

氏名（本籍）                   あ                   へ                   ひろ                   ゆき  
   阿                   部                   弘                   之

学位の種類                   薬                   学                   博                   士

学位記番号                   薬博第                   83                   号

学位授与年月日               昭和53年3月24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               ピリミジン環活性メチル基の反応性の  
   検討とその合成化学への応用

（主 査）

論文審査委員 教授 山 中                   宏 教授 橋 本 嘉 幸

   教授 曳 野                   宏

# 論文内容要旨

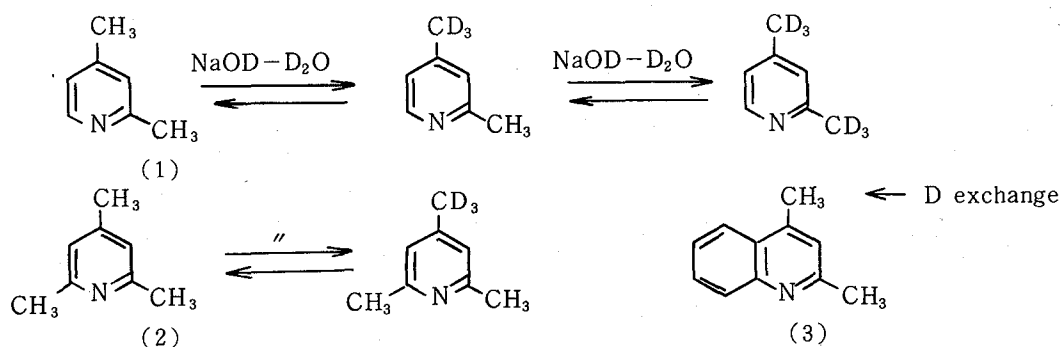
ピリミジンの合成化学には龐大な研究が積重ねられているが、今日もなお未解決といえる問題が一つ残されている。それは Pinner 反応を中心とする環合成反応が、アミノ基、水酸基等に対しては、ほぼ完璧であるが、炭素官能基を母核に組み込むことについては、殆ど無力に近い状態のまま残されている点である。

この点を解決し合成化学的な展開をはかるためには、環合成法に工夫をこらすより、芳香族化合物としてのピリミジンをベンゼン或はピリジンと同列にとりあげ、環合成で簡単に得られる誘導体から出発して目的物に至る方法を開拓することが、より適切であると考えられる。この場合とり得る方法は次の3つに分類できる。

- 1) 置換基の無い位置に直接炭素官能基を導入する。
- 2) 適当な脱離基を設定し、これに対してカルバニオン型試薬を用いる求核反応を行なう。
- 3) 環上に存在する活性メチル基を利用し、これを目的とする炭素官能基に変換する。

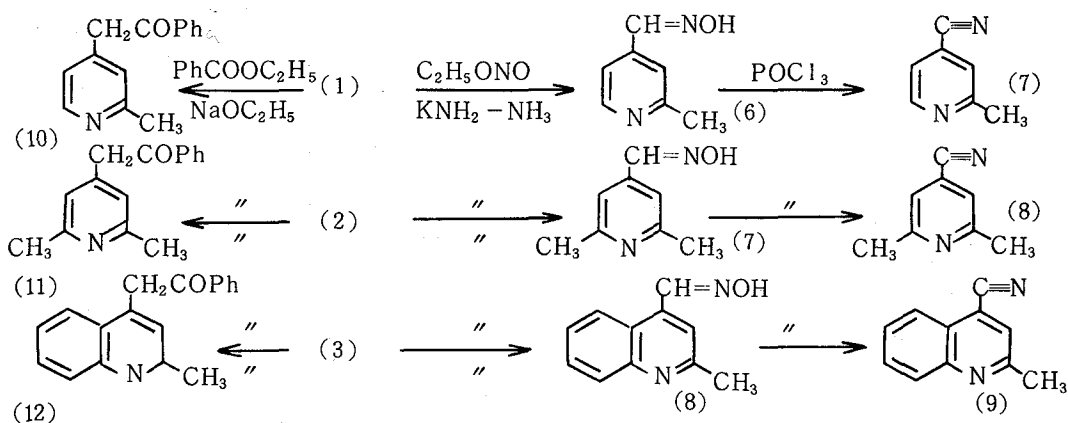
著者は第3の項目に着目し、ピリミジン環上のメチル基の性質、とくに同一環上に2種類の活性メチル基が存在する場合の挙動を解明し、併せて合成化学上の隘路打開を目的に研究を行なった。

**第1章：**まず研究の基盤を明確に定めて置くことを目的に、ジメチルピリジン類、ジメチルキノリンにつき、塩基性条件下での重水素交換反応を核磁気共鳴(NMR)スペクトルの変化を指標として追跡した。その結果 2,4-dimethyl-(1), 2,4,6-trimethyl-pyridine (2), 2,4-dimethylquinoline (3) のいずれにおいても  $r$  位メチル基が  $\alpha$  位メチル基に優先して重水素化されることが判明した。

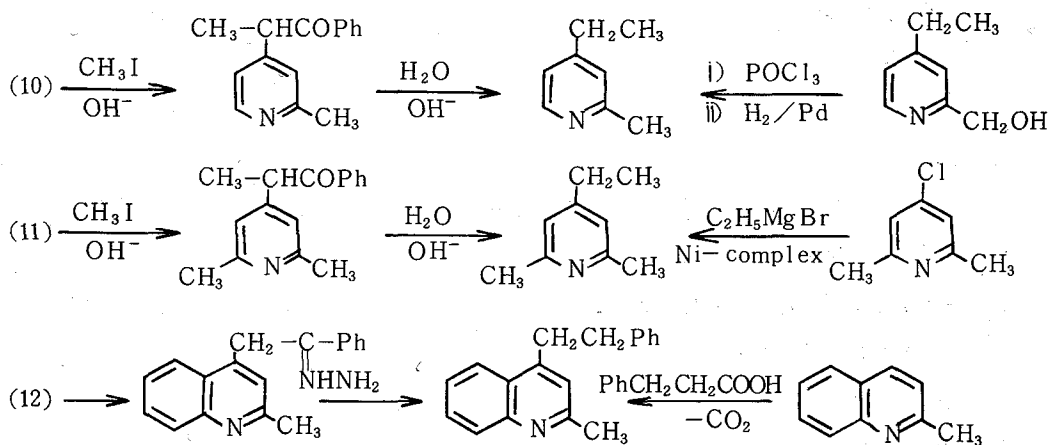


次にこの結果が合成反応と直結するか否かを検討するために、(1), (2), (3) に対し液体アンモニア中での亜硝酸エチルによるニトロソ化を実施した所、予期通り(1), (2), (3) いずれからも  $r$ -アルドキシム体のみが得られた。 $r$ -アルドキシム体(4, 5, 6)は塩化ホスホリルによ

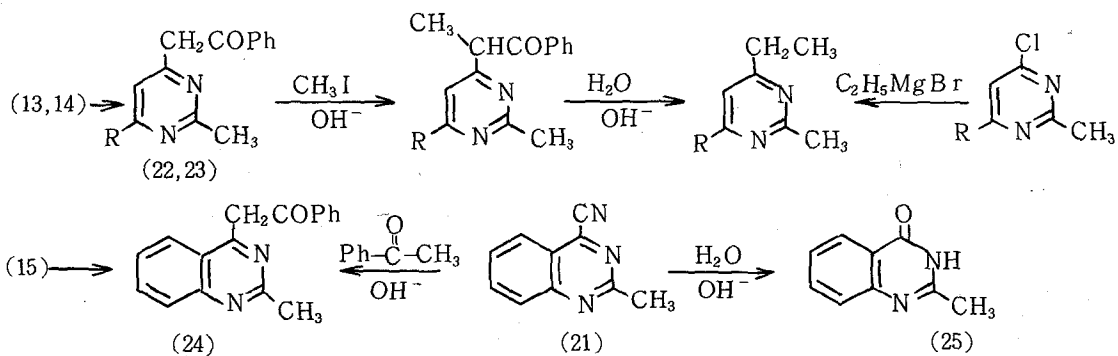
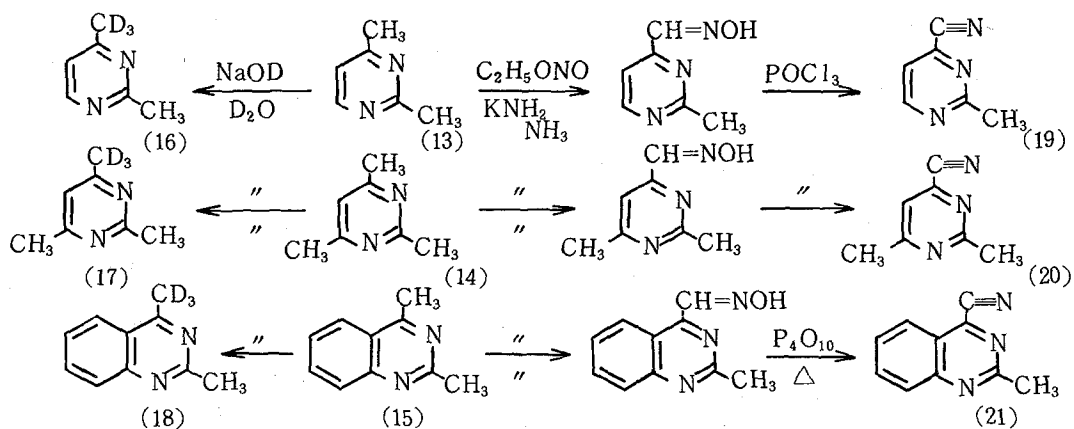
り脱水され、それぞれ対応する  $r$ -シアノ体 (7, 8, 9) に移行した。



同様に (1), (2), (3) は塩基存在下、安息香酸エチルにより、それぞれの  $r$  位メチル基が選択的にベンゾイル化され、 $r$ -フェナシル体 (10, 11, 12) を与えることが判明した。成績体 (10, 11, 12) の構造は、すべて対応する  $r$ -アルキル体に通じた上、標品との比較により同定確認した。



第 2 章 : 2, 4-Dimethyl- (13), 2, 4, 6-trimethyl-pyrimidine (14), および 2, 4-dimethylquinazoline (15) について、第 1 章に準じてその反応性を吟味した。その結果、重水素交換反応、液体アンモニア中でのニトロソ化反応、安息香酸エチルによるベンゾイル化反応のいずれもが、 $r$ -位メチル基に選択性を示すことが確認された。成績体の構造はすべて次に示す如く、化学的に決定したが、その理由は NMR, IR スペクトル等の機器分析が  $\alpha$ -位、 $r$ -位異性体の識別について、必ずしも充分な知見を与えないと考えたからである。

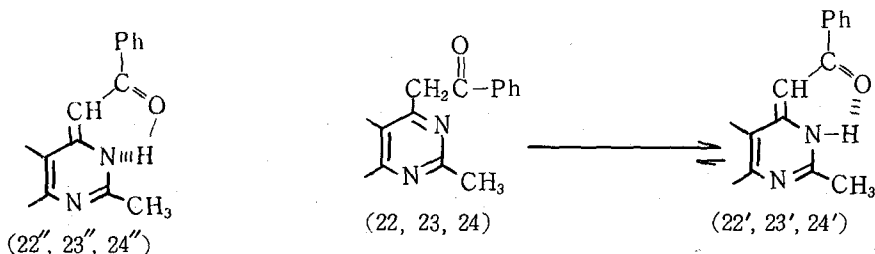


なおこの過程で、

1) *r*-シアノ体 (19, 20) の合成操作は one pot で行なうことができ、ピリミジン *r*-ニトリル類合成の良い手段になり得ること。

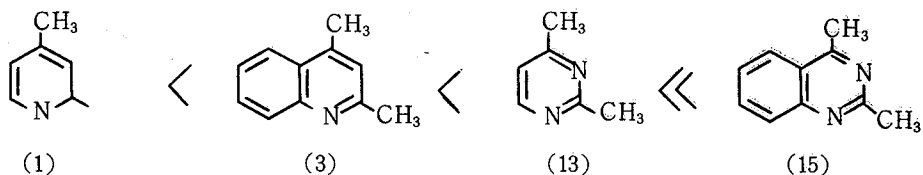
2) キナゾリン誘導体の反応性は特異的であり、(21) は希アルカリにより 4-キナゾロン体 (24) に、それぞれ容易に移行すること。

3) フェナシル体 (22, 23, 24) について考えられる互変異性は共通してエノン型 (22', 23', 24') に片寄っていること。



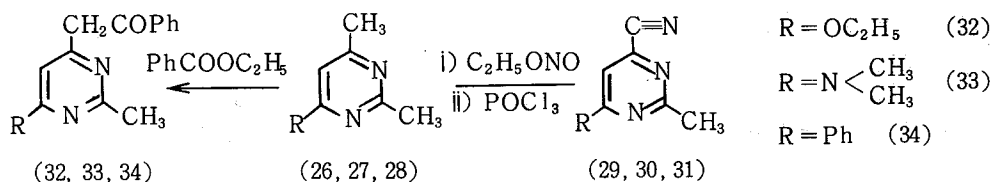
4) 第1章での結果と併せて比較した場合、母核に基づく *r*-位メチル基の活性は、おおむね

次の順であること。

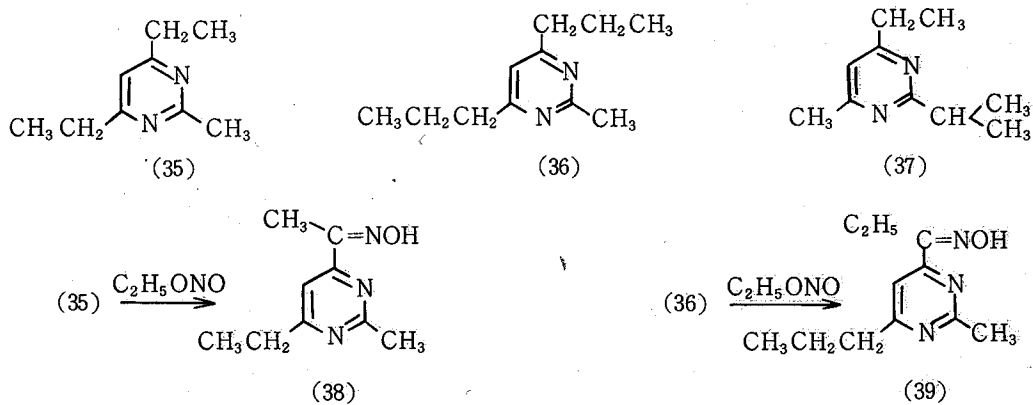


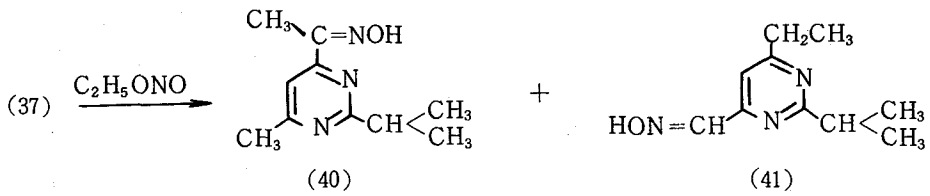
等の事実が明らかとなった。

**第3章：**6位に置換基を有するピリミジン誘導体につき、同様の検討を加えた結果、 $r$ -位メチル基のプロトン引抜き型反応に関する優先性は広い範囲で成立するとの知見が得られた。すなわち、6-ethoxy-(26)、6-dimethylamino-(27)、6-phenyl-2,4-dimethylpyrimidine (28)はいずれも2位異性体の生成を伴うことなく、選択的に4-シアノ体(29, 30, 31)および4-フェナシル体(32, 33, 34)を与えた。



次に、メチル基の活性に及ぼす位置の効果が $\alpha$ -位、 $r$ -位に異なったアルキル基が存在する場合、どの様に影響するかを検討する目的で、下記3種のポリアルキルピリミジン(35, 36, 37)につきニトロ化反応を実施した。

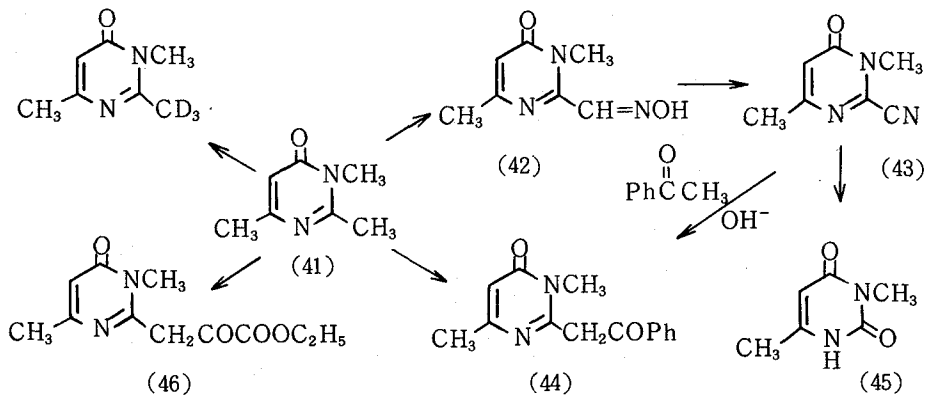




その結果、(35)からは4-ケトキシム(38)が、(36)からもケトキシム(39)が単一の成績体として生成したのに対し、(37)からはケトキシム(40)とアルドキシム(41)のはゞ等量の混合物が生成するとの結論が得られた。この知見はアルキル基を活性化する因子としての結合位置の重要性を示唆するものである。

**第4章：**これまでの知見と異なり、N-メチル-4ピリミドン(41)では重水素交換反応が $\alpha$ -位メチル基に優先して起ることが認められた。而も交換速度は(15)に匹敵する程大きく、 $\alpha$ -位メチル基の異常な活性が予想された。事実、この知見に対応して(41)のニトロソ化、ベンゾイル化、シュウ酸エチルによるアシル化等がすべて $\alpha$ -位メチル基上にかかることが認められた。

すなわち、(41)から得られるアルドキシム(42)は5酸化リンと処理するとニトリル(43)に移行するが、(43)は塩基存在下アセトフェノンと反応しフェナシル体(44)を与え、このものは(41)と安息香酸エチルとの縮合で捕捉された成績体と一致した。

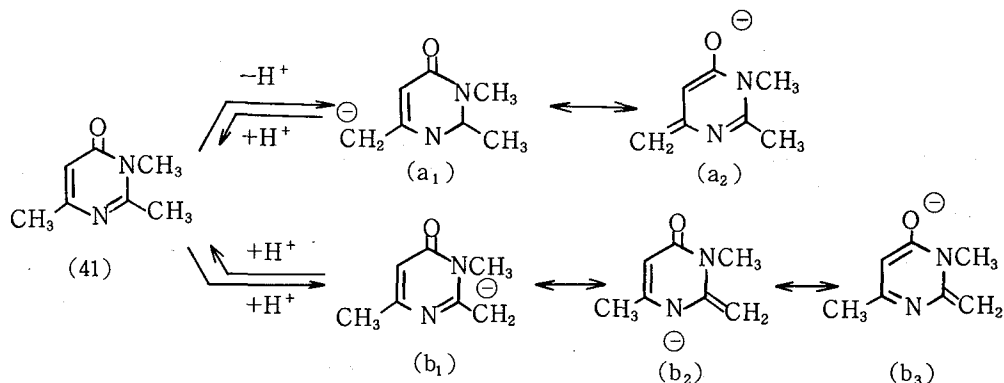


更に(43)はアルカリ処理により3,6-dimethyluracil(45)を与え、(45)の標品と同定された。以上の知見は、(41)においては2位メチル基の活性が4位のそれを上まわることを明示するものであり、前章までの結果と矛盾するかの感を与える。

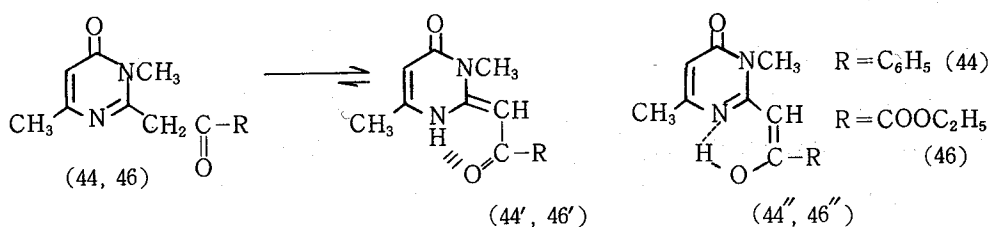
然し、(41)におけるこの逆転はアミド構造の導入により環の芳香性が減退したためと考えられ、以下の如く説明することができる。

(41)においては環内二重結合が固定されていると考えるのが妥当である。その結果、(41)か

ら生ずるカルバニオンは、6位メチル基については(a<sub>1</sub>), (a<sub>2</sub>)の2種が、2位については(b<sub>1</sub>), (b<sub>2</sub>), (b<sub>3</sub>)の3種がそれぞれの共鳴式として可能となり、反応はより安定なカルバニオン(2位)を經由して進行するものと考えられる。



なお、(41)のアシル化体(44)および(46)には、第2章に論じたと同様の互変異性体の存在が予想されたが、環内N-Hプロトンと5位プロトンとの間の顕著な遠隔スピ結合を確認したことから、(44'), (46')がその存在形態であるとの結論が得られた。



**結 び**：塩基性条件下での活性メチル基の反応については、数多くの様式が知られている。本研究を通じ、筆者が採用した反応は、重水素交換、亜硝酸エチルによるニトロソ化および安息香酸エチルによるベンゾイル化の3種に限定されてはいるものの、ピリジン、キノリン、ピリミジン、キナゾリンのすべてについて、*r*-位メチル基の優先性が確認された。この事は上記3種以外の反応も*r*-位メチル基に対する選択性を予想させるに足る結果であり、当初の研究目的であった“メチルピリジン類の合成化学的利用法の開拓”をほぼ満足するものである。

また、4-ピリミドン構造の導入により、メチル基の活性部位が逆転する事実も、ピリミジンに合成化学上の自由度を加えたものと考えられる。

## 審査結果の要旨

本論文は含窒素芳香複素環上の2種の活性メチル基について、その活性を比較し、母核の構造とメチル基の活性との関係を明らかにした上、その知見に基づいてメチルピリジン類の合成素材としての可能性を開拓したものである。

まずピリジン、キノリン、ピリミジン、キナゾリンの2,4-ジメチル体について、塩基性条件下の重水素交換反応を調べ、これらすべての母核について、4位メチル基の活性が、2位メチル基のそれを上廻ることを見出した。

次で液体アンモニア中での亜硝酸エチルによるニトロソ化反応、あるいは安息香酸エチルによるベンゾイル化もすべて4位メチル基に優先して起り、それぞれ4-アルドキシム、4-フェナシル体が選択的に生成することを確めた。

更に母核が完全な芳香族性を保っている場合は、電子効果の大きい置換基の存在も、4位メチル基の優先的活性に何ら影響を与えないが、アミド構造を導入して母核の芳香族性を崩した場合には2位、4位メチル基の活性関係が逆転する事実を、多数のピリミジン誘導体を用い、実験的に確認した。

上記の実験を進めるに当って、成績体の構造、特に2位、4位異性体の識別については、機器分析から十分な情報が得られないことを認識し、すべての成績体に関して、化学変換および標品の別途合成を行ない、厳密にその構造を証明している。従って結論として得られた上記メチル基活性についての一般性に疑問の余地はない。

一方、合成的見地から考えた場合、2,4-ジメチル体の一方のメチル基を選択的に利用し得るとの知見を得たことは極めて有意義である。特にピリミジン類については、2,4-ジメチル体が最も簡単に合成し得る基本的化合物となっている現状に鑑み、之を利用して炭素官能基を導入する途を開いたことは、今後ピリミジン類の医薬品化の研究を極めて容易にしたものと言える。すなわち、本研究によりピリミジンでは4位シアノ基、アシル基、フェナシル基を持つ誘導体が、ピリミドンでは2位にこれらの炭素鎖を持つ誘導体が、それぞれ、簡単に合成、利用し得るようになった。

以上の如く、本論文は薬学領域での複素環化学の立場に立ち教科書的とも言える化合物から出発し、系統的にかつ着実に実験を進めることにより、応用性の広い結論に達した点、学位論文に値する内容を備えたものと判断する。