

氏 名 (本 籍) いし まる はる ひで
石 丸 晴 英

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 6 6 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 7 年 2 月 2 3 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 Phenolic cyclization による 1,2
3,4-tetrahydroisoquinoline 関 連
化 合 物 の 合 成 研 究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 亀 谷 哲 治 教 授 加 藤 鉄 三

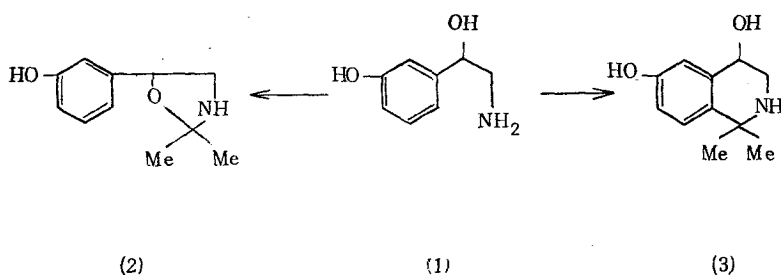
教 授 内 山 充

論 文 内 容 要 旨

著者らはイソキノリン環の新しい合成法として、3-hydroxyphenethylamine 類とカルボニル化合物とにより容易に1,1-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxyisoquinoline 誘導体が得られることを見出し、この反応の適応範囲を確認し、この反応を phenolic cyclization と命名した。

1956年A. D' amicoらは1-(3-hydroxyphenyl)-2-aminoethanol (1)とアセトンをエタノール中加熱還流して5-(3-hydroxyphenyl)-2,2-dimethyl oxazolidine (2)が得られたことを報告している。しかし本物質は著者の種々の実験結果からoxazolidine体(2)ではなく1,2,3,4-tetrahydro-4,6-dihydroxy-1,1-dimethylisoquinoline (3)であることが証明された。

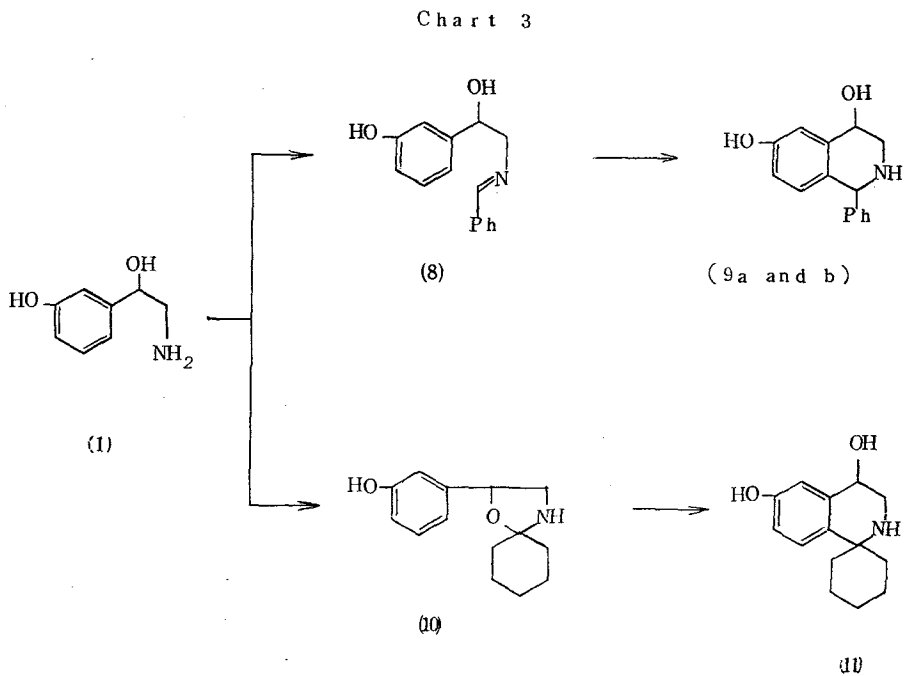
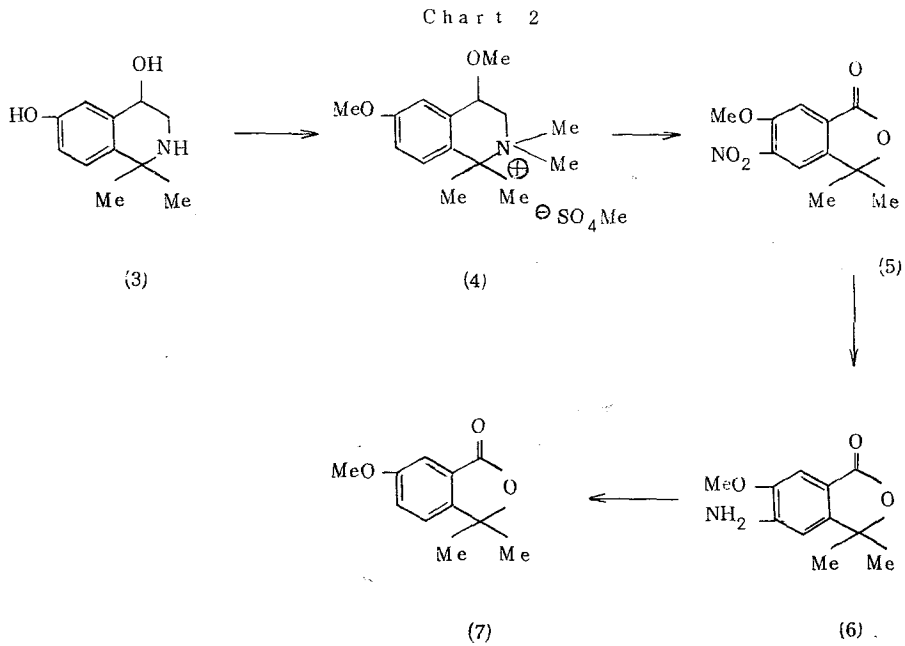
Chart 1



(3)の構造であることを証明するためにChart 2 に示すように(3)の酸化反応を検討した。まず(3)をジメチル硫酸でメチル化して4級塩(4)を得、(4)を濃硝酸で酸化して、ラクトン体5-methoxy-1,1-dimethyl-6-nitro-1H-isobenzofuran-3-one (5)を得た。さらに(5)の6位のニトロ基をはずすために酸化パラジウム触媒を用いて接触還元を付し、アミノ体(6)を得、(6)をジアゾ化後、次亜リン酸を用いて脱アミノ化し、5-methoxy-1,1-dimethyl-1H-isobenzofuran-3-one (7)を得た。一方文献に従い(7)を別途合成し同定確認した。

この実験結果からフェノール性水酸基のパラ位に閉環した1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体であることが証明された。

また(1)と benzaldehyde とをエタノール中室温で放置すると Schiff の塩基(8)が得られ、さらに(8)をエタノール中加熱還流すると1,2,3,4-tetrahydro-4,6-dihydroxy-1-phenylisoquinoline の diastereoisomer (9a) および (9b) が得られた。



また(1)と cyclohexanone とをエタノール中加熱還流することにより5-(3-hydroxyphenyl)-2-spirocyclohexanooxazolidine (10)が得られ、さらに(10)を150°で加熱溶解し1,2,3,4-tetrahydro-4,6-dihydroxy-1-spirocyclohexanoisoquinoline (11)が得られた。これらの実験結果により(1)はSchiffの塩基あるいはoxazolidine 体を経由し

て、1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 体を形成することが判明した。そこでフェノール性水酸基の役割を知るために、メタ位にフェノール性水酸基を有しない phenethylamine, 4-hydroxy-3-methoxyphenethylamine, 3,4-dimethoxyphenethylamine 等とカルボニル化合物とのエタノール中での反応を検討した結果、原料回収に終わった。このように本反応ではメタ位のフェノール性水酸基の存在は不可欠であり、カルボニル化合物との Schiff の塩基あるいは oxazolidine 体を中間体として、フェノール性水酸基の影響で電子密度の高いパラ位に閉環するものと考えられる。

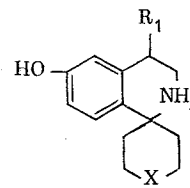
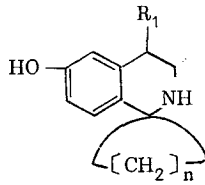
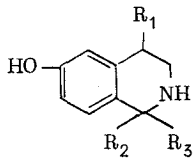
イソキノリン合成法の一つである Pictet-Spengler 反応は phenethylamine 類とアルデヒドとを酸触媒の存在下縮合せしめて 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline を合成する方法で Mannich 反応の特殊な例と考えられる。しかし Pictet-Spengler 反応に比較して phenolic cyclization はメタ位にフェノール性水酸基が存在するため、その電子供与性のために酸触媒を必要としない。また Pictet-Spengler 反応はアルデヒドとの反応であり、ケトン体としての反応例は α -ケト酸との反応の場合が多く、比較的例が少ない。しかし phenolic cyclization はすべてのケトン類と反応して 1,1-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体を得ることが出来る。また cyclic carbonyl 化合物とも容易に反応して、1,2,3,4-tetrahydro-1,1-spirocycloalkanoisoquinoline 誘導体を得られ、これは新しい型の 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体の合成を可能にした。

phenolic cyclization において使用した 3-hydroxyphenethylamine 類としては 1-(3-hydroxyphenyl)-2-aminoethanol, 3-hydroxyphenethylamine, 2-(3-hydroxyphenyl)-2-methyl-ethylamine および 2-(3-hydroxyphenyl)phenethylamine 等である。一方カルボニル化合物としては、アルデヒド類として benzaldehyde 類および phenylpropionaldehyde を使用し 1-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体を合成した。またケトン類としては acetone, ethyl methyl ketone および acetophenone を使用し、1,1-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体を合成した。また cyclic carbonyl 化合物として、cyclopentanone, cyclohexanone, 1-methyl-4-piperidone, 1-benzyl-4-piperidone, 2,3,5,6-tetrahydro-1,4-pyrone および 2,3,5,6-tetrahydro-1,4-thiapyrone 等との反応により 1,2,3,4-tetrahydro-1,1-spirocycloisoquinoline 誘導体を合成した。

また 3-hydroxyphenethylamine (12) と benzaldehyde との phenolic cyclization により得られた 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxy-1-phenylisoquinol-

Chart 4

$R_1 = \text{OH}, \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$

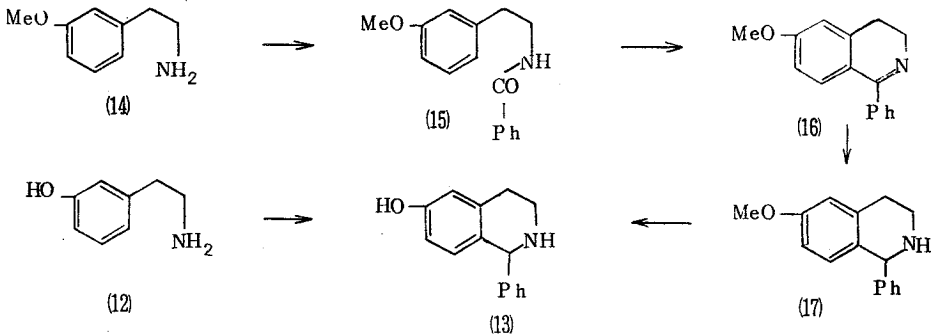


R_2	R_3	$n = 4$	$X = \text{N-Me}$
Ph	H	$n = 5$	$X = \text{N-CH}_2\text{Ph}$
PhCH_2CH_2	H		$X = \text{O}$
Me	Me		$X = \text{S}$
Me	Et		
Me	Ph		

line(13)について、Chart 5に示すように、Bischler-Napieralski反応により(13)を別途合成した。Bischler-Napieralski 反応では一般に電子供与性基のパラ位に閉環するため、benzaldehydeとのphenolic cyclizationにおいてもフェノール性水酸基のパラ位に閉環していることが証明される。

つぎに著者は2級アミンである1-(3-hydroxyphenyl)-2-methylaminoethanolおよび3-(2-methylaminoethyl)phenolの両者につき、エタノール中カルボニル化合物とのphenolic cyclizationを検討した結果、2級アミンでも1級アミン同様フェノー

Chart 5

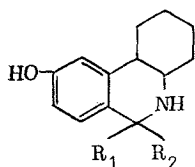


ル性水酸基のパラ位に閉環した1,2,3,4-tetrahydro-2-methylisoquinoline 誘導体が得られることが判明した。

さらに3-(2-methylaminoethyl)phenolおよび3-hydroxyphenethylamine についてbenzaldehydeとの反応を各種溶媒で検討した結果, エタノール溶媒のほかエタノール塩酸あるいはピリジン, トリエチルアミン等の塩基性溶媒中でも反応が進行することが判明した。

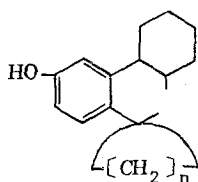
またphenolic cyclizationをphenanthridine 誘導体の合成に応用した。すなわち2-(3-hydroxyphenyl)cyclohexylamine とカルボニル化合物とのphenolic cyclizationにより, Chart 6に示すようにフェノール性水酸基のパラ位に閉環した種々の6-substituted phenanthridine 誘導体を得た。しかしカルボニル化合物としてbenzaldehyde および4-chlorobenzaldehydeのphenolic cyclization においては, パラ位に閉環した化合物のほか, オルト位に閉環した6-substituted phenanthridine 誘導体も得られることが判明した。またbenzaldehydeとのphenolic cyclizationにおいて得られた(24a), (24b)および(26)をBischler-Napieralski 反応を用いて別途合成した。このようにBischler-Napieralski反応においてもパラ閉環体のdiastereoisomer 2種のほかオルト閉環体も得られた。この事実はBischler-Napieralski 反応において, オルト閉環体が生成した文献があまりみあたらないことより興味深い。

Chart 6



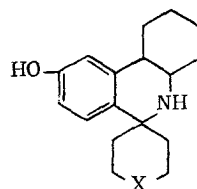
(18) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Me}$

(19) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Et}$



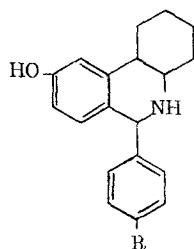
(20) $n = 4$

(21) $n = 5$



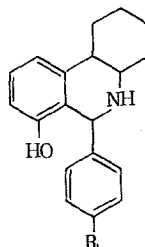
(22) $X = \text{N-Me}$

(23) $X = \text{N-CH}_2\text{Ph}$



(24a and b) $R = \text{H}$

(25) $R = \text{Cl}$



(26) $R = \text{H}$

(27) $R = \text{Cl}$

以上のように phenolic cyclization により得られた 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体および phenanthridine 誘導体の中には、消炎作用、鎮痙作用および鎮痛作用を有する化合物が数多くあり、とくに消炎作用については興味深い化合物が発見された。

審査結果の要旨

イソキノリン類の新しい合成法として、3-hydroxyphenethylamine 類とカルボニル化合物より容易に1-substituted 1,2,3,4-tetrahydro-6-hydroxyisoquinoline 類が得られることを見出し、この反応の適応範囲を確認し、この反応を phenolic cyclization と命名した。

すなわち1-(3-hydroxyphenyl)-2-aminoethanol とカルボニル化合物との反応により Schiff の塩基あるいは oxazolidine 体を中間体として、フェノール性水酸基のパラ位に閉環した1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体を得られることを確認し、カルボニル化合物としては、アルデヒド類、鎖状ケトン類および環状ケトン類を使用した。アルデヒド類との反応においては1-substituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体を、鎖状ケトン類との反応においては1,1-disubstituted 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体を、また環状ケトン類との反応においては1-spirocyclo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 類の phenolic cyclization を検討し、多数の文献未知の1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline 誘導体を合成した。

さらに2級アミンである3-(2-methylaminoethyl)phenol 類の phenolic cyclization を検討した結果、2級アミンも1級アミン同様、反応が進行し種々の1,2,3,4-tetrahydro-2-methylisoquinoline 誘導体を得ることが出来た。つぎに phenolic cyclization を phenanthridine 誘導体の合成に応用した。すなわち2-(3-hydroxyphenyl)cyclohexylamine とカルボニル化合物との反応により、フェノール性水酸基のパラ位に閉環した種々の6-substituted phenanthridine 誘導体を得た。しかしカルボニル化合物として benzaldehyde および4-chlorobenzaldehyde を用いて閉環した場合には、パラ閉環体のほか、オルト位に閉環した6-substituted phenanthridine 誘導体も得られることが判明した。このオルト閉環体は Bischler-Napieralski 反応においても得られることが判明した。

また本反応を天然物の合成に応用した。berberine bridge 形成のために phenolic cyclization を応用し、norreticuline より coreximine を合成した。

本論文は以上の新知見を得たもので学位論文として価値あるものと認める。