

## 【219】

氏名	綿谷充雄 わた たに みつ お
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第42号
学位授与の日付	昭和41年9月27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	シクロヘプタゾール誘導体の新合成法に関する研究
論文調査委員	(主査) 教授 上尾庄次郎 教授 富田真雄 教授 藤田栄一

## 論文内容の要旨

トロポノイドの化学は1944年以降急速に発展して来た新しい領域であり、これらの化合物の薬理作用に関する研究も近年漸次盛んになり、種々の生理作用を有するものが見出されて来た。中でも cycloheptatriene 環と含窒素五員環とが縮環した所謂 cycloheptazole 誘導体に顕著な生物活性を有するものが多く見出されている。著者はこの様な cycloheptazole の有利な新合成法、または新規な誘導体の合成法を開発することを目的として本研究を行ない、以下に述べる様な成績を得た。

(I) 最近 cycloheptimidazole 誘導体に強力な鎮痛、消炎作用を有するものがあることが認められたので著者はまず七員環に置換基を有する新規な cycloheptimidazol-2(1H)-one 誘導体を合成することを企てた。著者は最初に 6-chlorocycloheptimidazol-2(1H)-one のハロゲンを種々な残基と置換させて所望の化合物を得ようとしたが成功しなかったのでトロポロン核に種々な置換基を有する化合物を原料としこれより七員環に置換基を有する cycloheptimidazole 誘導体を合成する新規な方法を見出すべく検討した結果、5または7位に置換基を有する 2-methoxytropone 類と O-ethylisourea との加熱による縮合によって 2-ethoxycycloheptimidazole 誘導体の新合成法を確立し、ついでこれを酸加水分解することによって当初の目的である七員環に各種の置換基を有する cycloheptimidazol-2(1H)-one 誘導体を合成することが出来た。

(II) 前述した 2-methoxytropone と O-ethylisourea との縮合を sodium ethoxide の存在下で行なったところ、先に得られた 2-ethoxycycloheptimidazole は得られず 2-cyanaminotropone のナトリウム塩が得られた。本品を塩化水素で処理すると閉環して 2-imino-2H-cycloheptoxazole の塩酸塩となる。この塩酸塩をアルカリで処理すれば再び開環して 2-cyanaminotropone ナトリウム塩となる。2-Imino-2H-cycloheptoxazole は benzoyl chloride, phenylisocyanate 或は tropylium bromide 等と反応してそれぞれ対応する 2-置換 imino-2H-cycloheptoxazole 誘導体を得られる。

(III) 次に著者はここで得られた 2-imino-2H-cycloheptoxazole 及びその誘導体を原料として、各種

の cycloheptazole 誘導体を合成する新規な方法を確立した。まず 2-imino-2H-cycloheptoxazole と活性メチレン化合物との反応による各種の cyclohepta [b] pyrrole 誘導体の新合成法を見出した。即ち、例えば malononitrile のようなシアノ基を有する活性メチレン化合物との反応によって 2-imino-1,2-dihydrocyclohepta [b] pyrrole 誘導体を得、また ethyl acetoacetate のようなエステル基を有する活性メチレン化合物との反応によって cyclohepta [b] pyrrole-2(1H)-one 誘導体を合成し、更に acetylacetone との反応によっては 3-acetyl-2-methylcyclohepta [b]-pyrrole を得ることが出来た。

次に 2-imino-2H-cycloheptoxazole 及びその誘導体を硫化水素と反応させると 2-ureidotroponethione が得られることを知り、これを塩酸で処理することによる 2H-cycloheptathiazol-2-one の新合成法を見出した。

更に著者は 2-imino-2H-cycloheptoxazole を原料とする各種の cycloheptimidazole 誘導体の新規な合成法を確立した。即ち、第一には加水分解による方法で 2-imino-2H-cycloheptoxazole をアルカリ加水分解すれば 2-ureidotroponone を経て cycloheptimidazol-2(1H)-one を得た。また 2-imino-2H-cycloheptoxazole を中性溶液で放置すれば二分子の縮合が起きて 2-(2'-troponylamino) cycloheptimidazole が得られる。第二の方法はアミン類との反応による方法で 2-imino-2H-cycloheptoxazole と一級アミン類との反応では主として 1-置換 cycloheptimidazol-2(1H)-one 誘導体を得られ、二級アミンとの反応では 2-置換 cycloheptimidazole と cycloheptimidazol-2(1H)-one が得られた。第三の方法はヒドラジン類との反応による方法で、この方法により今まで合成されていなかった 1-aminocycloheptimidazol-2(1H)-one 誘導体を合成することが出来た。

以上の如く著者は 2-methoxytroponone と O-ethylisourea との反応による新規な cycloheptimidazole 誘導体の合成法を確立し、更に新規な cycloheptazole である 2-imino-2H-cycloheptoxazole 誘導体を合成し、このものを原料とする各種の cycloheptazole 誘導体の新合成法を確立することが出来た。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は医薬品としては未開拓の分野にあるシクロヘプタゾール誘導体の医薬への応用を志し、その新合成法に関して研究したものである。著者は 2-メトキシトロポンとエチルイソ尿素とを加熱縮合せしめると 2-エトキシシクロヘプタイミダゾールが得られるが、この際ナトリウムエチラートを存在せしめると 2-シアナミドトロポンのナトリウム塩が得られることを知った。これを塩酸で処理すると 2-イミノシクロヘプタオキサゾールの塩酸塩となる。著者はこの新形式の化合物を原料にしてシクロヘプタオキサゾール、シクロヘプタピロール、シクロヘプタチアゾール、およびシクロヘプタイミダゾール型の化合物を多数合成し薬理試験に供し併せてその反応機構に関する推定を行った。著者は本研究によって今迄合成法が未知であったり、または合成の複雑であったシクロヘプタゾール系化合物を円滑に合成することに成功しシクロヘプタトリエン環と複素五員環の縮合した非ベンゼン系芳香族化合物の化学の進歩に寄与する点が少くない。

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定する。