

氏 名 (本籍) ^{たか}高 ^{はし}橋 た み 子

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 7 4 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 5 3 年 1 2 月 1 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 熱分解反応によるイソキノリン関連化
合物の合成研究

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 亀 谷 哲 治 教 授 高 野 誠 一

教 授 山 中 宏

論文内容要旨

Benzocyclobutene 誘導体はベンゼン環とシクロブテン環が結合した基本骨格を有し、そのひずみのある骨格のゆえにシクロブテン環が開裂し易く、熱または光によって容易に開環し不安定な中間体として *o*-quinodimethane を与え、これが多重結合と反応して Diels-Alder 型に付加することが知られている。この際、四員環部にある置換基によって反応温度に差があることが観察される。

著者は種々の benzocyclobutene 誘導体の ^{13}C -NMR スペクトルを測定し、Adcock らの benzocyclobutene (1) ^{13}C -NMR スペクトルのデータに基づき、off-resonance noise decoupling とベンゼン環の置換基効果を考慮して、そのシグナルの帰属を行った。これより、ベンゼン環において観察される ^{13}C -NMR の chemical shift における置換基の加成性がひずみのある benzocyclobutene 環のそれにおいても良い一致をみることを確認した。

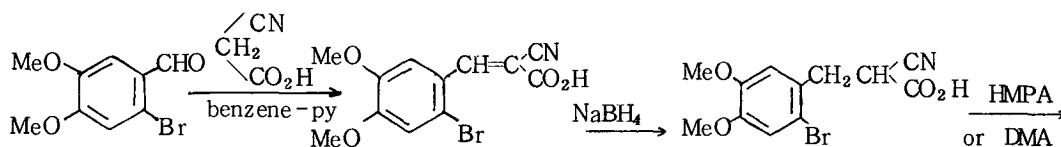
Benzocyclobutene (1) から *o*-quinodimethane (2) への転換において sp^3 混成炭素は sp^2 混成炭素へと転換されることより、この型の反応は C-1, C-2 の S 軌道性が大きくなれば起り易くな

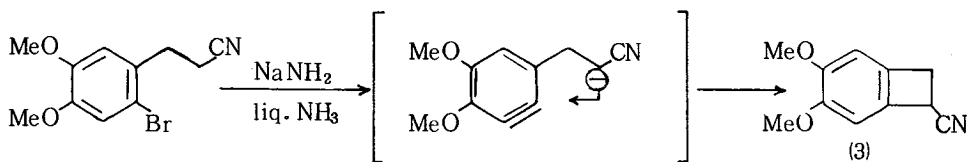


ることが予想される。C-1, C-2 の S 性の高さを C-1 と C-2, および C-2a と C-6a の ^{13}C -NMR の chemical shift の差に置き換え、これが小さければ環開裂が起り易いという仮定の下に以下の式による Δ 値を求め、この Δ 値と反応温度との関係を調べたところ、 Δ 値から benzocyclobutene 環の反応性のおおよその傾向が得られた。

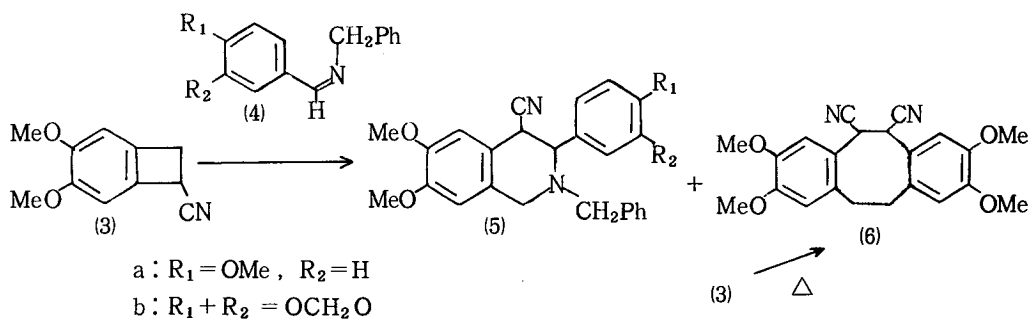
$$\Delta = \Sigma (\delta_{6a} + \delta_{2a}) - \Sigma (\delta_1 + \delta_2)$$

Benzocyclobutene 誘導体を熱分解すると、*o*-quinodimethane が生じこれが分子内多重結合と好収率で環状付加反応するという性質に着目し、この反応を分子間で、しかもヘテロ原子を含む二重結合との間に進行させて異項環を作る目的で本研究を行った。まず benzocyclobutene 誘導体 (3) は図に示すような行程で好収率で合成された。

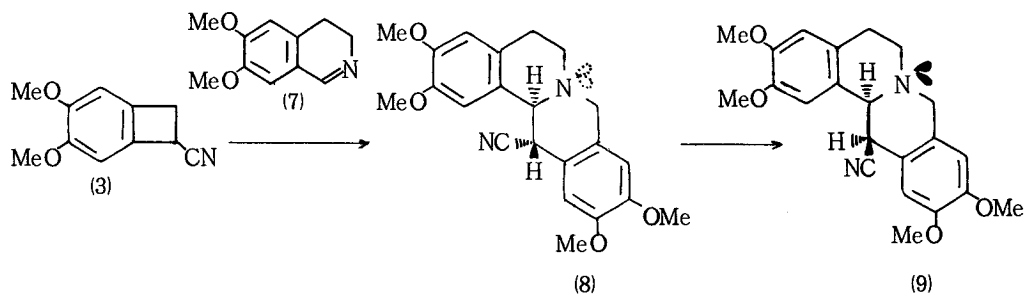




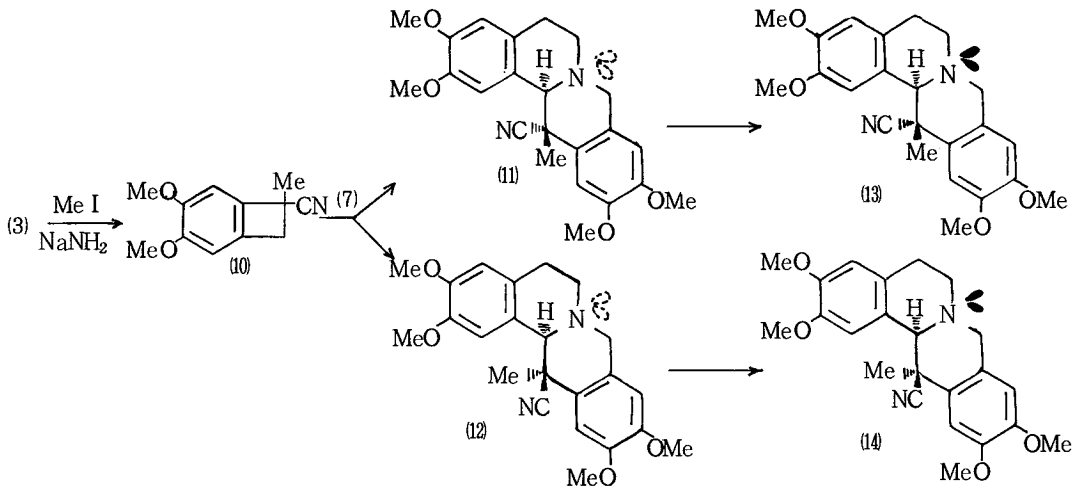
以上のようにして得られた(3)と Schiff base 類(4)との反応を検討したところ予想通り分子間環状付加反応が進行し、しかもニトリル基の電子吸引性により位置選択的に反応が進行した。すなわち、4-cyano-3-phenylisoquinoline 誘導体(5)が得られ、isoquinoline 誘導体の新合成法を開発することに成功した。この際、副生物として(3)の dimer (6)も生成していることが判明した。



分子間反応の一般性および位置選択性の一般性をさらに検討する目的で以下の反応を行った。すなわち、benzocyclobutene 誘導体(3)と 3,4-dihydroisoquinoline (7)との反応を検討したところ二種の成績体 (AおよびB)を得、AはBに変換されること、および各種機器データより、Aは速度論的に優先する生成物(8)であり、Bは熱力学的に優位な生成物(9)であると結論した。さらに

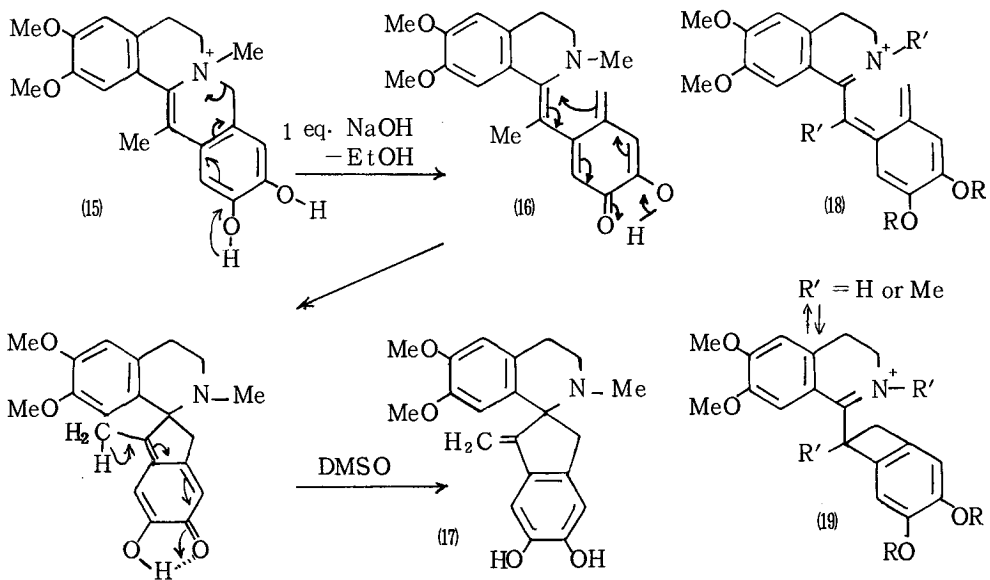


(3)をメチル化して得られる(10)と(7)との反応を試みたところ二種の成績体 (CおよびD)を得た。この場合はC \rightleftharpoons Dの相互変換がなかったこと、および各種機器データよりそれぞれ(13)および(14)であると結論した。



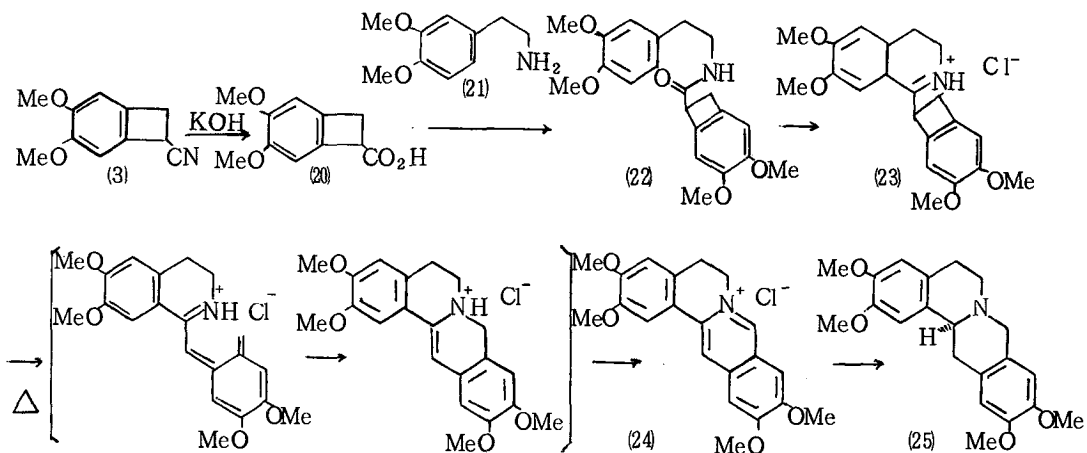
以上のことによりこの環状付加反応においても位置選択性が見られること、対称性許容の $[\pi 4s + \pi 2s]$ の過程を経ること、および benzocyclobutene の環開裂に際してニトリル基とメチル基では位置選択性が見られないことを確認した。さらに(9)の脱ニトリル反応によって(±)-xylopinine へと変換されることが判明した。

1969年に Shamma らは ochotensine に代表される spirobenzylisoquinoline 系 alkaloid 類が protoberberine を前駆体として植物体内で生合成されるという仮説をたて、この仮説の下にモデル化合物(15)を用いて図に示すような転換を行った。

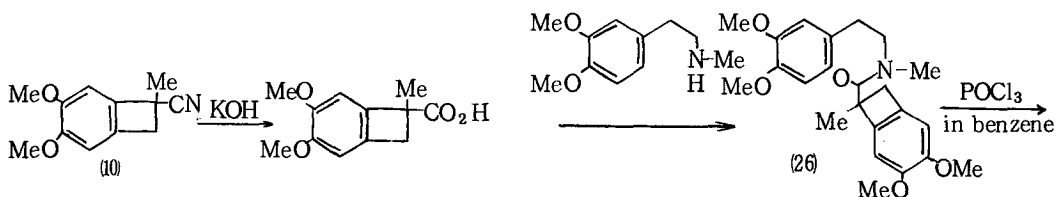


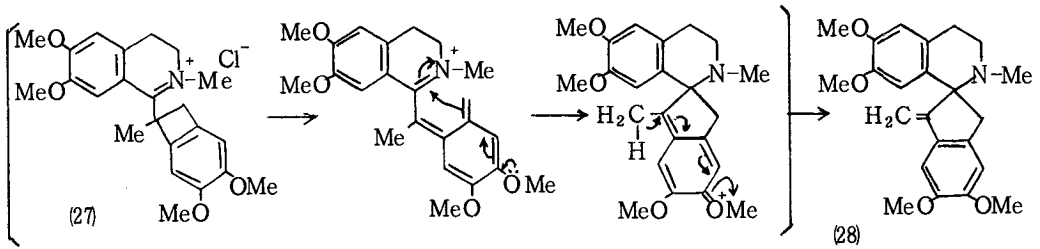
著者は Shamma らの quinoid 中間体(18)の構造が *o*-quinodimethane 構造(18)と異性体の関係にあることに着目し、(18)は 1-benzocyclobutenylisoquinoline 誘導体(19)の熱分解によって容易に生成することから、同様な中間体(19)から protoberberine alkaloid である (±)-xylopinine および ochotensine-type isoquinoline 誘導体の合成を検討した。

すなわち benzocyclobutene (3)を加水分解して得られたカルボン酸(20)と phenethylamine (21)の縮合によって得た amide 体(22)を Bischler-Napieralski 反応に付し、1-benzocyclobutenylisoquinoline 誘導体の塩酸塩(23)を得た。これを熱分解反応に付すと予想通り分子内電子環状反応が進行し、脱水素反応を伴って protoberberine 誘導体(24)を得、ついで還元することにより好収率で(±)-xylopinine(25)を得た。



さらに benzocyclobutene (10)より図に示すような行程で amide 体(26)を合成し、ついで Bischler-Napieralski 反応により 1-benzocyclobutenylisoquinoline 誘導体(27)の合成を試みたところ、予期した dihydroisoquinoline 体(27)は得られず一挙に最終目的化合物である ochotensine-type iso-





quinoline 誘導体(28)が生成した。

以上のようにして、1-benzocyclobutenylisoquinoline 誘導体(23)および(27)の熱分解による電子環状反応により従来の方法よりかなり短い行程で(±)-xylopinine (25)および ochotensine-type isoquinoline 誘導体(28)の合成に成功した。本法は他の protoberberine alkaloid 類および spirobenzylisoquinoline 系 alkaloid 類の新合成法となるものである。

審査結果の要旨

Benzocyclobutene のシクロブテン環の sp^3 混成炭素原子はその骨格のひずみゆえに高い S 軌道性を有している。そこで著者はその S 軌道性と反応性の関係を種々の benzocyclobutene 誘導体の ^{13}C -NMR の chemical shift と反応温度について調べ、その傾向を明らかにした。またベンゼン環において観察される ^{13}C -chemical shift における置換基の加成性がひずみのある benzocyclobutene 環においてもあてはまることを確認した。

Benzocyclobutene は熱開環により *o*-quinodimethane を生じ、これが適当な dienophile の存在下環状付加体を与えるが、著者は dienophile として炭素-窒素二重結合を有する Schiff base および 3,4-dihydroisoquinoline を選びこれと benzocyclobutene との反応を検討した。その結果 3-phenylisoquinoline 誘導体および protoberberine 誘導体をそれぞれ得たことより、本反応において位置選択性がみられること、また本反応は対称性許容の $[\pi 4\text{S} + \pi 2\text{S}]$ 付加過程を経ること、および benzocyclobutene の開環に際してはシアノ基およびメチル基については位置選択性がないことを確認した。さらに本反応の成績体を還元的脱ニトリル化反応に付し(±)-xylopinine へと導びいている。

さらに Shamma および Jones の spirobenzylisoquinoline 型アルカロイドの生合成仮説に基づき、その生合成中間体と benzocyclobutene 誘導体の熱分解によって生じる *o*-quinodimethane 中間体が同じ電子環境を有することに着目し、同様な benzocyclobutene 誘導体の分子内電子環状反応により protoberberine alkaloid である(±)-xylopinine および spirobenzylisoquinoline -type alkaloid の全合成に成功した。

以上のように本研究は、その反応性において非常に興味を持たれている benzocyclobutene 誘導体の ^{13}C -NMR スペクトルと反応性の関係を明らかにし、またその反応性を巧みに利用してイソキノリンアルカロイドの合成を行ったものであり学位論文として充分価値あるものである。