



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Ethyl 4-Methyl-2, 3, 4, 4a, 5, 6-hexahydrobenzo (f) quinoline-2-carboxylateおよびそのDihydro誘導体の合成                                                   |
| Author(s)    | 渡辺, 利郎                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1965, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/28987">https://hdl.handle.net/11094/28987</a>                                                             |
| 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、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

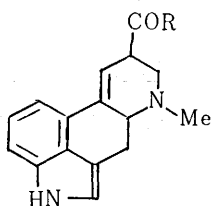
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|             |                                                                                                         |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名・(本籍)    | 渡 辺 利 郎<br>わた なべ とし お                                                                                   |
| 学 位 の 種 類   | 薬 学 博 士                                                                                                 |
| 学 位 記 番 号   | 第 7 7 2 号                                                                                               |
| 学位授与の日付     | 昭 和 40 年 7 月 19 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 | <b>Ethyl 4-Methyl-2, 3, 4, 4a, 5, 6-hexahydrobenzo (f) quinoline-2-carboxylate およびその Dihydro 誘導体の合成</b> |
| 論文審査委員      | (主査)<br>教 授 堀 井 善 一<br>(副査)<br>教 授 吉 岡 一 郎 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 田 村 恭 光                                      |

## 論 文 内 容 の 要 旨

麦角アルカロイドは既に数100年前より医薬として利用されていたが、1932年 Simth, Timmis 続いて1934年 Jacob, Craig によって lysergic acid が分離され、1949年 Stoll によってその構造が明らかにされ、今日よく知られているように凡ての麦角アルカロイドは lysergic acid を基本骨格とした数種のアミドであることが明らかになった。



R = -OH : Lysergic Acid

R = -NH CH(CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub>OH : Ergometrine

R = -NEt<sub>2</sub> : LSD

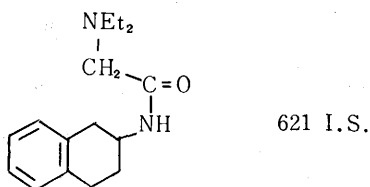
一方1947年 lysergic acid diethylamide (LSD) が強力な向精神作用を有すること、更に1953年 LSD が強力なセトロニン拮抗作用を有することが発見されるに至り、麦角アルカロイドに対する興味が強く刺激されるようになった。

lysergic acid 全合成の試みは Stoll 始め多数の化学者が行なっているが成功に至らず、1956年 Rosch の研究陣が Woodward の協力を得て始めて成功している。併しながらこの合成方法は複雑で困難な合成法であり収率も僅少で今の所実用的な意味を持っていない。工業的には天然麦角アルカロイド混合物を分解して一旦 lysergic acid として単離した後、これをエルゴメトリン、メチルエルゴメトリン等の誘導体として製品としている現況である。

そこで lysergic acid と同一薬理活性を保持した lysergic acid の部分構造を有する物質を発見す

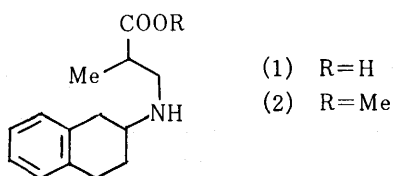
ることは興味の深いことと考えられ著者は本研究に着手した。

著者は先ず Bovet の合成した N-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)-2-(diethylamino) acetamide (621 I. S.) に



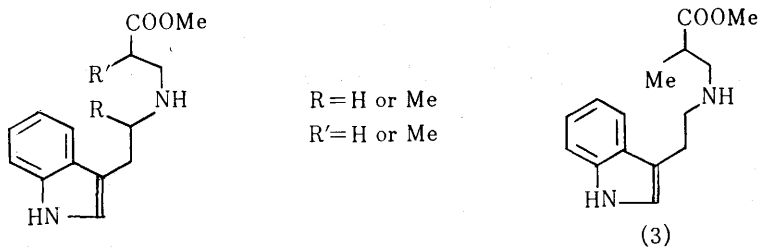
注目し、N, N-diethylglycineamide を側鎖に持つ化合物を10数種作り子宮緊縮作用を試験したところ、621 I. S. 程度の作用を持つ物質は発見出来なかった。やはり tetrahydronaphthyl 基は必要な骨格であることを確認した。

そこで図の如く tetrahydronaphthyl 基を持つ、

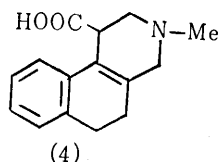
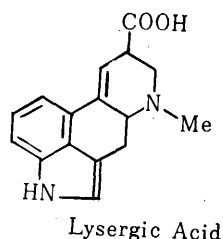


$\beta$ -アミノ酸 2-[(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)-aminonethyl]-propionic acid (1)およびその誘導体を約20種合成し、メチルエステル(2)にかなりの子宮緊縮作用のあることを見出した。(2)の -COOMe 基の  $\alpha$  位の Me 基を欠く物質 N-(1, 2, 3, 4-tetrahydro-2-naphthyl)- $\beta$ -alanine methyl ester と薬理作用を比較したところ、この物質は全く作用がなく、従って  $\alpha$  位の Me 基は作用発現上必要なものであることが判った。

次に lysergic acid の部分構造を次図の如く持ったと想定されるインドール核を有する 2-me-

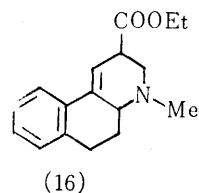
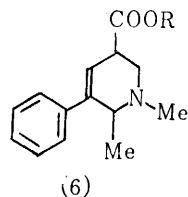
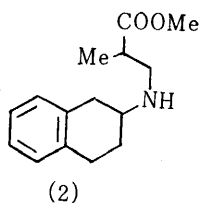
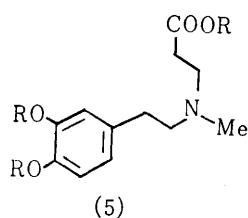


thyl- $\beta$ -alanine および  $\beta$ -alanine 誘導体を合成しその作用を調べたところ、やはり -COOMe 基の  $\alpha$  位に Me 基を有する(3)にかなり強い子宮緊縮作用を有することが判った。



それでは構造的には lysergic acid から離れても  $\beta$ -alanine methyl ester 誘導体中に作用のある物質が発見出来るのではないかと期待のもとに約20種の 2-methyl- $\beta$ -alanine および  $\beta$ -alanine methyl ester を合成し動物実験を行なったが見るべきものは得られず、やはり tetrahydronaphthyl 基が必要であると思われた。

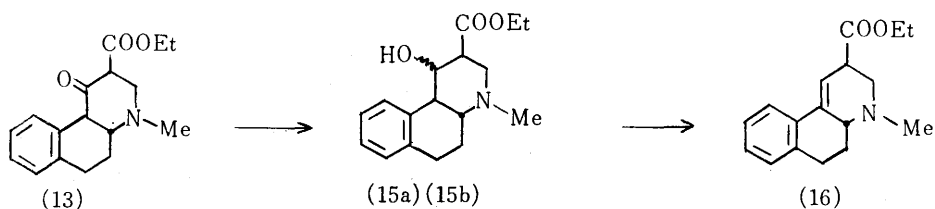
そこで又 tetrahydronaphthyl 基を有する  $>NMe, -COOH$ , 二重結合がずれたとみなされる化合物 3-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydrobenzo[f]isoquinoline-1-carboxylate (4)およびその誘導體



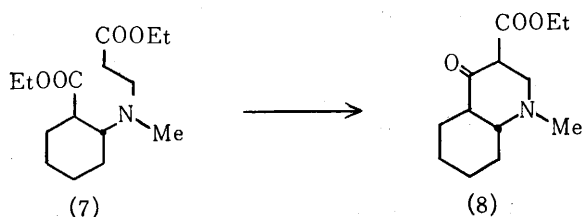
を合成し、それらの子宮緊縮作用を調べたが見るべき物質は発見出来なかった。

Baltzly の得ている(5), 著者の得た(2), Plieninger の得た(6)が顕著な子宮緊縮作用を有することよりこの3つの化合物と lysergic acid との化学構造上の関連性を考え合せると, ethyl 4-methyl-2, 3, 4, 4a, 5, 6 hexahydro benzo [f] quinoline-2-carboxylate (10) およびその dihydro 体を合成しその薬理作用を知ることは意義あることと思われその合成法を検討した。

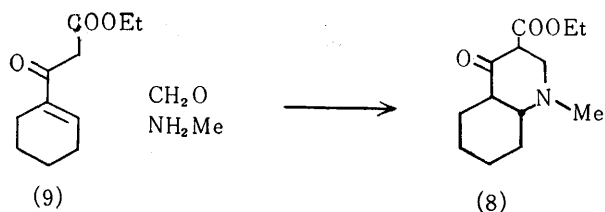
まず  $\beta$ -ketoester (13) を合成しこれを還元してアルコール (15) とし、続いて (10) に導く方法を計画した。



予備実験として(13)のベンゼン環を省いた物質(8)について検討した。(7)を Dieckman 閉環して(8)とする反応を利用しようとしたがこの方法を(13)に応用するにはその原料となる 2-amino-tetrahydro-

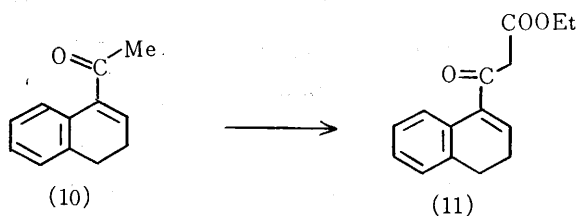


naphthoic acid の合成が困難であるので別途(8)を合成する方法を検討して ketoester (9)に Mannich 反応を行なって一気に閉環して(8)を合成する方法を確立することが出来た。(13)の合成にはこの方

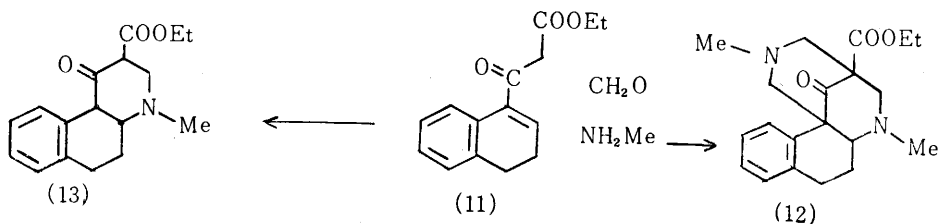


法を応用した。出発原料の  $\beta$ -ketoester (11)は種々検討の結果 1-acetyl-3,4-dihydronaphthalene (10)に水素化ナトリウムを縮合剤として、炭酸ジエチルを試薬と溶媒を兼ね使用してかなりの収率で得ることが出来た。

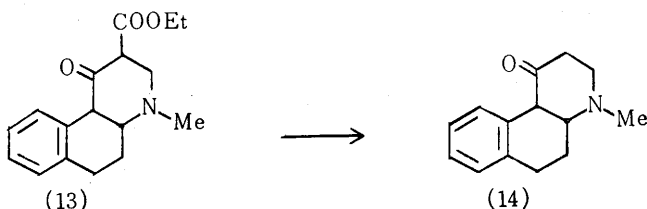
(11)に当量のメチルアミン、ホルマリンを作用したところ、塩化鉄反応陰性で赤外吸収スペクトルお



よび元素分析の結果から(12)の構造を有すると推定される物質のみが得られた。



メチルアミン、ホルマリンを1/3当量より以下使用すると所期の(13)のみが得られた。(13)は加水分解脱炭酸して、別途合成した標品 4-methyl-trans-3, 4, 4a, 5, 6, 10b-hexahydro benzo[f]quinoline-1[2H]one (14)と同一し確認した。



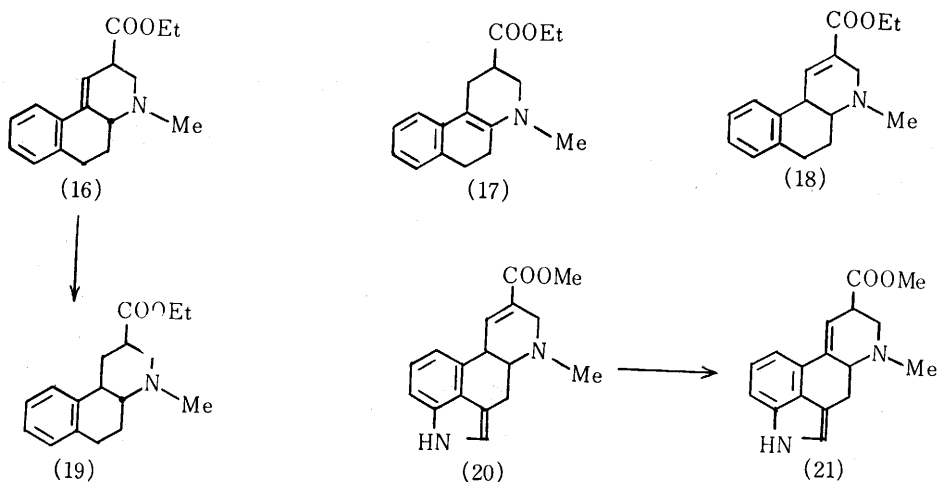
(13)の C<sub>2</sub> に結合した ethoxycarbonyl 基は容易にエピ化するので(13)は最も安定な立体配位を持っているものと思われる。

(13)を水素化ホウ素ナトリウムで還元して、m.p. 151° (15a), m.p. 165° (15b) の二種の結晶を得ることが出来た。この二種の物質はクロマトグラフィの挙動および次の脱水反応の難易より OH 基の配位の異なる異性体で (15a) は axial, (15b) は equatorial 配位を有するものと推定した。

次の脱水反応はピリジン中オキシ塩化リンと燐酸を加熱する方法が最も好収率で (15a) からは58%, (15b) からは40%の収率で(16)を得た。

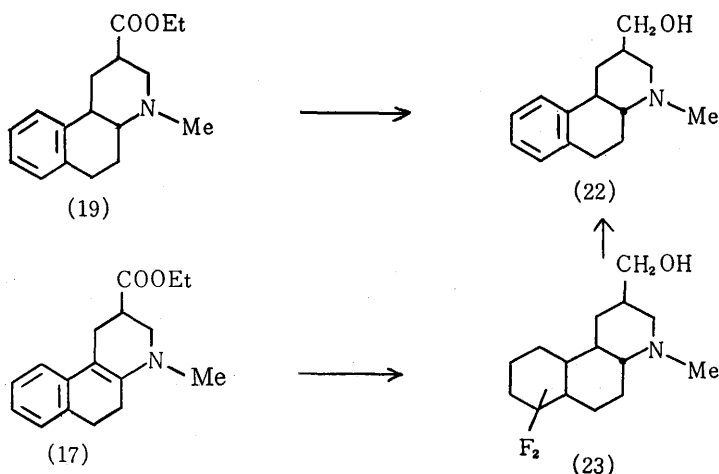
(16)はシウ酸塩として確認した。(15a) をソーダライムと加熱する方法、又はピリジン中塩化メシルと加熱する方法でも(16)を得ることが出来たが (15b) では反応が起らなかった。

この脱水体の構造は(16)以外に(17), (18)の構造が考えられるが、生成物はスチレン系の強い紫外吸収を



示し、しかもこの吸収は酸を加えても変化のないことからエナミン構造(17)は否定され、又本物質の赤外吸収で 1725 cm<sup>-1</sup> のエステルカルボニル吸収が(16)を酸化白金で接触還元して dihydro 体(19)にしても 1724 cm<sup>-1</sup> に吸収を示し変わらないことより、二重結合はカルボニル基と共役しない構造(16)を支持するものと考ええる。又(20)が容易に異性化して lysergic acid methyl ester (21)に変化するという例からも(18)の可能性は少なく(16)が妥当であると考えられる。

最後に dihydro 体(19)を水素化リチウムアルミニウムで還元して得たアルコール体(22)と、エナミン(17)の Birch 還元成績体(23)をパラジウム炭素で脱水素芳香化して得た物質と同定することより dihydro 体(19)の立体化学的な配位も推定することが出来た。

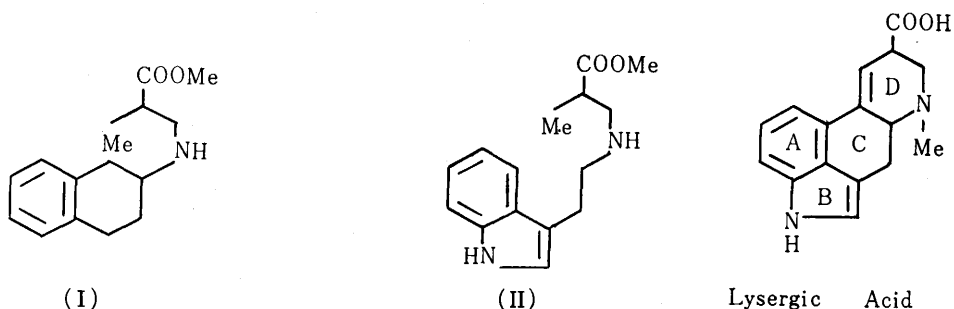


ここに得られた(16), (19)は動物実験の結果それぞれエルゴメトリンマレートの $\frac{1}{16}$ ,  $\frac{1}{15}$ の子宮緊縮作用を有することが判った。

### 論文の審査結果の要旨

本論文は Lysergic Acid に関連しその子宮緊縮作用と合成とに関するものである。

- 1) Lysergic Acid の部分構造に関連した化合物をその子宮緊縮作用を検定しつつ100余種合成した。その結果 (I), (II) が子宮緊縮作用について Lysergic Acid の重要かつ必要な部分構造であることを明らかにすることが出来た。



- 2) Lysergic Acid の合成方法に関連し題記の化合物を合成して Lysergic Acid 合成に関し最も難関である C, D 環の合成方法を確立した。

以上の二点は Lysergic Acid の化学に寄与する所大であって本論文は薬学博士の学位論文として価値あることを認める。