

氏 名 (本籍)	たけ 竹	した 下	みつ 光	ひろ 弘
学 位 の 種 類	薬	学	博	士
学 位 記 番 号	薬博第	70	号	
学位授与年月日	昭和51年3月25日			
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当			
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 (博士課程)薬学専攻			
学位論文題目	Benzo - および Indoloquinolizidine 骨格を有する Alkaloid の合成研究			

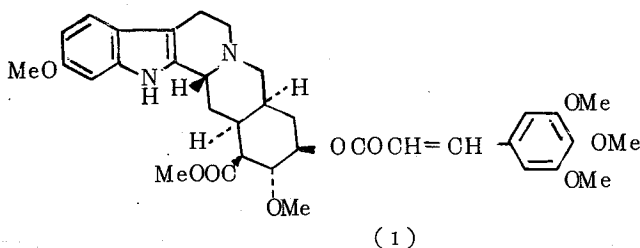
(主 査)

論文審査委員 教授 亀谷哲治 教授 高野誠一

教授 竹本常松

論文内容要旨

最近 reserpine 類似の構造を有する rescinnamine (1) が循環器系薬物として認められ、また種々の protoberberine type alkaloid にも顕著な薬理効果の見られることが明らかにされている。



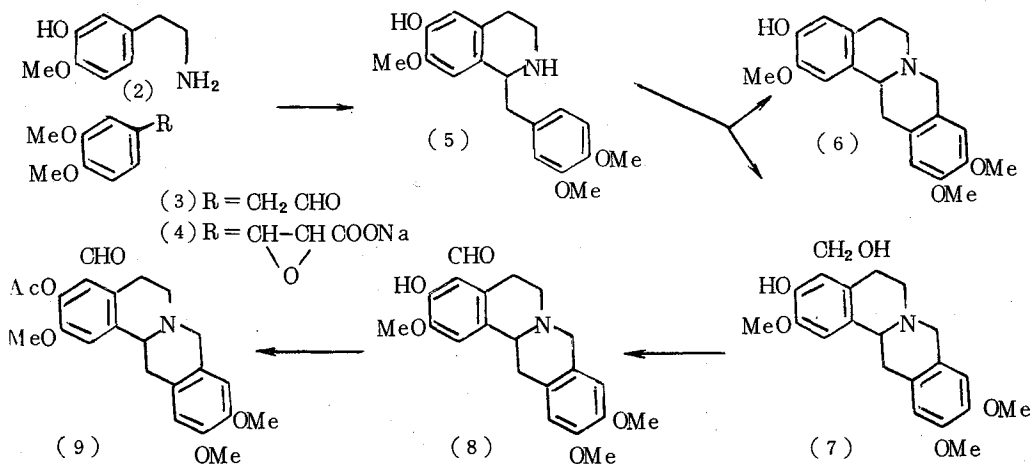
著者はこれらの化合物が benzo- および indoloquinolizidine 骨格を有していることから、これらの骨格を有する alkaloid, 特に protoberberine, hexadehydrohimbane および最近単離された pyridino-indolo-quinolizidinone type 等の alkaloid に興味を有し、何らかの薬理効果を期待して、これら化合物の簡易な合成法を検討する目的で本研究に着手した。

まず protoberberine alkaloid である (-)-discretine (6) の合成を試みた。(-)-discretine (6) が 3 位にフェノール性水酸基を有していることから Pictet-Spengler 反応、さらに Mannich 反応による合成を検討した。

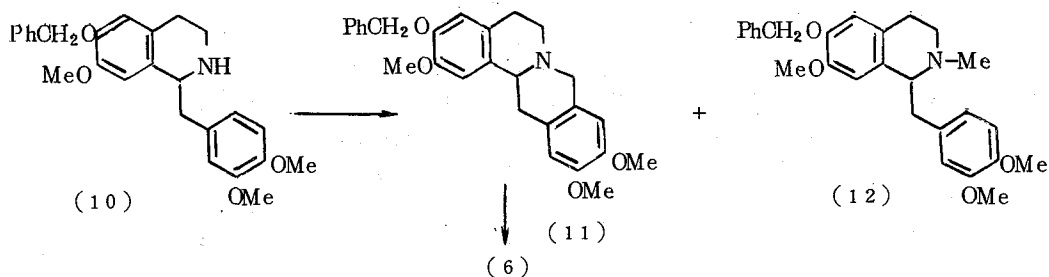
3-Hydroxy-4-methoxyphenethylamine (2) と homoaldehyde (3) を酢酸中 Pictet-Spengler 反応に付すと 21.8% の収率で 1-benzylisoquinoline (5) が得られる。さらに収率の向上を目的として glycidate 体 (4) と amine (2) を pH 2.4 にて反応させたところ 36.4% の収率で (5) を得た。さらに 5 をホルマリンを用いて Mannich 反応を行うと (±)-discretine (6) が好収率で得られ、同時に hydroxymethyl 体 (7) が副生した。7 の hydroxymethyl 基は Mass スペクトルより A 環の 1 位か 4 位に存在していることが判り、7 を二酸化マンガンを酸化し次いでアセチル化を行うと、IR スペクトルにおいてアルデヒドの吸収が 1630 cm^{-1} から 1690 cm^{-1} に変化していることから、4 位に hydroxymethyl 基の存在していることが確認された。

さらに光学活性体である (-)-discretine (6) を得るべく (±)-discretine (6) の光学分割を試みたが不成功に終わった。この理由として著者は (±)-discretine (6) が betaine 構造をとるためと考えた。

そこで著者は (±)-O-benzyliscretine (11) では光学分割可能と考え、(±)-O-benzyliscretine (11) の合成を行なった。すなわち 1-benzyliscretine (10) を合成し、次いでホルマリンを用いて Mannich 反応に付したところ (11) を好収率で得、同時に Eschweiler-Clarke 反応の成



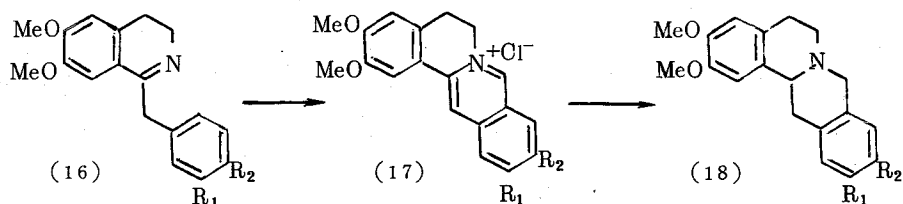
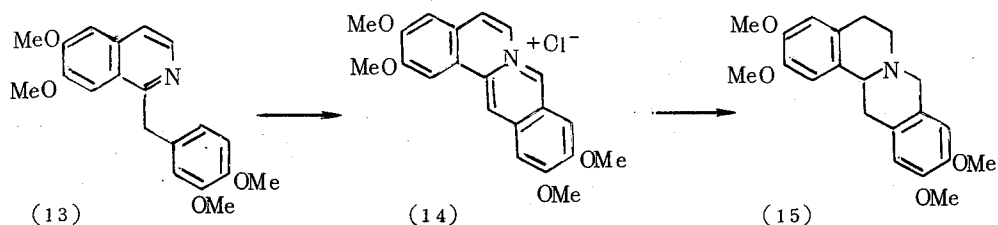
績体と思われるN-メチル体(12)を得た。このN-メチル体(12)の構造は別途合成品との比較により確認した。さらに11を(-)-di-*p*-toluoyltartaric acidを用いて光学分割を試みたところこれに成功し、さらに塩酸-アルコールを用いた脱ベンジル化反応により、光学活性体(-)-discretine(6)を得ることに成功した。



次にVilsmeier-Haack反応を応用するprotoberberine誘導体の合成を検討した。

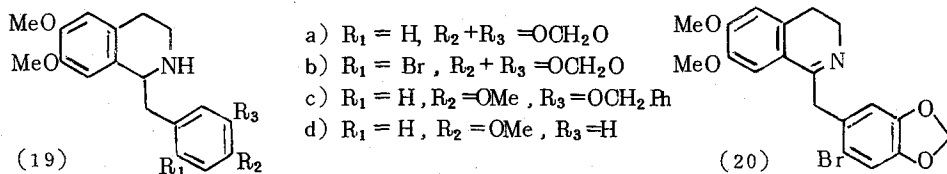
まずpapaverine(13)の塩酸塩をVilsmeier-Haack反応に付し、protoberberininm塩(14)を得、さらに接触還元によりxylopinine(15)へと導くことができた。

そこで1-benzyl-3,4-dihydroisoquinoline誘導体(16)について同様の反応を試みたところ好収率でprotoberberinium塩(17)を得ることができ、さらに17を水素化ホウ素ナトリウムで還元することによりtetrahydroprotoberberine(18)に導くことができた。



- a) $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{OCH}_2\text{Ph}$
 b) $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{OH}$
 c) $R_1 + R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$

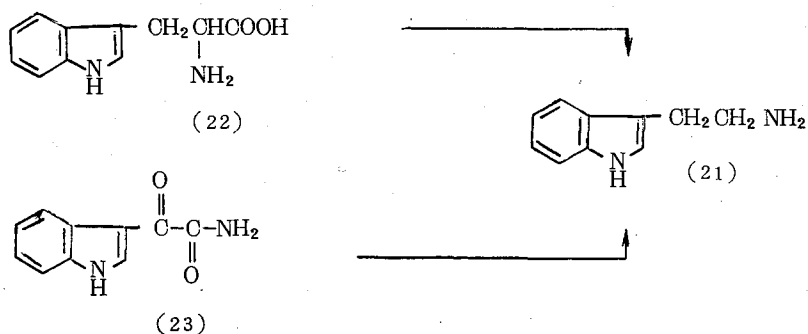
しかし 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体 (19) からの Vilsmeier-Haack 反応では好結果は得られなかった。また 20 のような化合物より 9,10 位に酸素置換基を有する protoberberine alkaloid への合成を検討したが不成功に終わった。



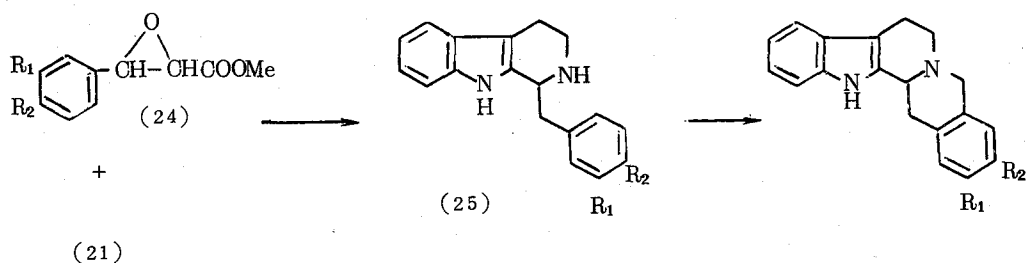
- a) $R_1 = \text{H}$, $R_2 + R_3 = \text{OCH}_2\text{O}$
 b) $R_1 = \text{Br}$, $R_2 + R_3 = \text{OCH}_2\text{O}$
 c) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OMe}$, $R_3 = \text{OCH}_2\text{Ph}$
 d) $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OMe}$, $R_3 = \text{H}$

次に hexadehydroxyhimbane 誘導体の合成を行なった。まず tryptophan (22) の脱二酸化炭素により原料である tryptamine (21) の合成を検討した。高温での脱二酸化炭素を試みる目的で diphenylmethane と 22 の懸濁溶液を二酸化炭素の発生が止むまで 280-290° で加熱すると、60-63% の収率で 21 を塩酸塩として得ることに成功した。

さらに Speeter らの改良合成法として indolyl-3-glyoxylamide (23) を水素化アルミニウムリチウム-塩化アルミニウムで還元すると約 70% の収率で 21 の塩酸塩を得ることができ、Speeter らの方法より好結果が得られた。



さらに上記の合成した tryptamine (21) を用いて hexadehydrohimbane 誘導体の合成を検討した。まず 21 と種々の glycidate 体 (24) からの改良 Pictet-Spengler 反応により原料である 1-benzyl- β -carboline 誘導体 (25) の合成を試みた。反応条件を検討する目的で 21 と methyl 3-(4-benzyloxy-3-methoxyphenyl) glycidate (24a) を種々の条件下で Pictet-Spengler 反応を試みた結果、酢酸中での場合にわずかながら好収率で閉環体 (25a) が得られたので、他の glycidate (24) と 21 の反応を酢酸中で行うと一挙に 1-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline 誘導体 (25) が得られた。しかし 25c の場合きわめて低収率であったので次の反応を進めることを断念した。さらに 25a, b, d, e を Mannich 反応に付し目的とした hexadehydrohimbane 誘導体 (26) に導いた。

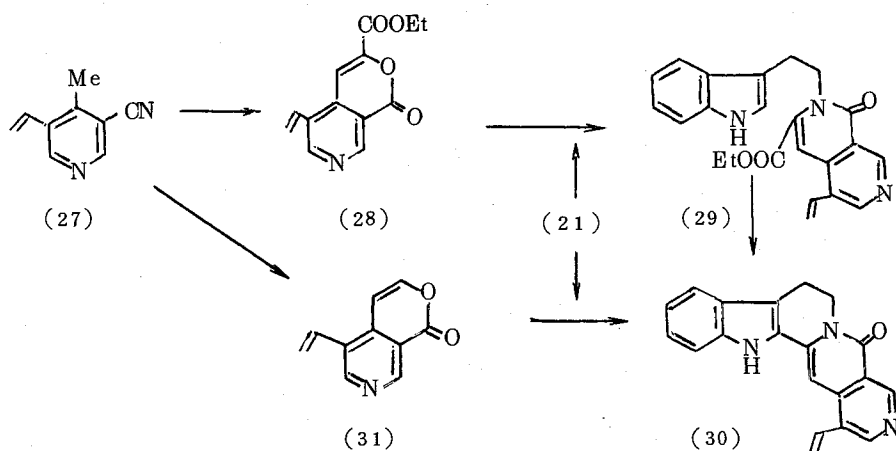


- (21)
- | | |
|---|---|
| a) $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{OCH}_2\text{Ph}$ | e) $R_1 = R_2 = \text{OMe}$ |
| b) $R_1 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2 = \text{OMe}$ | f) $R_1 = \text{OMe}$, $R_2 = \text{OH}$ |
| c) $R_1 = \text{OCH}_2\text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$ | g) $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$ |
| d) $R_1 + R_2 = \text{OCH}_2\text{O}$ | |

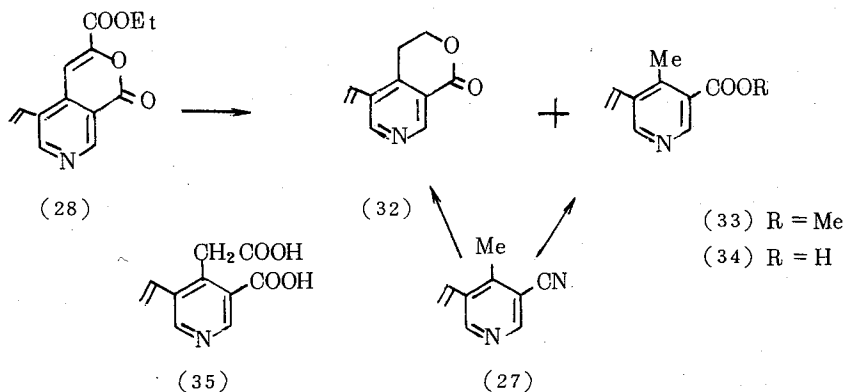
次に pyridino-indolo-quinolizidinone type alkaloid である angustine (30) の全合成を検討した。30 は他の indole alkaloid と同様に tryptamine (21) と monoterpene secologanine より生合成されると考え、合成化学的には E 環に窒素原子を有するため、secologanine の含窒素 biogenetic equivalent である gentianine (32) あるいはその誘導体を用いた方がより適当と考え、gentianine 誘導体を原料とする biomimetic synthesis を試みた。

Govindachari らの改良法により合成した 4-methyl-5-vinylnicotinonitrile(27)を水素化ナトリウムの存在下 ethyl oxalate と縮合させ、次いで酸処理により lactone(28)を得、これを 21 と酢酸中 3 時間加熱すると lactam(29) が得られた。29 をアルコール性水酸化カリウムを用いて室温にて加水分解後、直ちに酢酸-濃塩酸 (1:1 V/V) と加熱すると、脱二酸化炭素と脱水素反応が同時に起り、mp > 300° の angustine(30) が 23.5% の収率で得られた。

また 29 を直接酢酸-濃塩酸 (1:1 V/V) と加熱しても 30 が 8% の収率で得られた。また 27 と ethyl formate との縮合反応により合成した dehydrogentianine (31) と 21 を酢酸中反応させ、精製することなく、さらに濃塩酸を加え 10 時間加熱すると、9.5% の収率で 30 を得ることができた。これら合成した 30 は UV, IR および NMR スペクトルおよび t.l.c., h.p.l.c. は標品との比較において完全に一致した。

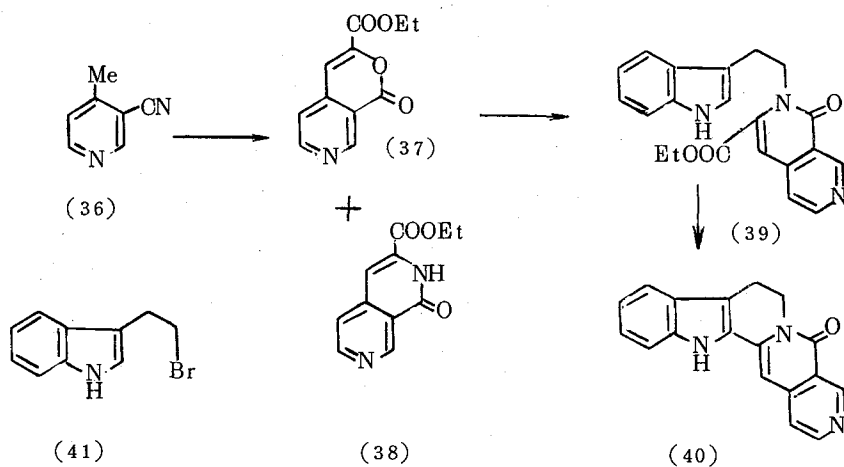


さらに Krapcho および Lovey らの方法により 28 を食塩の存在下含水ジメチルホルムアミド中脱エトキシカルボニル化反応を試みたところ、予期に反し gentianine (32) が得られた。そこで本反応のメカニズムを解明するため、反応後直ちにジアゾメタンで処理したところ、32 および α -picoline 体 (33) が得られた。この事実により反応中生成する dehydrolactone と等価なアルデヒドが disproportionation をうけて 32 と dicarboxylic acid (35) を与え、35 が脱二酸化炭素を起し nicotinic acid (34) が生成するものと思われる。また 32 および 33 は 27 よりの別途合成品と比較し確認した。



最後に nauclefine (40) の全合成を試みた。先に述べた angustine (30) の全合成経路と同様の経路で合成可能と考え、gentianadine 誘導体を用いた nauclefine (40) の全合成を検討した。

まず 4-methylnicotinonitrile (36) を合成し、36 をカリウム tert-ブトキシドの存在下 ethyl oxalate を縮合させ、酸処理すると lactone (37) と naphthyridine (38) が約 1 : 1 の比率で得られた。さらに 37 を 21 と酢酸中 3 時間加熱したところ 82% の収率で lactam (39) が得られ、これをアルコール性水酸化カリウムで加水分解後、直ちに酢酸一濃塩酸 (1 : 1 $\frac{v}{v}$) と加熱すると 10% の収率で nauclefine (40) を得た。さらに 39 を直接酢酸一濃塩酸 (1 : 1 $\frac{v}{v}$) と加熱しても 15% の収率で 40 が得られた。これら合成した 40 のスペクトルデータは標品のそれと完全に一致した。また 38 と 2-(3-indolyl)ethyl bromide (41) より 39 を得んとしたが不成功に終わった。



以上のように著者は Pictet-Spengler 反応, Vilsmeier-Haack 反応を応用することにより, protoberberine alkaloid の簡易合成に成功した。また tryptamine (21) の新合成法を開発するとともに, 改良 Pictet-Spengler 反応により hexadehydroyohimbane 誘導体の改良合成に成功した。さらに pyridine 誘導体を用いた biomimetic synthesis により angustine (30), nauc-
léfine (40) の全合成に成功し, あわせて gentianine (32) の新合成法を開発した。

審査結果の要旨

最近 reserpine 類似の構造を有する rescinnamine が循環器系薬物として認められ、また種々の protoberberine type alkaloid にも顕著な薬理効果の見られることが明らかにされている。

著者はこれらの化合物が benzo- および indoloquinolizidine 骨格を有していることから、これらの骨格を有する alkaloid, 特に protoberberine, hexadehydroyohimbane および最近単離された pyridine-indolo-quinolizidinone type の alkaloid 等に興味を有し、何らかの薬理効果を期待して、これら化合物の簡易な合成法を検討する目的で本研究に着手した。

まず protoberberine alkaloid である (-)-discretine の全合成を試み、Pictet-Spengler 反応および Mannich 反応を応用することにより (±)-discretine の全合成に成功したが、光学分割による (-)-discretine の全合成は不成功に終わった。そこで (±)-O-benzyl discretine を別途に合成し、光学分割を試みたところこれに成功し、さらに (-)-discretine へと導くことができた。

また Vilsmeier-Haack 反応を応用した protoberberine alkaloid の合成では、1-benzylisoquinoline および dihydroisoquinoline 誘導体より protoberberinium 塩が得られ、さらに tetrahydroprotoberberine 誘導体を合成することができた。しかし 1-benzyltetrahydroisoquinoline 誘導体では好結果の得られないことが判明した。

一方 hexadehydroyohimbane alkaloid の合成の際、原料である tryptamine を tryptophan からの脱二酸化炭素により、従来の合成法よりも簡単かつ高収率で合成することができた。さらに tryptamine と種々の glycidate との Pictet-Spengler 反応により 1-benzyltetrahydro-β-carboline 誘導体を得、hexadehydroyohimbane 誘導体に導くことができたことより、本化合物の改良合成法が完成した。

Pyridino-indolo-quinolizidinone type alkaloid である angustine は生合成的には他の多くの indole alkaloid と同様に secologanine と tryptamine から vincoside を経て生合成されていると考え、合成化学的には E 環に窒素原子が存在することから、secologanine の含窒素 biogenetic equivalent である gentianine またはその誘導体を用いた方がより適当と考え、gentianine 誘導体を原料とする biomimetic synthesis を検討したところ angustine の全合成に成功した。さらに本合成法を naucléfine の合成に応用したところその全合成に成功し、本合成法がこの type の alkaloid に対して有用であることを明らかにした。また 3-ethoxycarbonyl-1-oxo-5-vinylpyrano[4,3-c]-pyridine より gentianine を得たことより、gentianine の新合成法を開発するとともに、α-keto ester 誘導体の脱アルコキシカルボニル化法に新知見を得た。

以上 Pictet-Spengler 反応および Vilsmeier-Haack 反応を応用することにより、protoberberine alkaloid の簡易合成に成功した。また tryptamine の新合成法を開発するとともに、改良 Pictet-Spengler 反応により hexadehydroyohimbane 誘導体の改良合成に成功した。さらに pyridine 誘導体を用いた biomimetic synthesis により angustine および naucléfine の全合成に成功し、あわせて gentianine の新合成法を開発した研究成果は学位論文として十分価値あるものと認める。