

氏名(本籍) ときがさわ かげ を  
気賀 澤 和 雄

学位の種類 薬 学 博 士

学位記番号 薬 第 3 号

学位授与年月日 昭和 4 1 年 7 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 Az abenzomorphan 関連化合物を主とする鎮  
痛剤の合成研究

(主 査)

論文審査委員 教授 龜 谷 哲 治 教授 加 藤 鉄 三

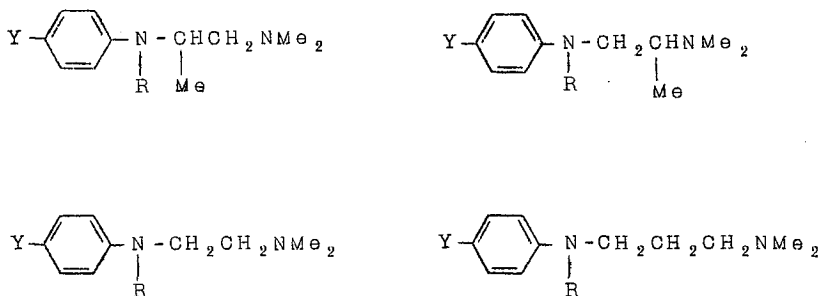
教授 小 沢 光

## 論 文 内 容 要 旨

中枢神経作用物質の発見を目標とした1分子中に窒素2原子を含有する diazacomound の合成を計画し, aminobenzene 誘導体ならびに azabenzomorphan 関連化合物の合成研究を行なった。

まず aminobenzene 誘導体としては Chart 1 に示す1連の化合物の合成を行ない次のような知見を得た。

Chart 1



Y=H; OEt

R=H; Me; CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; COMe; COC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Chart 2 に示すように一般式 Y-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NHR (1) のような芳香族アミンと N, N-dimethyl-2-chloropropylamine (2) との反応では Y-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NR-CHMeCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (3) と Y-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NR-CH<sub>2</sub>CHMeNMe<sub>2</sub> (4) の2種の異性体の混合物が常に生成する。これと同様に (1) と N, N, 1'-trimethyl-2-chloroethylamine (5) との反応でも2種の異性体 (3) および (4) が生成し, 両者の構造は chart 3 に示すように誘導して確認した。Leonaldらは aniline と (5) との反応生成物を N-(2-dimethylamino-propyl)aniline (7) (picrate, m. p. 158~159 °) であると報告しているが, 著者は同様な条件下で転位した N-(1-methyl-2-dimethylaminoethyl)aniline (8) (picrate, m. p. 157~158 °) と (7) (picrate, m. p. 123~125 °) とを得,

Chart 2

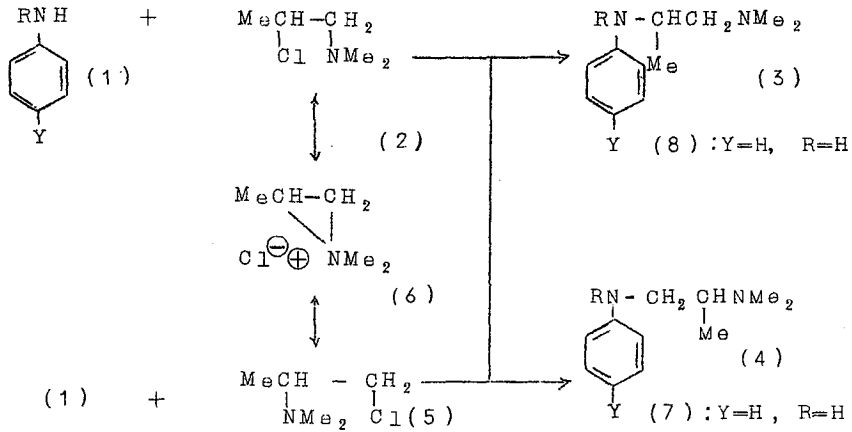
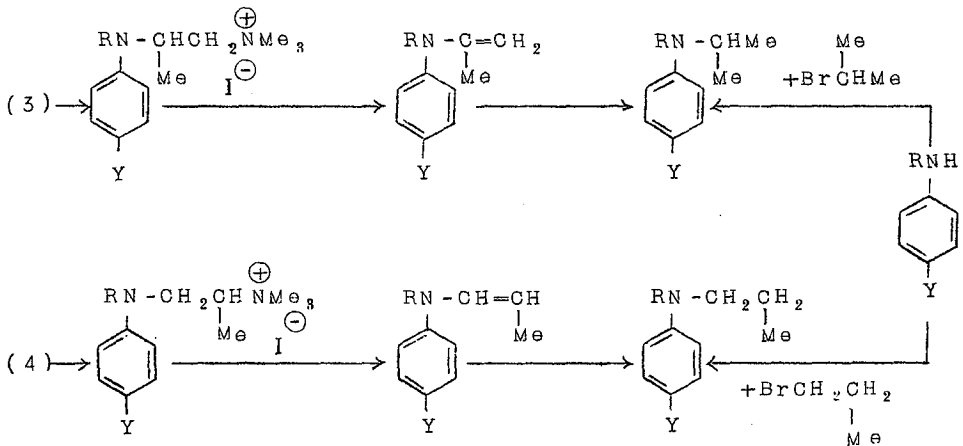


Chart 3



その構造を確認した。

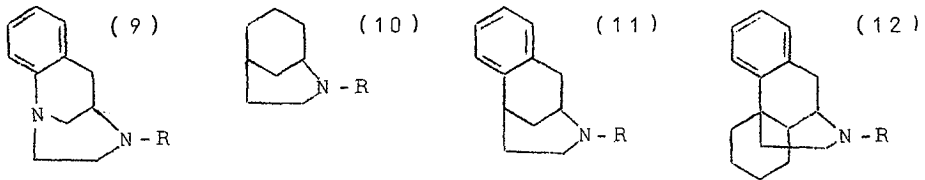
これらの転位反応は azacyclopropane 型の化合物 (6) を経て, ethyleneimine 類の反応様式と同様に 2 種の異性体が生成すると考えられ, (3) または (4) のいずれか一方を合成することは不可能と思われる。しかし 2 種の異性体の生成比率は反応に用いた amino-benzene の構造および反応条件によつて変化がみられた。

(3) 型の化合物だけを得る目的では p-phenetidine と dimethylaminoacetone

とを選元的アルキル化反応に付してN-(1-methyl-2-dimethylaminoethyl)-p-phenetidineを得た。

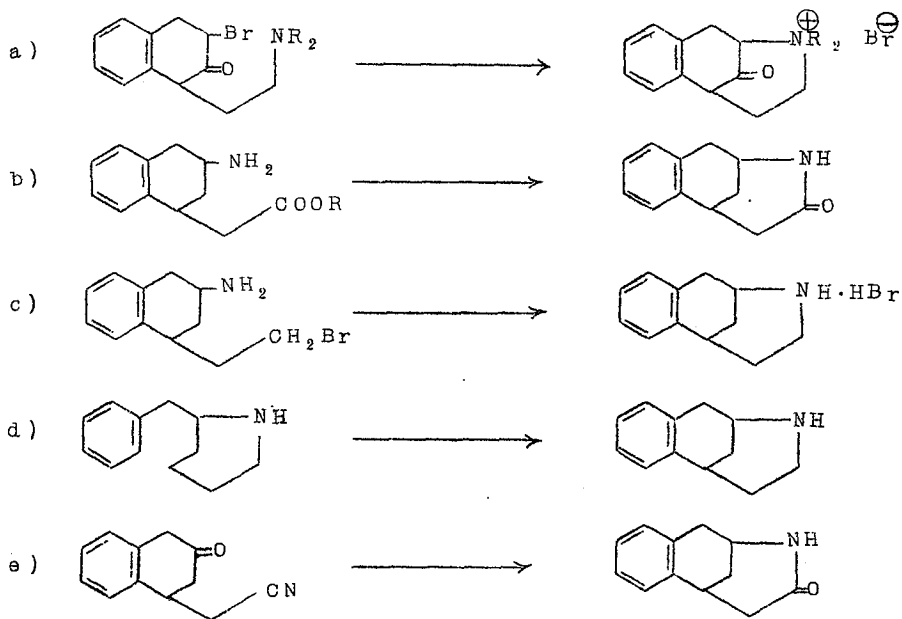
次にmorphineの構造から類推されたbenzomorphan誘導体には優れた鎮痛効果を有する化合物があるので、これに窒素を導入したazabenzomorphan誘導体ならびにその関連化合物の合成を行なった。

azabenzomorphan骨核(9)は文献未知の骨核であつたので、その合成にあたりmorphinan環(10)、benzomorphan環(11)およびmorphinan環(12)の合成



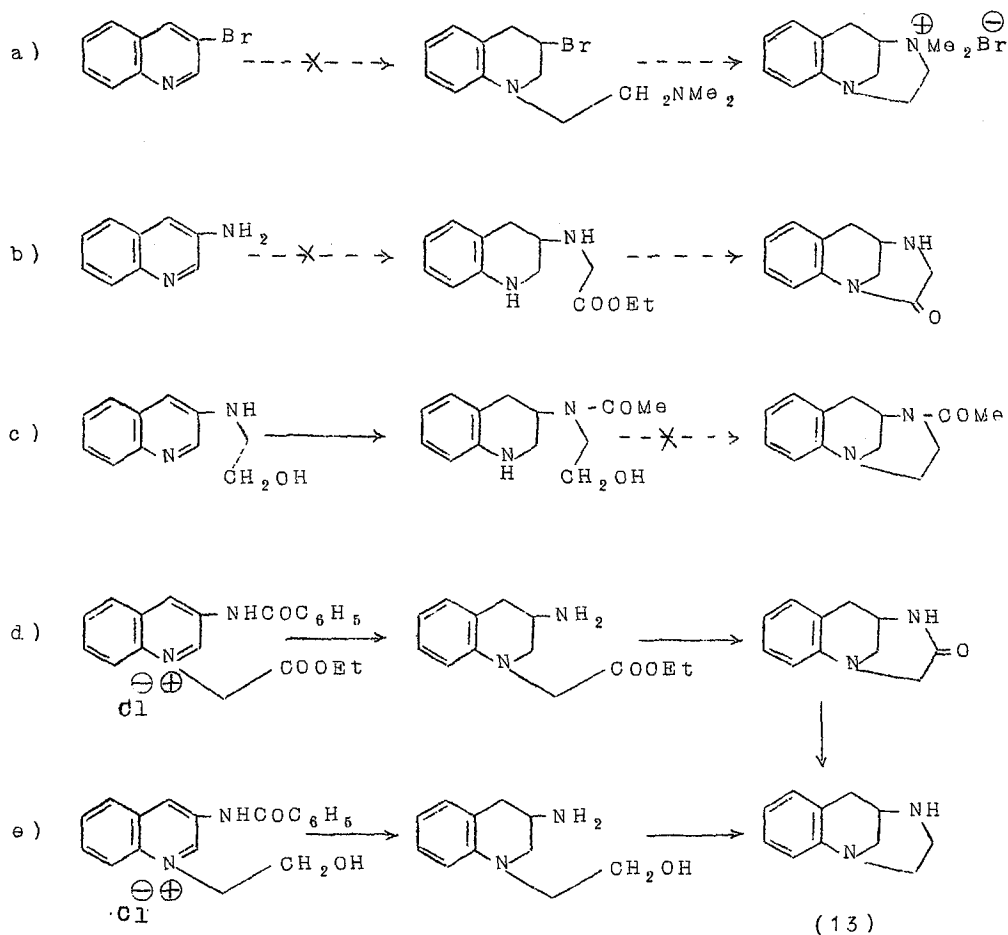
法を参考とした。morphineがmorphinan環(10)を有するところから、また強力な鎮痛作用を有することなどから1926年から現在に至るまでに多数の合成研究が行なわれ、それらの報告からmorphinan環を合成するところだけをまとめてみると次のChart 4(示すa)~e)の5通りの合成法がある。

Chart 4



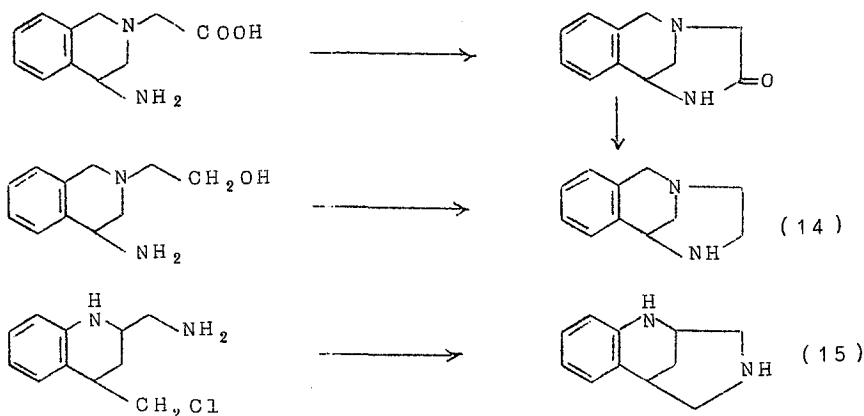
それらの合成例を参照してN-C-C-N結合を有するazabenzomorphan,すなわち3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,5-methanobenzo[e][1,4]diazocine(13)の合成を種々検討した結果,3-bromoquinolineを出発原料とした次に示すa)~c)の3方法では不成功であつたが,d)およびe)法でその目的を達成することができた。その合成経路の要約をChart 5に示した。

Chart 5



さらにazabenzomorphan 関連化合物である1,2,3,4-tetrahydro-6H-1,5-methanobenzo[f][2,5]diazocine(14)および1,2,3,4,5,6-hexahydro-2,6-methanobenzo[f][1,4]diazocine(15)の合成法を検討した結果,その最終閉環反応をChart 6に示すような方法で両者を合成することに成功した。

Chart 6



最後にC-N-C結合を有するazabenzomorphan 誘導体化合物として4-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-1H-2,6-methanobenzo[e][2,4]diazocine(16)および3-benzyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-1,5-methanobenzo[d][1,3]diazocine(17)の合成を検討した。(16)および(17)はmethylenediamine結合を有することからimidazoline, hexahydropyrimidine 誘導体および1,3-diazaadamantaneの合成法を参考とし, Chart 7 に示すように(16)の合成は3経路から得られた4-(N-benzylaminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline(18)とaldehydeとの縮合によつて,(17)の合成は2経路から得られた3-(N-benzylaminomethyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline(19)とaldehydeとの縮合によつて目的を達した。

なお合成した(16)およびその2-phenyl 誘導体(16b)の脱ベンジル化反応を試みたが,いずれも原料回収に終つた。しかし(17)を脱ベンジル化する目的で酸化パラジウムの存在下接触還元を行ない,開環体(20)が得られたことをNMR スペクトルで確認し,(17b)を同様に接触還元して開環体(19)を得た。また(16)および(17)の酸,アルカリに対する安定性を検討した結果はmethylenediamine結合を有する化合物に特有の酸性領域における不安定性を確認した。

以上azabenzomorphan 誘導体化合物の合成研究として,文献未知であつたdinitrogen containing meta-bridged system を有する次の5種の骨核を合成した(Chart8)。

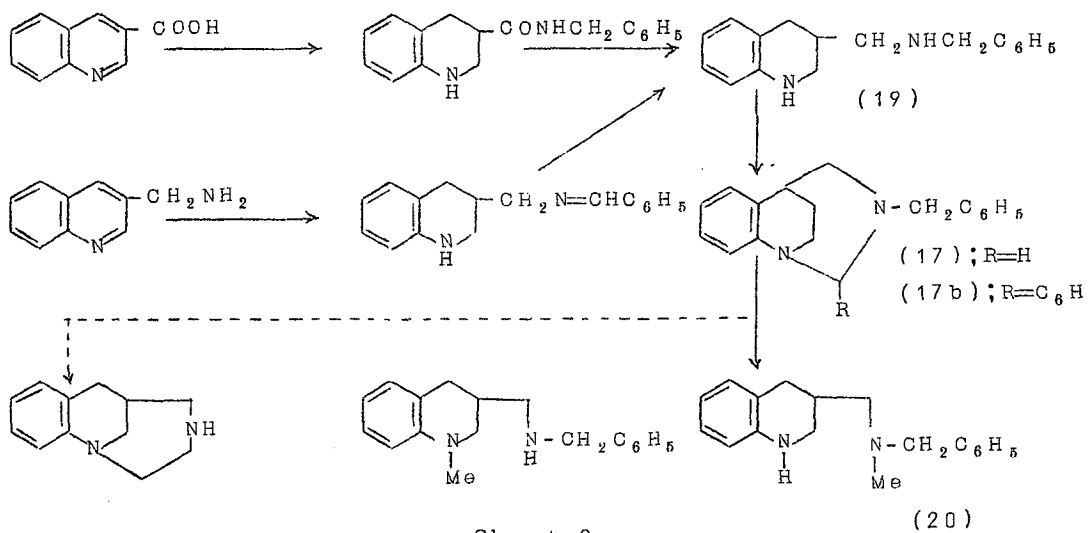
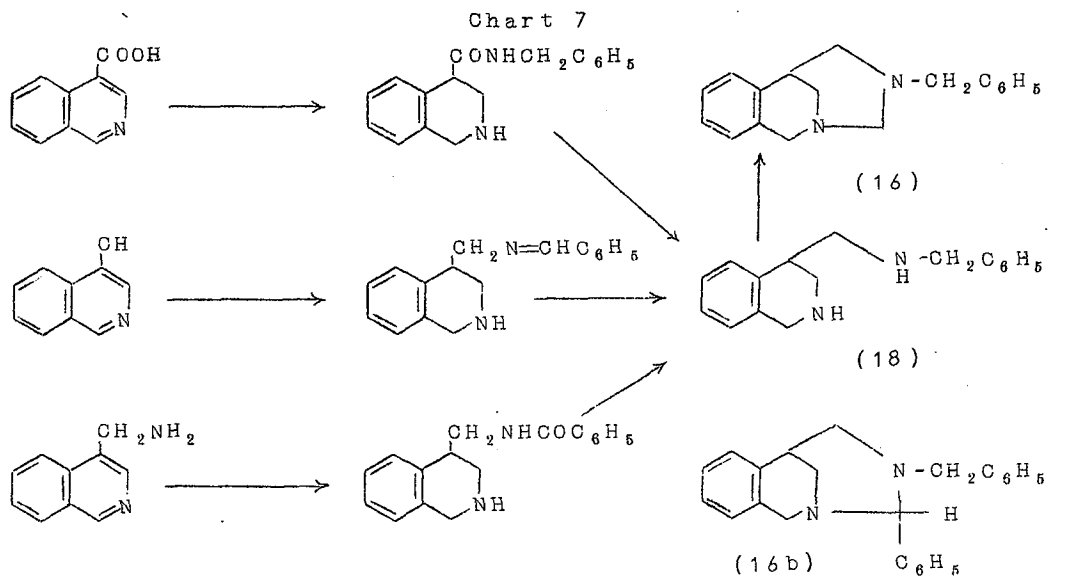
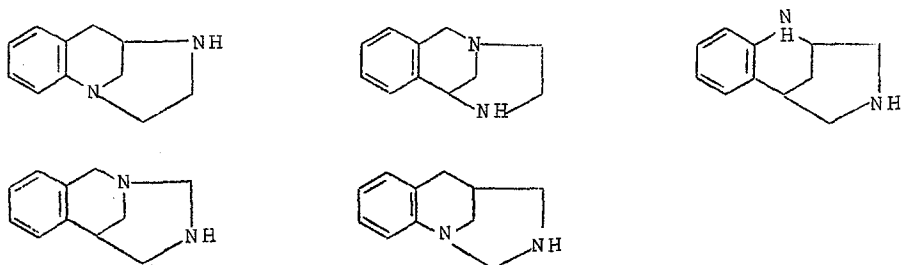


Chart 8



## 審 査 結 果 の 要 旨

本論文は中枢神経作用物質の発見を目標として1分子中に窒素2原子を含有する diaza-compound の合成を計画し、aminobenzene誘導体ならびに azabenzomorphan 関連化合物の合成を目的としたものである。

まず芳香族アミンと *N,N*-dimethyl-2-chloropropylamine との反応で2種の異性体の生成することはよく知られているが、著者はその一方だけを得る目的で *p*-phenetidine と dimethylaminoacetone とを還元的アルキル化反応に付して *N*-(1-methyl-2-dimethylaminoethyl)-*p*-phenetidine を得ることに成功した。

次に morphine の構造から類推された benzomorphan 誘導体にすぐれた鎮痛効果を有する化合物があるので、これに窒素を導入した azabenzomorphan 関連化合物の合成を行なった。azabenzomorphan 骨格は文献未知の骨格であるので、種々の工程を考案して *N*-*C-C-N* 結合を有する azabenzomorphan , すなわち 3, 4, 5, 6-tetrahydro-2*H*-1, 5-methanobenzo[*e*][1, 4]diazocine, 1, 2, 3, 4-tetrahydro-6*H*-1, 5-methanobenzo[*f*][2, 5]diazocine および 1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-2, 6-methanobenzo[*f*][1, 4]diazocine の合成に成功している。

最後に *N-C-N* 結合を有する azabenzomorphan 関連化合物として 4-benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-1*H*-2, 6-methanobenzo[*e*][2, 4]diazocine および 3-benzyl-3, 4, 5, 6-tetrahydro-2*H*-1, 5-methanobenzo[*d*][1, 3]diazocine の合成を検討し成功した。

以上の如く azabenzomorphan 関連化合物の合成研究として従来文献未知であつた dinitrogen containing meta-bridged system を有する上記5種の化合物を合成してその性質を明らかにし、さらに種々の aminobenzene 誘導体を合成し、鎮痛作用を有する若干の化合物を発見し得た点について新しい知見を加えたものである。よつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。