

氏 名	寺 田 幸 正 てら だ ゆき まさ
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 160 号
学位授与の日付	昭 和 51 年 9 月 24 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	Cyclohexanone とその類縁化合物の光化学反応およびその生成物を原料とする合成研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 岡田壽太郎 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 大 崎 健 次

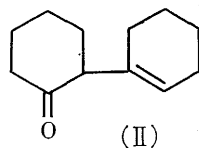
論 文 内 容 の 要 旨

光化学反応によれば熱反応では得られない特殊な生成物が得られるため、近年膨大な数の研究がなされている。しかし光化学反応が医薬品の合成過程に利用されたり、更にそれが工業的に実用化されている例は非常に少ない。

著者は酸触媒存在下の脂環式カルボニル化合物の光化学反応を検討し、その生成物を原料として、医薬品の合成を目的とするいくつかの化合物の合成を行った。

1. Cyclohexanone およびその methyl-誘導体の光化学反応

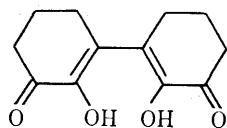
cyclohexanone (I) にクロルアセトン又は塩化水素存在下高圧水銀灯を照射し、反応後減圧蒸留によって生成物を単離すると無色の液体が得られた。この化合物はスペクトルデータから構造式を推定し、更に合成標品と比較同定して 2-(1-cyclohexenyl)cyclohexanone (II) であることが明らかとなった。他に 2-methyl-(III), 3-methyl-(IV) および 4-methylcyclohexanone (V) に対し、塩化水素存在下に紫外線照射後、生成物を減圧蒸留によって分離し、スペクトルデータより、これらの生成物の構造式を推定した。その結果 III, IV および V からそれぞれ 2-methyl-6-(2-methyl-1-cyclohexenyl)-cyclohexanone (VI), 5-methyl-2-(5-methyl-1-cyclohexenyl)cyclohexanone (VII) および 4-methyl-2-(4-methyl-1-cyclohexenyl)-cyclohexanone (VIII) の得られたことがわかった。



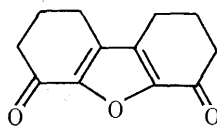
2. 1,2-Cyclohexanedione の光化学反応

1,2-cyclohexanedione (IX) に対し、塩酸または酢酸水溶液中で光化学反応を行い、カラムクロマトグラフィーによって 3 種の生成物を単離し、その構造式を明らかにした。

第 1 の化合物は IX が二量化の後エノール化して生じた化合物 4,4',5,5',6,6'-hexahydro-2,2'-dihydroxy-biphenyl-3,3'-dione (X) であり、スペクトルデータからその構造式を推定すると共にギ酸により脱水させてフラン誘導体 (XI) として確認した。



(X)

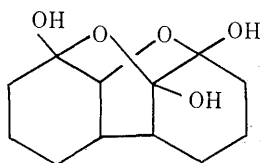


(XI)

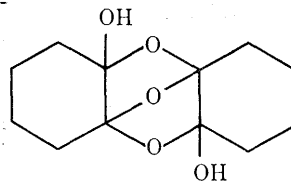
残りの2種の化合物 XII および XIII はスペクトルデータからはいくつかの構造式を推定できるため、X線結晶解析によってそれぞれの構造式を決定した。

すなわち、XII の単結晶を作製し、多重フィルム等傾角ワイセンベルグ写真法により反射データを集め、各種補正を行って独立な反射データ 747 個を得た。近似構造はパタソン重ね合わせ法による求像によって求め、異方性温度因子を用いた完全マトリックス最小二乗法による精密化を行った。最終の R 因子は 0.160 であった。この結果化合物 XII は perhydro-2,3'; 2',3'-diepoxy-1,1'-biphenyl-2,3,3'-triol であると決定された。XII は対掌体同志が水素結合によって結ばれて C 軸方向に鎖状に伸びた結晶構造をしていることがわかった。

XIII はエタノール溶液から単結晶を作製し、XII と同じ方法でワイセンベルグ写真を撮影して、1049 個の独立な反射データを得た。次に symbolic addition 法によって近似構造を求め、対角ブロック最小二乗マトリックス法によって精密化を行った。最終の R 因子は 0.142 であった。解析の結果 XIII は、octa-hydro-5aH, 10aH-4a, 9a-epoxydibenzo-p-dioxin-5a, 10a-diol であると決定された。XII および XIII は構造化学の観点からも興味深い化合物である。



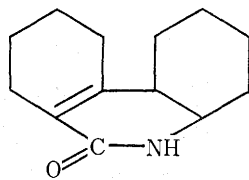
(XII)



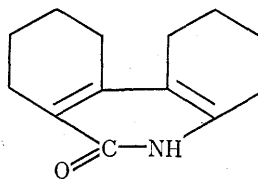
(XIII)

3. II を原料とする合成反応

アセトンを増感剤として、化合物 II とホルムアミドとの光化学反応を行った。反応後カラムクロマトグラフィーにより2種の生成物を単離し、スペクトルデータから、それぞれの構造式を推定すると共に既知の芳香族化合物に誘導して構造式を明らかにした。すなわち、1,2,3,4,4a,7,8,9,10,10b-decahydro-6(5H)-phenanthridinone (XIV) および 1,2,3,4,7,8,9,10-octahydro-6(5H)-phenanthridinone (XV) である。



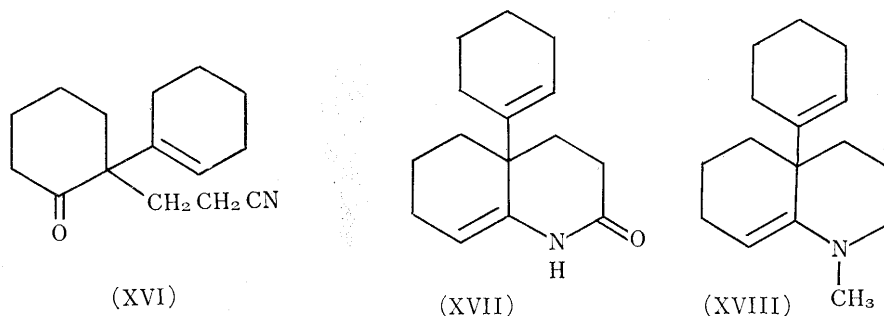
(XIV)



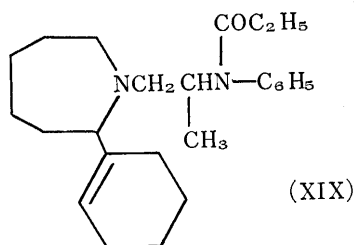
(XV)

ホルムアミドの光化学反応ではカルバモイルラジカルが二重結合に付加することが知られているが、XIV や XV のように環化反応まで進んだ例は知られていない。

次に II に対して塩基触媒存在下のシアノエチル化反応を行い、生成物 (XVI) をアミド体に変化させた後、酸を作用させて閉環化合物 (XVII) とし、XVII を N-メチル体に変えた後、還元してアミン体 (XVIII) を得た。XVIII は morphinane 骨格の B 環を開裂し、窒素原子を隣接位に移動させた構造に相当し、新しいタイプの鎮痛剤合成の中間体として期待される。



また鎮痛剤の中にはピペリジン環を持つものが多いが、このピペリジン部分をヘキサメチレンイミンに換えることにより、作用が増強したり、麻薬性を消失した例がいくつかみられる。著者は II のオキシムに Beckmann 転位を起こさせた後還元してヘキサメチレンイミン誘導体とした後、Wright による phenampromide の合成法に従った反応を行って N-(2-cyclohexen-1-yl-hexamethyleniminoethyl)-propionanilide (XIX) を合成した。



論文審査の結果の要旨

本論文は、シクロヘキサノン類の紫外線照射による光化学反応に関するものである。

まずシクロヘキサノンが、光化学反応により 2(1-シクロヘキセニル)シクロヘキサノンを生じることを明らかにした後、2-, 3-, 4-メチルシクロヘキサノンを同様に紫外線照射することにより、それぞれ、2-メチル-6-(2-メチル-1-シクロヘキセニル)シクロヘキサノン、5-メチル-2-(5-メチル-1-シクロヘキセニル)シクロヘキサノン、4-メチル-2-(4-メチル-1-シクロヘキセニル)シクロヘキサノンを得た。

つぎに 1,2-シクロヘキサンジオンの光化学反応により、ヘキサハイドロ-2,2'-ジヒドロキシ-ビフェニル-3,3'-ジオン (I), パーヒドロ 2,3'; 2',3'-ジエポキシ-1,1'-ビフェニル-2,3,3'-トリオール (II), オクタヒドロ-5aH, 10aH-4a, 9a-エポキシジベンゾ-p-ジオキシシン-5a, 10a-ジオール (III) を得た。これら

の内, II, III はX線構造解析により, その立体構造を明らかにした。II は新規骨格を持つ化合物である。

さらに上に得た 2-(1-シクロヘキセニル)シクロヘキサノン (IV) を原料として, ホルミアミドとの光化学反応によりフェナントリジノン型化合物を合成する一方, IV をシアノエチル化後, 数工程を経て, シクロヘキセニルイソキノリン型化合物を合成した。又, 同様に IV を原料として, そのオキシム体を Beckmann 転位させて, ϵ -カプロラクタム誘導体とし, 以後数工程を経て, N-(2-シクロヘキセン-1-イル-ヘキサメチレンイミノエチル)-プロピオンアニリドを合成した。これらの化合物は医薬品合成の中間体として興味ある物質である。

以上の成果は, 医薬品合成に関連する有機化学分野において, 知見を加えたものである。

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。