

氏 名 (本 籍) さ か も と た か か
坂 本 尚 夫

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 博 第 3 2 号

学 位 授 与 年 月 日 昭 和 4 6 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 5 条 第 項 該 当

研 究 科 専 門 課 程 東 北 大 学 大 学 院 薬 学 研 究 科
(博 士 課 程) 薬 学 専 攻

学 位 論 文 題 目 炭 素 - 窒 素 二 重 結 合 を 有 す る 化 合 物 と ジ ケ テ
ン と の 反 応

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 加 藤 鉄 三 教 授 南 原 利 夫

教 授 竹 本 常 松

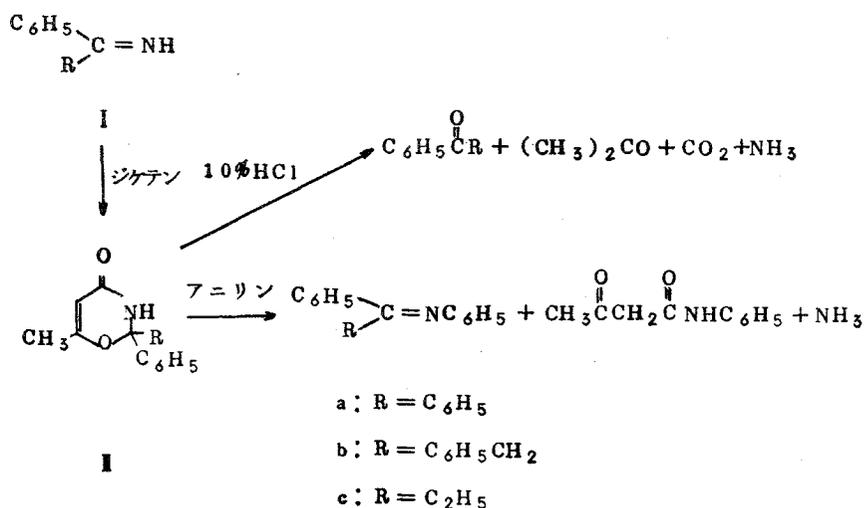
論文内容要旨

炭素-窒素二重結合を有する化合物とジケテンとの反応に関しては、既にかなり多くの報告がある。たとえば、carbodiimide, amidine, guanidine, imidate, isocyanate類からは1, 3-oxazine誘導体が, pyridine, quinoline等の含窒素芳香複素環化合物からはquinolizine誘導体が, また, Schiff塩基からは2-alkylidene-acetoacetamide誘導体が生成する。

以上のように炭素-窒素二重結合を有する化合物に対して, ジケテンは種々の異なつた形の付加反応を行なうが, その反応の差異は依然明確にされていない。本論文は炭素-窒素二重結合を有する化合物に対するジケテンの反応性を解明し, 更にその知見を利用して含窒素複素環化合物の合成法を開発する目的で研究を行なつた結果をまとめたものである。

ジケテンは一般に活性水素, たとえばアミノ基, 水酸基等に対してアセトアセチル化反応を行なう。一つの分子中に活性水素であるNHと炭素-窒素二重結合, すなわち C=NH基を有する化合物とジケテンとの反応は, imidate, amidine等で検討されている。筆者は, この型の化合物としてketimine誘導体を選び, ジケテンとの反応を検討した。

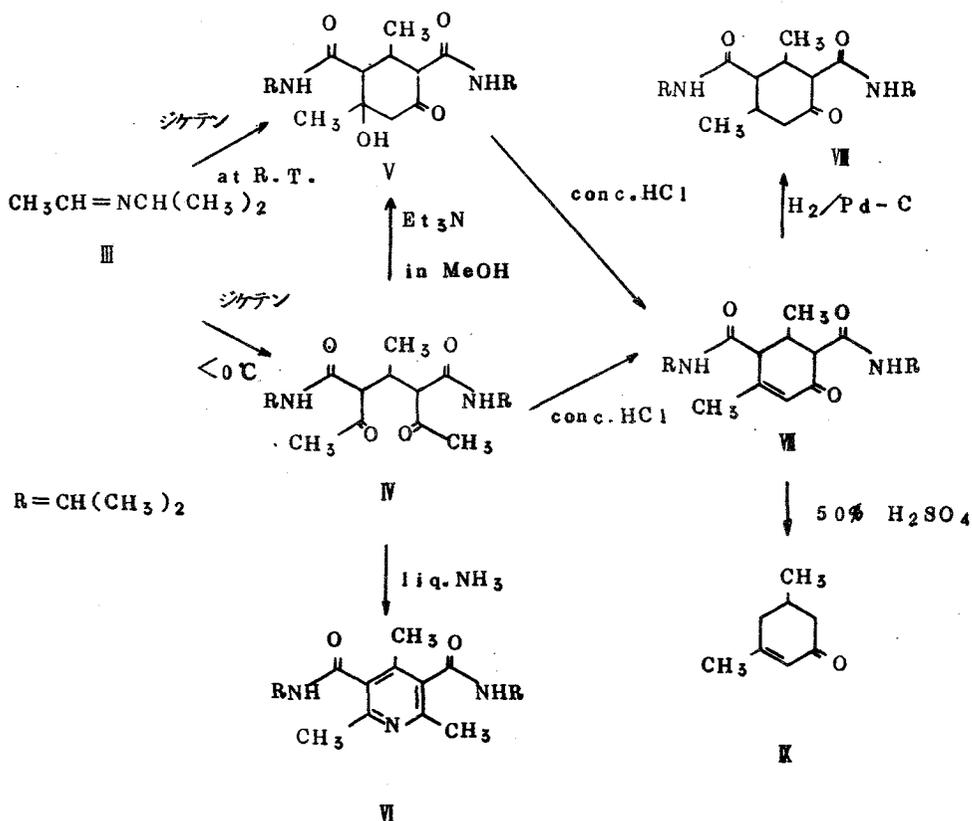
Iとジケテンとを無水エーテル中で反応させ, 好収率で付加体を得た。付加体の構造は元素分析値, IRおよびNMRスペクトルより, 2, 2-disubstituted-6-methyl-1, 3-oxazine誘導体(II)であると考えられる。



なお、たとえば IIa を 10% HCl で加水分解すると、benzophenone, acetone, CO₂ および NH₃ が生成する。また、aniline と反応させると、benzophenone anil, acetoacetanilide, および NH₃ が生成する。これらの反応も付加体の構造を II であると考えて矛盾なく説明できる。したがって、I に対してジケテンは imidate に対してと同型の反応をすることが判明した。

Schiff 塩基とジケテンとの反応に関しては、いくつかの報告があり、2-alkylidene-acetoacetamide 誘導体が得られるとされている。筆者は本反応を更に拡大する目的をもって、N-ethylideneisopropylamine (III) とジケテンとの反応を試みたところ、従来までの知見と異なつた結果を得た。

III とジケテンとをアセトン中 0℃ 以下で反応させると、mp 233° (decomp.) 化合物、C₁₆H₂₈O₄N₂ (IV) が得られる。また本反応を室温で行なうと、mp 245° (decomp.) の IV の異性体 (V) が得られる。IV および V の IR スペクトルは、共に 3300

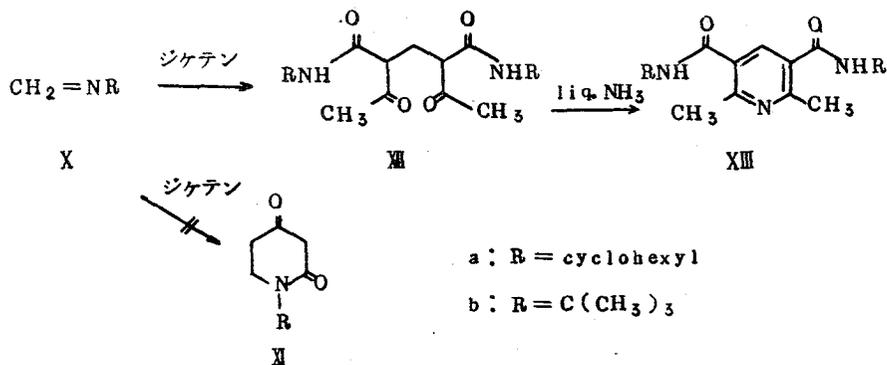


cm^{-1} 付近に NH, $1720, 1640\text{ cm}^{-1}$ 付近にカルボニル吸収を有する。IV の NMR スペクトルは isopropyl 基が 2 個存在していることを示す他に, $0.86 (3\text{H}, d), 2.32\text{ ppm} (6\text{H}, s)$ に methyl 基, および $2.75 (1\text{H}, m), 3.63\text{ ppm} (2\text{H}, d)$ に methylene 基の proton の signal がみられる。以上のスペクトルデータより, IV の構造として 2, 4-diacetyl-3-methylglutaramide 誘導体を推定し, IV を $liq. NH_3$ で処理して 2, 4, 6-collidine 誘導体 (VI) に移行させ確認した。

一方, V の NMR スペクトルは 2 個の isopropyl 基の proton の signal の他に, $0.94 (3\text{H}, d) 2.40\text{ ppm} (3\text{H}, s)$ の methyl 基の proton の signal が観察されるが, 2.40 ppm の methyl 基の proton の signal の面積強度は, IV の場合と異なり methyl 基一個に相当する。IV および V は, conc. HCl で処理するといずれも同一の脱水体 (VII) に移行する。VII の IR スペクトルは IV および V でみられた 1720 cm^{-1} 付近の吸収が消失し, 1681 cm^{-1} に吸収がみられる。また NMR スペクトルでは 6.14 ppm に olefinic proton の signal が新生している。VII を Pd-C 触媒で還元すると, VIII が生成する。VIII の IR スペクトルは 1724 cm^{-1} にカルボニル吸収を示す。

以上の化学反応およびスペクトルデータより, VII を cyclohexen-2-one 誘導体と推定し, VII を 50% 硫酸で加水分解して文献既知の IX に導いた。したがって, V は β -hydroxycyclohexanone 誘導体と考えるのが最も妥当である。

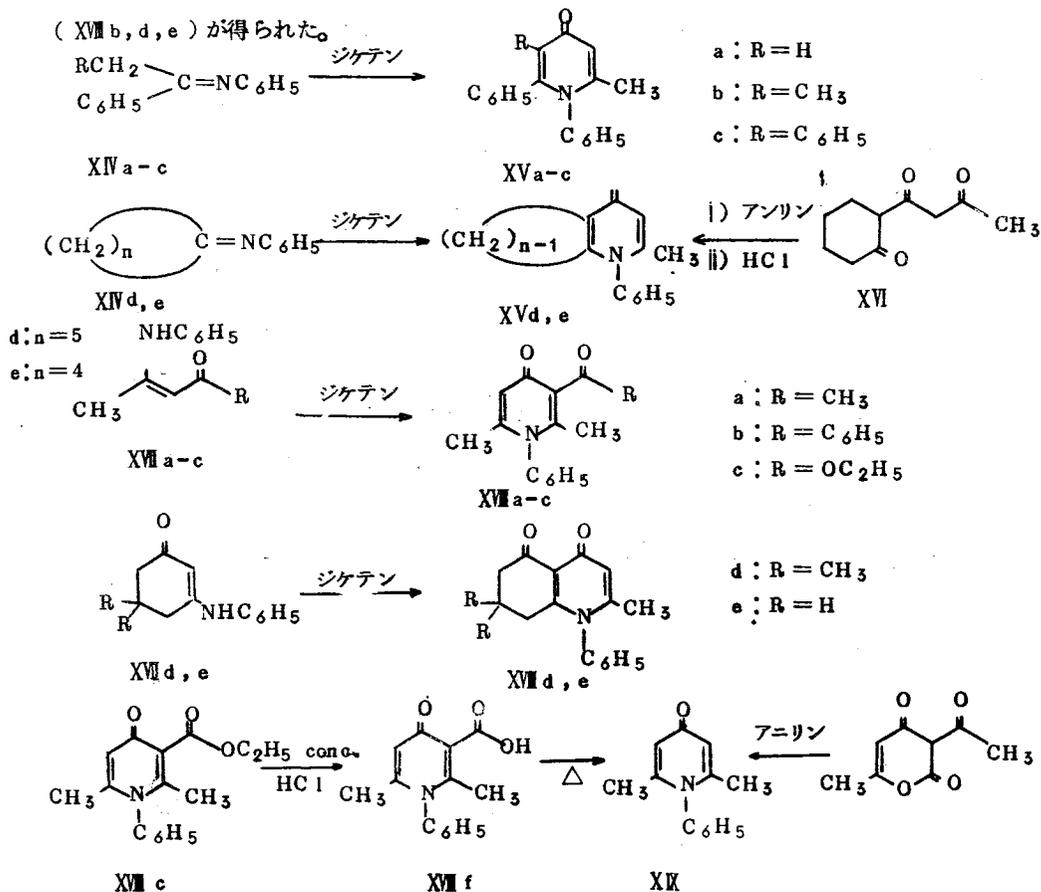
一方, N-methylene-cyclohexylamine (Xa) および N-methylene-tert-butylamine (Xb) とジケテンとの反応については, 小田等がその成績体を XIa および XIb であると報告している。筆者が本反応を追試したところ文献と同一融点の化合物 (XII) を捕捉したが, XII を $liq. NH_3$ 処理して 2, 6-lutidine 誘導体 (XIII) を得たことより, XII を 2, 4-diacetylglutaramide 誘導体と決定した。



次に, ketone anil とジケテンとの反応を試みた。XV とジケテンとを酢酸中で反応させると, 一分子脱水した組成に一致する化合物 (XV) が得られる。XV は IR スペクトルで $1620 \sim 1630$

cm^{-1} にカルボニル吸収を有し、NMRスペクトルで2.0 ppm付近にmethyl基のproton、6.2~6.5 ppmにolefinic protonのsignalを有することより、1-phenyl-4-pyridone誘導体であると推定し、文献既知のXVIよりXVdを別途に合成し確認した。

次に β -diketone化合物とanilineとから容易に得られるketone anil, すなわちN-phenyl-sec-enamineとジケテンとの反応を試みた。その結果XVIIb, d, eからはketone anilと同様条件下, すなわち酢酸溶媒で1-phenyl-4-pyridone誘導体(XVIIb, d, e)が得られた。



次に、XVII a, cをアセトン中Et₃N存在下で、ジケテンと反応させたところ、XVII a, cが得られた。XVII cは加水分解した後、脱炭酸させて文献既知のXIXに移行させ確認した。

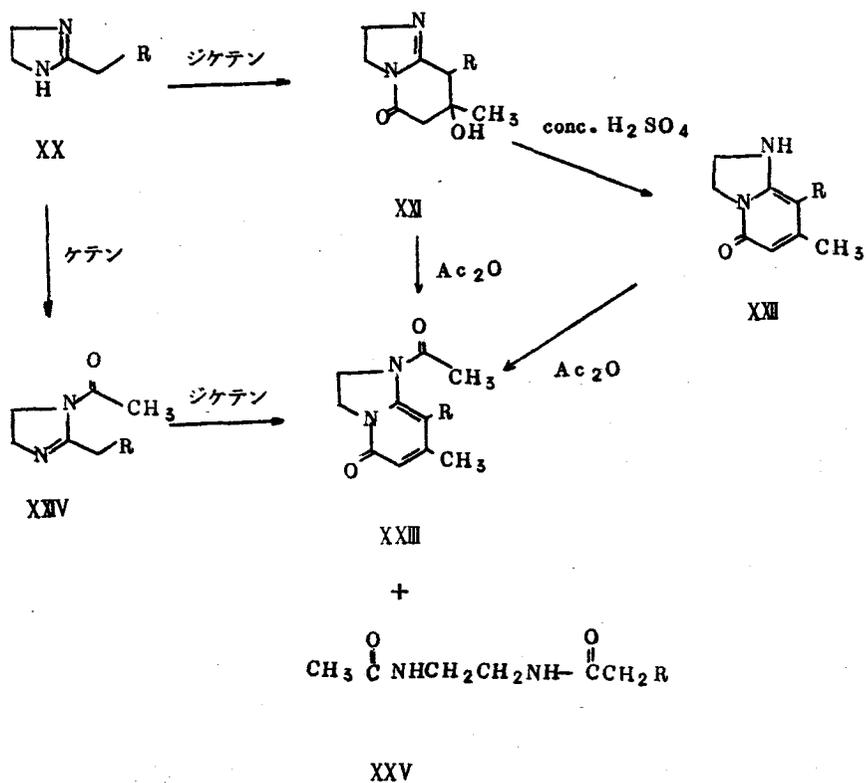
炭素-窒素二重結合に隣接して活性メチルまたはメチレン基を有する化合物に対して、ジケテンはその α 炭素を優先的に攻撃する可能性が高いと予想される。このような化合物として2-alkyl-2-imidazoline誘導体を選びジケテンとの反応を検討した。

XXとジケテンとをアセトン中で反応させると当量付加体(XII)が得られる。XXは濃硫酸で

処理すると、容易に脱水してXXIIに移行すること、およびスペクトルデータより、その構造を imidazo[1,2-a]pyridine 誘導体であると決定した。XXIは無水酢酸で処理するとアセチル体(XXIII)に移行する。XXIIIは無水酢酸で処理しても得られる。

XXをクロロホルム中ケテンでN-アセチル体(XXIV)となし、XXIVとジケテンとを酢酸中で反応させたところ、低収率ながらXXIIIを得ることができた。この際、XXIVの加水分解生成体(XXV)が副生した。

XXおよびXXIVとジケテンとの反応は、いずれもN-アセチル体を経て進行するものと考えられる。



審査結果の要旨

本論文は炭素-窒素二重結合を有する化合物に対する diketene の反応性を検討したものである。

従来、この種の反応に関しては Lacey, Gnar 等によりいくつかの反応が知られているが未開拓の分野が多い。

著者は ketimine 誘導体と diketene とから付加体を得、スペクトルデータおよび化学反応の結果より、この付加体の構造をその炭素-窒素二重結合に diketene が付加した 2, 2-disubstituted-6-methyl-4-oxo-1, 3-oxazine であると決定した。

また Schiff 塩基と diketene との反応に関しては、既に報告があるが、著者は N-ethylideneisopropylamine と diketene との反応を試み既に報告されている化合物とは異なった型の化合物を得た。即ち冷時の反応成績体は glutaramide 誘導体であり、室温下の成績体は hydroxycyclohexanone 誘導体である。これらの成績体については化学反応およびスペクトルデータよりその構造を決定した。

また既に小田等によって報告されている、N-methylenecyclohexylamine および N-methylene-tert-butylamine と diketene との反応成績体の構造は誤りであり、著者はその構造を glutaramide 誘導体と訂正した。

次に ketone anil と diketene との反応を試み、成績体の構造が N-phenyl-4-pyridone 誘導体であることを明らかにした。更に β -diketone anil 即ち N-phenyl- β -enammine と diketene とからも同様に N-phenyl-4-pyridone 誘導体を得た。

炭素-窒素二重結合に隣接して活性メチル基を有する 2-alkyl-2-imidazoline と diketene との反応成績体は imidazo[1, 2-a]pyridine 誘導体であることを明らかにした。また N-acetyl-2-alkyl-2-imidazoline と diketene との反応成績体も同様に imidazo[1, 2-a]pyridine 誘導体であり、diketene はこのような化合物に対しては、優先的に窒素を攻撃することが明らかとなった。

以上炭素-窒素二重結合に対する diketene の反応に就いて精しい検討を行なった結果、diketene の化学に新しい興味ある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。