



Title	環状グアジニン誘導体の合成とその血糖降下作用に関する研究
Author(s)	小笹山, 瑛
Citation	大阪大学, 1980, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/32843
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名・(本籍)	小 笹 山 瑛
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 5 0 1 3 号
学位授与の日付	昭 和 55 年 6 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	環状グアニン誘導体の合成とその血糖降下作用に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 池原 森男 (副査) 教授 富田 研一 教授 枅井雅一郎 教授 鎌田 皎

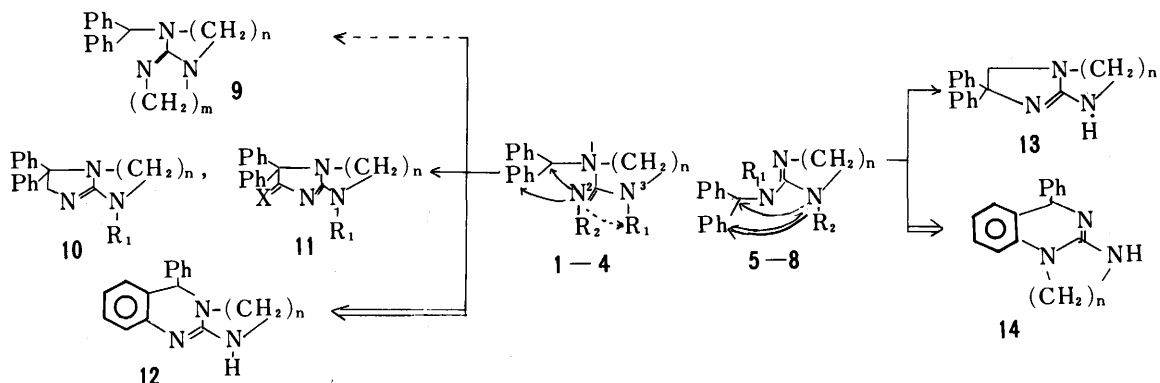
論 文 内 容 の 要 旨

緒 論

Guanidino基を有する生理活性物質は, arginine, folic acidなどの生体成分を始めとして, tetrodotoxin, streptomycinなどの天然物, clonidine, plenforminなどの合成化合物にいたるまで数多く知られている。

近年Grisarら¹⁾は α -置換lactamimide類の血糖降下作用を検討し, その活性発現に嵩高な置換基の必要性を報告している。

著者は血糖降下作用を目的として, benzhydryl基のような嵩高な置換基を有する単環性guanidine **1** ($R_1=R_2=H$), **5** ($R_1=R_2=H$) を合成したところ強い活性が認められた。そこで **1**, **5** を基本骨格として, 二環性guanidine **9**~**11**, **13**及び三環性guanidine **12**, **14**を合成し, これらの化合物の血糖降下作用とその構造との関係について検討した。合成化合物の概要を chart-1 に示す。



本 論

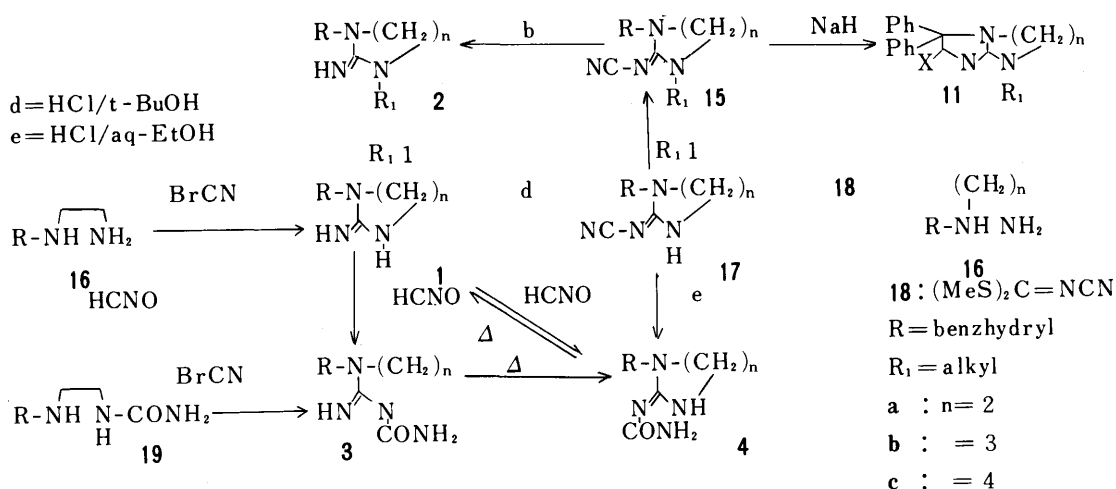
第1章 単環性化合物の合成

1. 1-benzhydryl-2-imino-1,3-diazacycloalkane類 1～4の合成

1aは16aとBrCNの反応で得られたが、1b, cはこの方法では得られなかった。そこで16とより活性な試薬18から17を合成し、HCl/t-BuOHで選択的に脱ニトリル化して1b, cを得た。しかし、この脱ニトリル化反応は苛酷な条件下行なうとbenzhydryl基も脱離して目的物は得られない。次に1のalkyl誘導体の活性を検討する目的で、1にNaH存在下R₁Iを反応させたところ選択的にN-3位alkyl体2が得られたが収率は悪かった。ところで同様な条件下17にR₁Iを作用させ15とした後HCl/t-BuOH処理すると好収率で2が得られた。17のalkyl化の際過剰のNaHを用いると、分子内閉環した二環性化合物11が好収率で得られた。このような炭素—炭素を結合する反応は、二環性guanidine化合物の新しい合成法になりうると考えられる。

1aとBrCNとの反応による2aの合成の際、脱酸剤としてNaOHを用いたところ3aが低収率ながら結晶状に得られた。この3aに強い血糖降下作用が認められたため3aの収率の向上、別別合成を目的として1のcarbamoyl化を検討した。まず1a・HCl塩をDMSO中KOCNと室温で反応させたところ19とBrCNとの反応生成物と同一の3aが得られた。

一方、同様な反応を加熱下(100℃)行なうと4が得られた。この実験結果から3aのN-3位carbamoyl基は熱時転位すると考えられる。そこで3aをDMSO, EtOH中加熱したところ、予想通りα'-位-imino基への転位が認められた。



2. α-benzhydrylimino-1,3-diazacycloalkane類 5—8の合成

5a (R₁=CH<φ, R₂=H), 8a (R₂=alkyl)は20と試薬21の反応で、また6aは試薬22との反応で得られたがこの方法で5b, cは合成出来なかった。とこで20を原料として、Winthropら²⁾の方法で24に導きalkylenediamine類25と反応させたところ5a-c及び6が好収率で得られた。

次に5のalkyl化, acyl化について検討した。環状グアニジン誘導体のalkyl化, acyl化位置に關

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \diagup \text{NH} \\
 \text{R}_2 \diagdown \\
 \text{20}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{X} \begin{array}{c} \text{HN} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{N} \end{array} \text{21}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}_1 \diagup \text{NH} \\
 \text{R}_2 \diagdown \\
 \text{22}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \diagup \text{NH} \\
 \text{R}_2 \diagdown \\
 \text{20}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{25}}
 \begin{array}{c}
 \text{NH} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R}_1 \text{---HN} \quad \text{SMe} \\
 \text{24}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \diagup \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_n \\
 \text{R}_2 \diagdown \quad \text{H} \\
 \text{5, 8}
 \end{array}
 \xrightarrow{\text{R}_3 \text{I}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}_1 \text{---HN} \text{---} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_n \\
 \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\
 \quad \quad \quad \text{N} \quad \text{R}_3 \\
 \text{6}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \text{---HN} \text{---} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_n \\
 \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\
 \quad \quad \quad \text{N} \quad \text{R}_3 \\
 \text{6}
 \end{array}
 \xrightleftharpoons[\text{MeOH}]{\text{R}_4 \text{COCl}}
 \begin{array}{c}
 \text{R}_4 \text{OC} \text{---} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_2 \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R}_1 \text{---N} \quad \text{N} \\
 \quad \quad \quad \diagup \quad \diagdown \\
 \quad \quad \quad \text{R}_3 \quad \text{26}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{R}_1 \text{---N} \text{---} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_n \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{R}_2 \quad \text{COR}_4 \\
 \text{7}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{R}_1 \text{---N} \text{---} \text{N} \text{---} (\text{CH}_2)_n \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{Ac} \quad \text{Ac} \\
 \text{23}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{c}
 \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{N} \\
 \diagup \quad \diagdown \\
 \text{X} \quad \text{R}_3 \\
 \text{22}
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 \text{a: } n = 2 \\
 \text{b: } = 3 \\
 \text{c: } = 4
 \end{array}$$

第2章 二環性化合物の合成

置換基の位置が明確になる合成法について検討した。

- $$\begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n \\ \text{MeS} \diagup \text{N} \\ \text{27} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n \\ \text{HN} \diagup \text{N} \\ (\text{CH}_2)_m \text{OH} \\ \text{29} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n \\ \text{HO}(\text{CH}_2)_m \text{NH}_2 \\ \text{28:} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{R}-\text{HN} \diagup \text{SMe} \\ \text{24} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{HN} \\ \text{R}-\text{N} \diagup \text{N} \\ (\text{CH}_2)_2 \text{OH} \\ \text{31} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n \\ \text{N} \diagup \text{N} \\ (\text{CH}_2)_m \\ \text{9} \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n \\ \text{NC}-\text{N} \diagup \text{N} \\ \text{H} \\ \text{17} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n \\ \text{HN} \diagup \text{N} \\ (\text{CH}_2)_m \text{OH} \\ \text{32} \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}-\text{N}-(\text{CH}_2)_n \\ \text{H}_2 \text{NCO} \diagup \text{N} \\ \text{33} \end{array}$$

Reactions: $\xrightarrow{\text{a}}$ (from 29 to 9), $\xrightarrow{\text{a}}$ (from 31 to 9), $\xrightarrow{\text{a}}$ (from 32 to 33).
 a = 1. SOCl_2
 2. KOH

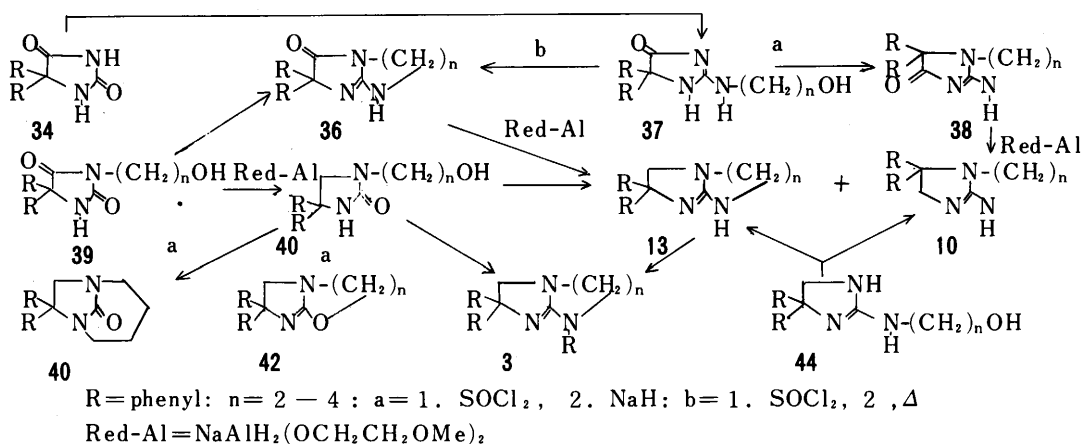
30: $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2-\text{OH}$

—285—

閉環反応を試みたが10, 13の混合物を与えて実用的でなかった。そこで34を原料とする方法について検討した。34を原料とした場合4位-carbonyl基の選択的還元が合成上問題となる。

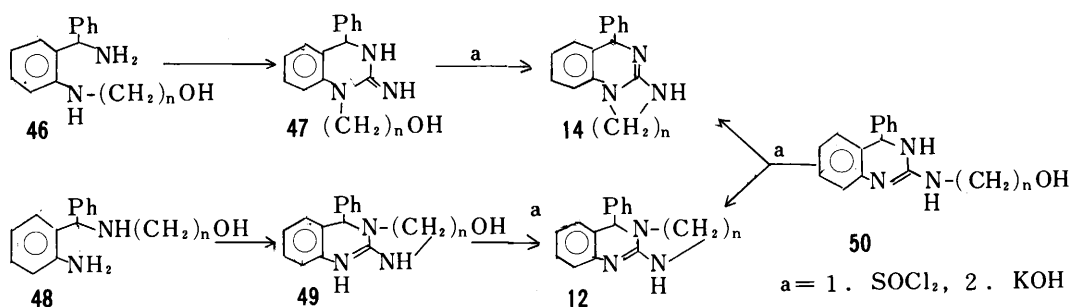
まず4位-carbonyl基を先に還元する合成ルートについて検討した。Schlögler⁴⁾の方法で得た39をDriscollら⁵⁾の方法でRed-Al還元して40とした。つづいてクロル化, 2-ethoxy化後amine類との反応で13及びそのalkyl体43を合成した。尚40のクロル化の際興味ある副生物41, 42を単離しその構造を決定した。更に二環性化合物13のalkyl, acyl化反応について検討したところいずれの場合もdiphenyl基のない環内窒素に反応が起った。

次に34の4位-carbonyl基を最後に還元する方法について検討した。34より合成した37をクロル化後加熱閉環したところ36が, 一方NaH存在下閉環したところ38がそれぞれ選択的に得られた。このように中性条件下N-3位の反応性の高い理由として37のクロル体のC=N二重結合が2, 3位に固定化されているためと考えられる。つづいて, 36, 38をRed-Al還元したところcarbonyl基が選択的に還元され目的とする13, 10が得られた。



第3章 三環性化合物の合成

化合物50を POCl_3 でクロル化後アルカリ処理して閉環したところ, 5, 6員環ともangular閉環体14が優先して得られた。Möhreら⁶⁾もquinazoline誘導体でangular閉環が優先すると報告している。それ故この方法は生成物の分離が困難なため別途合成法について検討した。angular化合物14を選択的に合成するためには2-aminobenzophenone 45のamino基をhydroxyalkyl化する必要がある。しかし45のamino基は活性に乏しく直接hydroxyalkyl化は出来なかった。そこで45とchloroalkyl-chloroformateを反応後KOHを作用させ好収率でhydroxyalkyl化を行なった。以下数工程で得られた46をBrCNでquinazoline閉環して47とした。つづいてクロル化, アルカリ処理しても好収率で14a, bを得た。一方linear化合物も45を原料として数工程で48を合成後angular化合物とほぼ同様な方法で選択的に合成した。



第4章 環状グアニジン誘導体の構造と生物活性

1. 血糖降下作用：一夜絶食したラットに検体25mg/kgを経口投与し、投与1, 2, 3, 5時間後の血糖降下率を測定しその和を全血糖降下率とした。
2. 定量的構造活性相関 (QSAR)：血糖降下作用に関するQSAR例は、Åhrensら⁷⁾により sulfonylurea 誘導体で、また Kubota ら⁸⁾により isoxazole 類で報告されている。

著者はguanidine化合物の血糖降下作用にpKa, 分配係数が関与していると考えて各々を測定した。pKa値はAlbertら⁹⁾の方法により中和滴定法で、一方分配係数はHansch-Fujitaら¹⁰⁾の方法に準じて測定した。そこでこれらの物理化学的パラメータを用いて全血糖降下率との関係を重回帰分析したところpKa, 分配係数をパラメータとする関係式が最も良い相関関係 ($\gamma = 0.845$) を示した。

$$\log C = -0.046pK_a^2 + 0.859pK_a - 0.377P^2 + 2.043P - 4.577$$

C：全血糖降下率 pKa：イオン定数 P：分配係数 $\gamma = 0.845$

以上の結果guanidine化合物の血糖降下作用にpKa, 分配係数が関与していると考えられる。

結 論

1. 1位又は2'位に嵩高な置換基を有する2-imino-1, 3-diazacycloalkane類及びこれらをalkylene鎖で結んだ二環性、三環性guanidine類を特異的に合成した。
2. 単環性、二環性、三環性guanidine類及びそれらの各種中間体の化学的諸性質について興味ある知見を得た。
 - 2-1 1-benzhydryl-2-imino-3-carbamoylimidazolidine **3** の carbamoyl 基は熱時2位-imino基へ転位する事を明らかにした。
 - 2-2 1-benzhydryl-2-cyanoimino-3-alkyl-1, 3-diazacycloalkane類**15**にNaHを反応させる新しい合成法により二環性化合物**11**を好収率で合成した。
 - 2-3 2-(ω -hydroxyalkylamino)-4-oxo-5, 5-diphenylimidazoline **37**を選択的にN-1位, N-3位で閉環させる条件を見出した。
 - 2-4 単環性、二環性、三環性化合物のalkyl化, acyl化位置はamino-formで存在している窒素原子に優先して起る事を明らかにした。
3. 以上合成した環状グアニジン化合物に強い血糖降下作用が認められた。更にこれらの化合物の血

糖降下作用にpKa, 分配係数が関与している事を明らかにした。

引用文献

- 1) J. M. Grisar, G. P. Claxton, A. A. Carr and N. L. Wiech, J. Med. Chem., **16**, 679 (1973).
- 2) S. O. Winthrop, S. Sybulski, G. Gavin and G. A. Grant, J. Am. Chem. Soc., **73**, 3496 (1957).
- 3) F. J. Marschall, J. Am. Chem. Soc., **78**, 3696 (1956).
- 4) K. Schlögl, F. Wessly, O. Kraup, H. Stormann, J. Med. Pharm. Chem., **4**, 231 (1961).
- 5) V. E. Marquez, L. Twanmoh, H. B. Wood, J. S. Driscoll, J. Org. Chem., **37**, 2588 (1972).
- 6) H. Möhre and C. M. Seidel, Chem. Ber., **106**, 1595 (1973).
- 7) H. Ährens, and W. Losert, J. Med. Chem., **18**, 234 (1975).
- 8) M. Yamakawa, T. Kubota, Y. Tochino, and H. Takase, IUPAC総会講演要旨集 7C-201 (7. 9. 1977 in Tokyo).
- 9) A. Albert著 (松浦貞郎訳) イオン定数.
- 10) T. Fujita J. Iwasa and C. Hansch, J. Am. Chem. Soc., **86**, 5175 (1964).

論文の審査結果の要旨

著者はグアニジン誘導体の強い血糖降下作用に注目し, 2-imino-1,3-diazacycloalkane類及びこれをアルキル鎖で結んだ二環性, 三環性グアニジン類を特異的に合成した。

2-benzhydrylimino(amino)imidazolidineの2位NのtautomerismはNMRよりNH-formに傾いている事を明かにし, 又, 1-benzhydryl-2-imino-3-carbamoylimidazolidineのcarbamoyl基は熱時2位-imino基へ転位することを明かにした。

単環性, 二環性, 三環性化合物のalkyl化, acyl化位置はamino-formで存在しているNに優先することを明かにした。これらの知見は, 学位請求に値いすると思われる。