

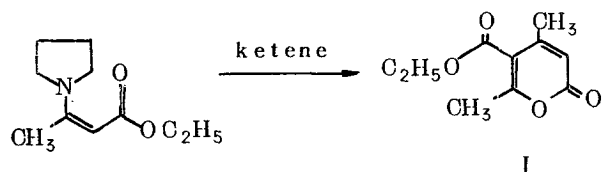
氏 名 (本 籍)	ほ づみ とよ はる 穂 積 豊 治
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 5 0 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 4 8 年 3 月 2 7 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 門 課 程	東 北 大 学 大 学 院 薬 学 研 究 科 (博 士 課 程) 薬 学 専 攻
学 位 論 文 題 目	β -Diketone, β -Ketoester およ びそれらのエナミン誘導体に対する Ketene, Diketene の反応

(主 査)

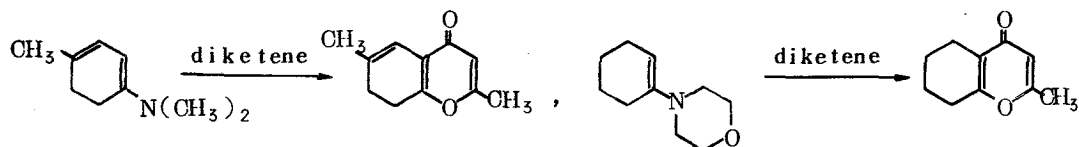
論 文 審 査 委 員 教 授 加 藤 鉄 三 教 授 高 野 誠 一
教 授 山 中 宏

論文内容要旨

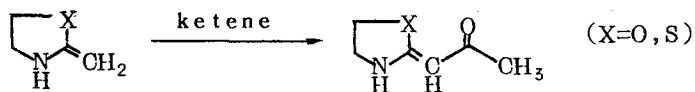
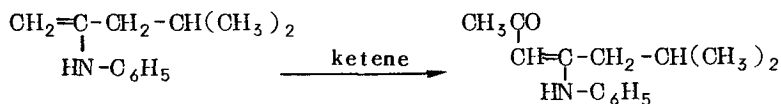
enamine類と ketene および diketene との反応に関しては従来いくつかの報告がなされている。例えば, Berchtold ら¹⁾ は第三エナミンと ketene とより 2-ピロン誘導体 (I) を得たと報告している。



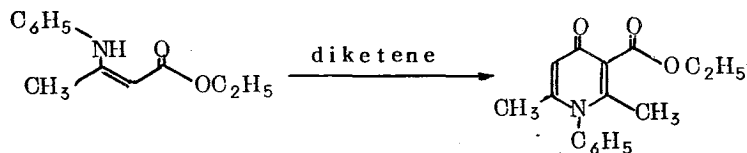
また, Millward²⁾ および Hünig ら³⁾ は第三エナミンと diketene とより 4-ピロン誘導体が得られる事を報告している。



Haury ら⁴⁾ および Quadbeck⁵⁾ は第二エナミンを ketene で処理し C-アセチル体を得ている。



一方, 第二エナミンが diketene と反応して 4-ピリドン誘導体を与える事が加藤ら⁶⁾ および Ziegler ら⁷⁾ によって報告されている。

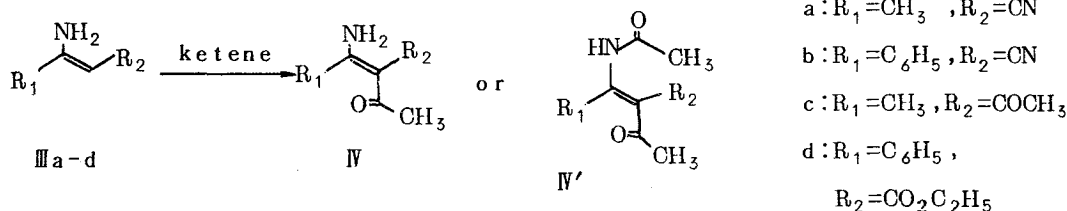


第一エナミンである 3-aminocrotonamide(II)⁸⁾ および ethyl 3-aminocrotonate⁹⁾ は酸無水物もしくは酸塩化物により第一アミノ基がアシル化されるが, ketene との反応ではエナミン炭素がアセチル化される事も報告されている。更に, 加藤ら⁸⁾は II と diketene とから 3-acetimidoyl-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridone を得たと報告しており, 又最近 Ziegler ら⁷⁾も 2, 3 の第一エナミンと diketene とから 4-ピリドン誘導体を得ていることを報告している。これらの反応は ketene, diketene により第一エナミンのエナミン炭素が選択的にアシル化されることを示している。

そこで著者はこの知見の普遍性を確認するため, 数種の第一エナミンと ketene および diketene との反応を検討した。

1. 第一エナミンと ketene との反応

原料の第一エナミンとしては III a-d の 4 種類を用いた。

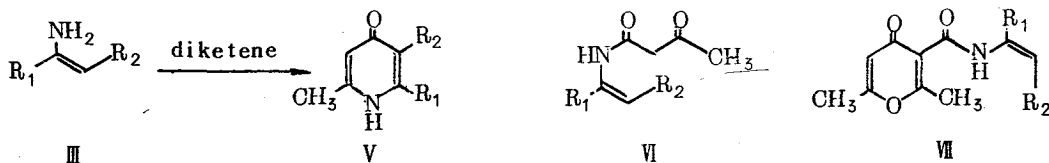


結果として第一エナミンは ketene によってすべてエナミン炭素にアセチル化が起こる事が明らかとなった。III c, d ではアミノ基も同時にアセチル化された C-, N-ジアセチル体 (IV') が得られるが, III c, d の N-アセチル体を ketene と処理しても原料回収に止まる事から, まず C-アセチル化が起るものと考えられる。又, III a-d と無水酢酸との反応では N-アセチル体をいずれも得るのみであった。成績体の構造は元素分析, IR および NMR 等により確認した。

2. 第一エナミンと diketene との反応

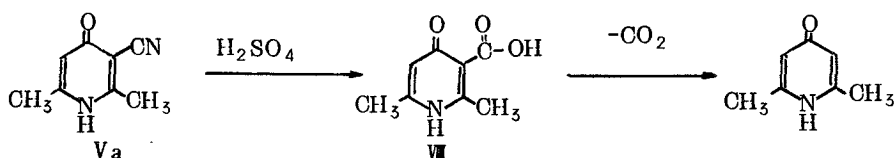
原料としては III a-d, ethyl 3-aminocrotonate(III e), 3-amino-2-cyclohexen-1-one(III f), 3-amino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one(III g) の 7 種類を用いた。

第一エナミンに diketene を 1 当量作用させるとエナミン炭素がアシル化を受けて生成すると考えられる 4-ピリドン体 (V) が得られた。この際, N-アセトアセチル体 (VI) も副生する。diketene を 2 当量作用させると V とピロン型化合物 (VII) とが得られる。

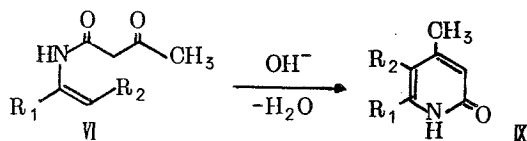


この反応に於て、反応条件が異なると成績体の種類と収量とが著しく変化する。例えば、IIIa の場合、1 当量の diketene と benzene 中で加熱還流すると VI が主成績体として得られるが、無溶媒で加温すると V が主成績体となる。diketene を 2 当量作用させた場合には VI に代つて VII が生成する。

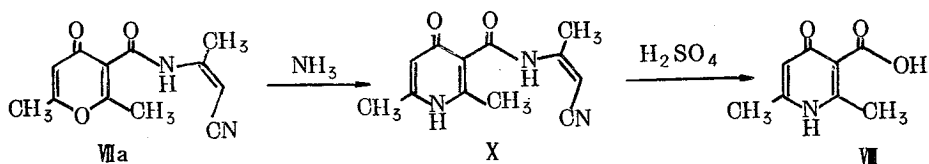
4-ピリドン体 (V) の構造は種々の化学反応、IR および NMR の機器分析により決定した。例えば、Va の場合は加水分解しカルボン酸 (VI) となし、次いで脱炭酸により 2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone に導き、別途に合成した標品と比較同定した。



N-アセトアセチル体 (VI) は機器分析およびアルカリで処理すると 2-ピリドン体 (K) を与える事によりその構造を確認した。



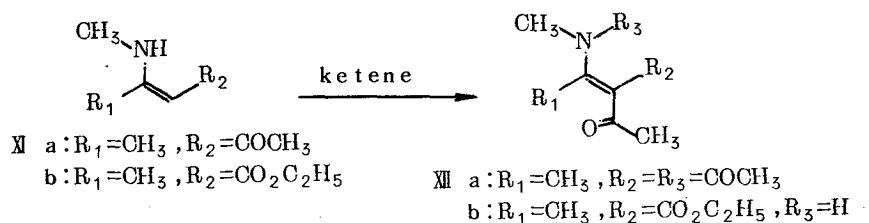
ピロン型化合物 (VII) は VI に diketene を作用しても得られる事から二次成績体と考えられる。VIIa をエタノール中濃アンモニア水と処理すると 4-ピリドン体 (X) を与え、X を加水分解するとカルボン酸 (VIII) が得られる。これらの事および機器分析よりその構造を確認した。



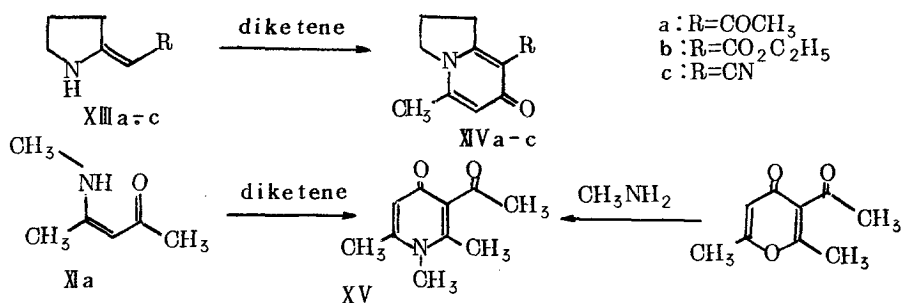
又、3-cyano-6-methyl-2-phenyl-4(1H)-pyridone (Vb) は von Meyer¹⁰⁾ によつて IIIb と ethyl acetoacetate とに塩酸ガスを導入する事により得られると報告されているが、著者が追試検討したところ von Meyer の反応で得られる化合物は Vb ではなく異性体の 5-cyano-4-methyl-6-phenyl-2(1H)-pyridone である事を明らかにした。

3. 第二エナミンと ketene および diketene との反応

β -diketone 誘導体から導かれる第二エナミン (IXa, b) と ketene との反応では第一エナミンと同様に C-アセチル体 (XII) を得た。

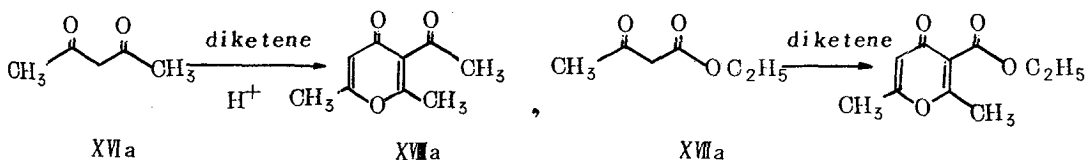


第一エナミンと diketene との反応を応用し indolizine 類の合成を試みた。反応に用いた第二エナミンは XIII a-c の三種類である。XIII a-c のいずれの化合物からも diketene との反応により indolizine 誘導体 (XIV a-c) を得た。その構造は XII a と diketene との反応により得られる成績体 (XV) と XIV a との機器データの比較により確認した。なお、XV は 3-acetyl-2,6-dimethyl-4-oxo-pyran と methylamine との反応により別途合成した標品と一致し、4-ピリドン体である事を確認した。

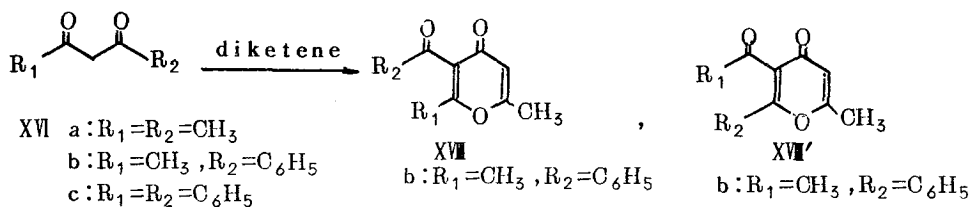


4. β -diketone と diketene との反応

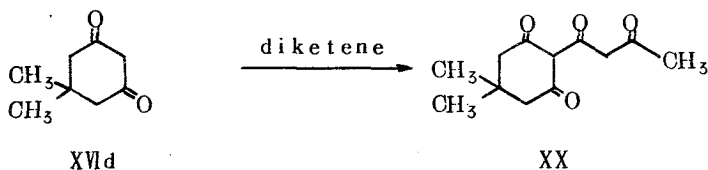
β -diketone 類と diketene との反応は浜元ら¹¹⁾ が XVI a および XVII a と酸性条件で試みており XVI a からは XVII a を、XVII a からは所期の目的物は得られなかった事を報告しているにすぎない。



著者は β -diketone 類と diketene との反応を塩基存在下試みた。原料としては XVI a-c および dimedone (XVI d) の 4 種類を用いた。例えば、XVI a と diketene との反応に於て、溶媒として水を用いると XVII a が得られるが、THF 中で NaH を用いて行くと 6-acetyl-5-methylresorcinol (XX) を与える。

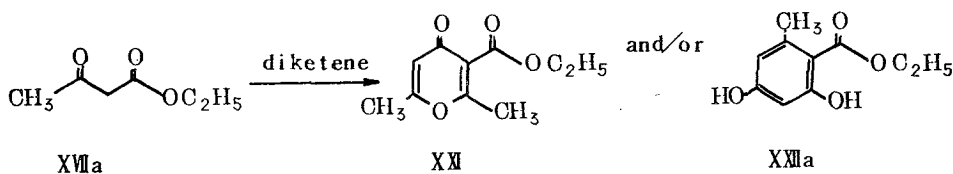


XVI d と diketene との反応ではアセトアセチル体 (XX) を得るのみであった。



5. β -ketoester と diketene との反応

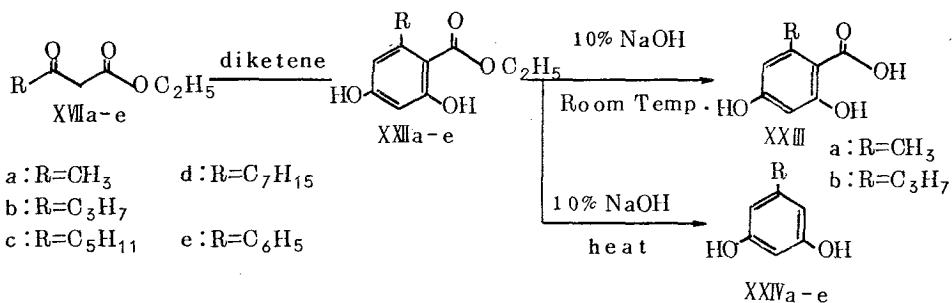
ethyl acetoacetate (XVI a) と diketene との反応を塩基存在下行った。反応条件によって成績体の収量が変化する。例えば、水溶媒で Et_3N 存在下行くと 4-ピロン体 (XXI)¹⁶⁾ を主成績体として得るが、THF 中 NaH で反応を行うと ethyl orsellinate (XXII a) が主成績体として得られた。



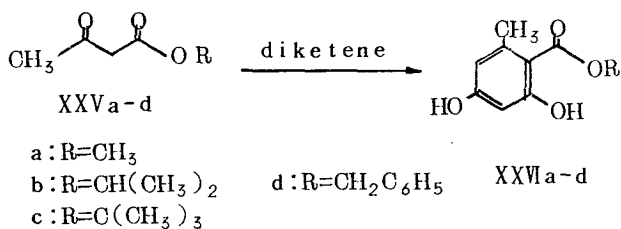
β -resorcylic acid 類は多く地衣類の代謝産物として産出し、その合成には古くからいくつかの方法¹²⁻¹⁵⁾が知られている。しかし、いずれも収率、操作、出発物質等で必ずしも有利とは言えない。

著者は XVI a と diketene との反応を応用して他の地衣類の代謝産物誘導体である ethyl divalate (XXII b), ethyl olivetol carboxylate (XXII c), ethyl sphaeropherol carboxylate (XXII d) などとも簡単に合成した。又、ethyl benzoylacetate (XVI e) も同様な反応条件で diketene と反応して β -resorcinol 誘導体 (XXII e) を与える。XXII a-e のアルカリ加水分解で室温放置の様な緩やかな条件で行うと XXII a, b は各々対応する orsellinic

acid(XXIIIa), divaric acid(XXIIIb)を与えるが,加熱還流すると好収率で 5-substituted resorcinol(XXIVa-e)に移行する。



一方, alkyl acetoacetate(XXVa-d)と diketene とを THF 中 NaH 存在下反応させ β -resorcinol 誘導体(XXVIa-d)を得た。



文 献

- 1) G.A.Berchtold, G.R.Harvey, G.E.Wilson, J.Org.Chem., 26 4776(1961).
- 2) B.B.Millward, J.Chem.Soc., 1960, 26.
- 3) S.Hünig, E.Benzing, K.Kübner, Chem.Ber., 94, 486(1961).
- 4) V.E.Haury, E.Cerrito, S.A.Ballard, U.S.Patent, 2,418,173 (1947).
- 5) G.Quadbeck, Angew.Chem., 68, 361(1956).
- 6) 加藤鉄三, 山中宏, 山本豊, 坂本尚夫, 薬誌, 90, 613(1970).
- 7) E.Ziegler, I.Herbst, T.Kappe, Monatsh.Chem., 100, 132 (1969).
- 8) T.Kato, H.Yamanaka, J.Kawamata, H.Shimomura, Chem.Pharm.

Bull.(Tokyo), 17, 1889(1969).

- 9) 加藤鉄三, 山中宏, 川又淳司, 薬誌, 89, 1637(1969).
- 10) E.von Meyer, J.Prakt. Chem., 78, 524(1908).
- 11) 浜元要, 磯島敏三, 吉岡美鶴, 日化, 79, 840(1958).
- 12) K.Hoesh, Chem.Ber., 46, 886(1913).
- 13) A.Sonn, Chem.Ber., 61, 926(1928).
- 14) A.I.Scott, H.Guilford, J.J.Ryan, D.Skingle, Tetrahedron, 27, 3025(1971).
- 15) J.M.Harris, R.L.Carney, J.Am.Chem.Soc., 88, 2053(1966).
- 16) S.Gelin, R.Gelin, Bull.Soc. Chim.France, 1969, 231.

審査結果の要旨

本論文はエナミン主として第一エナミンに対するケテン，ジケテンの反応，さらにその原料でもある β -ジケトンとジケテンとの反応を検討したものである。

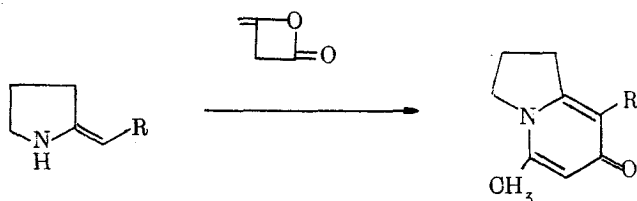
すなわち，従来エナミンに対するケテンおよびジケテンの反応は，第三エナミンに限られており，さらにジケテンとの反応は1，2例が報告されているに過ぎない。

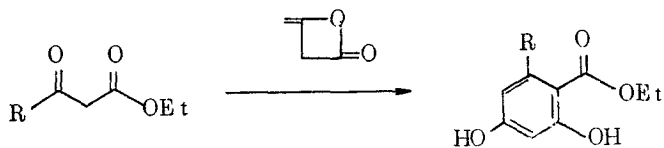
著者は β -アミノクロトニトリル等，第一エナミン構造を有するいくつかの化合物と，先づケテンとの反応を試み，その結果C-アシル化が優先する事実を明らかにした。

ジケテンの場合も同様にエナミン炭素が優先的にアセトアセチル化される。然しこの中間体は活性であり，ただちに分子内脱水した閉環体を与える。たとえば β -アミノクロトニトリルからは2,6-dimethyl-3-cyano-4-pyridone が容易に得られる。然しこの際同時にN-アセトアセチル化も認められる。従ってこれを閉環すると前者の異性体である4,6-dimethyl-5-cyano-2-pyridone が得られる。

さらに第二エナミン構造を有するいくつかの化合物についても前記の反応を検討した。たとえば ethyl N-methyl- β -aminocrotonate などもケテンに対してはエナミン炭素が優先的にアセチル化される。またジケテンもエナミン炭素がアシル化された中間体を経ると考えられる3-acetyl-1,2,6-trimethyl-4-pyridone が得られる。この反応を延長して環状エナミンに相当する2-pyrrolidylidene acetone を原料に用いたところ，インドリチン誘導体を好収率で得ることが出来た。

この反応もエナミン炭素が優先してアセトアセチル化を受け，これが閉環したものと考えるべきであろう。





さらにこれらエナミンの原料に用いた β -ジケトンに相当する化合物も同時に検討した。

特にアセト酢酸エチルとジケテンとを反応せしめたところ一行程で地衣成分の1つとして知られているオルセリン酸エステルが得られた。これも活性メチレンがアシル化されたのち閉環して生成したものであろう。ジケテンは現在酢酸から工業的に生産されているものであるが、これが容易にベンゼン環を生成する反応は注目すべきものであろう。

以上のごとく、本研究はジケテンの化学に於て極めて有意義な反応を開拓したものであり、学位論文に値するものと認められる。