

氏 名 (本籍)	なか 中	むら 村	あき 晃	ただ 忠
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	薬	第	45	号
学位授与年月日	昭和45年12月9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 Ring-Chain Tautomerism を応用し
た含窒素複素環化合物の合成研究

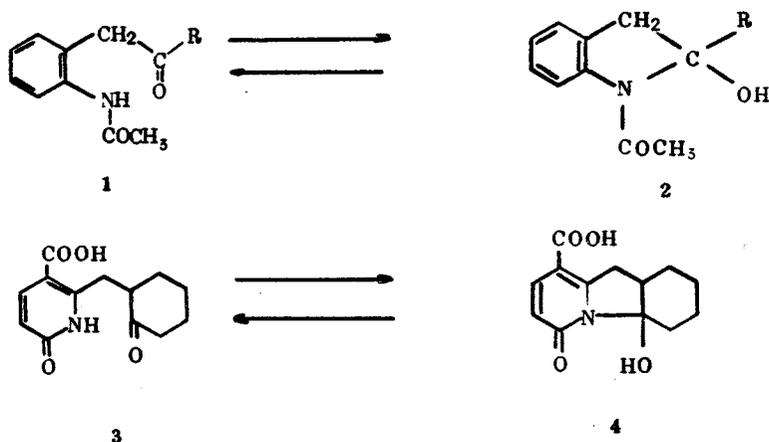
(主 査)

論文審査委員 教授 加藤 鉄三 教授 亀谷 哲治

教授 南原 利夫

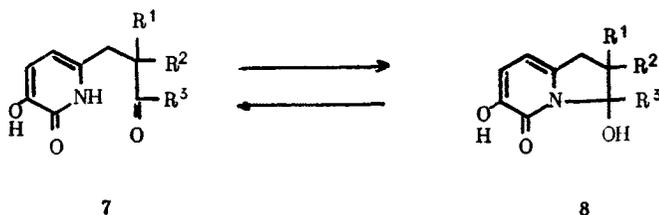
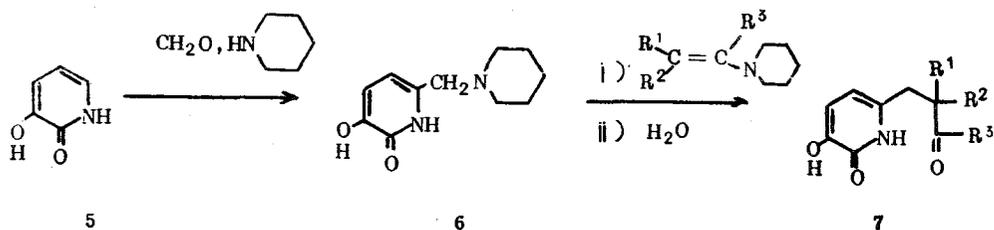
論 文 内 容 要 旨

Bing-chain tautomerismとは分子内の二つの functional group 間の付加反応を含んだ平衡であり、多くの例が報告されている。この平衡においては、次の例のようにその ring-form (2), (4) が複素環になる場合が多く、複素環合成法となり得るものとして注目される現象である。



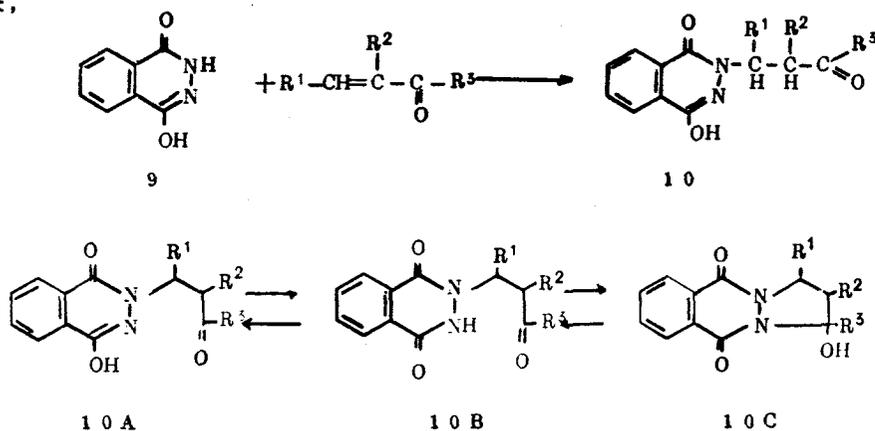
一方、橋頭窒素有する化合物は reserpine 等の天然物をはじめとして生理活性を有するものが多い。そこで橋頭窒素有する化合物の合成の手段として ring-chain tautomerism を応用することを考えた。すなわち、先の例の(3)⇌(4)のようにラクタムNHと側鎖カルボニル基間の ring-chain tautomerismによる ring-formは橋頭窒素有することになるので、この点に着目して本研究を行った。

まず、各種の 3-hydroxy-6-(3-oxoalkyl)-2(1H)-pyridone類(7⇌8)を合成し、IR スペクトルおよびNMR スペクトルにより ring-chain tautomerismを検討した。なお、合成は次の方法で行った。

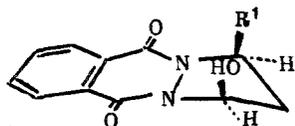


その結果、次のことが分つた。ⅰ) $R^3 = H$ の時、すなわち、側鎖カルボニルがアルデヒドの時は ring-form (8) として存在する。ⅱ) $R^3 = CH_3$ または $R^3 = C_2H_5$ の鎖状ケトンの時は chain-form (7) として存在する。ⅲ) $R^2, R^3 = -(CH_2)_n-$; $n = 3 \sim 6$, すなわち、環状ケトンの時は、6員環ケトン ($n = 4$) の時のみ ring-form (8) で存在し、他の場合は chain-form (7) として存在する。ⅳ) このような置換基効果より、この ring-chain tautomerism は NH の側鎖カルボニルへの求核的付加である。

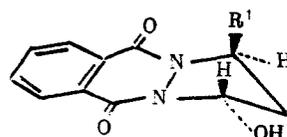
次に NH 源として phthalic hydrazide (9) の hydrazide NH の場合について検討した。すなわち、(9) と α, β -不飽和カルボニル化合物との Michael-type 付加により合成した 3-(3-oxoalkyl)-phthalic hydrazide (10) 類には 10 A, 10 B および 10 C の三つの tautomer が考えられる。検討の結果、



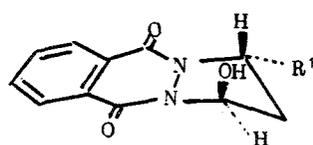
$R^3 = \text{CH}_3$ (ケトン)の時は10A(chain-form)として存在し, $R^3 = \text{H}$ (アルデヒド)の時は10C(ring-form)として存在することが分つた。しかし、この場合に特徴的なことは $R^1 = \text{CH}_3$ または $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$ で $R^2 = R^3 = \text{H}$ の時に下記の四つのconformationが考えられるにもかかわらず、(11)の型をとつていることで、これはNHのカルボニルへの付加が立体特異的であることを示している。



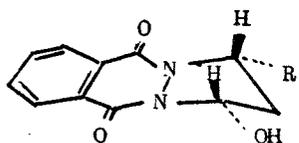
11



12

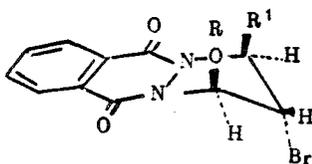


13

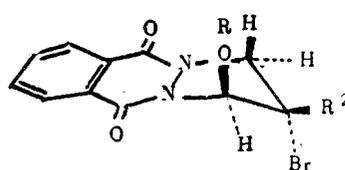


14

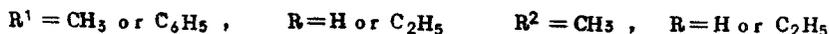
この理由についても述べた。また、これらのconformationを決定するために、NMR解析のreference compoundとして下記の化合物を合成し、そのconformationも決定した。



15



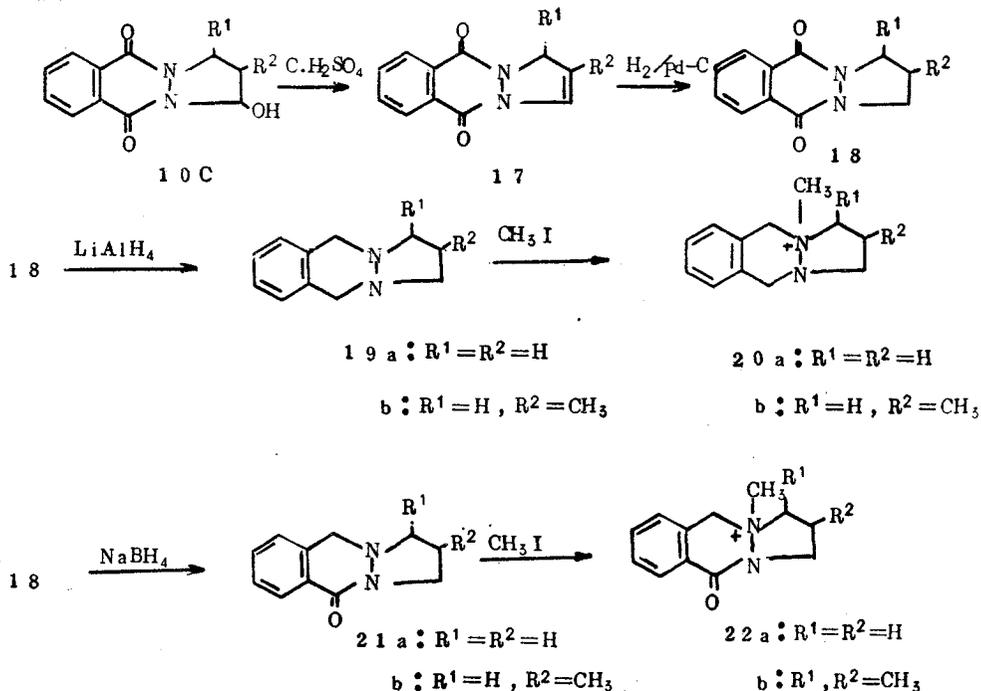
16



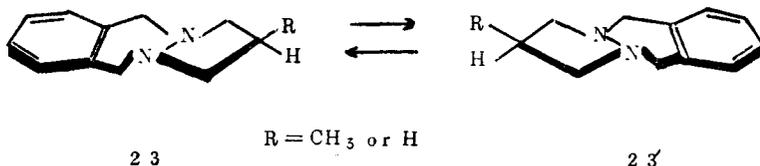
さて、ここに得られた1-hydroxy-2,3,5,10-tetrahydro-1H-pyrazolo [1,2-b]phthalazine-5,10-dione類(10C)は橋頭窒素を並んで二つもつ化合物(fused hydrazine類)で新しい環系である。先にも述べたように、橋頭窒素をもつ化合物は生理活性物質が多く、また、それらの立体化学や分解反応については多くの報告があるが、fused hydrazine類に関する報告は多くない。そのうち、特に6/5縮合環系に関しては少ない。そこでring-chain tautomerismを応用して種々の2,3,5,10-tetrahydro-

1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine類を合成し、その立体化学および分解反応について検討した。

前述のように、10Cは平衡によりchain-form(10A, 10B)をとり得るのでfused hydrazineの環系が固定されていない。そこで、まず脱水反応によつてこの環系を固定し、ついで以下のようにして目的物を合成した。

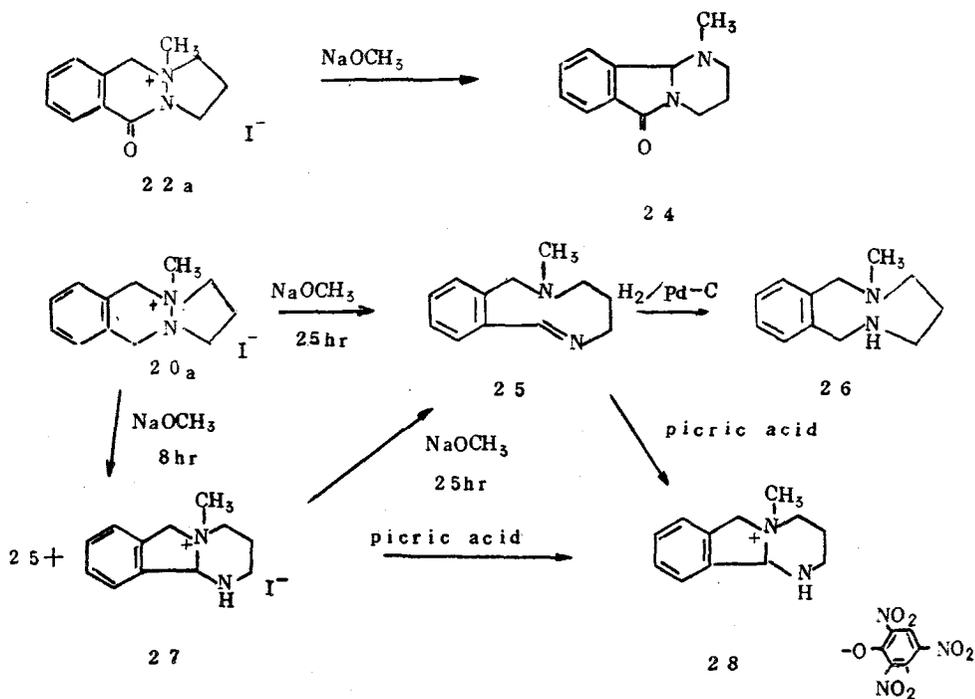


このようにして得た(19)は橋頭に二個の反転可能なsp³窒素をもっているの、このconformationは固定されたものでなく、かなりflexibleなものであると予想される。そこで温度可変NMRスペクトルによりconformational analysisを試みたところ、19a, 19bは23のようにtrans-fused conformationをとり、室温では二つの窒素の同時の反転により23 ↔ 23'の二つのconformation間を早い速度で交換していることが判つた。そして、この反転のエネルギーを計算した結果、19aではΔF[‡]_c = 1.24 Kcal/mole、19bではΔF[‡]_c = 1.25



Kcal/moleであることが分つた。

次に, fused hydrazine 類の分解反応について検討した。アミンの分解反応では Hofmann 分解は最も一般的であり, アルカロイド等の構造決定などに応用されているが, fused hydrazine 類に関してはわずかに二つの報告しかない。そこで, 20 a, 22 a について NaOCH₃ との反応を試み, 以下に示すような興味ある結果を得た。



すなわち, 22 a は Stevens-type の転移を起した 1-methyl-1,3,4,10 b-tetrahydro-pyrimido[2,1-a]isoindol-6(2H)-one (24) を生成する。また, 20 a から は長時間加熱すると Hofmann 分解型の生成物, 6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-3H-benzodiazonine (25) を得るが, 短時間で反応をとめると少量の 25 と共に転移した四級塩の 5-methyl-1,2,3,4,6,10 b-hexahydropyrimido[2,1-a]isoindolium iodide (27) が生成した。このように四級塩と塩基との反応で転移した四級塩の得られた例はなく, 全く, 新しい知見である。この機構についても検討を加えた。

このようにして得た各種の塩基や四級塩の生理作用, 特に末梢神経系への作用について, もつか試験中である。

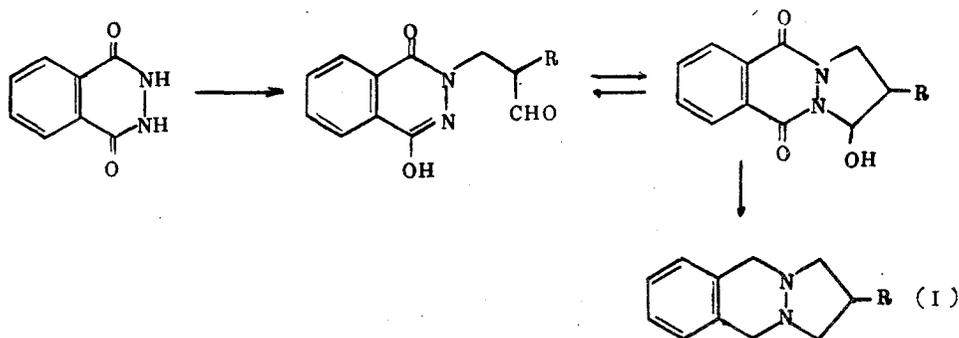
審査結果の要旨

本論文はラクタム構造を有する複素環化合物に於ける ring-chain tautomerism を論じたものであり、さらにこれを合成面に応用し、たとえば2ヶの橋頭窒素を有する新環系化合物、pyrazolo[1,2-b]phthalazine 類の合成、さらにこれらの成環体の化学性質、立体化学を論じたものである。

1. 3-Hydroxy-6-(3-oxoalkyl)-2(1H)-pyridone 類では側鎖カルボニル基がアルデヒドの時と6員環ケトンの時は環状化合物が安定であり、他の場合は鎖状型が安定である。

2. ラクタムNHとしてはphthalic hydrazide環のhydrazide NHを用いた場合も同様に側鎖カルボニル基がアルデヒドの場合はring型が、ケトンの場合はchain型が安定である。

3. 2,3,5,10-tetrahydro-[1H]-pyrazolo[1,2-b]phthalazine 類 (I) が合成された。



4. IのNMRスペクトルを検討した結果、窒素の反転による立体異性体が存在することが考えられる。この反転エネルギーは $\Delta F_c = 1.24 \text{ Cal/mole}$ が与えられた。

5. この間、いくつかの新しい環状化合物の合成が行なわれ、さらにそれらについての化学反応が検討された。

以上複素環化合物に於ける ring-chain tautomerism を明らかにし、さらに合成化学面の応用が期待される新しい知見を加えたものであり、本論文は学位を授与するに値するものと認める。