



Title	1. 2. 3. 4-Tetrahydro-1-methyl-4-oxo-2-naphthoic Acidの合成とその立体異性体に関する研究
Author(s)	酒井, 立夫
Citation	大阪大学, 1961, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/28340
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	酒 井 立 夫 さか い たつ お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 194 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	1.2.3.4-Tetrahydro-1-methyl-4-oxo-2-naphthoic Acid の合成とその立体異性体に関する研究 (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

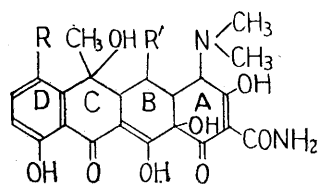
論 文 内 容 の 要 旨

テトラサイクリン類抗生物質は優れた抗菌作用を有し医薬品界において不可欠な存在となっているがその化学構造式に就いては

Oxytetracycline (I) および Chlorotetracycline (II) などに対して下図のような推定構造式が提出されている。其の後この構造式に基いて多数の関連化合物が合成されており、これらテトラサイクリン類およびその分解生成体の全合成は合成化学上大きな課題になっている。

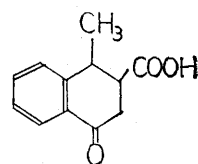
テトラサイクリン類の合成に当ってその A 環が化学的に不安定な構造を有するために C, D 環を基盤にして順次右方 (I, II 式において) へ B 環, 次いで A 環と環形成を行なっていく方法が最も可能性のある径路の一つであると考えられる。そこでテトラサイクリン類合成の基礎研究として先ずテトラサイクリン類の C, D 環の基本骨格に類似した構造を有する 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-methyl-4-oxo-2-naphthoic acid (III) の合成法を検討し且つ (III) に存在する立体異性体を決定するために本研究を行なった。

著者は 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-methyl-4-oxo-2-naphthoic acid (III) を (α -methylbenzyl) succinic acid (1) を経て合成する方法を選んで先ず (1) の合成法の検討と併せて (I) に存在する立体異性体の構造を決定し、これに基いて (III) の二つの立体異性体の合成を行ないテトラサイクリン類の合成研究に応



(I) $R=H$, $R'=OH$

(II) $R=Cl$, $R'=H$



(III)

用可能な見通しを得ることが出来た。

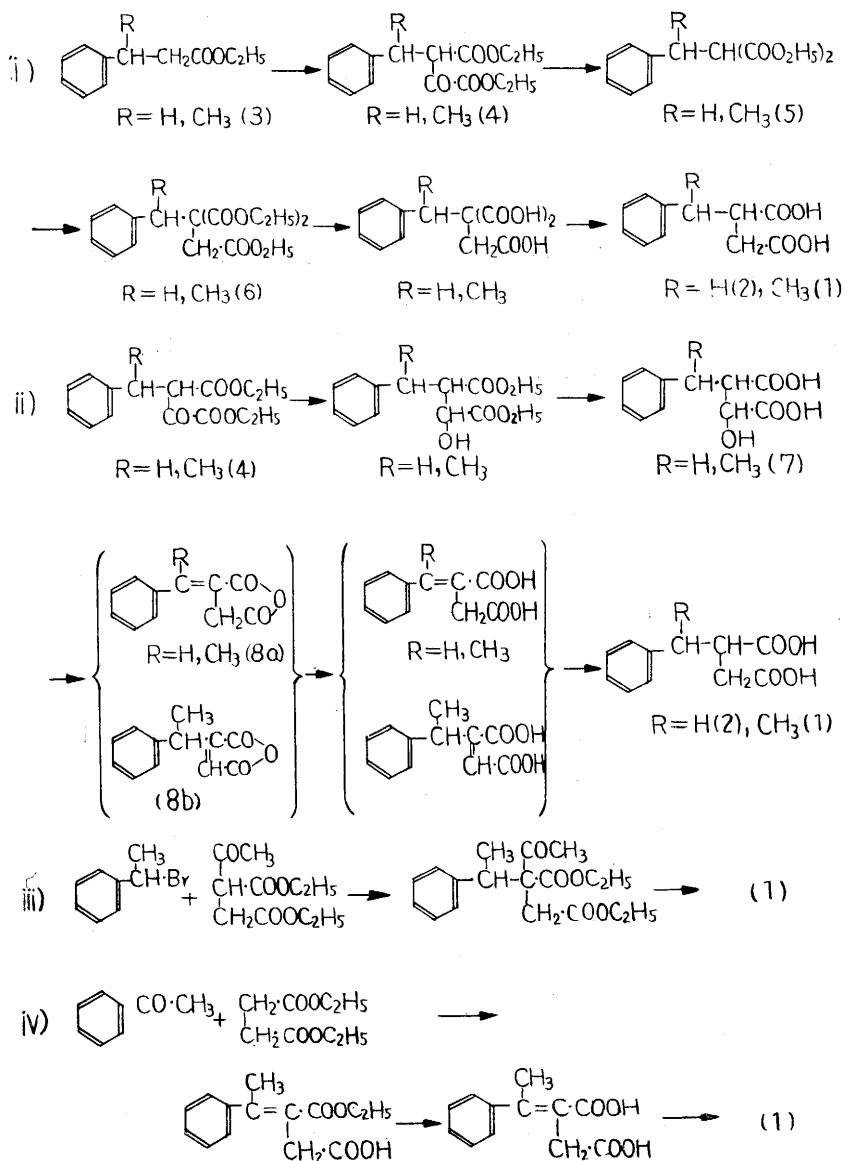
Urban, Beavers は 1, 2, 3, 4 -tetrahydro-1-methyl-4-oxo-2-naphthoic acid (Ⅲ) に相当する一対の融点の異なる異性体を単離したが、その構造については明らかにしていない。また一般にこの種の置換テトラロンカルボン酸の立体異性体の決定はこれまで行なわれていなかった。

著者は (α -methylbenzyl) succinic acid (1) の酸触媒閉環反応に於てテトラロン環形成がインダノン環形成に優先することに着目して (1) を経て (Ⅲ) を合成する計画で第一図の如く (1) の合成法を検討した。即ち benzylsuccinic acid (2) の合成を行なって反応条件を検討したのち、i) β -phenylbutyric acid (3) とシュウ酸ジエチルの縮合によって得たオキサリルエステル (4) を脱カルボニル化して (α -methylbenzyl) malonic acid (5) としブロム酢酸エチルを縮合させて酢酸基を導入、得られたトリカルボン酸エステル (6) を加水分解、脱炭酸する方法。ii) 前記オキサリルエステル (4) をアルミニウムアマルガムで還元、リンゴ酸誘導体 (7) とし無水酢酸で脱水して得られた不飽和ジカルボン酸無水物 (8) を加水分解、還元する方法。iii) (1-bromoethyl) benzene とアセチルコハク酸エステルとの縮合、加水分解による方法 iv) アセトフェノンとコハク酸ジエチルとの Stobbe 縮合によって得られる (α -methylbenzylidene) succinic acid (9) の還元による方法の四法について試み、何れの方法によっても (1) を合成することができた。さらに第二図に示す如く (1) を無水酸としニトロベンゼン中塩化アルミニウムを触媒として、あるいはポリリン酸との加熱、または濃硫酸で処理することによって閉環を行なって (Ⅲ) を合成した。

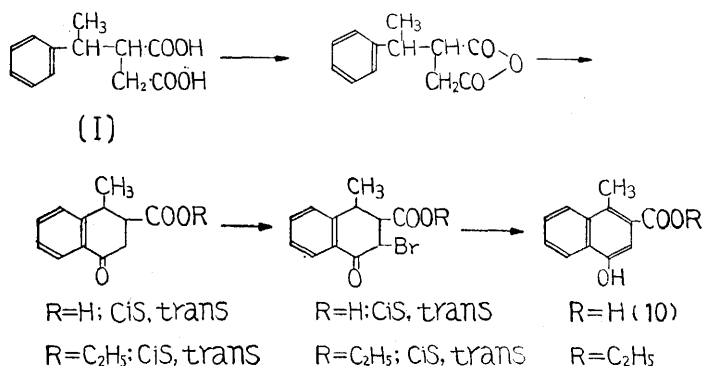
次に第三図の如くアセトフェノンとコハク酸ジエチルとの Stobbe 反応成績体から単離した (α -methylbenzylidene) succinic acid の cis, trans (9a, 9b) を水酸化ナトリウム溶液中ラネーニッケル合金を用いて還元すると cis 付加型還元が起って (1) の threo および erythro 型異性体を与えることを確認することが出来、引続いてこれら異性体をそれぞれ前述の方法で酸触媒閉環反応を行ない好収率で (Ⅲ) の cis および trans 体を得た。これらはそれぞれエステル化した後ブロム化し、芳香化、加水分解することによって両者何れも 1-hydroxy-4-methyl-2-naphthoic acid (10) に誘導されることから (Ⅲ) の構造の間違いないことが裏付けられる (第二図)。また (Ⅲ) の cis, trans 体をそれぞれ亜鉛アマルガムで還元すると 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-methyl-2-naphthoic acid (11) の cis および trans 体を得、この cis 体 (11b) は 3,4-dihydro-1-methyl-2-naphthoic acid (12) を cis 付加還元して得られたものと一致した。

テトラサイクリン類化合物の合成に重要な 1, 2, 3, 4-tetrahydro-1-methyl-4-oxo-2-naphthoic acid (Ⅲ) の合成法を検討し、併せて cis, trans を決定することが出来たが、これはテトラサイクリン類の合成研究に重要な基礎的知見を与えるものであり、またこの研究に偶々応用した Schwenk-Papa 法による還元反応が cis 付加還元を行うことを発見した。

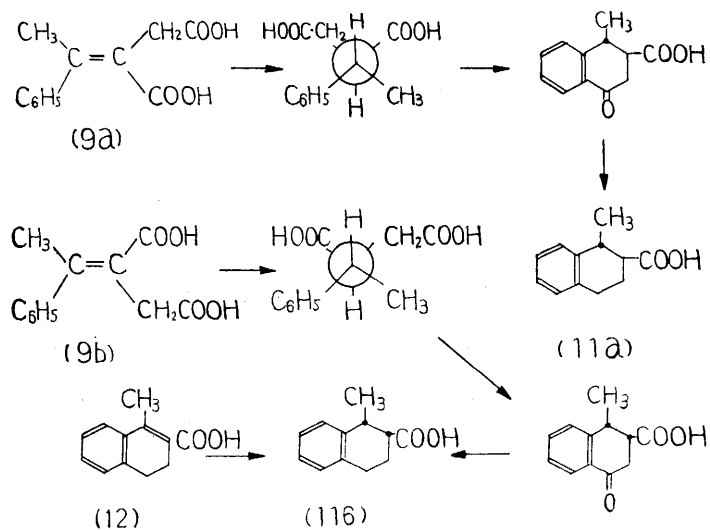
第一図 (α-Methylbenzyl) succinic Acid の合成



第二図 1.2.3.4-Tetrahydro-1-methyl-4-oxo-2-naphthoic Acid の合成



第三図 1.2.3.4-Tetrahydro-1-methyl-4-oxo-2-naphthoic Acid の立体異性体



論文の審査結果の要旨

本論文は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-メチル-4-オキソ-2-ナフタリン酸の合成法を比較検討し、併せてその立体異性体の関係を明らかにしたものである。主題の化合物はテトラセン系抗成物質の合

成研究の基本物質であるからその立体構造が明確で収率もよい合成方法を発見することはテトラセン系化合物の合成研究には極めて重要なことである。酒井はこの目的にそって題記の研究を行いその目的を達成することが出来、同時に関連化合物で立体構造の未確定であったテトラリン及びテトラロンカルボン酸類の構造を確定することが出来た。又還元反応に屢々応用されている Schwenk Papa 反応がシス付加反応であることを多数の実例から確定することが出来た。これを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。