

氏 名 (本 籍) くさ ま おさむ
草 間 攻

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 8 0 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 8 年 2 月 2 8 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 Benzyne 反 応 並 び に アル カ ロ イ ド 合
成 へ の 応 用

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 亀 谷 哲 治 教 授 加 藤 鉄 三

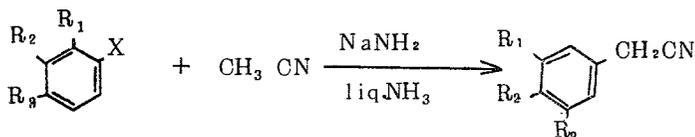
教 授 竹 本 常 松

論文内容要旨

芳香族求核的置換反応の中で、脱離一付加機構に従って進行する反応がある。たとえばベンザイン (Benzyne) 反応のように、芳香環上水素やハロゲンに対して、塩基や金属の攻撃によって開始される反応がある。

本反応の中間体として存在するベンザイン (デヒドロベンゼン) の証明は Roberts および Huisgen によってなされ、現在ではほぼ確定的なものとなってきている。このベンザインは親電子試薬として作用するので、種々の求核試薬を反応させると、従来の方法では合成困難であった化合物が容易に合成できる点で興味があり、現在までに数多くのベンザイン反応に関する報告がなされている。

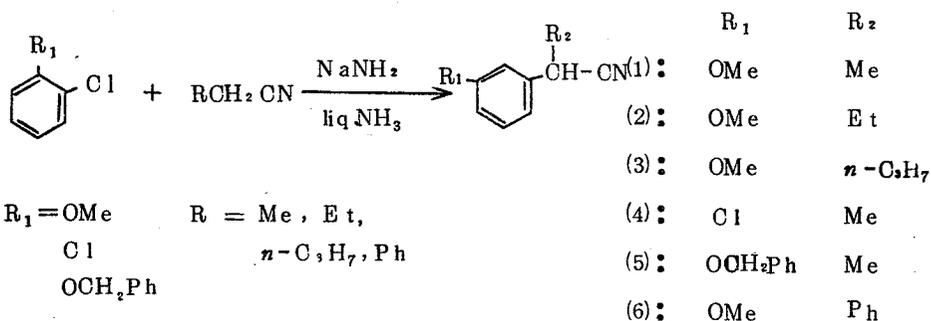
亀谷らは活性メチレン基を有する化合物であれば、ベンザイン反応で容易にフェニル基を有する化合物が得られるものと考え、種々のオルト置換ハロゲンベンゼンと acetonitrile とを液体アンモニア中ナトリウムアミドによるベンザイン反応を検討し、メタ置換ベンジルシアニド誘導体を合成した。



$R_1, R_2, R_3 = \text{H}, \text{OMe}, \text{OCH}_2\text{Ph}, \text{Cl},$

$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br},$

著者はさらにこの反応を拡大し、オルト置換ハロゲンベンゼンと数種のニトリル類とのベンザイン反応を検討し、cyanomethyl 誘導体 (1~6) を得ることに成功した。



$R_1 = \text{OMe}$

Cl

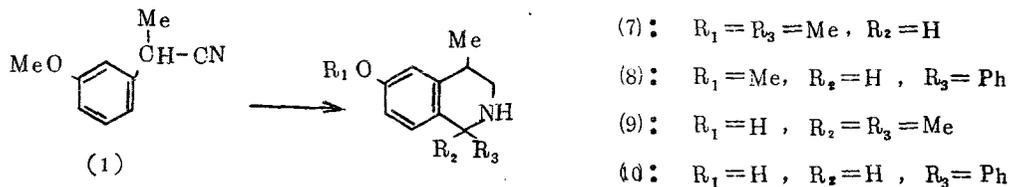
OCH_2Ph

$\text{R} = \text{Me}, \text{Et},$

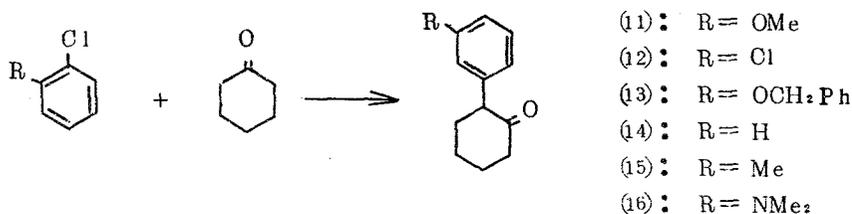
$n\text{-C}_3\text{H}_7, \text{Ph}$

ここに得られたベンジルシアニド誘導体を還元すれば phenethylamine となり、加水分解すれば phenylacetic acid になる。さらに両者を縮合させて amide とし、これを閉環すると isoquinoline 誘導体へ導びくことができる。そこで著者はベンザイン反応で得られる

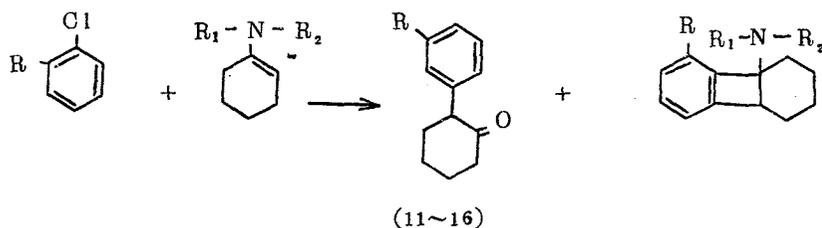
2-(3-methoxyphenyl)propionitrile(1)を用い、Bishler-Napieralski 反応または phenolic cyclizationにて数種の文献未知の isoquinoline 誘導体を合成した。



エノラートアニオンはベンザインと反応してフェニル基と結合する。しかし環状のケトンは通常の液体アンモニア中ナトリウムアミドの条件では反応は進行しない。その原因はケトンが液体アンモニア中に溶解せず、アニオンが形成されないためである。そこで著者はその点を改良すべく、オルト置換クロルベンゼンと cyclohexanone とのベンザイン反応による 2-arylcy - clohexanone の合成を液体アンモニア以外の溶媒中で検討を加えた。

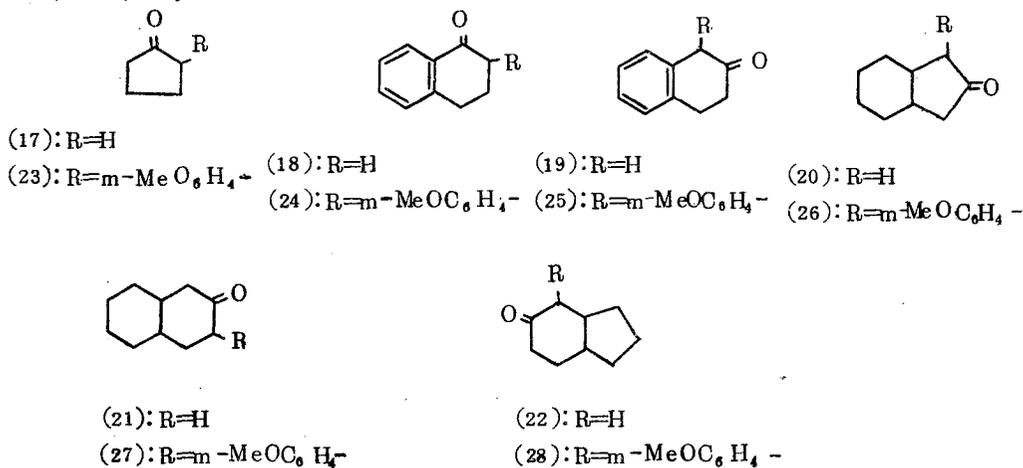


その結果、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒または morpholine , piperidine 等の 2級アミン中で反応が進行することを見い出した。この反応は cyclohexanone のみならずその enamine を使用しても収率良く反応が進行し arylcyclohexanone とともに benzcyclobutene 化合物を得ることができた。

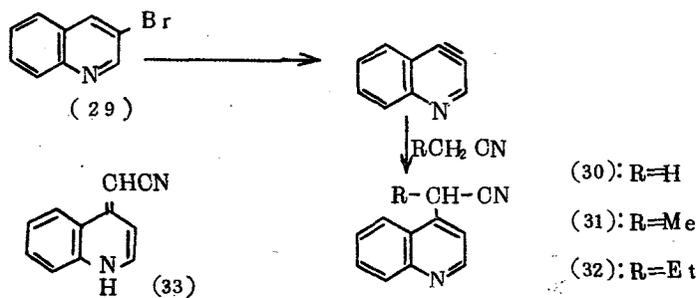


さらに o-chloroanisole と他の環状カルボニル化合物とのベンザイン反応を検討した。カルボニル化合物としては cyclopentanone (17), α -tetralone (18), β -tetralone (19), cis-hexahydroindan-2-one (20), cis-octahydronaphthalene-2(1H)-one (21) および cis-tetrahydro-5(4H)-indanone (22)

を用い、テトラヒドロフラン中ナトリウムアミドによるベンザイン反応を行ない、それぞれ相当する phenylcycloalkanone 誘導体 (23~28) を得ることに成功した。

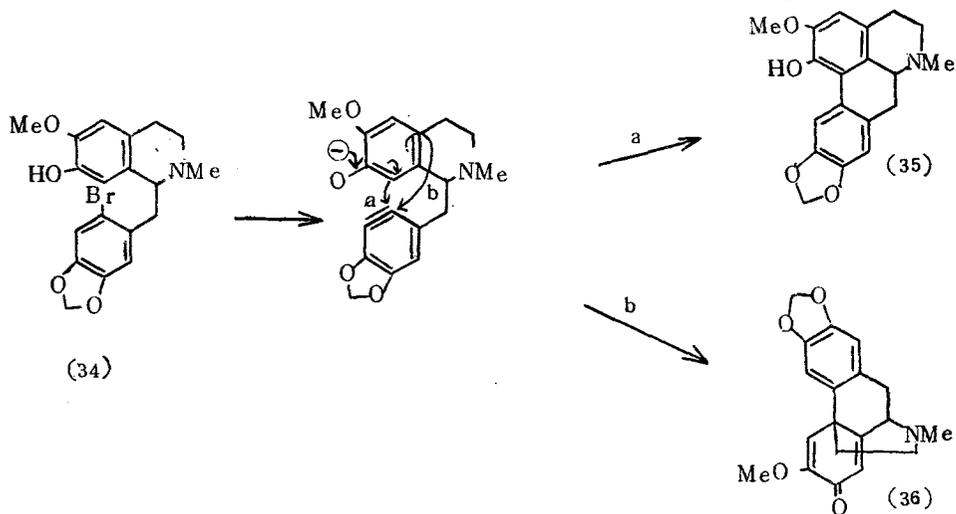


ベンザイン反応は主としてベンゼン環に対する反応であるが、ヘテロ原子を有するヘテロ環にも本反応は応用できる。著者は 3-bromoquinoline (29) を alkylcyanide すなわち acetonitrile, propionitrile および *n*-butyronitrile などと液体アンモニア中ナトリウムアミドによるベンザイン反応を検討し、予期したように cyanomethyl-quinoline 体 (30, 31, 32) を得ることに成功した。化合物 (30) は NMR スペクトル測定溶媒中 (33) との tautomer が存在する興味ある結果も得られた。



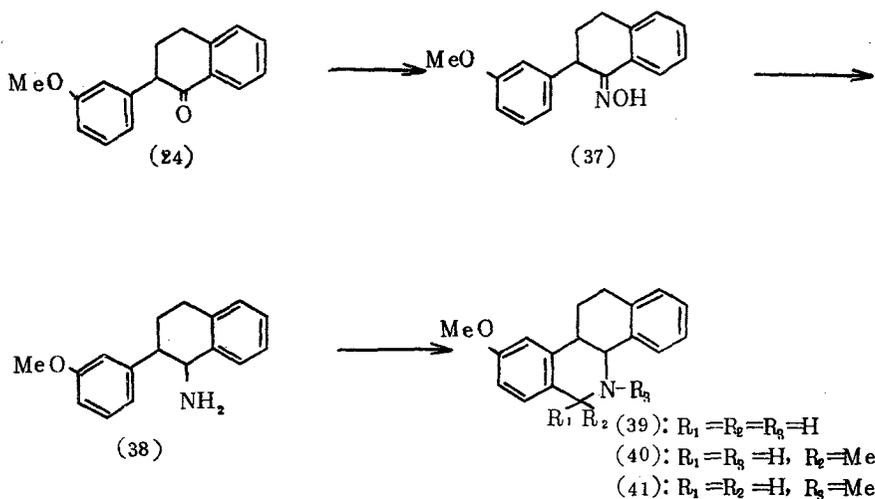
ベンザイン反応を天然物の合成に応用した例はあまりみられないので、著者はベンザイン反応が天然物の合成に利用できるものと考え、1-(2-bromo-4,5-methylenedioxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxy-6-methoxy-2-methylisoquinoline (34) をベンザイン反応に付し, aporphine alkaloid である domesticine (35) および morphinandienone alkaloid である amurine (36) の合成を検討

した。その結果、ベンザイン中間体への aromatic anion の攻撃が a ルートにより domesticine (35), b ルートにより amurine (36) を得ることに成功した。

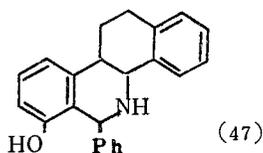
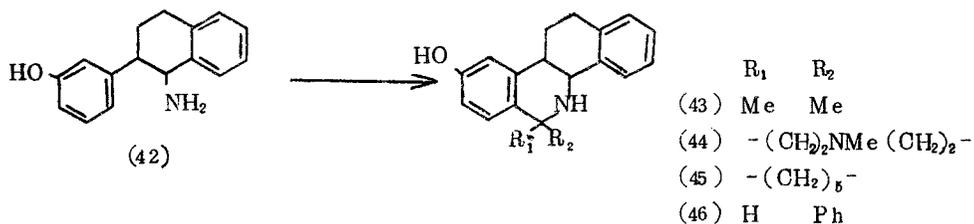


Aporphine および morphinandienone 型化合物の合成は光化学反応, phenol oxidation 等で検討されているが, ベンザイン反応で morphinandienone 型化合物を合成したのは本反応が最初であり興味深いものといえる。

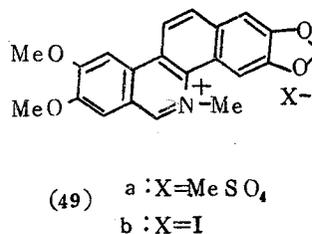
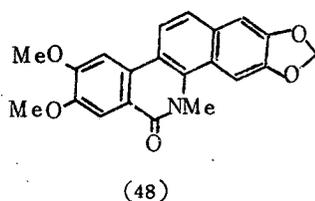
ベンザイン反応で得られる phenylcycloalkanone 化合物は複雑な化合物の合成原料となりうる。そこで著者は o-chloroanisole と α -tetralone (18) のベンザイン反応で導かれる 3, 4-dihydro-2-(3-methoxyphenyl)-1(2H)-naphthalenone (24) を oxime (37) とにし, ついで還元して amine (38) を得た。さらに塩酸-ホルマリンによる Mannich 反応に付して benz[c]phenanthridine 誘導体 (39-41) を合成した。

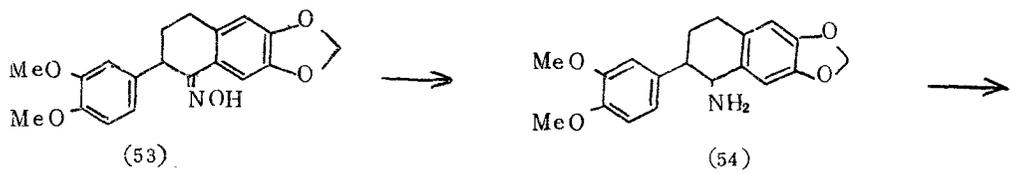
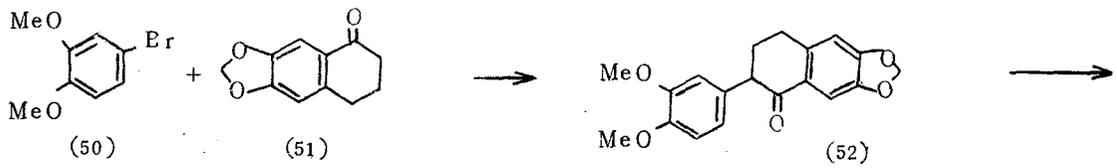


一方 amine (38) をピリジン塩酸塩にて脱メチル化して得られた hydroxyamine (42) を種々のカルボニル化合物と phenolic cyclization により benz[c]phenanthridine 誘導体 (43) ~ (47) を合成した。



さらに本反応を benz[c]phenanthridine alkaloid に応用し oxynitidine (48) および nitidine (49) の合成を検討した。まず 1-bromo-3,4-dimethoxybenzene (50) と naphthalene 誘導体 (51) をベンザイン反応に付して得られる tetralone (52) を oxime (53) となし, Raney-Ni 存在下接解還元 に付して amine (54) を得た。本アミン (54) をホルマリン—塩酸による Mannich 反応で benz[c]phenanthridine (55) とし 30% パラジウム—炭素にて脱水素化を行ない (56) とした。ついで硫酸ジメチルにて methosulfate (49a) とし, フェリシアン化カリウムおよび水酸化ナトリウムにて酸化を行ない oxynitidine (48) を合成した。一方, (49a) を過剰のヨウ化カリウムで処理することにより nitidine iodide (49b) を合成することに成功した。





以上のように、ベンザイン反応を種々検討し興味ある化合物が数多く合成されている。今後さらに複雑な構造を有する化合物の合成に本反応が種々応用されるものと思われる。

審 査 結 果 の 要 旨

1940年代より発展してきたベンザイン反応は脱離-付加機構に従って進行し、中間体に生成するベンザイン(デヒドロベンゼン)は親電子試薬として作用することより種々興味ある反応形式が考えられる。

本論文は中間体に生成するベンザインに種々の求核試薬を作用させ、従来の方法では合成困難であつた化合物が一工程で得られることを見出した。すなわち、オルト置換ハロゲンベンゼンを液体アンモニア中ナトリウムアミドの存在下 acetonitrile, propionitrile 等で処理することにより種々の benzyl cyanide 誘導体を合成した。そのうち 2-(3-methoxyphenyl) acetonitrile を用いて isoquinoline 誘導体へ導いた。一般に環状カルボニル化合物は液体アンモニア中ではベンザインと反応しないが、著者はその点を検討し、テトラヒドロフラン等の有機溶媒またはピペリジン等の2級アミン中で収率良く進行することを見出した。これらの反応は環状カルボニル化合物のエナミンでも進行することが判明した。さらにヘテロ原子を含むヘテロ環化合物のベンザイン反応を検討し、3-bromoquinoline と acetonitrile, propionitrile および *n*-butyronitrile との反応で 4-cyanomethyl-quinoline 誘導体を合成した。

一方、天然物の合成にベンザイン反応を応用し 1-(2-bromo-4,5-methylenedioxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-hydroxy-6-methoxy-2-methylisoquinoline より aporphine アルカロイド domesticine および morphinandienone 型アルカロイド amurine を合成した。ベンザイン反応により morphinandienone 型アルカロイドを合成したのは本反応が最初であり興味深いものといえる。

またベンザイン反応で得られる phenylcycloalkanone 類は種々の化合物の原料となり得る。そこで 3,4-dihydro-2-(3-methoxyphenyl)-1(2H)-naphthalenone を用い多くの benz(c)phenanthridine 誘導体を合成した。さらに benz(c)phenanthridine アルカロイドである oxynitidine および nitidine をベンザイン反応で得られる 3,4-dihydro-2-(3-methoxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1(2H)-naphthalenone を用い合成することに成功した。

以上のように芳香族ハロゲン化合物をベンザイン反応に付すことによりアルカロイドを始めとして興味ある化合物を合成することに成功しており、学位論文として価値あるものと考えられる。