

氏 名	新 藤 実 しん どう みのる
学 位 の 種 類	工 学 博 士
学 位 記 番 号	論 工 博 第 410 号
学位授与の日付	昭 和 46 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	フリーデル・クラフツ反応並びに類似反応を応用した 医薬品の合成研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 宍 戸 圭 一 教 授 野 崎 一 教 授 福 井 三 郎

論 文 内 容 の 要 旨

本論文はフリーデル・クラフツ反応並びに類似反応を応用して医薬品数種を合成した研究をまとめたものであって、7章より成っている。

第1章は緒論であって、著者が研究に着手した動機とその背景について述べている。最近の合成医薬品は、比較的複雑な構造を有するので精緻な反応を用いて合成する必要があるものが多い。著者はこれらの医薬品数種を工業的に有利な反応、特にフリーデル・クラフツ反応を使って合成することを目的として研究したわけである。

第2章は鎮静剤ジアゼパムの新合成法に関するものである。従来のジアゼパム合成出発原料2-アミノ-5-クロルベンゾフェノンは工業的製法に隘路があるので、これを用いない合成法の研究を述べている。まずアントラニル酸類のフリーデル・クラフツ反応に関する研究を行ない、ジアゼパム合成中間体として用いられる2-フタルイミドアセトアミドベンゾフェノン類の合成をアントラニル酸類とベンゼンとより達成している。また、N-アミノアセチル-5-クロル-N-メチルアントラニル酸とベンゼンとを同反応により縮合させて直接ジアゼパムを得る方法を見出している。さらに2,4'-ジクロル-N-メチルアセトアニリドとベンゾニトリル・ルイス酸複合物とを縮合させて直接ジアゼパムを合成する研究を述べ、ルイス酸として四塩化チタンを用いた時のみ目的を達成することができることを見出している。

第3章では鎮痛作用物質5-アミノメチルサリチル酸の新合成法の研究を述べ、フリーデル・クラフツ反応の一変型と考えられるブラン・ケレー反応によるクロルメチル化反応と、一級アミノ基の合成反応であるデレピン反応とを組合せてサリチル酸あるいはサリチル酸メチルから合成する方法を見出している。

第4章には利尿作用を有するスルホンアミド系新規化合物ベンズイソチアゾリン-1,1-ジオキシド類の合成研究に関して述べてある。メタ・クロルベンジルアミンを食塩の存在下でクロルスルホン酸と反応させ、ついでアンモニア処理するとスルホン基が2個導入された5-クロルベンズイソチアゾリン-6-スルホンアミド-1,1-ジオキシドが得られる。一方食塩を用いない時はスルホン基が1個しか導入

されない5-クロルベンズイソチアゾリン-1, 1-ジオキシドが得られることを見出している。また、同じく利尿作用が認められた新規化合物アミノメチルベンゼンスルホンアミド類を得る研究について、オルト、メタおよびパラ・クロルベンジルアミノのアミノ基をアセチル基で保護しておいてクロルスルホン化し、ついでアンモニア処理すると、いずれもベンゼン核塩素原子のパラ位あるいはオルト位にスルホンアミド基が導入されたアミノメチルクロルベンゼンスルホンアミド類が得られることを認め、それら生成物を別途合成などにより同定している。さらに利尿作用物質ベンゾチアジジン-1, 1-ジオキシド類の合成研究を行っている。すなわち、メタ・クロルアニリンとクロルスルホン酸とを、後者の大過剰量の使用、あるいは四塩化チタンの存在下で反応させると塩化4-アミノ-6-クロル-メタ・ベンゼンジスルホンルが得られるが、これのアミド化により、従来法よりも円滑に4-アミノ-6-クロル-メタ・ベンゼンジスルホンアミドが得られることを明らかにした。このジスルホンアミドを種々の1, 3-ジ置換アセトン類と縮合させ、新規化合物3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾチアジン-7-スルホンアミド-1, 1-ジオキシド類を得た。一方、3-ジヒドロキシアセトンを用いて反応させると、3, 3-ビス置換誘導体は得られず、3- α -ヒドロキシエチルベンゾチアジジン類が得られることを認め、その構造並びに反応機構の検討を行なって知見を得ている。

第5章には副腎皮質ステロイドホルモン配糖体の合成研究が述べてある。コーチゾンなどの生物活性を持つステロイドの21位水酸基にグルクロン酸誘導体を結合させる研究であるが、従来この種の配糖体合成例は少く、また特に糖部分の保護基脱離は成功していなかったものである。著者はステロイドホルモン類5種と1-ブロム-1-デオキシ-2, 3, 4-トリ-O-アセチル- α -D-グルコピラノシドウロン酸メチルとを炭酸銀の存在下で縮合させて配糖体を合成し、ついでその糖部分の保護基を除去してステロイド-21-イル- β -D-グルコピラノシドウロン酸アミドを結晶として得ることに成功している。

第6章はスチルベン系ホルモン剤の合成研究に関するものである。合成女性ホルモン1, 1, 2-トリ-パラ・アニシル-2-クロルエチレン (TACE) の合成中間体トリ-パラ・アニシルエチレンは従来グリニャール反応を応用して合成されることが知られていた。著者は工業的に有利なフリーデル・クラフツ反応でトリ-パラ・アニシルエチレンを合成する方法を研究し、 α -クロル-パラ・メトキシアセトフェノンとアニソール2モルとを四塩化チタンの存在下で縮合させてこれを得ることに成功している。またこの方法を応用して合成女性ホルモン、スチルベストールの合成中間体であるスチルベストールジメチルエーテルも合成している。これらの反応の触媒としては、四塩化チタンの代りに通常のリウス酸、例えば塩化アルミニウムや四塩化すずなどを用いた時は目的物は得られないことを認め、 α -クロルアセトフェノン類にフリーデル・クラフツ反応を応用する時の四塩化チタン触媒の特性を見出している。

第7章は総括として以上の結果をまとめたものである。

論文審査の結果の要旨

最近の医薬品には複雑な構造を有し、その合成に精緻な有機化学反応を適用しなければならないものが多い。この中であってフリーデル・クラフツ反応は広範囲に有効で、しかも工業的には容易に実施し得るものである。著者はこれを医薬品数種の合成に応用する研究を行ない、種々の新方法を見出し、また価値

ある知見を得たものである。

汎用されている鎮静剤グアゼパムは従来2-アミノ-5-クロルベンゾフェノンを出発原料として製造されているが、この製取には工業的に隘路があった。著者はこの物質を経由することなく合成する方法を検討し、入手容易なアントラニル酸誘導体とベンゼンとのフリーデル・クラフツ反応により直接、あるいは間接的に合成する新方法を見出した。また、2, 4'-ジクロル-N-メチルアセトアニリドとベンズニトリルとを四塩化チタンの存在下で縮合させて直接ジアゼパムを合成する方法を発見している。この反応は通常のリウス酸では進行しないことを示し、四塩化チタンの特性を見出した。

鎮痛作用物質 5-アミノメチルサリチル酸を、フリーデル・クラフツ反応の一変型と考えられる ブラウン・ケレー反応によりサリチル酸あるいはサリチル酸メチルをクロルメチル化し、ついでアミノ化して合成する方法を見出した。

メタ・クロルベンジルアミンを食塩の存在下でクロルスルホン酸と反応させるとスルホン基が2個導入される。食塩を用いない時はスルホン基は1個しか導入されない。これ等の新事実を見出し、その生成物をアンモニアで処理することにより利尿作用物質5-クロルベンズイソチアゾリン誘導体を得ている。オルト、メタおよびパラ・クロルベンジルアミンのアミノ基をアセチル基で保護しておき、クロルスルホン酸と反応させると、塩素原子のパラあるいはオルト位がクロルスルホン化されるが、著者はこれらの配向性は塩素原子の効果により支配されると説明している。これらクロルスルホン化生成物をアンモニアで処理し利尿作用を示すスルホンアミド類を得ている。メタ・クロルアニリンのクロルスルホン化反応は四塩化チタンにより促進されることを示している。このアミド化物4-アミノ-6-クロル-メタ・ベンゼンジスルホンアミドは汎用されているサイアザイド系利尿剤の原料であるが、著者はこれと1, 3-ジ置換アセトン類とを縮合させて、従来知られていなかった3, 3-ビス(置換メチル)-6-クロル-3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾチアジアジン-7-スルホンアミド-1, 1-ジオキシド類を得た。一方、1, 3-ジヒドロキシアセトンを用いる時はジ置換体でなく3- α -ヒドロキシエチルベンゾチアジアジン類が得られることを見出し、生成物の構造を定め、反応機構の検討を行ない、知見を得ている。

さらに副腎皮質ステロイドホルモンの21位水酸基にグルクロン酸類を結合させている。これらの合成は従来成功していなかったものであり、著者は保護基を有するグルクロン酸誘導体を先ず結合させ、ついでアンモニア処理してその保護基を加水分解的に除去し、グルクロン酸アミドの形で配糖体の合成に成功している。また生成物の構造検討を行い知見を得ている。

合成女性ホルモンTACEの原料である1, 1, 2-トリ-パラ・アニシルエチレンをアルファークロル-パラ・メトキシアセトフェノンとアニソールとのフリーデル・クラフツ反応で合成する方法を研究し、リウス酸として四塩化チタンを用いた時のみ目的を達することを発見している。同じ方法で合成女性ホルモンスチルベストロールの合成にも成功している。かくてフリーデル・クラフツ反応における四塩化チタンの特性を認めている。

以上要するに本論文はフリーデル・クラフツ反応類を応用することによる医薬品数種の合成法を詳細に検討することによって合成化学的に有用な新方法を見出し、またその触媒であるリウス酸、特に四塩化チ

タンに新しい知見を加え応用の基礎を開いたものであって、学術上、工業上寄与するところが少なくない。
よって、本論文は工学博士の学位論文として価値あるものと認める。