



Title	cis-Octahydro-7 (1H) -quinolone Systemの合成化学的研究
Author(s)	内田, 秀治
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32367
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

[12]

氏名・(本籍)

内田秀治

学位の種類

薬学博士

学位記番号

第 4482 号

学位授与の日付

昭和 54 年 2 月 13 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

cis-Octahydro-7(1H)-quinolone System の合成化学的研究

論文審査委員

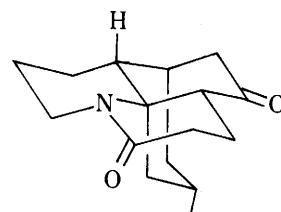
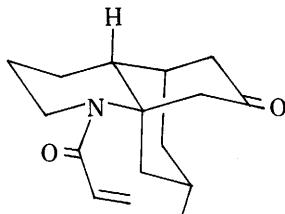
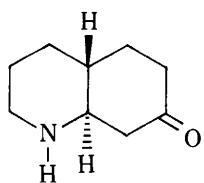
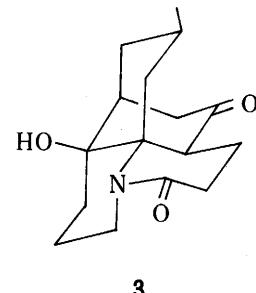
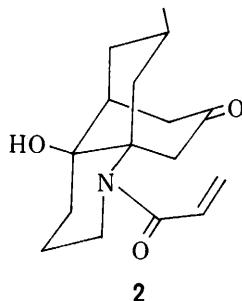
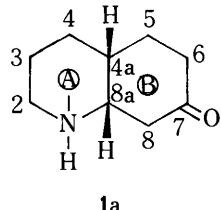
(主査) 教授 田村 恭光

(副査) 教授 池原 森男 教授 佐々木喜男 教授 北川 勲

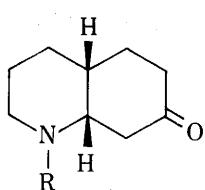
論文内容の要旨

総論

天然には octahydro-7(1H)-quinolone 骨格 (1a, 1b) を含むアルカロイドは数多く存在するが、この骨格についての基礎的な研究は少数例にすぎず、例えば cis-octahydro-7(1H)-quinolone を含む系(2)の 3への分子内 Michael 反応は進行しないが、trans-octahydro-7(1H)-quinolone を含む系(4)の 5への同様な反応は容易に進行するというこの系の反応に関する顕著な知見の説明は行なわれていない。



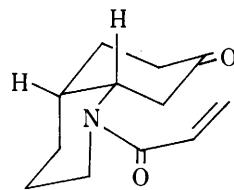
著者はこの両者の反応性の差の原因究明のため、そのもっとも基本的な系である *cis*- および *trans*-octahydro-7(1H)-quinolone についてその合成と物理的、化学的性質の検討を行なった。その結果、*cis*- および *trans*-octahydro-7(1H)-quinolone (**1a**, **1b**) 選択的に合成し、その立体構造を明らかにすると共に、両異性体間 (**1a**, **6a**, **7a** および **1b**, **6b**, **7b**) での異性化の挙動をはじめとする化学的挙動を検討し、モデル化合物 (**8a**, **8b**) を用いて上記の両系の相反する結果と立体構造との関係を明らかにした。さらにその知見を基にして、シス系の立体構造を有する perhydroquinolone (**9**) を



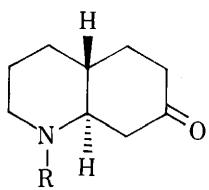
1a R=H

6a R=CH₂Ph

7a R=COPh



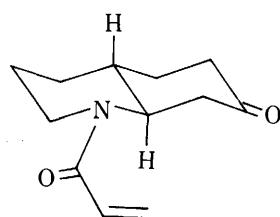
8a



1b R=H

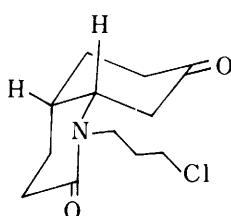
6b R=CH₂Ph

7b R=COPh

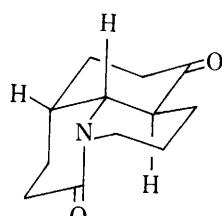


8b

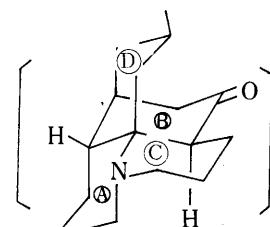
合成し、シス環融合保持での閉環反応に成功し、Lycopodine型アルカロイドのABC環と同等の立体構造を有する化合物 (**10**) を合成することができ、このアルカロイドの合成デザインに対して基礎的な情報を得ることができた。



9



10



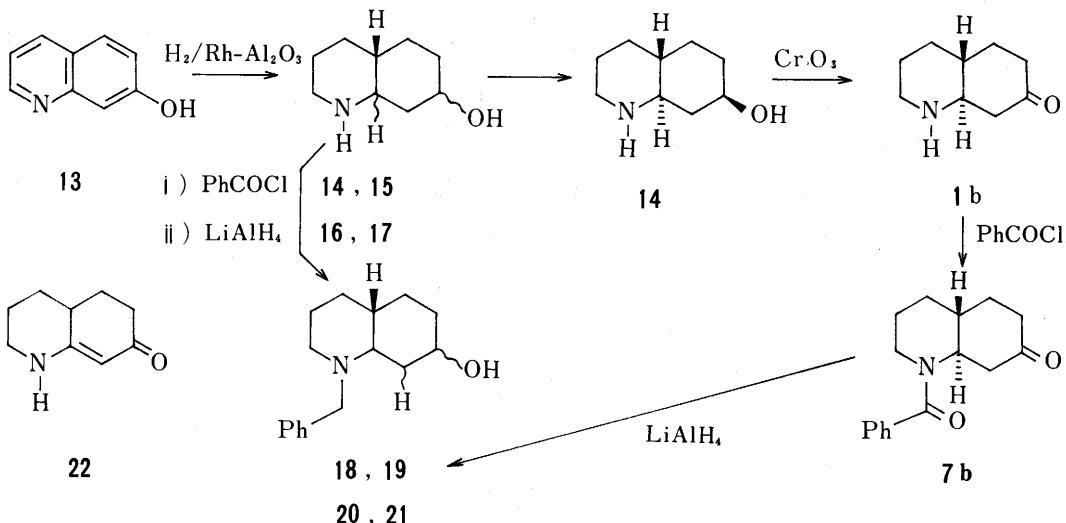
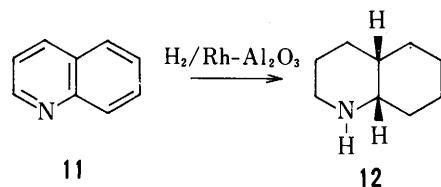
lycopodine

各論

§ 1 7-Hydroxyquinolineの接触還元成績体の立体化学

cis-octahydro-7(1H)-quinolone (**1a**) の合成を 7-hydroxyquinoline (**13**) の接触還元を起点として計画し、その予備実験としてキノリン (**11**) 自身の接触還元を検討したところ、5%ロジウム-アルミナ触媒下において立体選択的に *cis*-decahydroquinoline (**12**) が得られることを見出した。

この方法で **13** を接触還元すると、予期に反して主成績体として *7β*-hydroxy-*trans*-decahydroquinoline

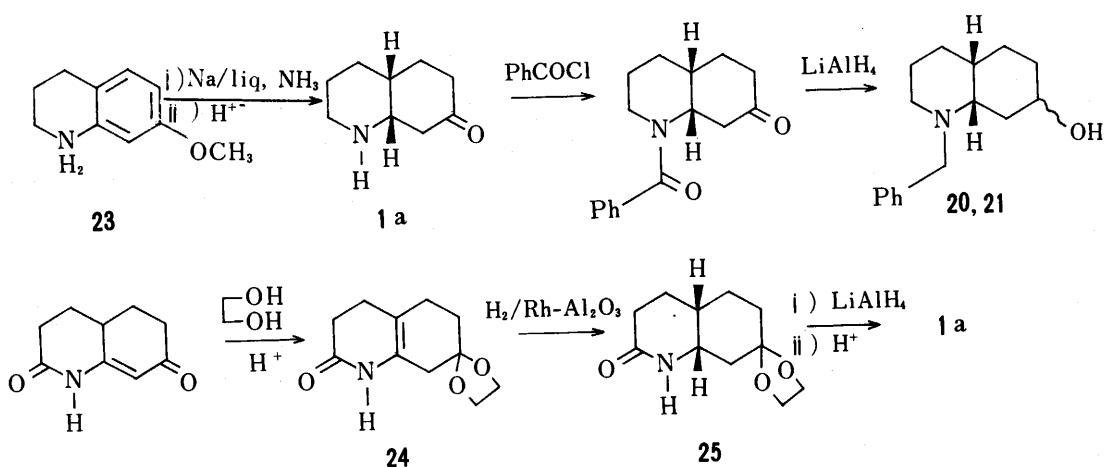


(**14**) が得られ、酸化することにより *trans*-octahydro-7(1H)-quinolone (**1 b**) を得た。**14** および**1 b** の立体構造は、接触還元の粗成績体から可能な4種のアミノアルコール体 (**14, 15, 16, 17**) を N-benzyl-7-hydroxydecahydroquinoline (**18, 19, 20, 21**) として単離し、この四者と**1 b** の N-ベンゾイル体 (**7 b**) の水素化リチウムアルミニウム還元体とを比較して決定した。

11 と **13** の還元の挙動の違いは後者の場合、トランスーアミノアルコール体 (**14, 15**) が主として vinylogous amide 体 (**22**) を経て生成していることに起因することを実験的に確かめた。

§ 2 *cis*-Octahydro-7(1H)-quinoloneの合成

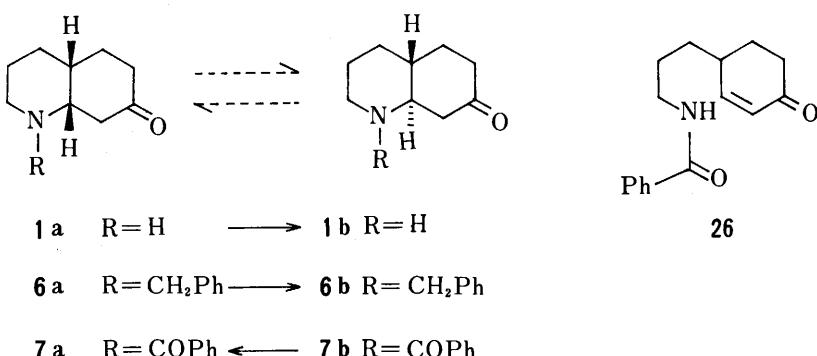
7-hydroxyquinoline (**13**) の接触還元ではシス-アミノアルコール体 (**16, 17**) の収率が低いので、*cis*-octahydro-7(1H)-quinolone (**1a**) は次の2種の方法で合成した。一つは分子内Michael反応を用いる方法で、3-(p-methoxyphenyl)-propylamine (**23**) よりシス体 (**1a**) のみを得ることができた。**1a** の立体構造は N-ベンジル体 (**20, 21**) に誘導して決定した。



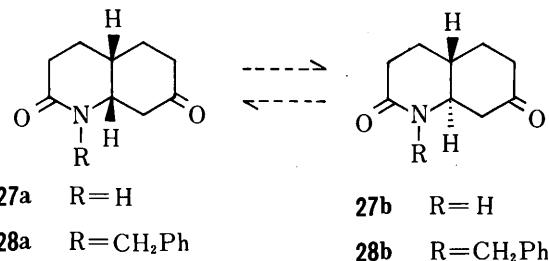
また vinylous imide誘導体（24）の接触還元を利用する改良法では、好収率でシスの立体構造を有する化合物（25）を得、このルートからのシス体（1a）の合成法を確立した。

§ 3 Octahydro-7(1H)-quinolone類のシス≡トランス異性化

cis-およびtrans-octahydro-7(1H)-quinoloneおよびその誘導体について種々の条件下異性化反応を検討した結果、一般にこの系ではトランス体が安定でシスからトランスへ異性化するであろうとの通説通り、N-無置換体（1a, 1b）、N-ベンジル体（6a, 6b）の場合にはシスからトランスへ異性化したのに対し、N-ベンゾイル体（7a, 7b）の場合はこれが逆でトランスからシスへ一方的に異性化することを見出し、異性化中間体（26）の単離に成功した。



このN-ベンゾイル体（7a, 7b）の異常な挙動を明らかにするために、窒素上で電子的環境が類似しているcis-およびtrans-decahydroquinoline-2,7-dione類（27a, 27bおよび28a, 28b）を用いてその異性化反応を検討したが、この系は非常に安定で7a, 7bが異性化した条件下では反応が進行しなかったので、N-ベンゾイル体（7a, 7b）における挙動はN-アシリカルボニルのpendant型構造の寄与に基づくことを示唆することができた。



この結果、N-無置換体 (**1a**, **1b**)、N-ベンジル体 (**6a**, **6b**) と、N-ベンゾイル体 (**7a**, **7b**) の異性化の方向性の違いについて、次の 2 つの因子により説明した。

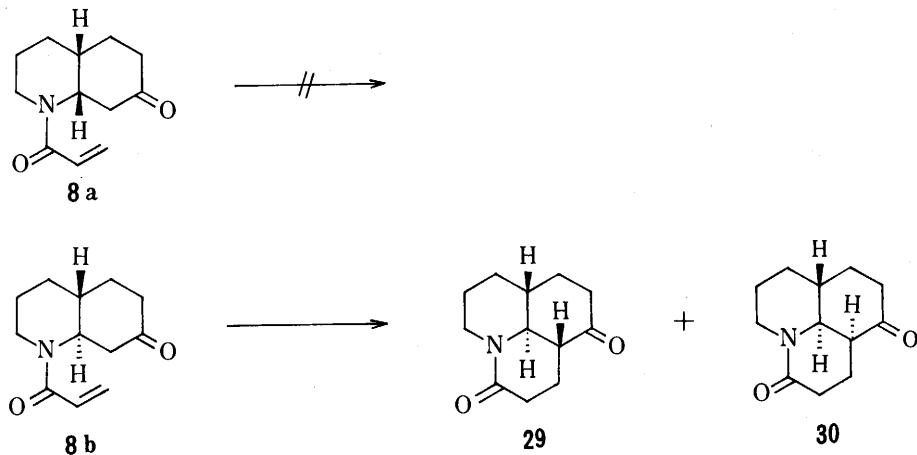
1. N-アシルカルボニルの関与による retro-Michael 反応の起こり易さ。

2. retro-Michael 反応成績体から閉環する際の速度論的な要因。

§ 4 Decahydro-3H, 10H-benzo[i, j]quinolizine-3, 10-dione の合成

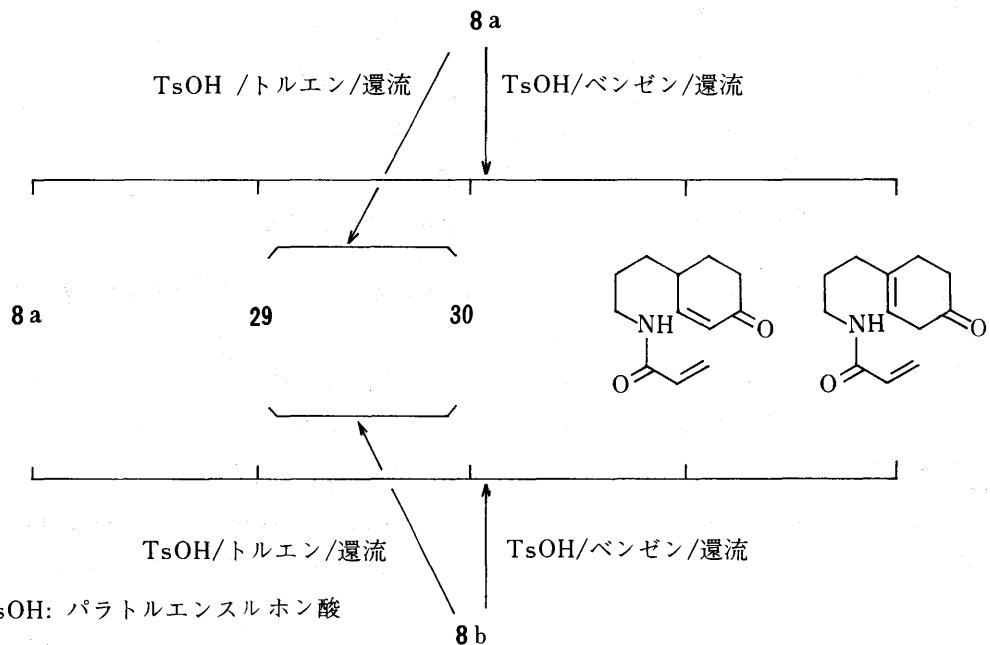
前述の三環性amido ketone体 (**2**, **4**) の反応性の違いを、octahydro-7(1H)-quinolone部分の立体構造の相違によるシス系 (**2**) での閉環に対する立体電子要件* の障壁に帰し、§ 3 の化学的挙動を考慮しながら閉環反応を検討した。

酸、塩基条件下室温で予想通りシス体 (**8a**) は反応が進行せず、トランス体 (**8b**) は容易に閉環し 2 種の閉環成績体 (**29**, **30**) を与えた。



さらに酸存在下ベンゼン/還流、トルエン/還流の条件下では両異性体とも閉環し、上記と同一の閉環成績体を与えた。

* stereoelectronic requirement

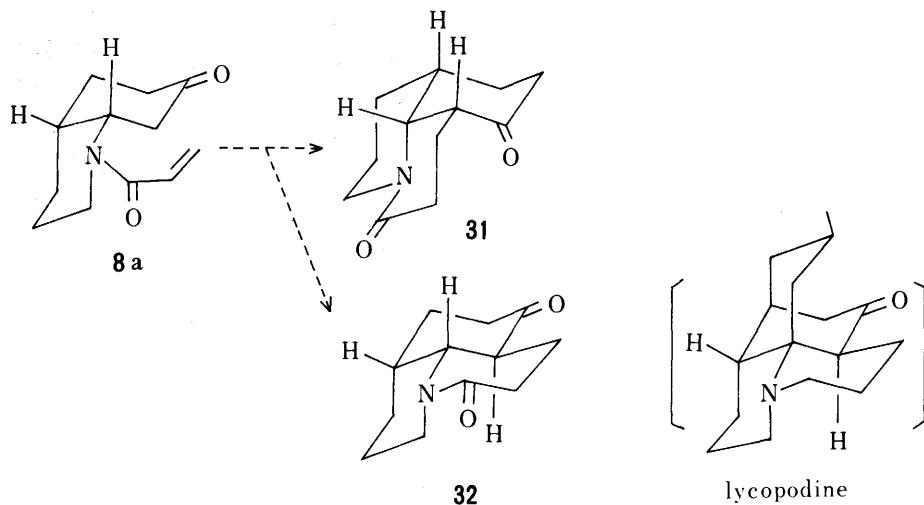


以上の反応過程を考察し、上記仮説の妥当性を明らかにした。

§ 5 Decahydro-3H, 8H-benzo[i, j]quinolizine-3, 8-dioneの合成

§ 4 で、8a から三環性 lactam ketone 体 (31, 32) への分子内 Michael 反応における立体電子要件の障壁を明らかにした。

32はLycopodine型アルカロイドの脱D環モデルであり、この合成法の確立はlycopodine骨格を有するアルカロイド全合成デザインにおけるC環形成のための一つの重要な手段になり得るため、立体



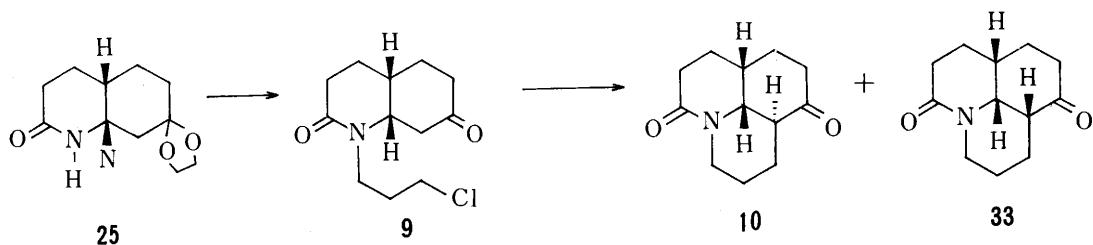
電子要件の障壁を緩和した化合物の合成を次の二つの要件を考慮して検討した。

1. § 3 の知見から cis-octahydro-7(1H)-quinolone におけるアミド構造は、シスからトランス

への異性化を起こさない。

2. Dreidingモデルの考察から窒素上に自由回転が可能なアルキル置換基を導入し、N-アルキル基の末端炭素とC₈上の炭素陰イオンとの間でのS_N2置換反応に変えれば立体電子要件が緩和されると予想される。

そこで基幹構造として環融合様式の異性化が起こりにくく安定なdecahydroquinoline-2,7-dione系(25)を選び、クロル体(9)を合成した。9を8aの場合と同様の塩基条件下処理すると閉環反応は進行し、Lycopodine型アルカロイドのABC環と同等の立体構造を有する化合物を主成績体とする2種の閉環成績体(10, 33)を得ることができた。



結論

1. 7-hydroxyquinoline(13)の接触還元において、可能な4種の異性体(14, 15, 16, 17)をN-benzyl-7-hydroxydecahydroquinoline(18, 19, 20, 21)として単離し、このルートでの主成績体がA/B-トランス体であることを明らかにし、これを用いたtrans-octahydro-7(1H)-quinolone(1b)の合成法を確立した。
2. vinylogous imide誘導体(24)の接触還元を利用したcis-octahydro-7(1H)-quinolone(1a)の立体選択的合成法を確立した。
3. cis-およびtrans-octahydro-7(1H)-quinolone類(1, 6, 7)、およびcis-およびtrans-decahydroquinoline-2,7-dione類(27, 28)の異性化における挙動を明らかにし、トランスへの異性化を起こさないシス系の構造要件を明らかにした。
4. N-acrylyl-cis-および-trans-octahydro-7(1H)-quinolone(8a, 8b)の分子内Michael反応における立体電子要件の重要性を明らかにした。
5. 3.4.の知見を基に、1-(3-chloropropyl)-cis-decahydroquinoline-2,7-dione(9)を合成し、そのA/B-シスの環融合様式を保持した閉環反応に成功した。

論文の審査結果の要旨

Trans-及びcis-octahydro-7(1H)-quinoloneに於ては一般にcis異性体の方が安定であり、また、N-acrylyl-trans-及び-cis-octahydro-7(1H)-quinolone類の分子内Michael反応に於てtrans体の反応は容易に進行するがcis体の反応は進行しないことが知られている。内田君はこれら化合物の選

択的合成法を確立して上記の現象の理由を明らかにすると共に, N-benzoyloctahydro-7(1H)-quino-loneのcis, trans異性体では従来の定説とは逆にtrans体よりcis体への異性化が一方的に起ること, また, 1-(3-chloropropyl)-cis-decahydroquinoline-2, 7-dioneの分子内閉環でdecahydro-3H, 8H-benzo[i, j]quinolizine-3, 8-dioneが合成できることを明らかにした。以上の業績は学位論文に値するものと認める。