



Title	Methyl Phenazine類のNBSによるブロム化反応の検討とその合成反応への応用
Author(s)	植田, 寛
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30521
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

[9]

氏名・(本籍)	植田寛
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 2395 号
学位授与の日付	昭和 46 年 10 月 20 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	Methyl Phenazine 類の NBS によるブロム化反応の検討とその合成反応への応用
論文審査委員	(主査) 教授 吉岡 一郎 (副査) 教授 堀井 善一 教授 池原 森男 教授 田村 恭光

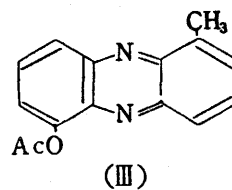
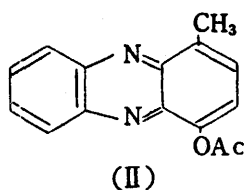
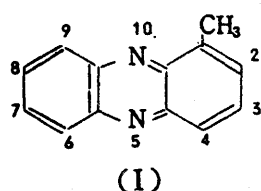
論文内容の要旨

総論

Phenazine 核は化学的に pyridine や quinoline と類似し、その核への求電子置換反応は非常に困難とされている。従って側鎖をもつ phenazine 誘導体は一般に直接 phenazine の核合成によらなければならない。そこで methylphenazine 誘導体に Wohl-Ziegler 反応を行って bromomethyl 体を合成し、この bromomethyl 基を側鎖合成の起点とする方法を検討してみることにした。

Wohl-Ziegler 反応は、N-bromosuccinimide (NBS) を用いて allylic position の methyl 基や methylene 基をブロム化する方法として広く知られており、芳香族や異項環化合物にも広く応用されているが、phenazine 系化合物についての応用例はなかった。そこで、次の 9 種の methylphenazine 誘導体について、主として benzoyl peroxide (B.P.O.) 触媒存在下の Wohl-Ziegler 反応を検討した。

1-Methylphenazine (I), 1-Methyl-4-acetoxyphenazine (II), 1-Methyl-6-acetoxyphenazine (III), 1-Methyl-9-acetoxyphenazine (IV), 1-Methyl-4-methoxyphenazine (V), 1-Methyl-6-methoxyphenazine (VI), 1-Methyl-9-methoxyphenazine (VII), 4-Acetoxy-1,6-dimethylphenazine (VIII), 4-Methoxy-1,6-dimethylphenazine (IX). (図-2)



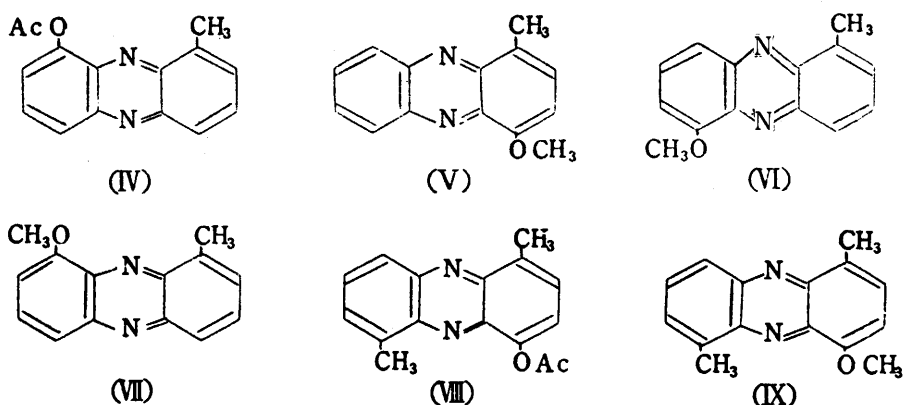


図 - 2

これらの結果の内特徴的な点は、下記の通りである。

a) Iの如く置換基が methyl 基だけのもの、及び、 α 位に acetoxy 基をもつ 1-methylphenazine 誘導体(II, III, IV)は normal Wohl-Ziegler 反応を行う。

b) α 位に methoxy 基をもつ 1-methylphenazine 誘導体(V, VI, VII)は、他の芳香族の例にも見られる如くブロムの核置換を起すが、phenazine 骨格の窒素橋をはさむ 2つの benzene 環の内で一方に methyl 基があり、他方に methoxy 基をもつ誘導体(VI, VII)は、ブロムの核置換体と共に normal Wohl-Ziegler 反応成績体も与える。

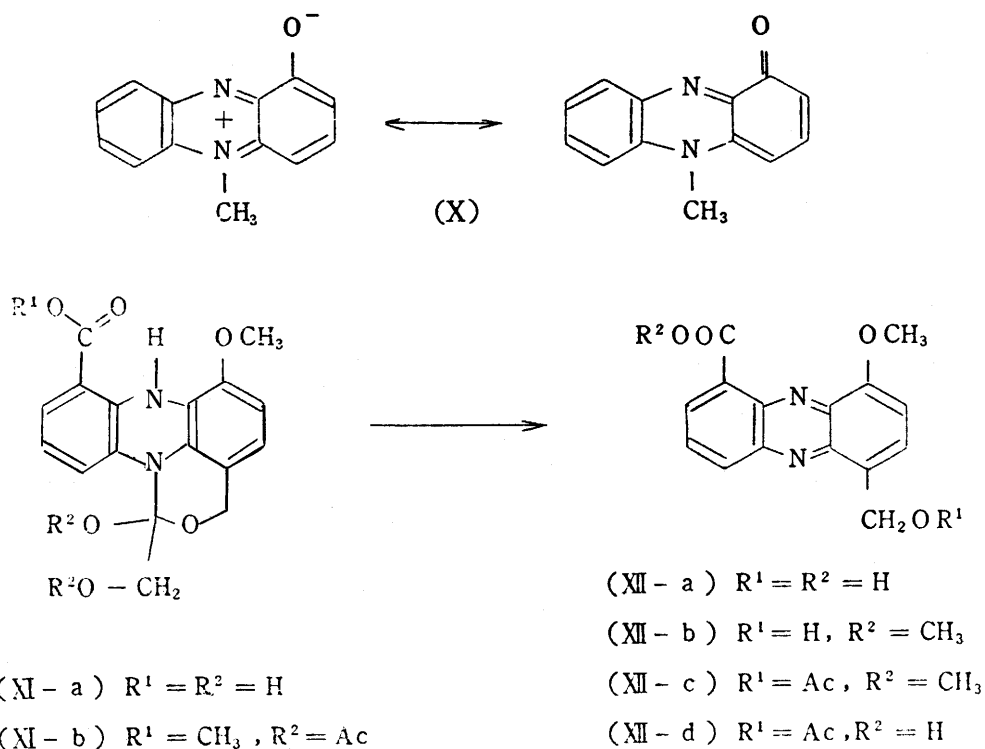
c) Dimethyl 誘導体(VIII, IX)の内、VIIIは normal Wohl-Ziegler 反応を行い、その際 2つの methyl 基の NBS に対する反応性に大きな差はないが、IXについては高压水銀ランプ照射下で NBS を作用すると、意外にも核置換体は生成せず、まず methoxy 基の para 位(1位)の methyl 基が、続いて 6位の methyl 基が反応した成績体が得られ、又、低压水銀ランプを用いた場合には高压水銀ランプを用いた場合の成績体の外、ブロムの核置換体も得られた。芳香核に methyl 基と methoxy 基を共にもつ化合物に高压水銀ランプ照射下に NBS を作用させると、ブロムの核置換体は得られず normal Wohl-Ziegler 反応を起すと云うことは、一般に anisol 誘導体に於て B.P.O. 触媒下 NBS を作用すると核置換ブロム体は得られることと考え合わせると大変興味深いことであり、応用面も多いと思われる。

そこで、これらの反応性検討の結果の応用の一例として、最後に述べた知見を使って phenazine 系化合物である griseoluteic acid 誘導体(XI)の合成を試み、幸にして成功することが出来た。

自然界から得られる phenazine 誘導体は、1952年の Pyocyanine (X)にはじまり、これまであまり数多いものではなかったが、近年菌代謝産物として次第にその数を増しつつある。

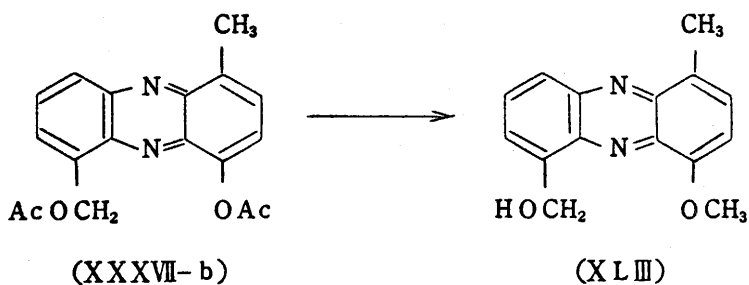
ここで合成の目的物にあげた griseoluteic acid は菌代謝産物 Griseolutein Bのアルカリ加水分解物である。Griseolutein Bは1954年、T. Osato らによって、*Streptomyces griseolutes* の醗酵母液から得られたもので、グラム陽性菌及び陰性菌の発育を阻害し、毒性も低いと報告されて

いる。1958年、S. Nakamura らによってその構造はXI-a の如く決定されたが、その構造決定の段階で、methyl diacetyl griseolutein B (XI-b) をアルカリ加水分解して得られる物質を griseoluteic acid (XII-a) と命名し、構造決定の key compound とした。このもの自身は結晶化せず、methyl ester (XII-b) 及び acetyl methyl ester (XII-c) として単離確認されている。(図-3)



第2章第1節で得られた diacetate 体 (XXXVII-b) を加水分解後 diazomethane で methoxyl 体 (XLIII) とし、続いてアルコール部分をカルボン酸 (XLV) に酸化した後 methyl ester とし、これに対して高圧水銀ランプ照射下に NBS を作用させ、引き続き acetolysis を行うと直接 methyl O-acetyl griseoluteate (XII-c) に導くことができた。(図-5)

尚、最近 F. G. Holliman らは従来困難であった phenazine carboxylic acid 誘導体の新しい合成法を開発し、その反応を応用して griseoluteic acid (XII-a) や methyl diacetylgriseolutein B (XI-b) を合成したと報告している。



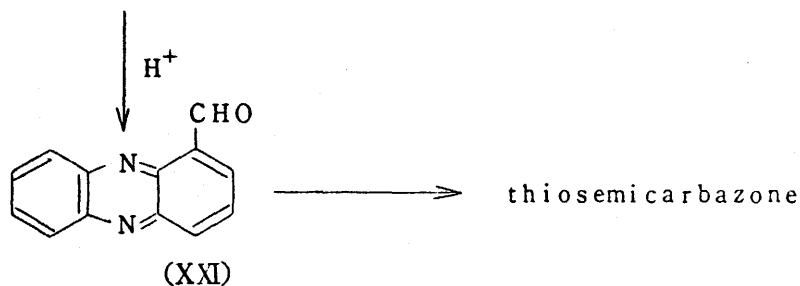
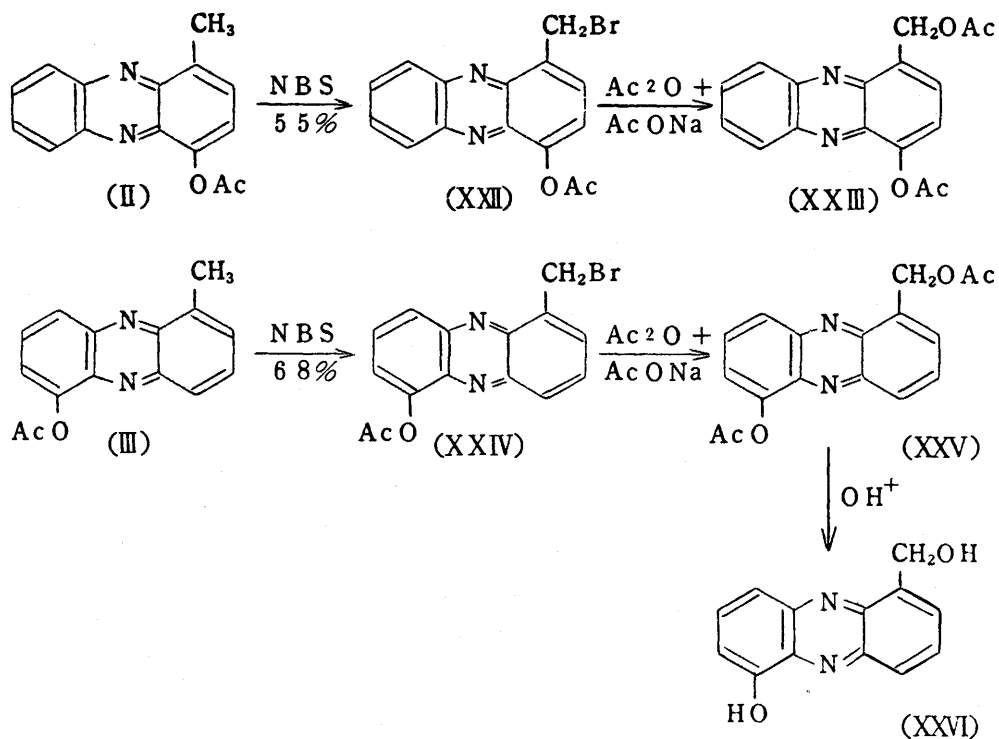


図 - 6

§ 第2節 α 位に Acetoxy 基をもつ 1-Methylphenazine の Wohl-Ziegler 反応 (図-7)

- (1) 1-Methyl-4-acetoxyphenazine (II) の Wohl-Ziegler 反応
- (2) 1-Methyl-6-acetoxyphenazine (III) の Wohl-Ziegler 反応
- (3) 1-Methyl-9-acetoxyphenazine (IV) の Wohl-Ziegler 反応

α 位 acetoxy 基は他の α 位 methyl 基の Wohl-Ziegler 反応に影響を与えないが、acetoxy 基と methyl 基が同一 benzene 環上に在る場合の方が、acetoxy 基と methyl 基が異なる benzene 環上にある場合より一般に収率が低いと云う結果が得られた。



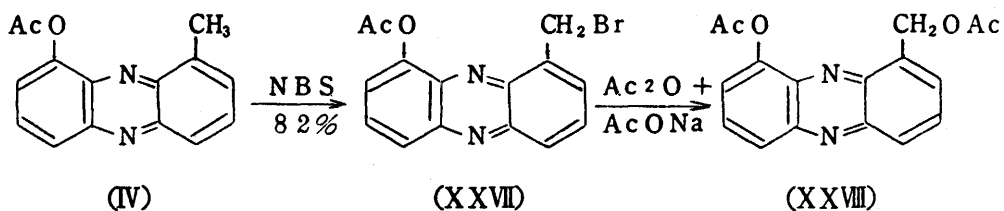


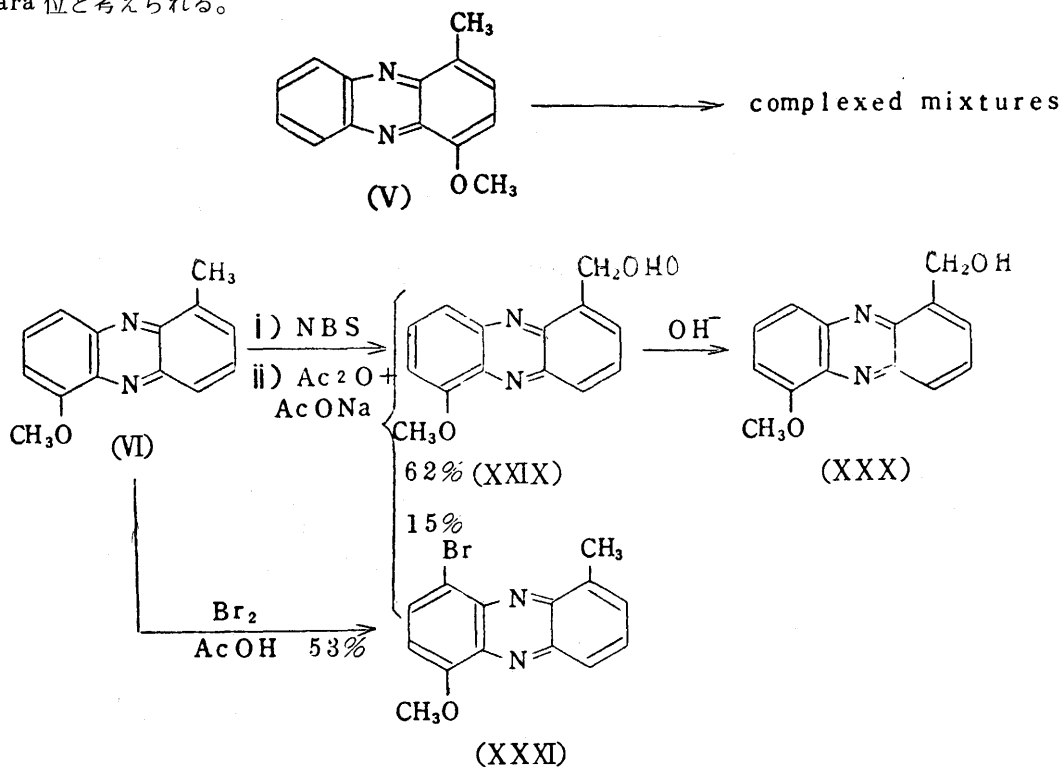
図 - 7

§ 第3節 α 位に Methoxyl 基をもつ 1-Methylphenazine の Wohl-Ziegler 反応 (図-8)

- (1) 1-Methyl-4-methoxyphenazine (V) の Wohl-Ziegler 反応
- (2) 1-Methyl-6-methoxyphenazine (VI) の Wohl-Ziegler 反応
- (3) 1-Methyl-9-methoxyphenazine (VII) の Wohl-Ziegler 反応

1-Methyl-4-methoxyphenazine (V) の場合は、反応生成物は複雑となり、単一物は単離し得なかった。

Methyl 基と Methoxyl 基が異なる benzene 環上に在る場合 (VI), (VII) は、ブロムの核置換体と側鎖メチル基のブロム体の2種の生成物が得られる。尚、生成物がブロム核置換体 (XXXI) (XXXIV) の場合、その置換位置が methoxyl 基の para 位であることは、1-methoxyphenazine (XXXV) を臭素でブロム化すると、methoxyl 基の para 位がブロム化されることが既に証明されており、(XXXV) を NBS でブロム化を行うと、同一物を与えることから、(VI) (VII) の場合も同様に methoxyl 基の para 位と考えられる。



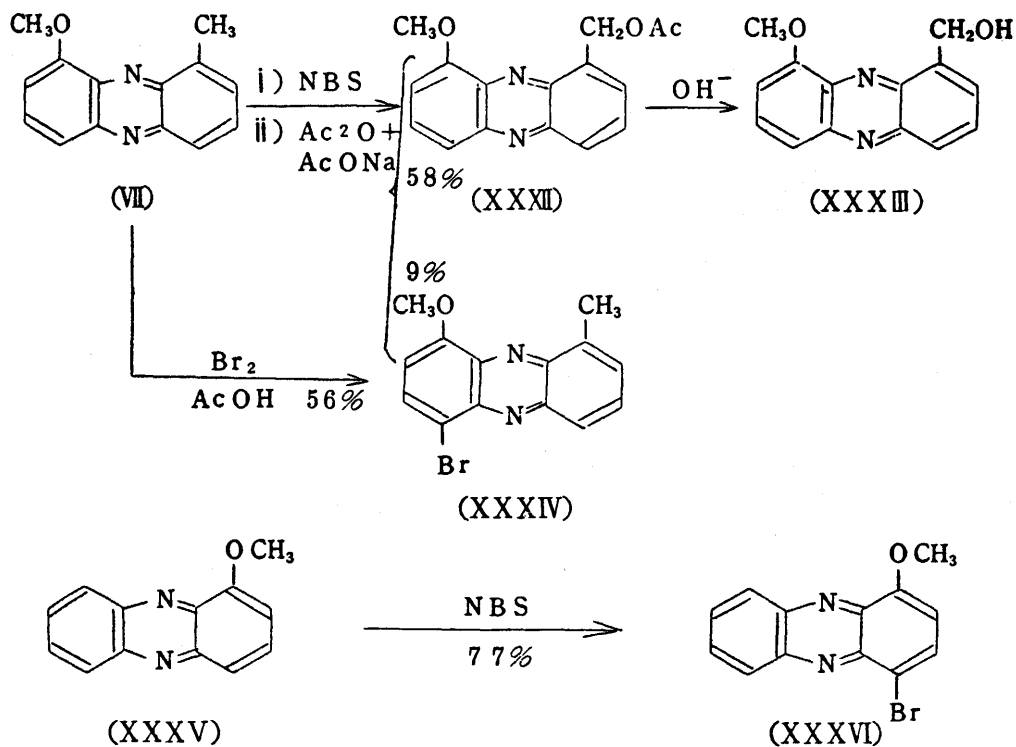


図 - 8

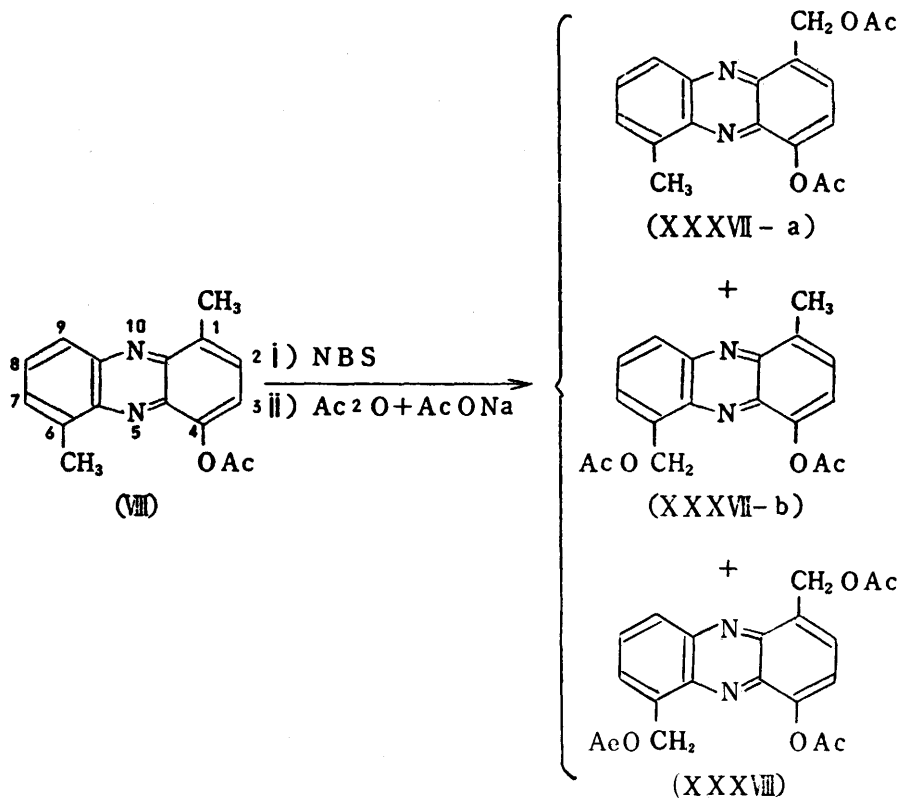
(2)及び(3)に於ける様に、Wohl-Ziegler 反応に於て2種のブロム体が得られるということは、phenazine 骨格に於て2つの窒素橋を境にして、一方の benzene 環では methoxyl 基の影響があり、他方の benzene 環に於てはその影響はなく正常な Wohl-Ziegler 反応が起っていると考えられる。この事実は、森田が α 位に methoxyl 基をもつ phenazine 類のNMR に於て、methoxyl 基の shielding effect は他の benzene 環プロトンにまではあまり影響を及ぼさないと報告している事と関連があると思われる。

第2章 Dimethylphenazine 誘導体の Wohl-Ziegler 反応

§ 第1節 4-Acetoxy-1,6-dimethylphenazine (VIII) の Wohl-Ziegler 反応 (図-9)

4-Acetoxy-1,6-dimethylphenazine (VIII) を1 mol のNBS とB.P.O. 触媒下反応し、続いて acetyolysis を行うと、3種の生成物(XXXVII-a, -b) (XXXVIII) を与える。この内(XXXVII-a, -b)の構造は主としてNMRにより決定した。即ち、(XXXVII-a, -b)はその benzylic protons のシグナルを4.11及び4.21 τ に持っており、この chemical shift の相違は acetoxy 基の影響と考えられ他の類似化合物との類推から決定した。(XXXVIII)のデータも(XXXVII-a, -b)のものとは矛盾しない。

以上の事実から、VIIIに於ける2つの methyl 基は Wohl-Ziegler 反応に対する反応性に大きな差を持たないことが判った。



§ 第2節 4-Methoxy-1,6-dimethyl phenazine (IX) の Wohl-Ziegler 反応 (図-10)

4-Methoxy-1,6-dimethyl phenazine (IX) を 1 mol の NBS と低圧水銀ランプ照射下反応し、続いて acetolysis して得られるものは、核ブロム体 (XXXIX) 及び (XL) (XLI) であった。又、高圧水銀ランプ照射下では (XL) (XLI) がほぼ等量づつ得られ、核ブロム体は得られなかった。

核ブロム体 (XXXIX) の構造については、Beilstein 反応陽性であり、NMR に於て原料 (IX) の 2 ケの methyl 基をそのまま保持し、更に methoxyl 基の ortho 位 proton の特徴的シグナルの消失により methoxyl 基の ortho 位を決定した。

(XL) (XLI) の構造については、NMR に於て、原料 (IX) にあった 2 ケの methyl 基の存否、benzylic protons の methoxyl 基による影響を考慮して決定した。

この様に、一般に anisol 誘導体の B.P.O. 存在下の NBS によるブロム化反応では核ブロム体が得られる傾向があるが、methoxyl 基を持つ phenazine 誘導体を紫外線照射下 NBS によるブロム化反応を行うと、いわゆる allylic bromination が起り、特に高圧水銀ランプ使用の際には核置換体は得られないこと、及び、この際化合物 XL II の生成がみられないという事は、この反応条件下に於ては、原料 IX の 2 つの methyl 基の NBS に対する反応性に有意の差があることを示し、核置換体は得られないという事と合せて大変興味深い知見である。

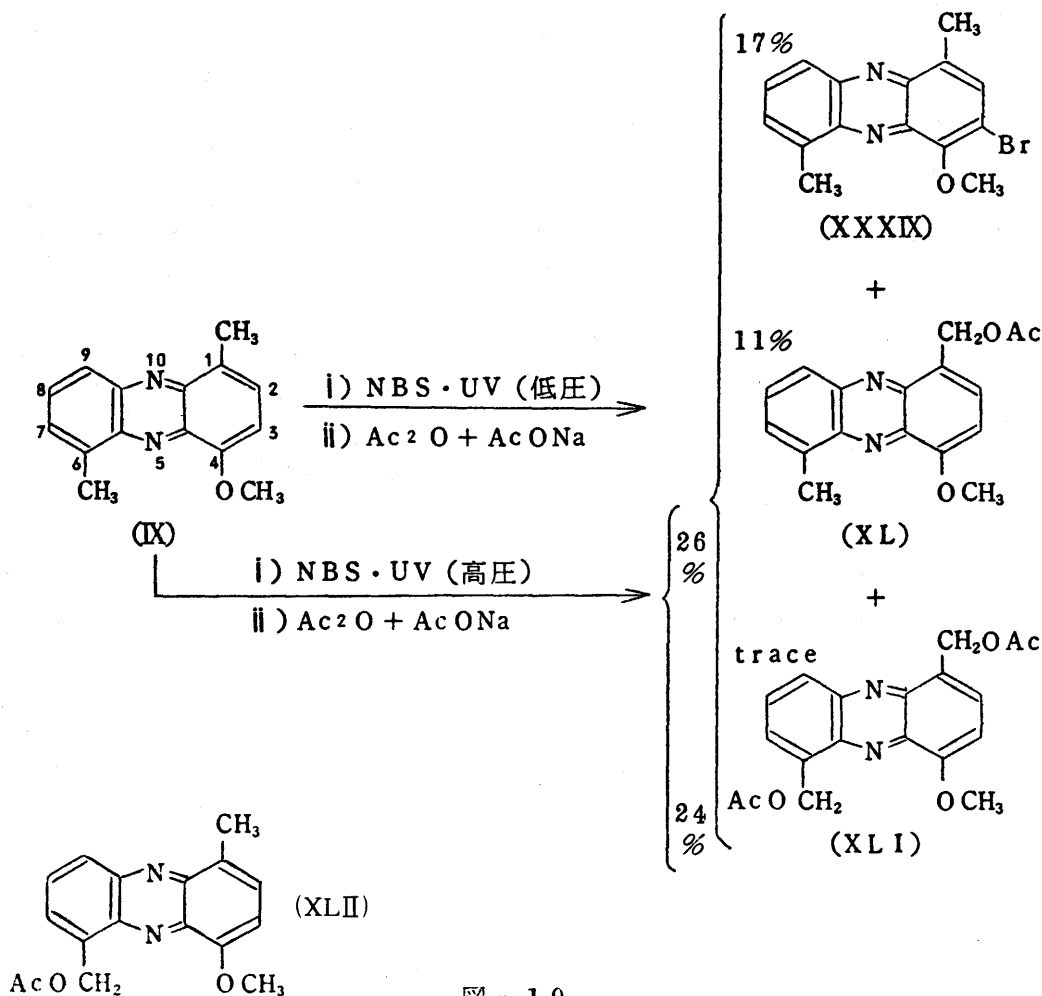
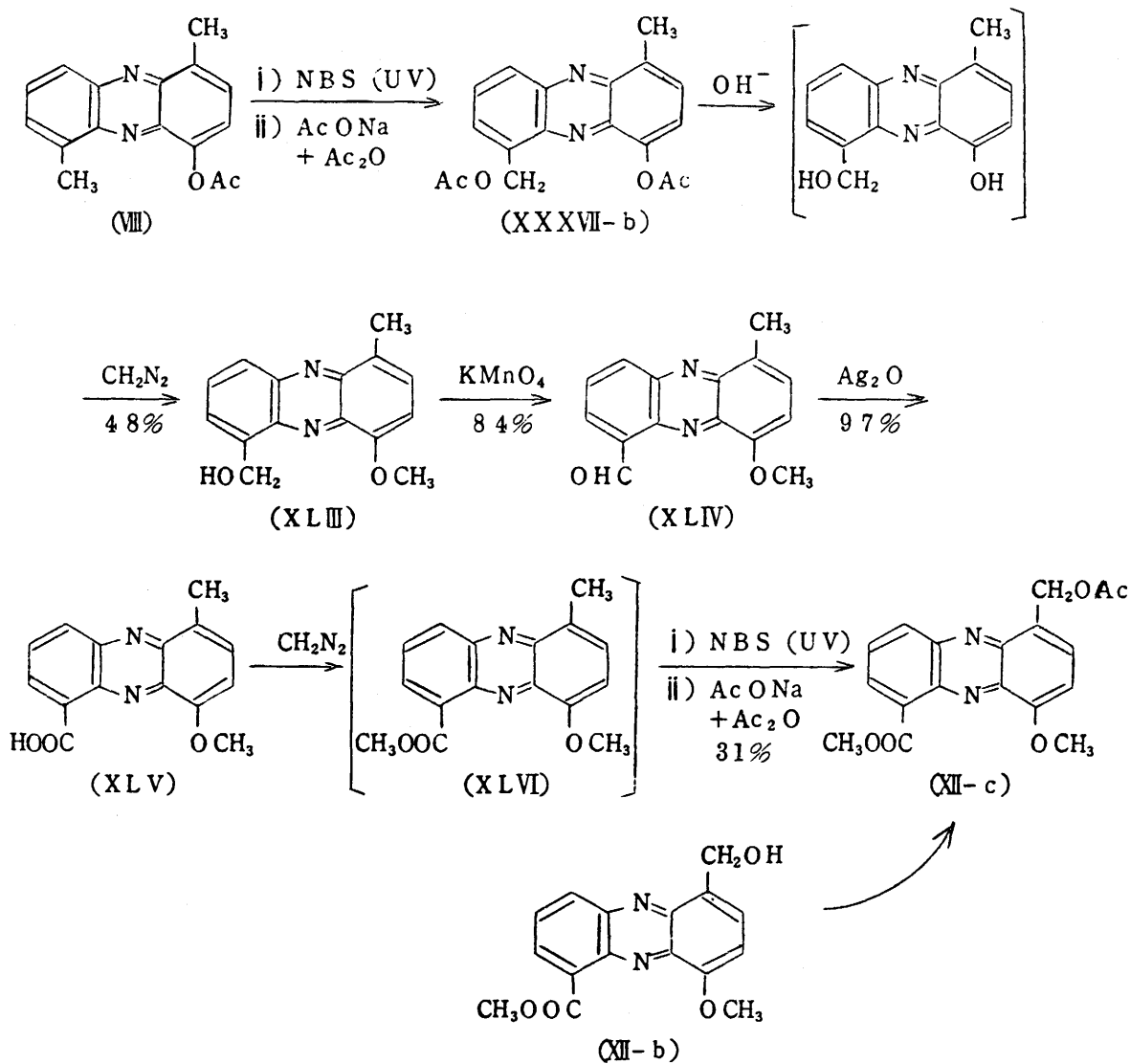


図 - 10

第3章 Methyl O-acetylgriseoluteate の合成 (図-11)

第2章第1節の方法により、dimethyl 体(VIII)から diacetate (XXXVII-b)を得、これをアルカリ加水分解後 diazomethane でメチル化すると、アルコール体(XL III)が得られる。これを常法に従いアセトン中過マンガン酸カリウムと還流し酸化するとカルボン酸は得られずに高収率でアルデヒド体(XL IV)が得られた。そこで XL IV をアリカリ性条件下酸化銀で酸化すると、これも高収率でカルボン酸(XL V) (mass : M+268, IR 1720cm⁻¹)を得ることができた。これを diazomethane でメチルエステル体(XL VI)とし、これに上記反応を試みたところ、直接 methyl O-acetyl griseoluteate (XII-c)を得ることが出来た。このものは、methyl griseoluteate (XII-b)より文献の方法に従って合成した methyl O-acetyl griseoluteate (XII-c)に、T.L.C., 融点、混融、IR, mass spectrum の fragmentation pattern が一致した。又、これらの合成中間体の physical data も夫々その構造から理解出来る。



第4章 各種 Phenazine 誘導体のNMR (略)

論文の審査結果の要旨

本研究で著者は α -methyl phenazine のメトキシおよびアセトキシ誘導体にNBSを反応させ側鎖置換誘導体を合成したが、特にこの反応を紫外線照射下に行えば収量よくブロムメチル誘導体を得られることを見出した。

又この反応を利用して methyl acetylgriseoluate の合成に成功した。よって本論文は薬学博士の価値あるものと認める。