

## 生物活性を有する化合物の合成研究(II)

散瞳作用を有する化合物の新規合成法

杉本良一・立木次郎・奥村迪雄・奥村重雄

### Synthetic Studies on Biological Active Compounds (II)

A New Synthetic Method of N-Ethyl-( $\gamma$ -picoly)-tropicamide

Ryouchi SUGIMOTO, Jiro TATSUGI, Michio OKUMURA,  
and Shigeo OKUMURA

We succeeded in developing the new synthetic procedure of the mydriatic agent, N-ethyl-( $\gamma$ -picoly)-tropicamide from phenylacetic acid.

#### 1. 緒言

古代の女性は瞳の散瞳を美粧の一手段と考えて漢方薬ベラドンナの煎薬を点眼したといわれているが、ベラドンナ *Atropa belladonna* の主成分はアルカロイドの一種であるアトピン Atropin でその化学構造はトロパ酸のトロピン酸エステル(I)であって、その生物活性は瞳孔の拡大既ち虹彩括約筋及び毛様体筋(水晶体の調節)の完全且つ持続的弛緩にある。

今日眼科領域にあっては散瞳作用及び毛様筋麻痺作用を得るために種々の副交感神経遮断薬(コリン作動性節後線維支配器官遮断薬)が点眼薬として利用されているが、アトロピンはその代表薬物である。しかしアトロピンは同時に幅広い薬理作用を有し、不快な副作用を伴うため副作用の伴はないより有効な代用薬の合成が要望されていた。

尚眼科臨床において散瞳剤および調節麻痺剤が屈折異常や眼底の検査に用いられる場合に、充分な散瞳および調節麻痺を有することは当然であるが、それ以外に効果

の速やかな発現が極めて重要な要件である。

さらに検査終了後の患者の不快な視覚症状を短縮するために効力持続時間の短いにことも要求される。こうした目的に沿って開発された薬物としてシクロペントレート、ホマトロピン、トロピカミドが挙げられるがトロピカミド(II)が最も代表的な短時間作用型の副交感神経遮断薬物であり、1955年スイスの Hoffmann-La Roche 社に於て合成されたトロパ酸の誘導体である。トロピカミドはその初期に於て主としてドイツにおいて、ついで欧米諸国及び日本においてもその秀れた散瞳及び調節麻痺作用が確認されトロピカミドは眼科検査時に不可欠の薬品となった。

最近受験勉強の影響で増加している問題の学童偽近視(仮性近視)は真正の近視へ移行する前段階の状態であり、毛様体筋緊張の軽度の充進のため屈折状態が近視側に移行した状態と説明されている。従ってトロピカミドの短時間型の調節麻痺性の特色を生かして仮性近視の治療にまでその利用範囲が拡大されている。

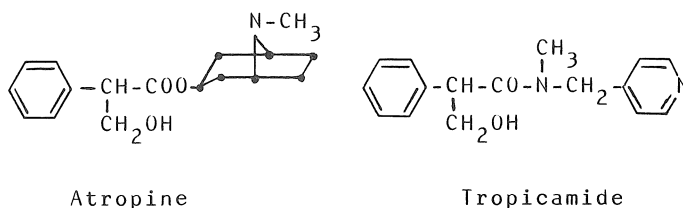


図1

## 2. 従来のトロピカミドの合成法の展望

従来発表されているトロピカミドの合成ルートを次に列挙する。

i) Reg-Bellet 法 (Roche Co. 1955年) 日本特許第 215463

上記 Reg-Bellet 法においてはフェニル基とカルボニル基との間に介在する活性メチレン基にオキシメチル基が結合しているトロパ酸を原料とするため、合成行程中に脱水、脱酢酸等の副反応が起り、目的とするトロピカミドを純粋且つ高収率に得ることは困難と推定される。

ii) 奥村重雄法 (1970年: 厚生省医薬品工業化試験費 250万円受領昭和45年11月) アメリカ, ドイツその他 6 外国特許・日本特許昭48-15947

奥村(重)は上記の点を考慮して種々検討の結果、反応性のオキシメチル基を製造行程の最終段階に導入することにより副反応を避け得るものとの結論に達し次式に示す如く酸アミドのカルボニル基に隣接する比較的活性度の低いと考えられるメチレン基にホルミル基を期待以上の高収率で導入することに成功し得た。本トロピカミド新合成法の中心点は酸アミドのメチレン基-CH<sub>2</sub>CON-にホルミル基の導入を強引に試みた点である

が、無水トルエン中ナトリウムアルコールを触媒としてギ酸エチルエステルを縮合させることにより簡単に実現し得ている。此処に得られたホルミル体(V)のトロピカミド(I)への還元は接触還元、水素化金属化合物による還元等が検討されたが最終的には水素化ホウ素化合物による還元により最も満足すべき結果を得て新規合成法を完成している。

## 3. トロピカミドの新合成法 (1979年)

前述の如く奥村重により簡便且つ好収率にて純度の高いトロピカミドの合成法が開発されているが、本研究は上記奥村法に於ける合成行程をさらに一行程短縮する目的でなされたものでその成果について報告する。

工業的製造行程に於て一行程の短縮は極めて重要な問題であって、問題点解決の可能性は奥村法における(IV)→(V)→(I)の2行程を1行程(IV)→(I)に短縮することにある。

合成有機化学の教えるところによれば活性メチレン基にオキシメチル基-CH<sub>2</sub>OHの導入は、ホルムアルデヒド或はその重合体の作用により実現することが可能である。

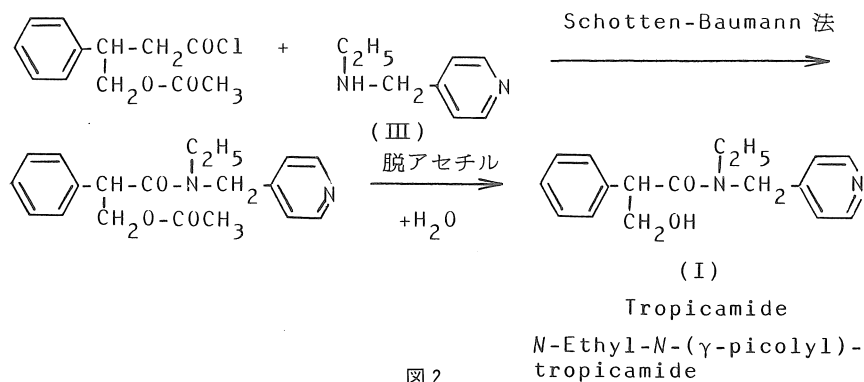


図 2

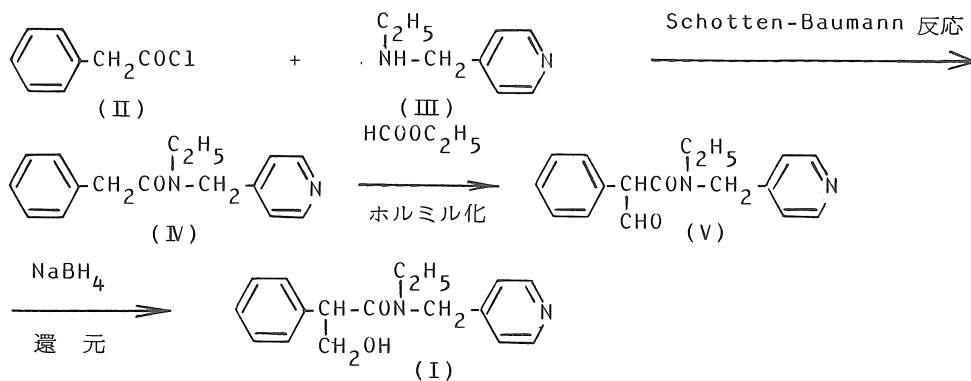


図 3



#### 4.1 4-ピリジナルデヒドのシッフ塩基を経由する方法

イ) 高価なピリジナルデヒドの合成法は別途検討することとして、常法により4-ピリジナルデヒド15g, 70%のエチルアミン水溶液27gの95%エタノール100ml混液を一夜室温で攪拌し次いで30分間還流後直ちにオートクレーブ中60気圧, 6時間室温でRaney Ni還元した処, 意外にも構造不明の結晶性化合物〔III A〕の生成が認められた。即ち反応後触媒を濾別した濾液を濃縮すると融点145~146°Cの結晶性化合物の析出が見られる。その濾液を減圧蒸溜すれば目的とするアミン(III)はB.P. 92~94°Cの液体として溜出する(5 mm)。

ロ) 上に得られた結晶性化合物の本態を明らかにするた

め一度シッフ塩基の純品を作製単離した後Raney Ni還元を試みることにした。即ち4-ピリジナルデヒド25エチルアミン溶液45gを95%エタノール100ml中で一液攪拌, 生成したシッフ塩基を減圧分溜してB.P84~88°C(4 mm)の液体30g(95%)を分離する。その25gを95%エタノール100ml中室温下, 7時間, 60気圧下にRaney Ni還元を行って, 61%収率でイ)と同一の目的アミン(III)と共に問題の結晶性化合物が分離された。ベンゼンより再結して融点145~146°C。収量3.8g, このものの本態はその元素分析値, I R及びNMR値から判定して次に示す如くシッフ塩基にbimolecular reductionが起ってアミンダイマー(III A)の結晶が生成したものと推定される。

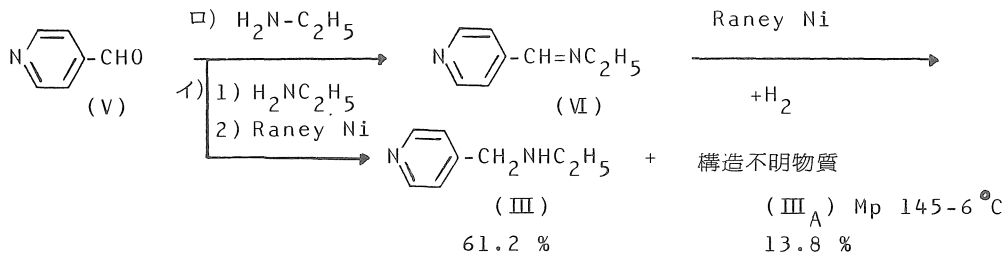


図9

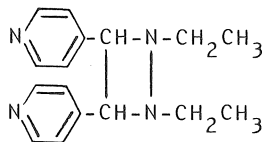
アミンダイマーの分析値:

元素分析値:

	C %	H %	N %
理論値	71.07	8.20	20.73
実験値	71.07	8.33	21.22

I.R  $\text{Nujol}_{\text{max}}$ : 3250 $\text{cm}^{-1}$  (NH)

NMR: 9 $\tau$  (t) 3H, 8.35 $\tau$  (s) 1H, 7.55 $\tau$  (q) 2H, 6.14 $\tau$  (s) 1H



シッフ塩基の二分子還元体 (III A) の推定構造式  
bimolecular reduction product

図10

#### 4.2 ピコリルアミンの Reductive alkylation による方法:

前項 4.1に於ては高価なピリジナルデヒド(V)から出発するエチル $\gamma$ -ピコリルアミン(III)の合成について検討したが, 本項では, より安価な出発原料としての $\gamma$ -ピコリルアミン(VII)の Reductive alkylation による合成法について検討した。

吾々は少量の目的とするアミン体以外に恐らく中間に生成するシッフ塩基の重合体と推定される著量の樹脂状物質の生成を認めたので先ずシッフ塩基を作製し, このものについての還元状況を観察することとした。

2.3.1 シッフ塩基の作製とそのラネーニッケル還元  
シッフ塩基を調製し蒸溜精製することなく直ちにラネーニッケル還元を行ったが, 実験結果は:

高沸点の蒸溜不能分が多く, 目的とするアミン(III)の収率は30%にも達し得なかつたので不安定なシッフ塩基の生成をできるだけ制限すると共に, シッフ塩基を生

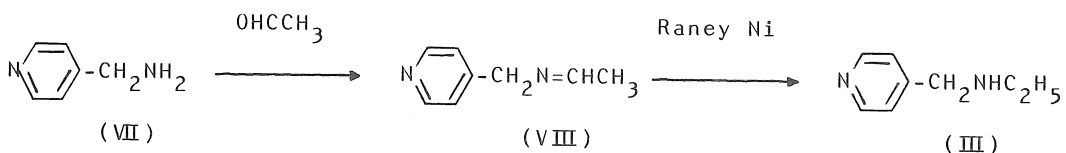


図11

成と同時に出来るだけ速やかにアミン体に還元し去って高沸点の蒸溜不能の高分子体の生成を抑制する目的で試薬の添加を逆にして、アセトアルデヒドのエタノール溶液をラネーニッケルを含むにピコリルアミンのエタノール溶液中に出来るだけ少量宛滴下することによって蒸溜不能の高分子体の生成を防止し収率の改良を行うことに成功し得た。

## 5. 実験の部

### 5.1 DMSO 中でのヒドロキシメチル化によるトロピクアミド (I) の合成

バラホルムアルデヒド 0.6g (0.02mol) をジメチルスルホキシド 20ml 中に懸濁させ、次に酸アミド (IV) 5.1g (0.02mol) を 10ml のジメチルスルホキシドに溶かしたものを、室温、攪拌下に滴下する。さらに室温で 3 時間攪拌をした。反応後、酢酸で中和し、水で希釈した。この溶液をクロロホルムで 3 回抽出し、クロロホルム抽出液を、水、飽和食塩水、水の順で洗浄した。(ジメチルスルホキシドを十分に除かないと生成物の析出を妨げとなる。) 洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去後、残留物を冷蔵庫に放置し時々かきまぜ結晶化させる。それでも結晶化しない場合には、酢酸エチルや無水エーテルを加え時々かきまぜ、冷所に放置し結晶化させる。析出した結晶をエーテルで洗浄した、収量 1.7g (30%)。

### 5.2 シッフ塩基の調製

95%エタノール 100 にピリジン-4-アルデヒド (V)

25g をとかし 70% のモノエチルアミン水溶液 45g を加え一夜攪拌次いでベンゼン共沸で反応物中の水分を除去後、減圧蒸溜を行うと BP.84~88°C (4 mm の溜分 (IV)) 30g が得られる。収率 95%

IR :  $\gamma_{\max}^{\text{oil}}$  3400, 1640, 1600, 1410, 1320, 1230, 1110, 820 $\text{cm}^{-1}$ .

5.3 : エチルー (r-ピコリル) -アミン (III) 及びそのダイマー (III A) の生成

a) シッフ塩基 25g を 95%エタノール 80ml にとかし新しく活性化したラネーニッケル 8g 加え、60気圧で 7 時間室温で還元を行う。反応後触媒を浄別しエタノール溜去すると BP92~94°C (5 mm) の目的アミン (III) 18g と M.P.145~146°C のダイマー 3.4g 得られた。アミン (III) の収率 61.2%

b) 95%エタノール 100ml にピリジン-4-アルデヒド 15g 加え、次いで 70% のモノエチルアミン水溶液 27g を加え攪拌下に一夜放置後 30 分間還流して 200ml のオートクレーブに充填しラネーニッケル 3.5g 加え 60気圧で 6 時間室温で還元する。反応後ラネーニッケルを濾別し、濾液のエタノールを溜去すると少量の結晶が濾出する。ベンゼンより再結晶すると M.P.145~146°C で i) に記述したダイマーに一致する。ダイマーを濾別した油分は減圧蒸溜すれば B.P.92~94°C (5 mm) の目的とするアミン (III) が得られる。

(受理 昭和 56 年 1 月 16 日)