

【153】

氏名	中野功一 なかのこういち
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第106号
学位授与の日付	昭和48年9月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科製薬化学専攻
学位論文題目	アルミナ充填層反応装置によるピラジン類の合成研究
論文調査委員	(主査) 教授 岡田壽太郎 教授 犬伏康夫 教授 藤田栄一

論文内容の要旨

ピラジン誘導体の中には、スルファピラジンをはじめ、ピラジンカルボン酸など生理学的作用を有するものが種々ある。しかしピラジン化合物は、天然には、フーゼル油、ピーナッツ芳香成分、コーヒー芳香成分などに含まれているが、量が少なく天然にその原料を求めることは不可能であり、ほとんど合成に頼らねばならない。

現在までに報告されているピラジン合成法は、その大部分が回分式操作法によるもので、数段階を経ねばならぬという煩雑さがともなう。

そこで著者は、装置構造が簡単で、操作も容易である充填層反応装置を用い、連続的にかつ効果的にピラジン化合物を合成することを企図した。

まず、エチレンジアミンとエチレングリコールを 350~450° に加熱したアルミナ触媒充填層反応装置に供給し、ピラジン、メチルピラジン、エチルピラジンを得ることができた。そして、反応温度、各反応物質のモル比、触媒量などの反応条件を変化させ、生成物分布を検討した結果、縮合反応と脱アミノ環化反応が併行して進んでいることが推定された。そこで、この推定機構確認のためつぎの反応を行なった。

まず、エチレンジアミンと1,2-プロピレングリコールを供給して、メチルピラジンを合成し、縮合反応の確認を行なった。さらに、エチレンジアミンだけの反応から、ピラジン、エチルピラジンを合成し脱アミノ環化反応をも確認することができた。

つぎに、1,2-プロピレンジアミンとエチレングリコールの反応により、ジメチルピラジンとメチルエチルピラジンを合成した。メチルエチルピラジンの生成から、エチル基がエチレングリコールに依っていることを知るとともに、ジメチルピラジンの生成を考え合せ、この場合にも、縮合反応と脱アミノ環化反応が併行して進んでいることを認めた。

そして、1,2-プロピレンジアミンと1,2-プロピレングリコールの反応から、ジメチルピラジン、ジメチル-n-プロピルピラジン、また、1,2-プロピレンジアミンだけの反応からジメチルピラジンを合成し、前

記推定機構を確証することができた。

一方、エチレングリコールの脱水反応過程とその生成物を考え、エチレンジアミンとの最適原料組合せを検討し、収率上昇を意図したが、エチレングリコール自体を用いるのが最も秀れていた。この事実と触媒層入口付近の著しい発熱を考え、エチレンオキサイドがエチレンジアミンと反応するものと推定した。

さらに、エチレンジアミンとモノアルコール類との反応を行ない、縮合反応が生ずるかどうか検討したが、エチレンジアミン自身による脱アミノ環化反応が進んでいたのみでモノアルコール類は閉環に関与しない。

以上、著者の行なったピラジン化合物合成法は、一段階で、脱水・閉環・脱水素を行なえる有利な方法であり、縮合反応と脱アミノ環化反応が併行して進んでいることが判明した。条件を選べば、縮合反応、脱アミノ環化反応をそれぞれ独自に進めることが可能である。ジアミンとグリコールの間に縮合反応を行なわせることができるため、より安価にピラジン化合物を合成することが可能となった。そして不明であった側鎖の付き方も判明した。すなわち、縮合反応においては、2分子のグリコールがピラジン核形成と同時に側鎖の形成に寄与しており、脱アミノ環化反応においては、3分子のジアミンの中の1分子が側鎖の形成にあずかっている。

従って、原料を選べば、予じめ計画的に、希望する側鎖を有すピラジン化合物を合成することも可能である。

#### 論文審査の結果の要旨

本論文は、脂肪族ジアミン類とグリコール類とから、一気にピラジン誘導体を合成する方法に関する研究を主眼としている。

元来、合成化学の目的は、なるべく簡単に入手しやすい原料から、できるだけ単純な方法で、目的物を作り出すことにある。本論文は、この線に沿ったモデルといえる。

原料として用いたのは、エチレンジアミン、プロピレンジアミン、エチレングリコール、プロピレングリコールなど、いずれも安価であり、合成されたピラジン誘導体は、医薬品原料としてかなり価値の高いものであって、特に非対称置換型の化合物は、従来の方法では得難かったものである。そして合成方法は、高温に熱したアルミナ充填層へ、気化した原料を通ずることにより、脱水・脱水素反応あるいは脱アミノ環化反応を行なわせて、一気に目的物に到るという操作の簡単な連続法である。著者はさらに反応機構について考察し、本反応の経路を明らかにするとともに、他原料による異種誘導体合成の可能性を示唆した。

以上の内容は、医薬品合成化学に、新たな知見を加えたものといえる。

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。