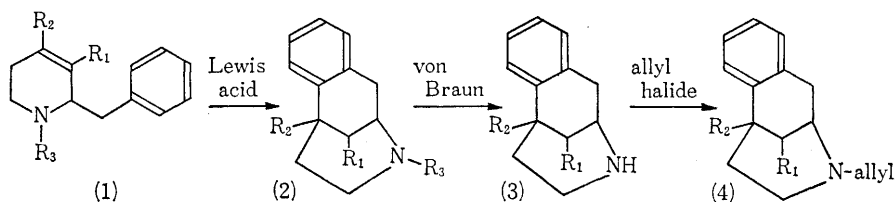


氏名	木 邑 道 夫
	き むら みち お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 154 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Lewis acid による Tetrahydropyridine 類の新環化反応と その成績体の分子構造に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教授 岡田壽太郎 教授 犬伏康夫 教授 大崎健次

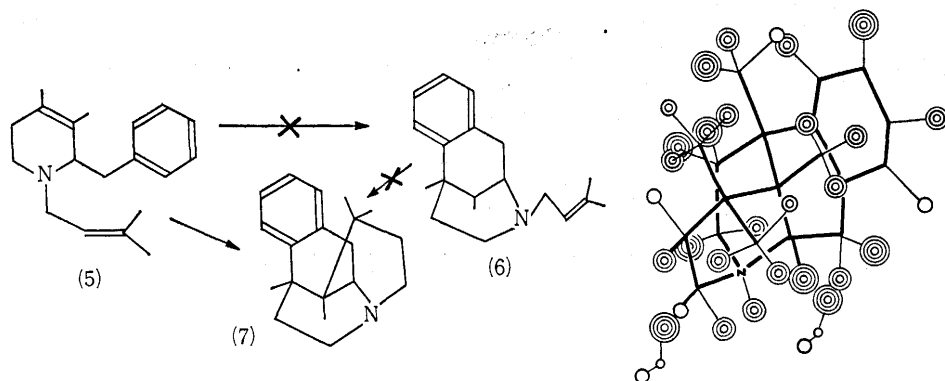
論 文 内 容 の 要 旨

鎮痛剤として使用されている morphine はすぐれた薬理効果を有する反面、耽溺性や習慣性等の忌むべき副作用をあわせもっている。近年、この副作用をそのすぐれた薬理効果から取り除いた、新しい理想的な鎮痛剤の開発が宿望され、そのための研究が種々行なわれて来た。まずその目的達成のため morphine の分子構造を出発点としてその化学構造修飾が種々行なわれ、morphin, morphinan, benzomorphan 誘導体等に見られるように、morphine 骨格の一部を基本骨格にした誘導体が数多く合成された。その中でも benzomorphan 誘導体の合成研究は特に活発に行なわれ、Pentazocine, cyclazocine をはじめ種々のすぐれた鎮痛効果を有する化合物が見い出され実用化されている。著者も benzomorphan 誘導体の中に、さらにすぐれた鎮痛効果を有する化合物が見出される可能性があると考え、この方面の合成研究に着手した。ここで Pentazocine 等の N-allyl-6,7-benzomorphan 誘導体の最も一般的な合成方法を示すと、May 等の開発した次の方法である。即ち

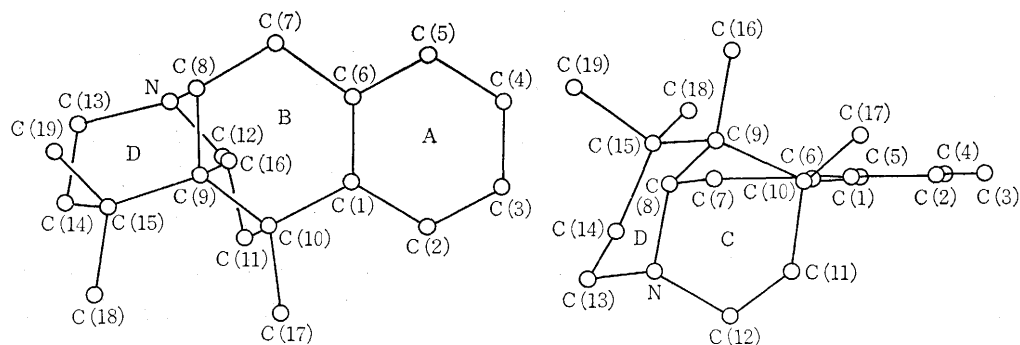


Tetrahydropyridine (1)を Lewis acid で閉環反応を行ない、N-alkyl-6,7-benzomorphan (2)を合成し、それを Von Braun 反応を行なうことにより N-nor 体(3)にし、allyl 化して(4)にする方法である。著者はこの May 等の N-allyl-benzomorphan の合成方法を種々検討した結果、(1)の類縁体である Tetrahydropyridine (5)を Lewis acid で閉環すると、直接 N-allyl-benzomorphan が得られるのではないかと考え、この反応を実施したところ、(5)からは May 等の反応から予想される通常の 6,7-benzomorphan (6)ではなく、新規物質(7)が得られることを見出した。(6)を再度 Lewis acid で処理しても(7)は得られなかつ

た。

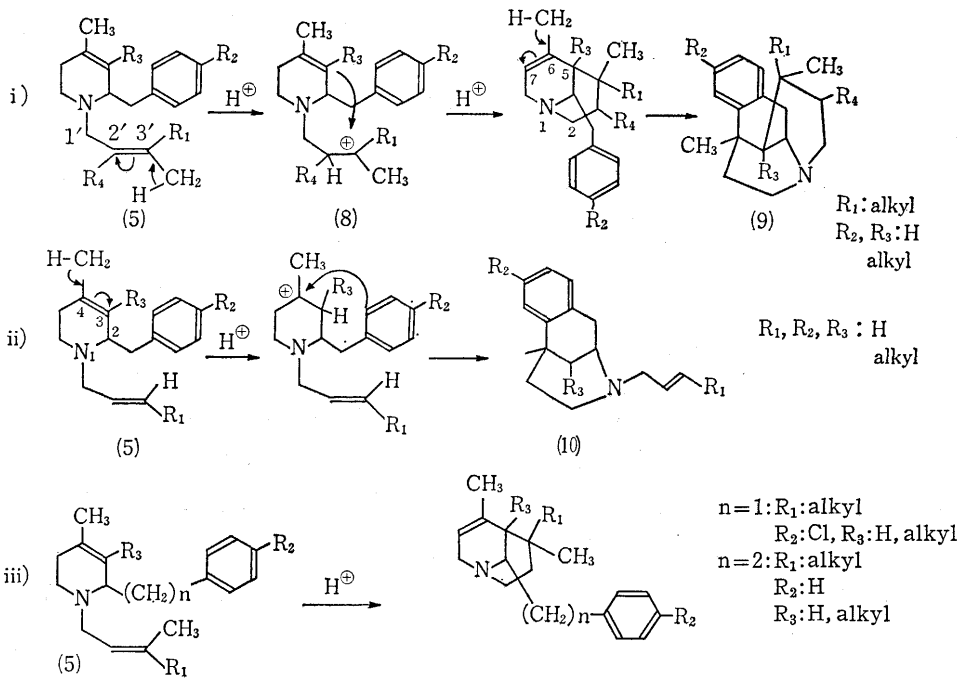


そしてこの新規物質の分子構造は IR, NMR, Mass スペクトルからは決定出来ず, X線結晶解析により決定した。本結晶構造は単斜晶系に属し, 空間群は $P2_1/C$ であり, symbolic addition method により構造を求めた。得られた分子の立体構造を前頁に示す。この図で水素原子の電子密度は任意のスケールで示した。又下図に於て左はベンゼン環を含む最小自乗平面に垂直方向, 及び右は平行方向から見た分子の投影図である。

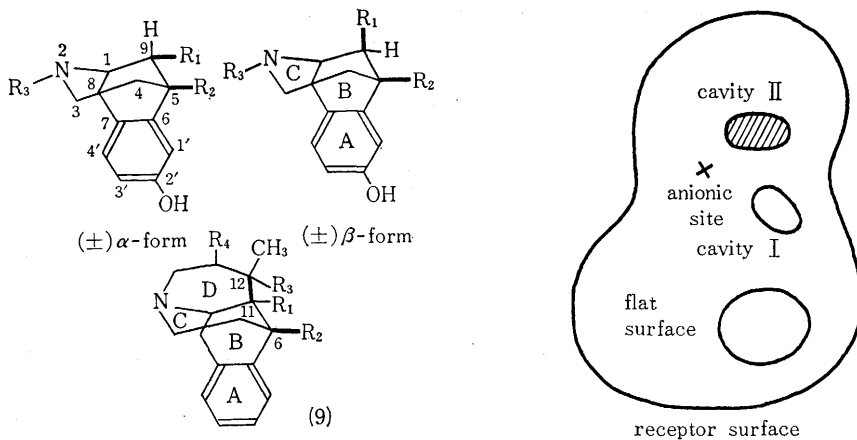


この結果によれば, この新規物質は新しい四環性の骨格を持ち, その一部に benzomorphan 環を有しており, その平面構造式が(7)で表わされる化合物であることが判った。この Lewis acid を用いた Tetrahydropyridine の興味ある新環化反応 (Lewis acid 四環化反応) により種々の新規四環性 benzomorphan 誘導体を合成し, 同時に, この反応について種々検討を加えた。それによればこの反応は中間体として azabicyclo 体(8)を経由すること, 又この反応が進行するために, 原料の有すべき必須条件を明らかにし, それと合わせて, この反応機構も明らかにした。即ち, 次の反応式において i) の場合には新規四環性 benzomorphan (9)が得られるが, ii) の場合には通常よく知られた, 5, 9-dialkyl-benzomorphan (10)が得られ iii) の場合には中間体である azabicyclo 体しか得られない。これらの理由に関しては反応式 i) に示すように Tetrahydropyridine (5)の 3' 位に alkyl 基が二つ以上存在し, その超共役 (hyperconjugation) により 2' 位に protonation が起り(8)が出来, 次に(8)の 6 位のメチル基の超共役により 7 位に protonation が起り(9)が得られる。又反応式 ii) に於いては 4 位メチル基の超共役により 3 位の protonation が優先

されるからである。



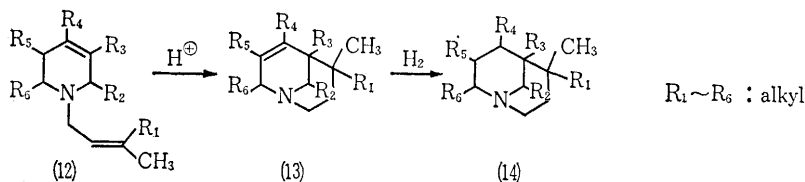
得られた新規四環性 benzomorphan 誘導体は酢酸ライシングテストで Pentazocine よりもすぐれた鎮痛効果を示した。次の図に示すように 5,9-dialkyl-6,7-benzomorphan には、 $\pm\alpha$ -form と $\pm\beta$ -form の 2 つの diastereoisomer が存在し、しかも、 $\pm\beta$ -form の方がすぐれた鎮痛効果を有している。一方この新規四環性 benzomorphan (9) はラセミ体として得られ、さらに C11-C12 と R_2 は trans-configuration をとっているため、前述の $\pm\beta$ -form に対応している。このことから (9) がすぐれた薬理活性を示すことが理解される。1954年 Beckett 等は morphine 類縁物質の構造活性相関を種々検討し、薬物-受容体に関する receptor theory を提出した。それによれば receptor site は次の 3 つをそなえていなければならない。即



ち 1) flat portion 2) anionic site 3) cavity (I) この receptor theory に本新規四環性 benzomorphan (9)の立体構造を照らし合わせて考えみると、X線解析の結果は(9)の benzomorphan 骨格は通常の 5, 9-dialkylbenzomorphan のそれと同一の conformation を持っていることを示している。そして receptor site に(9)のD環に対応した第二の cavity (これを cavity II とする)を想定すれば、(9)がすぐれた鎮痛効果を有する理由が理解される。

即ち鎮痛作用を有する通常の 5, 9-dialkyl-6, 7-benzomorphan は 2' 位に必ず OH 基を有しており、それと receptor site との水素結合により薬物-受容体がより密接に結合され薬効を発現すると考えられる。ところが本新規物質においては OH 基は有しておらず、それにも拘らず、すぐれた鎮痛効果を有するという事は、cavity I と cavity II により薬物が受容体に固定され、薬物-受容体の Van der Waals 力による結合がより強力になり、強い薬効を発現すると考えられる。故に新規物質(9)により、benzomorphan 誘導体の receptor theory に新しい site, 即ち cavity II の存在が提示されたことになる。

著者はさらにこの Lewis acid を用いた新環化反応は、その中間体として azabicyclo 体を經由するという点に興味を持ち、種々検討した結果 Tetrahydropyridine の 2 位に benzyl 基を持たない(12)を原料にして Lewis acid で閉環反応を行なうという非常に簡単な azabicyclo 体の新合成法を見出すにいたった。他の既知 azabicyclo 体の合成方法は非常に複雑で過激な反応条件を要求するものである。故に Lewis acid を使用したこの azabicyclo 体合成法は最もすぐれた方法の一つであると考えられる。又(13), (14)の四級塩も容易に得られる。



論文審査の結果の要旨

本論文はモルフィンに類似した新規鎮痛剤の合成とその構造決定を主眼としたものである。

従来 N-allyl-3, 4-dialkyl-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridine を Lewis 酸により閉環して、N-allyl-6, 7-benzomorphan を得る反応が、鎮痛剤合成に応用され、かなりの成果を挙げて来た。著者は上記閉環原料のN位置換基である allyl 基に代えて、3, 3'-dimethylallyl 基をN位に置換した原料を用いて、同様に Lewis 酸による閉環反応を試みたところ、従来のような 6, 7-benzomorphan 型化合物は得られず、新規の4環性化合物(I)を得た。(I)の構造は、スペクトル法では解明できないため、X線構造解析を行ない、1, 2, 3, 4, 5, 6-hexahydro-6, 11, 12, 12-tetramethyl-2, 6-methano-3, 11-propano-3-benzazocine (II)であると決定した。(II)は morphine より劣るが、pentazocine の約2倍の鎮痛効果を有している。

上述のように、Lewis 酸による閉環反応により、benzomorphan 誘導体を得るか、新規4環性化合物(I)を得るかは、閉環原料である tetrahydropyridine のN位置換基によるもので、allyl 基であれば前者を得、dimethyl 置換 allyl 基であれば後者を得るのであるが、この理由を超共役による電子配置で説明

した。

更にこの理論に従って、Lewis 酸による閉環反応を、Azabicyclo 誘導体合成に応用し、従来法を著しく改良した。

なお合成した新規化合物をモルフィンと比較しつつ、構造活性相関を論じた。

以上の成果は、医薬品合成化学分野において、貢献するものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。