

氏 名（本籍） こ はぎ ざわ とし たか
小 萩 沢 利 孝

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 1 7 5 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 カルボニル化合物による2級アミドアル
ルコールあるいはアミドチオール類の
環形成反応

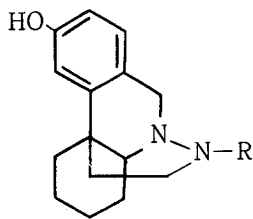
（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 亀 谷 哲 治 教 授 加 藤 鉄 三

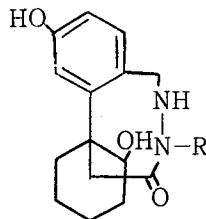
教 授 高 野 誠 一

論文内容要旨

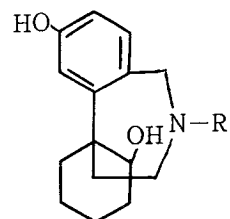
鎮痛剤の合成研究の一環として、優れた鎮痛作用の認められた 9-azamorphinan(1)を考慮に入れて 3-substituted 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2/8-dihydroxy-4-oxo-2,3-benzodiazocin-6-spiro-1'-cyclohexane(2)及び 2-substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydro-2/7-dihydroxy-5H-2-benzazepin-5-spiro-1'-cyclohexane(3)を合成する目的で 2-(N-amino-N-phenethylcarbamoylmethyl)-2-(3-benzyloxyphenyl)cyclohexanol



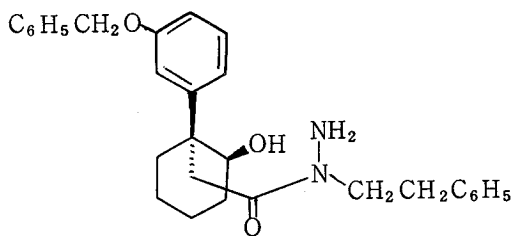
(1)



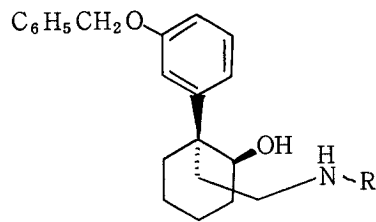
(2)



(3)



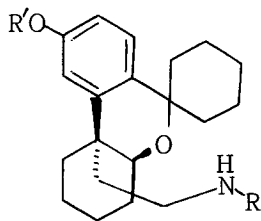
(4)



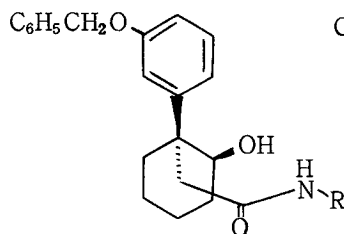
(5) a. $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

b. $R = (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$

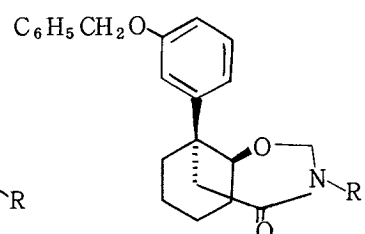
(5a)及びそのN-phenethyl誘導体(5b)のMannich反応による閉環反応を試みた。しかしながら予期に反して(5a, b)とcyclohexanoneとの反応では水酸基で閉環したdibenzopyran誘導体(6)の得られることが判明した。またこの間にγ位に水酸基を有する2級アミド(7)の場合には、ホルマリン及び塩酸を反応させることにより、水酸基の酸素原子及びアミドの窒素原子が



(6) a. $R = R' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 b. $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5, R' = \text{H}$
 c. $R = (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5, R' = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 d. $R = (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5, R' = \text{H}$



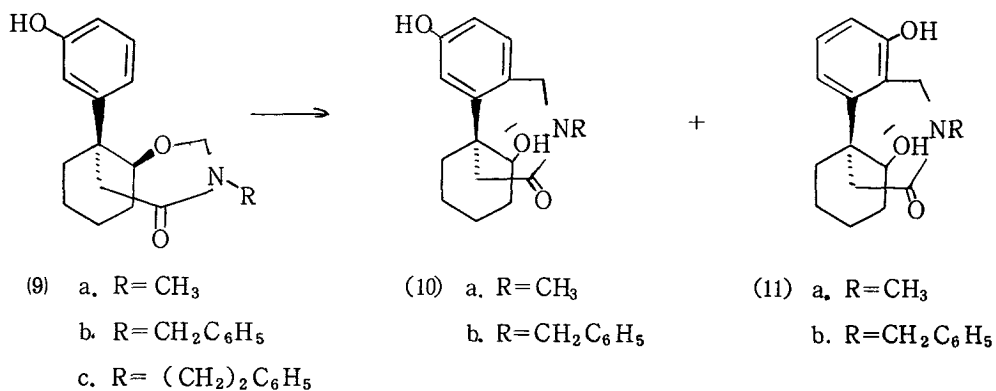
(7) a. $R = \text{CH}_3$
 b. $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 c. $R = (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$



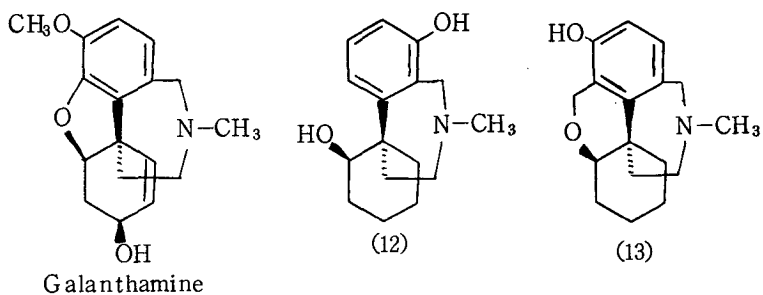
(8) a. $R = \text{CH}_3$
 b. $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$
 c. $R = (\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$

メチレン鎖で結合し、7員環の1,3-oxazepin-4-one(8)が得られることが明らかとなった。そこで本反応に興味を持ち、種々検討を加えた。

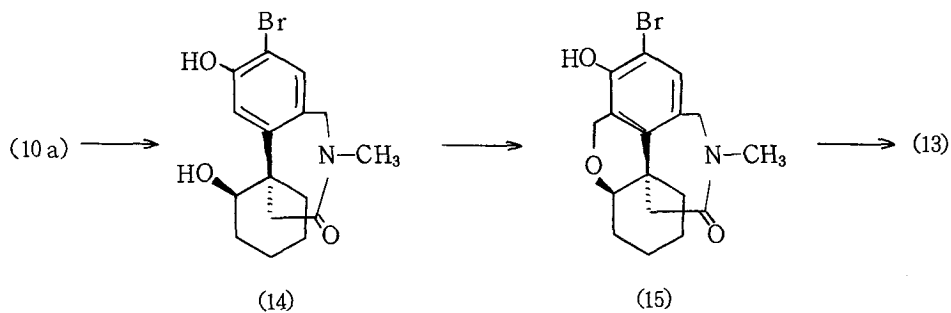
先ず(8 a, b, c)を接触還元によりフェノール体(9)としたのち(9 a, b)を塩酸存在下n-プロパノール中加熱したところ、2-benzazepine骨格へと変換されることを見出し、(10)及び(11)



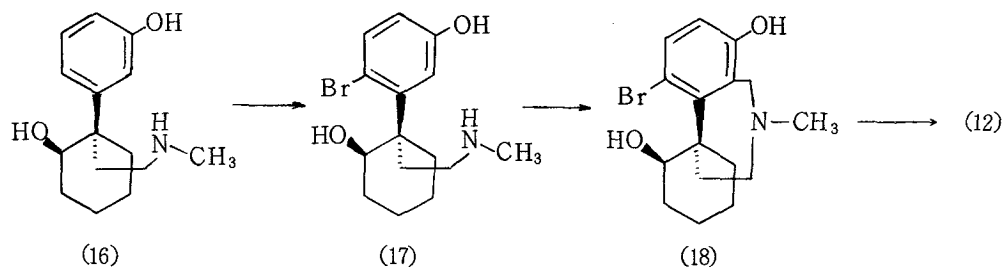
を得ることができた。そこでこれらの化合物を利用し、当初目的とした化合物(3)(R=CH₃)を



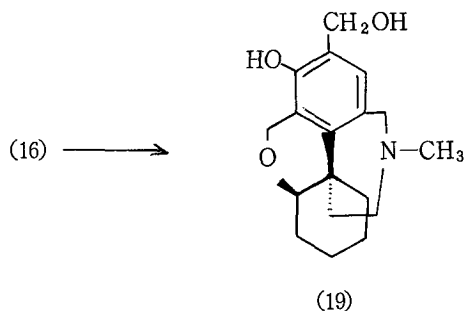
含め、galanthamine analogue (12)及び(13)の合成を行なった。すなわち(11a)は溶媒に難溶のため臭素化後、lithium aluminum hydrideにて還元し、(12)を得た。また(10a)を直接lithium aluminum hydrideで還元することにより(3)(R=CH₃)を得た。(13)は(10a)を臭



素化し、(14)としたのち、塩酸存在下ホルマリンを反応させ閉環体(15)とし、さらに lithium aluminum hydride にて還元することにより得ることができた。これらのうち、(12)はさらに別途に2級アミン(16)より合成可能であることが判明した。

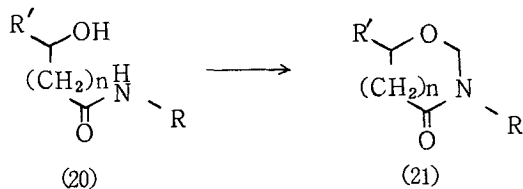


すなわち(16)を臭素化することによりフェノール性水素基のパラ位に臭素を導入し、さらにホルマリン及び塩酸による Mannich 反応に付すことにより40%の収率で閉環体(18)を得ることができた。本品はパラジウム炭素を触媒とする接触還元により(12)へと導いた。一方2級アミン(16)を直接ホルマリン及び塩酸による Mannich 反応に付した場合には酸素及び窒素での閉環反



応のほかにはフェノールのオルト位にさらにヒドロキシメチル化された化合物(19)が得られた。(19)の構造については(13)との機器データの比較などから推定された。以上のようにして1,3-oxazepin-4-one(8)より galanthamine analogue の合成に成功した。

さらにはγ位に水酸基を有する2級アミド化合物(7)が塩酸存在下ホルマリンとの反応で1,3-oxazepin-4-one誘導体(8)を与えたこと、また本反応は比較的知られていないことなどが

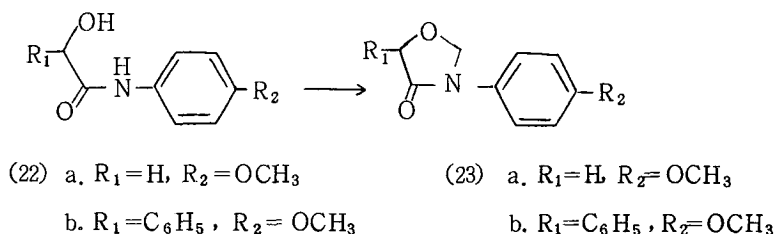


n=0 R and R' : CH₃, H; C₂H₅, H; CH₂C₆H₅, H; (CH₂)₂C₆H₅, H; CH₂C₆H₅, CH₃;
CH₂C₆H₅, C₆H₅; (CH₂)₂C₆H₅, C₆H₅

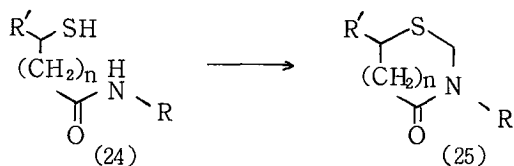
n=1 R and R' : CH₃, H; C₂H₅, H; C₆H₅, H; CH₂C₆H₅, H; (CH₂)₂C₆H₅, H

n=2 R and R' : CH₃, H; C₂H₅, H; CH₂C₆H₅, H; (CH₂)₂C₆H₅, H

ら、その一般性を調べることを目的として、まず入手しやすい2級アミドアルコール(20)についてホルムアルデヒドによる5、6及び7員環の形成反応を検討した。反応条件としては、パラトルエンスルホン酸存在下、トルエンまたはキシレン中パラホルムアルデヒドを反応させる条件が良く、この条件でほとんどすべての反応が進行した。しかしながらこれらのうち、N-フェニルアミドアルコールにおいては反応性が乏しく5及び7員環化合物の合成は行うことができず6員環成績体のみ得られた。この理由はフェニル基の電子吸引効果によるものと思われた。そこでベンゼン環に電子供与基を有する置換フェニルアミドアルコール(22)のホルムアルデヒドによる閉



環反応を検討したところ、5員環閉環体(23)を与えた。これに対しパラニトロ基を導入した場合には原料回収に終わった。この事実は本閉環反応において、フェニル基のアミド窒素原子への電子的效果が重要な役割を果たしていることを示している。さらに上記閉環反応の一般性を調べるためアルコールのかわりにチオールを導入した2級アミドチオール(24)についての同様の反応を検討した。



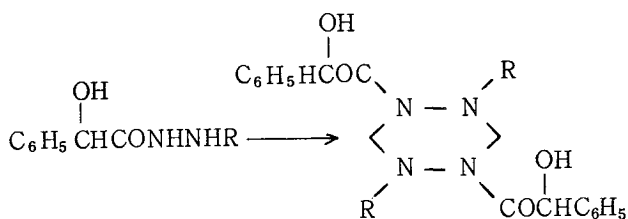
n=0 R and R': CH₃, H ; CH₂C₆H₅, H ; C₆H₅, CH₃; CH₂C₆H₅, CH₃

n=1 R and R': CH₃, H ; CH₂C₆H₅, H


n=2 R and R': CH₃, H ; CH₂C₆H₅, H

この結果、アミドアルコールと同様にそれぞれ相当する閉環体(25)を与えることが判明した。次にパラホルムアルデヒドのかわりに種々のカルボニル化合物を使用して同様の反応を検討した。まずα、βまたはγ位に水酸基を有する2級アミドとアルデヒドとの反応の場合には、5及び6員環に閉環した成績体のみが得られ、またケトンを使用した場合にはアミドのN置換基の大きさにより左右され、ある場合には5及び6員環の成績体を得られた。水酸基のかわりにチオール基を用いた場合には5及び6員環成績体の得られることが判明した。

最後にα位に水酸基を有するhydrazide(26)のホルムアルデヒドによる同様の閉環反応を検討




(26) a. R=CH₃

b. R=CH₂ 

c. R=CH₂C₆H₅

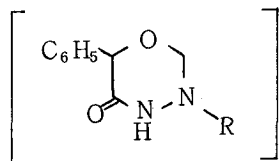
d. R=(CH₂)₂C₆H₅

(27) a. R=CH₃

b. R=CH₂ 

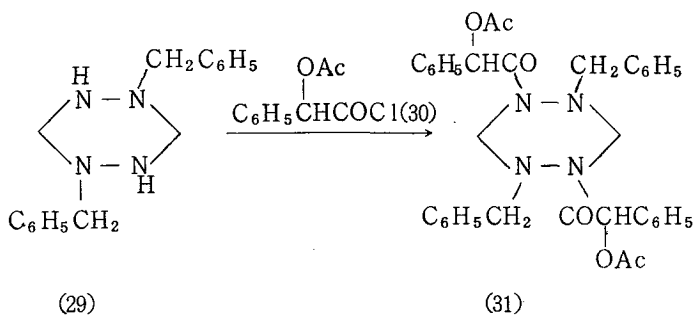
c. R=CH₂C₆H₅

d. R=(CH₂)₂C₆H₅



(28)

した。本反応では、(26)の塩基性を有する窒素原子と水酸基とが関与して、分子内閉環により1, 3, 4-oxadiazine誘導体(28)を与えるものと予想した。しかしながら実際には(28)は得られず、原料(26)の2分子がホルムアルデヒドにより縮合して生成した hexahydro-1, 2, 4, 5-tetrazine誘導体(27)が得られた。本品は1, 4-dibenzyl-hexahydro-1, 2, 4, 5-tetrazine(29)に



(29)

(31)

に α -acetoxyphenylacetyl chloride (30)を Schotten-Baumann 反応で縮合させることにより得られた(31)と、(27c)をアセチル化することにより得た化合物と一致することによりその構造を確認した。

以上のようにカルボニル化合物による2級アミドアルコールあるいはアミドチオール類の環形成反応により新規な oxazolidine, thiazolidine, 1, 3-oxazine, 1, 3-oxazepine あるいは 1, 3-thiazepine を得るとともに、本反応の範囲を明らかにすることができた。また 1, 3-oxazepin-4-one (9)より 2-benzazepine (10,11)への変換反応を見出すことができ、本反応を利用して、galanthamine analogue の合成を行うことができた。

審査結果の要旨

まず鎮痛作用を有する薬物の探索を目的として Mannich 反応による benzodiazocin 及び 2-benzazepine の合成を検討し、その間に Mannich 反応条件下に水酸基で閉環した dibenzopyran が得られ、その立体構造を明らかにすることができた。つぎに文献上例をみない 9 位に水酸基を有する 2-benzazepine を、ホルマリン及び塩酸を使用した Mannich 反応によりフェノール性水酸基のオルト位への閉環を行って合成し、また γ 位に水酸基を有する 2 級アミドにホルマリン及び塩酸を反応させたところ、水酸基の酸素原子及びアミドの窒素原子がメチレン鎖で結合し、7 員環の 1,3-oxazepin-4-one の得られることが明らかとなった。また上述のようにして得られた 1,3-oxazepin-4-one を酸存在下加熱するとフェノール性水酸基のオルト及びパラ位へ再閉環して 2-benzazepine 骨格へ導びくことができ、本法は galanthamine analogue の合成に応用された。以上の方法は 2-benzazepine 骨格の新しい合成法と思われる。

ところで 1 級アミドアルコールの閉環例は、文献上みられるが、2 級アミドでの例はない。そこでこの反応の適用範囲を調べた結果、2 級アミドアルコールの 5,6 及び 7 員環の形成がホルムアルデヒドにより進行することを確認した。また本閉環反応を 2 級アミドチオールに適用し、ホルムアルデヒドによる 5,6 及び 7 員環形成反応の進行を確認した。さらに α 位に水酸基を有するヒドラジドでの同様の反応を行い、1,2,4,5-tetrazine 誘導体の得られることを見出した。

最後に上記のホルムアルデヒドを用いる閉環反応を各種カルボニル化合物を使用する反応に発展させ、同様に 5 及び 6 員環反応が進行することを確認した。

以上のように本研究はカルボニル化合物による 2 級アミドあるいはアミドチオール類の環形成反応の範囲を明らかにすると共に、鎮痛剤開発の観点からも興味深い galanthamine analogue の合成に成功したものであり、学位論文として意義あるものである。