

Title	2, 4-Disubstituted 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-octahydrobenzo [f] quinoline類の立体化学的研究
Author(s)	栗原, 拓史
Citation	大阪大学, 1968, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/29633
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

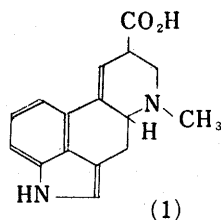
Osaka University

【 1 】

氏名・(本籍)	栗原拓史 くり ほら たく し
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 1415 号
学位授与の日付	昭和43年3月28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
学位論文名	2, 4-Disubstituted 1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10b-octahydrobenzo [f] quinoline 類の立体化学的研究
論文審査委員	(主査) 教授 堀井 善一 (副査) 教授 吉岡 一郎 教授 栞井雅一郎 教授 田村 恭光

論 文 内 容 の 要 旨

バツカクはライムギ (*Secale cereale* Linné) の子房に発生したバツカク菌 *Claviceps purpurea* Tulasne の菌核を乾燥したものであって古くから出産促進剤として使用されてきた。19世紀になってバツカクの化学的研究がおこなわれるようになり、多数のアルカロイドが分離されその化学構造も明らかにされてきた。その結果これらのバツカクアルカロイドはすべて *Iysergic acid* (1) を共通骨格として持っていることが明らかとなった。(1)は1956年 Woodward らによって合成されているが、この方法は経路が複雑で実際の製造方法としては実用的価値はなく、今日でも尚その入手は天然バツカクに依存している状態である。

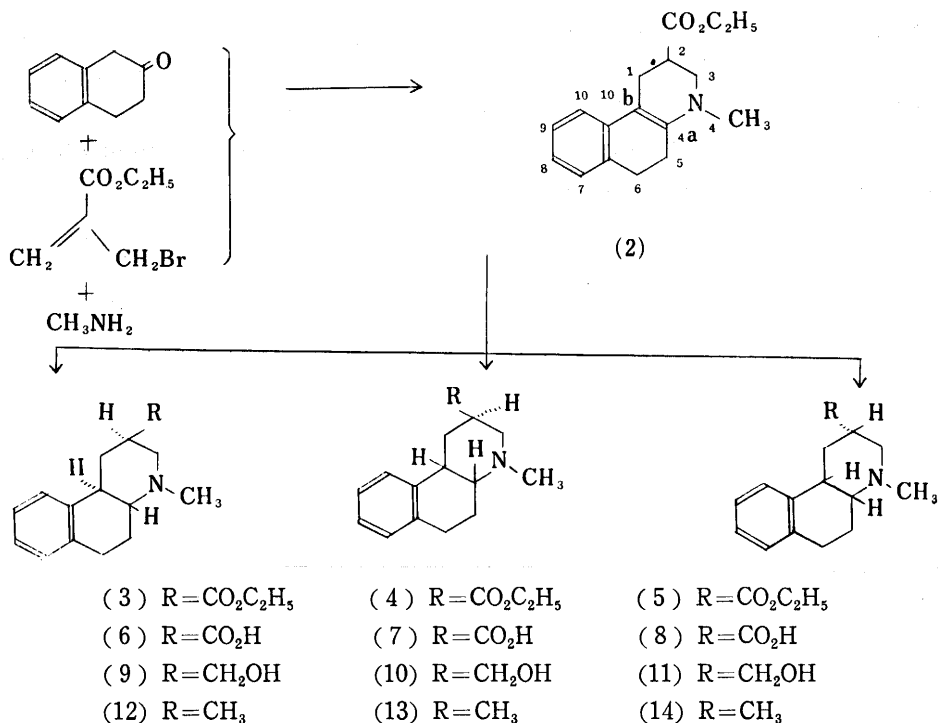


堀井らは優れた薬理作用を期待し、一連のバツカクアルカロイド関連化合物を合成しその薬理作用を検した結果(1)からピロール環の欠除した化合物にも顕著な子宮緊縮作用のあることを明らかにしている。

そこで著者は更に進めてその母核である octahydrobenzo [f] quinoline 系化合物の立体構造と薬理作用との関連性を確かめることは意義あることと考え、種々の 2, 4-disubstituted octahydrobenzo [f] quinoline 類の合成を行い、特に C₂ 位に ethoxycarbonyl 基を有するものについては理論的に可能な4種のジアステレオマーのうち3種(3, 4, 5)を、methyl 基を有するものについては理論的に可能な4種のジアステレオマーを単離することが出来、化学反応および物理化学的手段でそれ

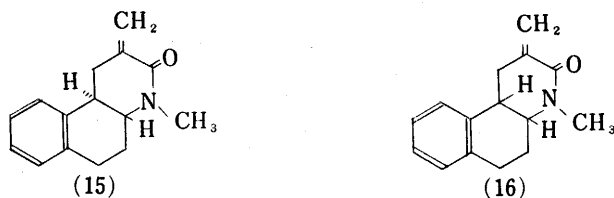
らの立体構造を明らかにする方法を確立することが出来た。この方法は lysergic acid 系化合物の立体構造解明に用いられた方法にくらべ正確かつ簡便なものであり、特に conformation 解明に有効な手段を提供するものと考えられる。

尚 lysergic acid diethylamide (LSD) との関連において種々のアミド誘導体の合成をも行った。



即ち図 1 に示された如く 2-tetralone, ethyl 2-(bromomethyl) acrylate, methylamine の縮合閉環で得られる ethyl 4-methyl-1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydrobenzo [f] quinoline-2-carboxylate (2)の種々の還元反応によって 3 種のジアステレオマー (3, 4, 5) を単離することが出来、これらの立体構造は次の事実に基づいて決定することが出来た。

- i) (3), (4), (5)の加水分解で待られるカルボン酸 (6, 7, 8) を各々再びエステル化すると (3), (4), (5)が得られる。
- ii) (6)を無水酢酸で処理すると *trans*-methylenelactam (15) が、同様にして(7), (8)からは同一の *cis*-methylenelactam (16) が得られる。この事から B/C の環結合様式が決められる。



- iii) 塩基の存在下(4)は一方向的に(5)に異性化する。
- iv) 核磁気共鳴スペクトルに於る芳香族陽子のシグナルの形は C₁- 水素との立体的関係によって決

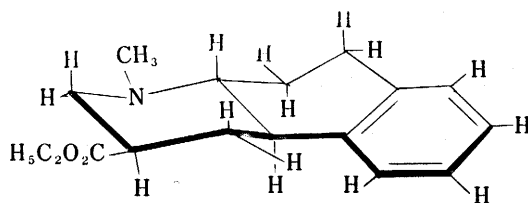
まる。特に C₁-水素と C₁₀-水素との空間的接近性が問題になる。

表 1

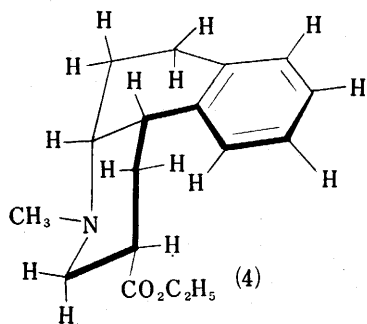
化合物	τ 値	形
(3), (9), (12)	2.76 ~ 2.99	多重線
(4), (10), (13)	2.78 ~ 2.98	多重線
(5), (11), (14)	2.92	単一線

v) pka 値から窒素と C₂-カルボキシル基との相対的配位が決められる。

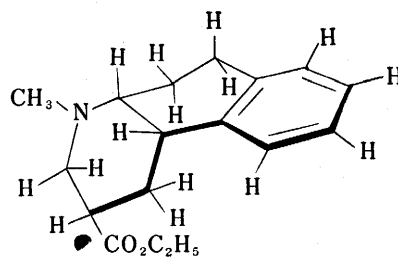
以上の事実から(3), (4), (5)に対し図-2の様な立体構造を与えることが出来た。



(3)

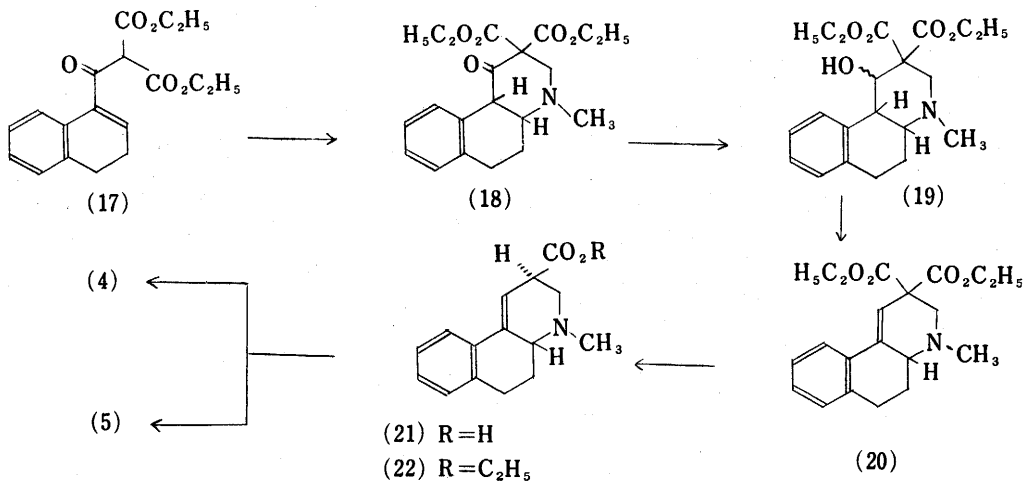


(4)

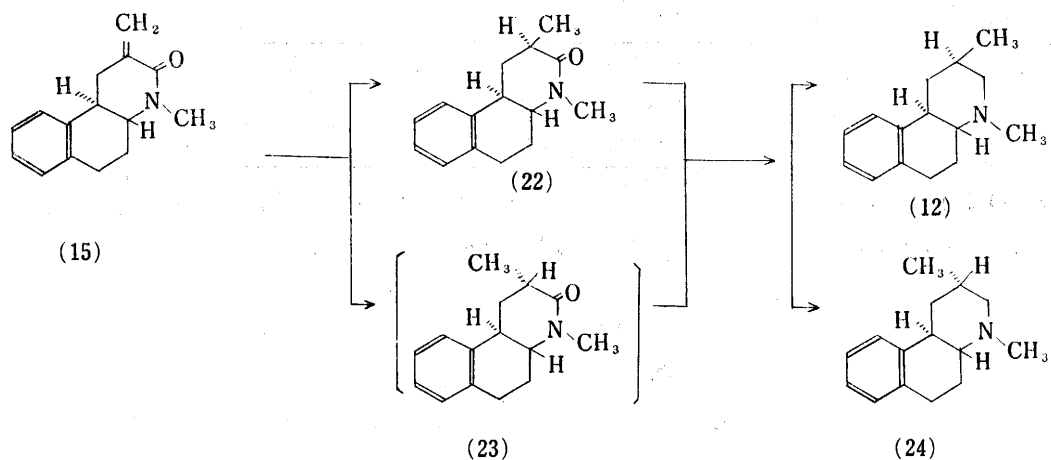


(5)

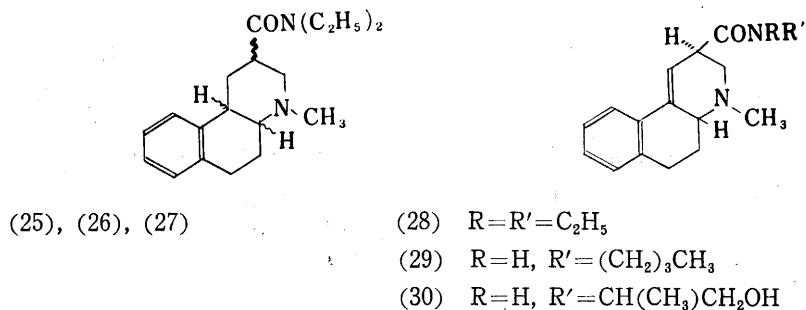
尚(4), (5)は図-3に示されているように ketodiester (18) から誘導される不飽和エステル (22) の接触還元によっても得られた。



次に 2, 4-dimethyl-1, 2, 3, 4, 4a, 5, 6, 10 b-octahydrobenzo [f] quinoline の第 4 番目の異性体 (24) は *trans*-methylenelactam の還元反応によって得ることが出来た。



最後に薬理作用を調べる目的でアミノ酸(6), (7), (8)および (21) を用い Garbrecht 反応により対応するアミド誘導体 (25~30) を合成した。



論文の審査結果の要旨

本論文はリセルギン酸に関する研究であって、リセルギン酸の各種アミド誘導体との薬理学的作用を比較検討する目的でピロロール環を欠くりセルギン酸の各種アミド誘導体 (I) を合成した。

また (II) の理論的に存在可能なジアステレオマー 4 種を合成し、その構造を物理化学的手法で決定した。

