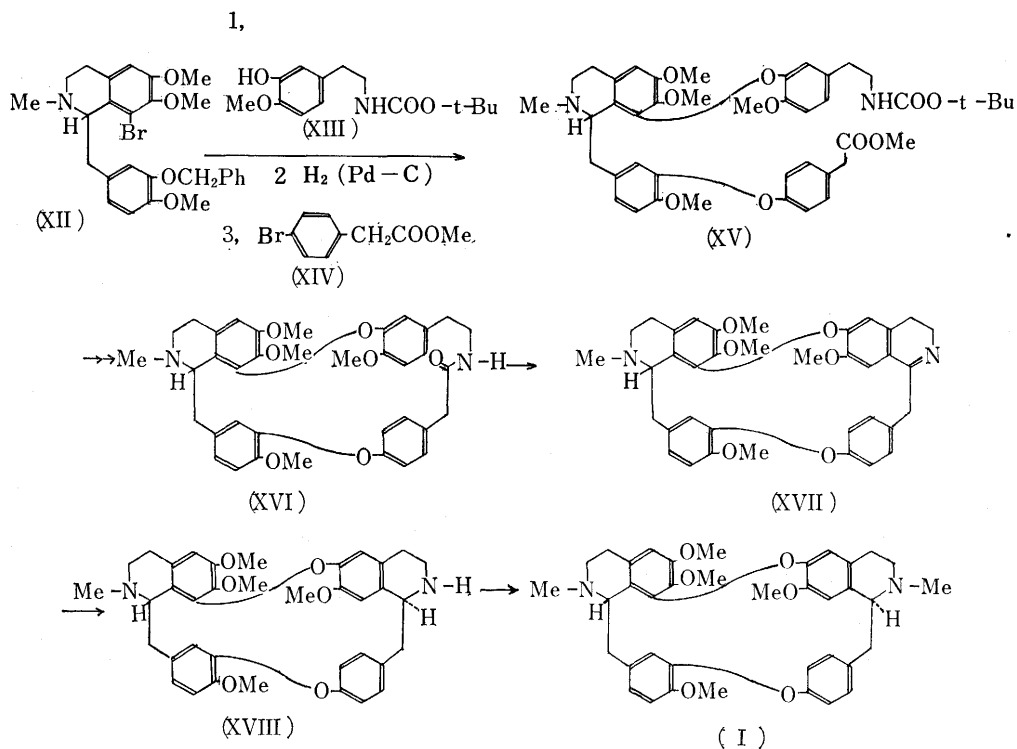


(XI)

しかしながら (IX) の合成法検討中、犬伏らにより光学活性中間体 (X) に 2 段階の Ullmann 反応を収率よく行なって光学活性な Isotetrandrine (XI) の合成の速報に接したこと、および (IV) が収量よく得られなかったことから本法を中止し、犬伏らの合成経路を本合成に応用して全合成を行なった。

(XII) と (XIII) の Ullmann 反応は収率39%, (XIV) の Ullmann 反応は収率80%, (XV) から (XVI) の収率は75%でいずれも高収率に合成された。

さらに、(XVII) の NaBH_4 による還元は立体選択的に α side から還元され (XVIII) のみを得た。従って O-methylthalicberine (1) を立体選択的に全合成することが出来た。



論文審査の結果の要旨

アキカラマツ *Thalictrum Thunbergii* DC. のアルカロイド O-methylthalicberine の構造は、絶対配置を含んですでに明らかにされ、ビスコクラウリン型のうちで独特のエーテル結合をもつ新しいグループに分類されてきた。しかしながらイソキノリン部のエーテル結合の位置に関して多少不確実な点が残っていた。

著者はまず本アルカロイドを新たに抽出分離し、その Hofmann 分解を再検討し、欲するメチン塩基を単離した後、これをオゾン分解することによりジフェニルエーテルの誘導体でジメチルアミノエチル基 2 個、メトキシ基 3 個、ホルミル基 2 個の置換基をもつ化合物に導き、これを別途合成した標品と比較検討して従来の推定構造式が正しいことをみとめた。

このような予備実験につづいて、光学活性の本塩基そのものを全合成する計画をたて実施した。すなわち著者は光学活性の中間体 S-(+)-O-benzyl-8-bromolaudanidine を合成し、これに Ullmann 反応 2 回を含む数工程の反応を行なって大環状アミドに誘導し、次に Bischler-Napieralski 反応を実施して O-methylthalmethine に相当する成績体を得、 NaBH_4 による立体選択的な還元と N-メチル化とを行なって目的物を合成した。この合成品は天然のアルカロイドと直接比較することにより同定された。ここに光学活性 O-methylthalicberine の全合成が完成し、その構造と絶対配置が完全に確定された。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。