

Title	Benzoquinolizine誘導体の合成研究 (rac-Tetrahydrorotundineの合成)
Author(s)	野村, 幸雄
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/27726
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

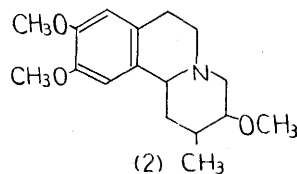
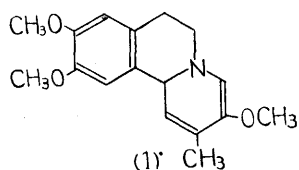
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	野村幸雄 のむらゆきお
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 196 号
学位授与の日付	昭和 36 年 3 月 23 日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	Benzoquinolizine 誘導体の合成研究 (rac-Tetrahydrorotundine の合成)
	(主査) (副査)
論文審査委員	教授 堀井 善一 教授 吉岡 一郎 教授 犬伏 康夫

論文内容の要旨

1944年近藤、松野は *Stephania rotunda* Loureiro の塊根から mp140~141° のアルカロイドを抽出し、rotundine と命名し、これに benzoquinolizine 核をもつ推定構造式 2-methyl-3, 9, 10-trimethoxy-6,7-dihydro-11bH-benzo [a] quinolizine (1) を与えた。



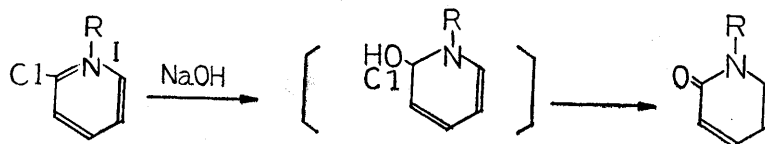
以後この構造式に相当する化合物の合成に種々努力が払われてきたが1958年菅沢、水上は rac-dihydro-rotundine を合成した。しかし rotundine の接触還元で得られる dihydro 体とは一致せず、また C 選の二重結合の位置が不明である。

著者は rotundine 合成の目的のため N-置換-pyridone を Bischler-Napieralski 反応で閉環し、相当する benzoquinolizine 誘導体を得んとしたが α-chloropyridinium salt が生成したため、次に N-置換-piperidone 体を同様反応で閉環する方法で rac-tetrahydrorotundine (2) の合成を行った。この化合物は 1, 2, 3, 4-位の部分的脱水素が可能であれば rotundine 合成への重要な中間体と思われる。なお rotundine の接触還元では C 環にある 2 個の二重結合の中 1 個のみが還元を受け tetrahydro 体は得られない点も注目に値する。以下研究の概略を述べる。

I) N-Alkyl-2-chloropyridinium salt のアルカリ処理による N-Alkyl-2-pyridone の生成

N-置換-pyridone を Bischler-Napieralski 反応で閉環し benzoquinolizine 誘導体を得たという報

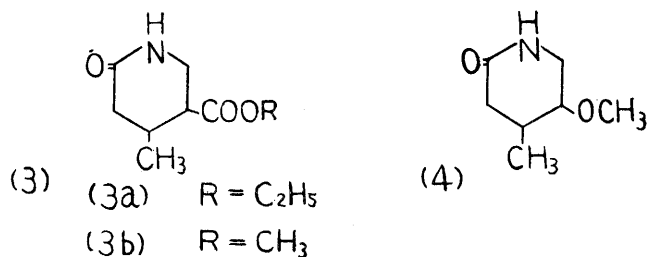
告を rotundine 合成の予備実験として追試したところ、意外にも目的物の代りに N-置換 α -chloropyridinium salt が生成し、これをアルカリで処理すると容易に原料 pyridone 体になることを知った。故に従来の benzoquinolizine はアルカリに弱く容易に原料 pyridone 体になるという考え方があやまりであることを指摘すると共に、この反応をその他の N-alkyl-2-chloropyridinium iodide について検討した結果、下記反応機構によって、得られた pyridone 体の酸素位置が原料の α -位にあるハロゲンの位置に入るため、赤血塩酸化の場合のように置換基を有する非対称 pyridine 体の2個の α 位の何れへ酸素原子が導入されたかについて検討せずすむという利点があることを知った。



II) アルカリ処理によるキノロンおよびイソキノロンの生成

I) で発見した反応を他の異項環塩基の第4級塩について拡張検討した。予想通り、1-iodoisoquinoline methiodide, 2-iodoquinoline methiodide をアルカリで処理し、N-methyl-1-isoquinolone, N-methyl-2-quinolone を得ることができた。

III) クロトン酸エステルとシアン酢酸エステルとの縮合条件, Michael 縮合におけるエステル交換および 4-methyl-5-carboethoxy-2-piperidone の合成について



tetrahydrorotundine の合成原料として lactam(3;3a,3b), または (4) を得る目的で ethyl cyanoacetate, ethyl crotonate との Michael 縮合条件を検討した結果、用いる溶媒でエステル交換がおこることを知った。次に比較的好収率で得られる Michael 縮合成績

体である diethyl α -cyano- β -methylglutarate を Raney Nickel 触媒を用いて高圧還元的に閉環し、目的とする lactam を得ることができた。なお diethyl α -cyano- β -methylglutarate のブrom化条件についても詳細に検討した。

IV) ジアゾ化法によるフェネチルアルコール類の合成

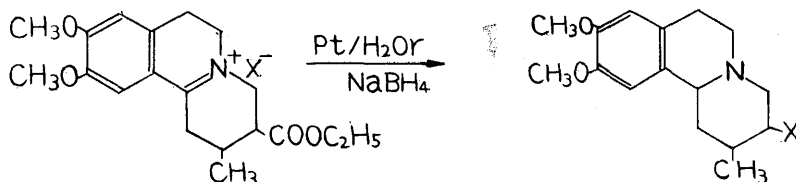
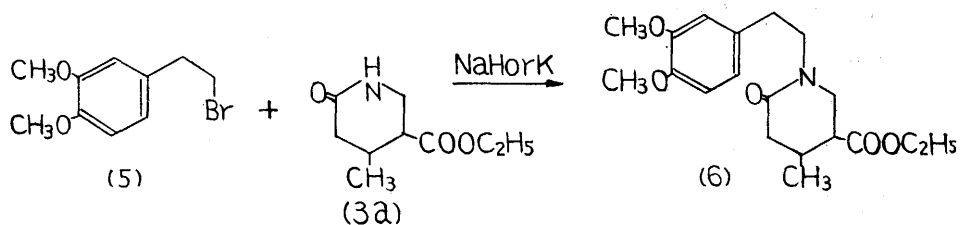
benzoquinolizine 誘導体の合成研究に必要な homoveratryl bromide を得る1方法として、homoveratrylamine にジアゾ化法を応用検討し、比較的容易に収率よく、相当する homoveratryl alcohol を得た。さらに homopiperonylamine にも応用し、同様の結果を得た。何れも urethane に誘導、結晶化確認した。原料 aldehyde からの収率は azlactone 法あるいは Darzens 反応利用法と大同小異であるが、合成過程が短く、操作が簡易であるという点ですぐれ、相当するアミンから亜硝酸ナトリウム処理で相当するアルコールに比較的好収率でうるることができた。なお homoveratrylamine などの amine は従来の ω -nitrostyrene の電解還元法, LiAlH₄ 還元, さらに亜鉛アマルガムによる還元法をも試みた。

V) Homoveratrylamine と diethyl α -cyano- β -methylglutarate との高圧還元による縮合について

benzoquinolizine 誘導体 (8) を rotundine 合成の先駆物質とし, その carboethoxyl 基を methoxyl 基とする目的で行った。Preobranzhenskii らの方法に準じて homoveratrylamine, diethyl α -cyano- β -methylglutarate とを同様条件下で縮合させたが予期に反して N-置換-piperidone 誘導体 (6) は好収量で得られず, 種々の中性および塩基性物質が得られた。赤外吸収スペクトルおよび元素分析の結果から各々の物質の構造を確認または推定した。

VI) rac-Tetrahydrorotundine の合成

既述したように pyridone 体の閉環では benzoquinolizine 誘導体の合成は困難であるので N-置換-piperidone 体を原料として rac-tetrahydrorotundine (2) の合成に成功した。その合成過程は次の通りである。



(7a) $X^- = \text{ClO}_4^-$

(7b) $X^- = \text{Cl}^-$

(8) $X = -\text{COOC}_2\text{H}_5$

(8a) $X = -\text{COOH}$

(8b) $X = -\text{COOAg}$

(8c) $X = -\text{Br}$

(9) $X = -\text{CONHNH}_2$

(10) $X = -\text{CON}_3$

(11) $X = -\text{NHCOOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

(12) $X = -\text{NH}_2$

(13) $X = -\text{OH}$

(2) $X = -\text{OCH}_3$

(14) $X = -\text{OSO}_2\text{CH}_3$

(15) $X = =\text{O}$

まず 3,4-dimethoxyphenethyl bromide と lactam (3a) を水素化ナトリウムまたは金属カリウムの存在下縮合せしめて N-置換-piperidone (6) を得。この淡黄色粘稠油をトルエン中 POCl_3 と加熱還流

閉環して得られる暗赤色アメ状物を希塩酸で抽出し、これを濃厚過塩素酸溶液で処理し perchlorate (7a) として確認した。この際2種の perchlorate が得られ、何れも互に異性体であることを知った。高融点の結晶を NaOH 処理または IRA400 で遊離にし、chloride (7b) にしてから Adam's Pt 触媒で接触還元、または perchlorate をメタノール中 NaBH₄ で還元し benzoquinolizine 誘導体 (8) を得た。この carboethoxyl 基を加水分解して (8a) とし銀塩 (8b)、ブロム体 (8c) を経て tetrahydrorotundine (2) にする反応は銀塩 (8b) が不安定なため不成功であったので Curtius 分解法を利用した。すなわち化合物 (8) を hydrazine hydrate と共に長時間加熱、hydrazide (9) とし、azide (10)、benzyl urethane (11) を得た。これを接触還元により分解し、アミノ体 (12) を得んとしたが原料回収に終わったので、菅沢および斎藤の Curtius 分解改良法で amine dihydrochloride (12) を得た。次に本化合物の水溶液を酢酸酸性下亜硝酸ナトリウムで処理して得られる暗赤色成績体 (13) をアセトン中 m-ethyl iodide で処理し methiodide として確認した。さらにアルコール性水酸基確認のため、pyridine 中methanesulfonic chloride で処理し、mesyloxy 体 (14) の methiodide として確認した。

なお amine dihydrochloride (12) を酢酸酸性下亜硝酸ナトリウムで hydroxyl 体 (13) に変える際、転位により benzoquinolizine 誘導体の C 環縮少反応で目的とするカルピノール塩基 (13) のほかに5員の C 環を有する化合物の副生する可能性がある。この疑問をとくために、まず暗赤色アメ状の hydroxyl 体を Woodward 等の Oppenauer 酸化変法で酸化し、菅沢および水上が別途合成した目的とするケトン成績体 (15) の methiodide と融点の一致する mp 232~233° (dec.) の methiodide を得たが赤外吸収スペクトルでカルボニル吸収がなく、元素分析の結果から考え、この条件で脱水的に C 環に二重結合が新生した成績体であることが判明した。脱水成績体は Adam's Pt を触媒に用いて接触還元すれば1モルの水素を吸収する。この化合物と前記脱水成績体の赤外吸収スペクトルの比較から検討して C 環の縮少した成績体は考えられず、またその化学的証明をするために hydroxyl 体をさらに緩和な酸化条件、すなわち Chromic acid-Pyridine 法で酸化成績体であるケトン体を得た。これは mp 234~236° (dec.) の methiodide として確認した。ここで菅沢、水上等の別途合成した benzoquinolizine 骨格を有するケトン体 (15) の赤外吸収スペクトルと比較するに異性体のためか指紋領域において若干の差異があるがほとんど同一であることが判明した。なお酸化して得たケトン体は haloform 反応が陰性であり、これらの事実から amine dihydrochloride (12) の亜硝酸ナトリウム処理で得た hydroxyl 体は benzoquinolizine 骨格を有する目的化合物 (13) であることが証明された。そこでこの化合物をクロロホルム中 fluoboric acid 濃厚水溶液を触媒量存在下に冷時 diazomethane で処理、アルミナ・カラムで精製、mp 240~241° (dec.) の methiodide として目的とする methyl ether すなわち rac-tetrahydrorotundine (2) であることを確認した。

論文の審査結果の要旨

本論文は、Benzoquinolizine 誘導体即ち rac-Tetrahydrorotundine の合成に関する研究である。近藤・松野は *Stephania rotunda* Loureiro から一アルカロイドを分離しこれを Rotundine と命名しその構

造式を提出しているがその合成的確証はなされていない。野村は Rotundine の合成を目的として種々研究を行い題記の rac-Tetrahydrorotundine を合成することができた。Rotundine 自体の合成は未完であるが Rotundine 合成への有力な手懸りを与えた研究で Rotundine の化学に対し重要な貢献をしている。

要するに本論文は、参考論文も考慮に入れて学術上重要な貢献をなしたものであって、博士論文として充分の価値あるものと認める。