

氏 名 (本籍)                   お           の           ま   ち   こ  
尾           能           満   智   子

学 位 の 種 類                   薬           学           博           士

学 位 記 番 号                   薬           第           217           号

学 位 授 与 年 月 日               昭 和 57 年    7 月 14 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                    $\beta$ -Arylaminoacrolein 誘導体の合成

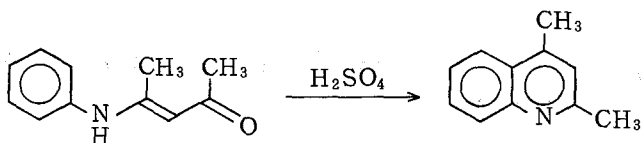
(主 査)

論 文 審 査 委 員   教 授 山 中           宏   教 授 長           哲 郎

教 授 加 藤 鐵 三

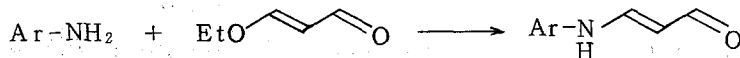
## 論文内容要旨

4-anilino-3-penten-2-one を濃硫酸中脱水閉環させ 2,4-dimethylquinoline を合成する Combes 反応は、キノリン誘導体の合成法として広く利用されている Skraup 反応と比較して、

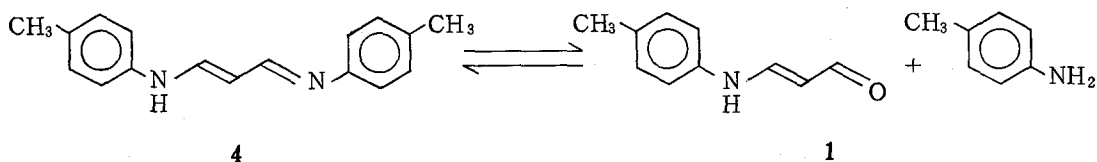


反応中に酸化段階を含まないという利点があるにもかかわらず、適用範囲が狭く、また報告された応用例も少ない。著者はこの点に着目して、Combes 反応の拡張研究の一環として  $\beta$ -arylaminoacrolein および  $\beta$ -arylaminoacrolein 誘導体の一般合成法を確立する目的で、本研究を行なった。

$\beta$ -arylaminoacrolein 合成法として従来開発されていた方法は、arylamine と  $\beta$ -ethoxyacrolein とをアルコール中無触媒で反応させるものであったが、この方法は *o*-chloroaniline や *p*-nitroaniline のような塩基性の低い amine には適用できない。著者はより広い応用範囲を含む



合成法を確立する目的で、malonaldehyde dianil の加水分解による  $\beta$ -arylaminoacrolein (モノアニル体) の合成を検討した。



malonaldehyde dianil の加水分解反応は、酸によって接触されるが可逆反応であり、平衡は反応液の酸性度によって影響される。たとえば、1-(*p*-methylphenylamino)-3-(*p*-methylphenylimino)-1-propene (malonaldehyde dianil of *p*-toluidine) (4) を等モルの酢酸・酢酸ナトリウム存在下、含水エタノール中で加熱しても全く加水分解はおこらず、逆に上記と同じ条件下  $\beta$ -(*p*-toluidino)acrolein (1) と *p*-toluidine とを反応させると、ジアニル体 4 が単離されることが確認された。上記反応の平衡の酸性度依存性を考えると、ジアニル体の生成に最も有利な反応液性は、arylamine と  $\beta$ -arylaminoacrolein の共役酸解離定数をそれぞれ  $K_{TH}^+$ 、 $K_{MH}^+$  とする時、 $a_{H^+} = \sqrt{K_{TH}^+ K_{MH}^+}$  である。

一方、モノアニル体 1 の酸接触加水分解の速度論的研究の結果、1 の  $K_{MH}^+$  値は  $8.37 \times 10^{-2}$  となり、また  $K_{MH}^+$  値に対する Hammett の  $\rho$  値は 1.20 であった。すなわちモノアニル体 1 の塩基性

の強さは *p*-nitroaniline と同程度である。

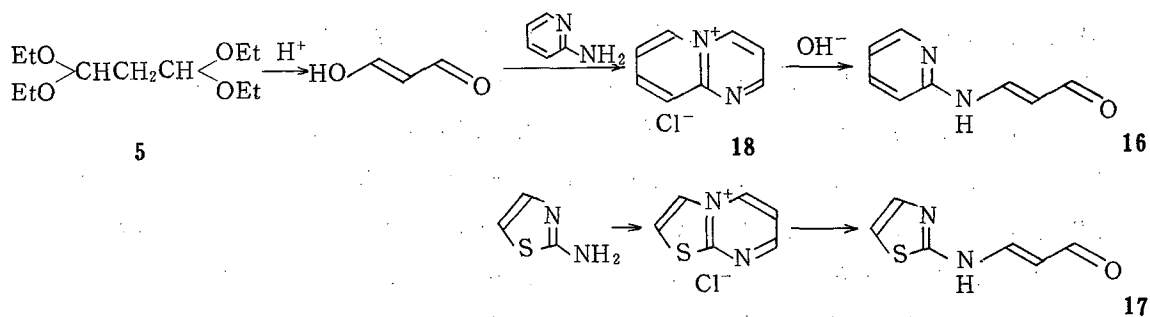
以上のことを考慮に入れて、反応条件を改良し、酢酸と酢酸ナトリウムのモル比を 1 対 9 とし、反応液の酸性度を低くして加水分解を行なったところ、malonaldehyde dianil から対応するモノアニル体が高収率で得られた。

$\beta$ -(*p*-nitroanilino)acrolein (**2**) は上記の方法によっても合成することはできなかったが、以下に迷べる知見に基づいて、反応条件を検討したところ **2** の合成に成功した。

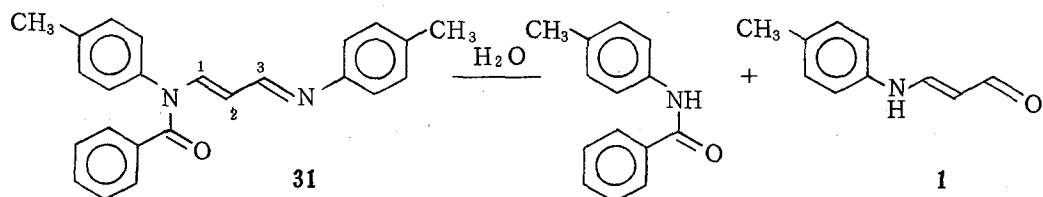
従来、arylamine と  $\beta$ -ethoxyacrolein とのアルコール中での反応には酢酸は有効な触媒にならないとされていたが、ベンゼン中で同様の反応を行なったところ、酢酸が触媒として作用し得ることが判明した。低塩基性 amine のカルボニル付加反応に対しては酸の接触効果が大きいという一般的知見と、前述のジアニル体とモノアニル体の平衡の酸性度依存性 ( $K_{MH^+}$  値に対する Hammett プロットの結果、 $\beta$ -(*p*-nitroanilino)acrolein (**2**) の  $K_{MH^+}$  値は 3.8 と算出された) とを考慮して *p*-nitroaniline と  $\beta$ -ethoxyacrolein とを含水酢酸中で反応させたところ、高収率で **2** が得られた。

つぎに、異項環アミンと malonaldehyde 誘導体との反応について検討した。4-aminopyridine と malonaldehyde bis (diethylacetal) (**5**) とを含水エタノール中、塩酸の存在で反応させると  $\beta$ -(4-pyridylamino)acrolein (**11**) の塩酸塩が析出した。同じ条件下で aniline 誘導体と **5** と反応させると malonaldehyde dianil を与える事実とは対称的な結果であった。**11** の塩酸塩の水溶液の pH を測定することによって、**11** の  $K_{MH^+}$  値が  $3.16 \times 10^{-6}$  であることが判明した。このことは、4-aminopyridine の場合には、反応液が水を含んでいるときにはその酸性度が極めて低いときのみ 4-aminopyridine のジアニル体 (**14**) を生成し得ることを示しており、塩酸酸性という反応条件下でモノアニル体 (**11**) を与えたものである。

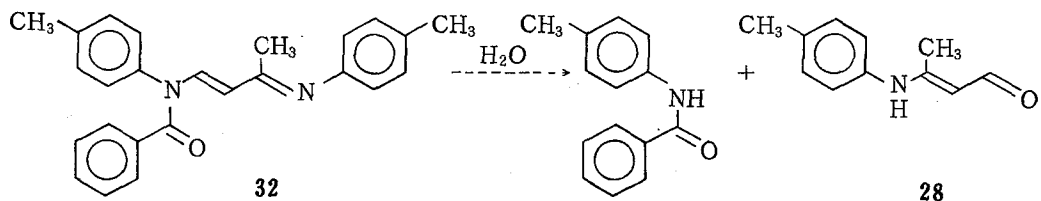
2-aminopyridine と **5** とを塩化水素を含んだエタノール中反応させると pyrido [1, 2-*a*] -pyrimidinium 塩 (**18**) が得られた。これをアルカリで処理することによって  $\beta$ -(2-pyridylamino)acrolein (**16**) が単離された。



2-aminothiazole の場合も同様にして  $\beta$ -(2-thiazolylamino)acrolein (17) が合成できた。つぎに, malonaldehyde dianil の N-アシル体と N-benzoylarylaminoacrolein の種々の試薬との反応について検討した。

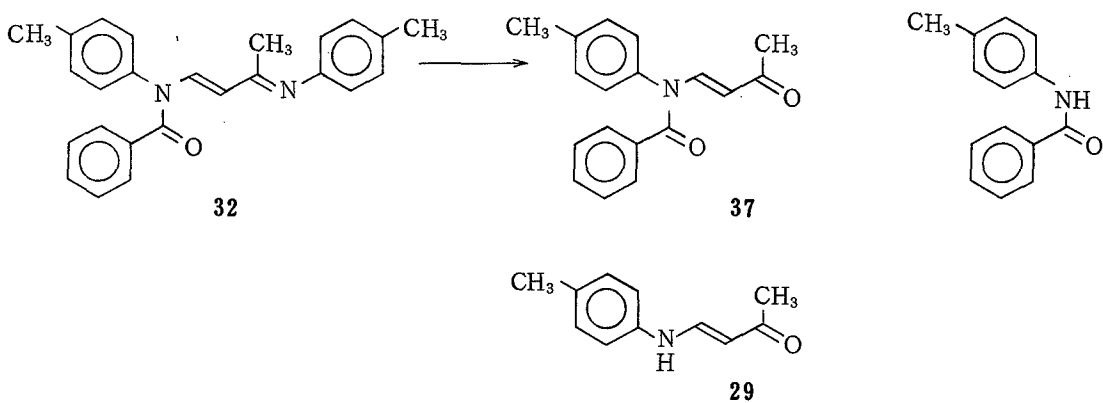
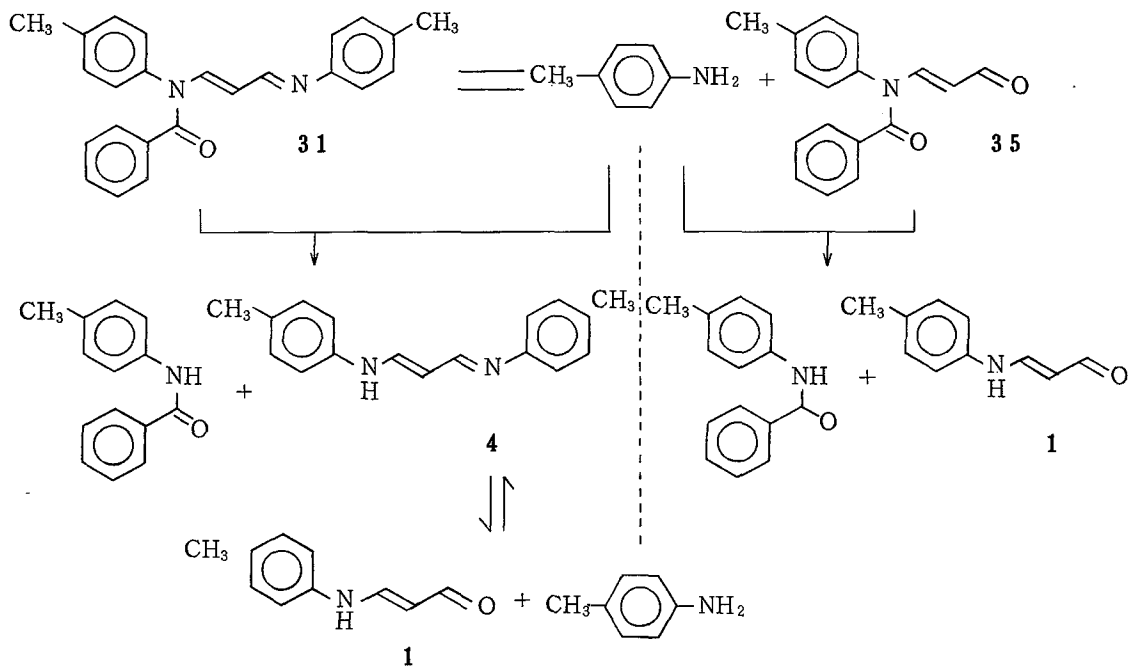


1-(N-benzoyl-*p*-methylphenylamino)-3-(*p*-methylphenylimino)-1-propene (31) の加水分解反応が, 上式に示すように 31 の 1 位と窒素原子との間でおきて N-benzoyl-*p*-toluidine とモノアニル体 1 を与えるならば, この反応はジアル体 4 の加水分解と異なって不可逆であると考えられるので,  $\beta$ -arylaminoacrolein の合成法として, 更にすぐれた手段である。また同じ反応を 1-(N-benzoyl-*p*-methylphenylamino)-3-(*p*-methylphenylimino)-1-butene (32) に適用すれば, Combes 反応の原料物質として重要な  $\beta$ -(*p*-toluidino)-crotonaldehyde (28) が合成し得ると考えた。

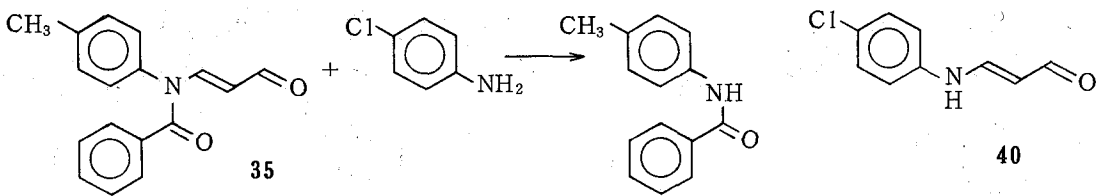
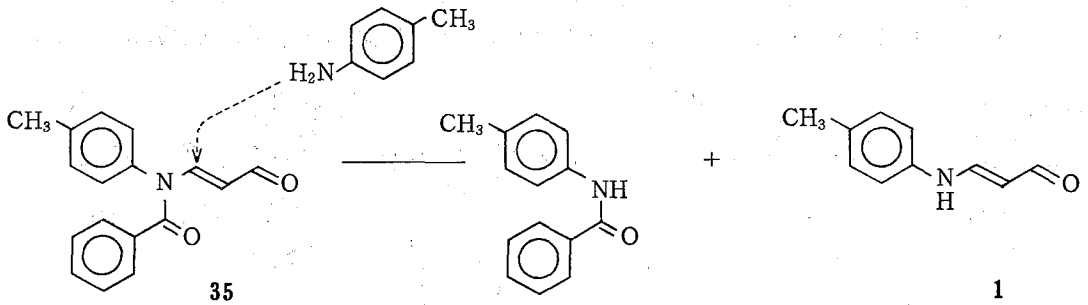


ジアニルベンゾイル体 31 を含水ジオキサン中で等モルの酢酸・酢酸ナトリウムの存在で加熱すると, モノアニル体 1 と N-benzoyl-*p*-toluidine とが生成したが, この反応液の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルを測定することによって, 経時的に変化を追跡したところ, 加水分解は 31 の 1 位と窒素原子との間でおこなわれるのではなく, 31 は最初に,  $\beta$ -(N-benzoyl-*p*-toluidino)acrolein (35) と *p*-toluidine とに加水分解され, この両者が更に反応して 1 と N-benzoyl-*p*-toluidine とを与えることが判明した。また, 反応途上で反応液中にジアル体 4 が生成することも明らかになった。32 を 31 と同じ条件で反応させると, 4-(*p*-toluidino)-3-buten-2-one (29), 4-(N-benzoyl-*p*-toluidino)-3-buten-2-one (37) および N-benzoyl-*p*-toluidine の生成が確認された。すなわち, この方法によって  $\beta$ -(*p*-toluidino)crotonaldehyde (28) を合成することは困難であると結論せざるを得なかった。

下記の **31** の加水分解機構を解明するために、モノアニルベンゾイル体 **35** と *p*-toluidine との反応を検討した結果、*p*-toluidine は **35** のアミドカルボニル炭素でなく、 $\beta$  位を攻撃しているこ

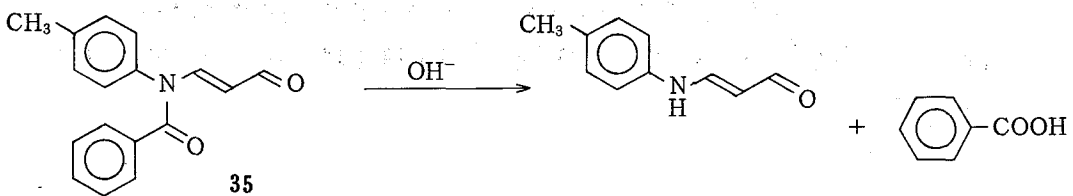
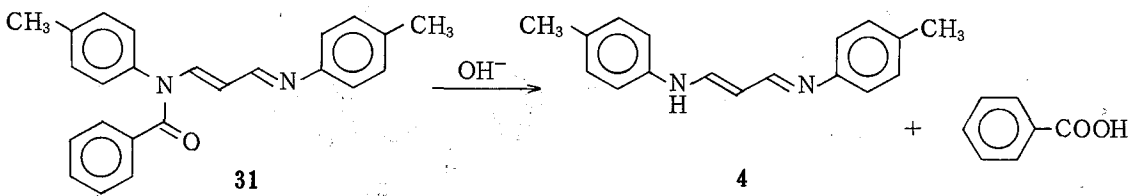


とが判明した。すなわち **35** と *p*-chloroaniline とを含水ジオキサン中、等モルの酢酸・酢酸ナトリウムの存在で反応させると、 $\beta$ -(*p*-chloroanilino)acrolein (**40**) と *N*-benzoyl-*p*-toluidine が単離された。



一方、ジアニルベンゾイル体 **31** を塩酸によって加水分解すると、反応は酢酸・酢酸ナトリウムによる反応の第1段階と同様で、モノアニルベンゾイル体 **35** と *p*-toluidine とを生ずるが、反応液の酸性度が高いために *p*-toluidine が反応性の乏しい共役酸に変化してしまい、反応はこの段階で停止する。

ジアニルベンゾイル体 **31** の水酸化ナトリウムによる加水分解は酸による場合と異なった結果を与えた。すなわち加水分解はアミドカルボニル炭素と窒素原子との間でおきて、ジアニル体 **4** と安息香酸とを生成する。モノアニルベンゾイル体も同様に水酸化ナトリウムによって加水分解され、モノアニル体 **1** を与える。



以上の知見を総合すると、1-(arylimino)-3-(N-acylarylamino)-2-butene (左下

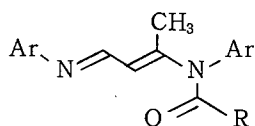
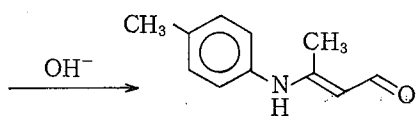
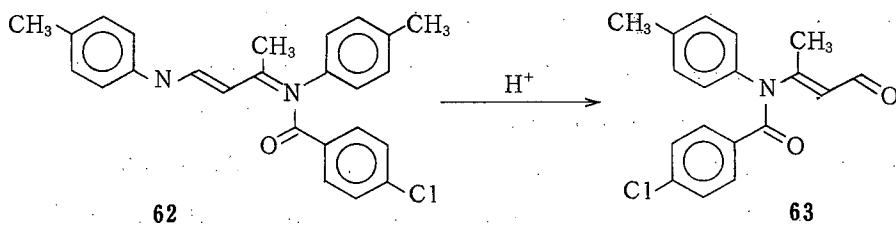
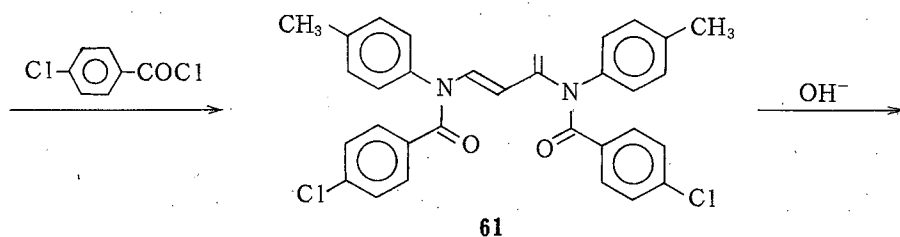
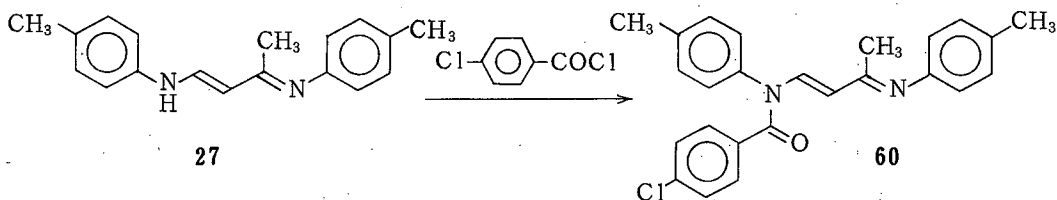


図) が合成できれば、これを塩酸によって加水分解して  $\beta$ -(N-acylarylamino) crotonaldehyde に導き、ついで水酸化ナトリウムによる加水分解を行なえば  $\beta$ -arylamino crotonaldehyde が得られるであろう。

目的物である  $\beta$ -(*p*-toluidino) crotonaldehyde

(28) の合成は以下に示す経路で達成された。



28

## 審査結果の要旨

$\beta$ -Anilinoacrolein,  $\beta$ -anilinoacrolein またはそれらの誘導体を濃硫酸により脱水閉環してキノリン類を合成する反応は Combes の方法といわれ、多くの成書に記載されている。しかし、本手法は閉環に酸化段階を含まないという特徴を持つにもかかわらず、原料合成に一般的な条件が見出されていなかったため、合成反応として殆ど採用されていなかった。

論文提出者尾能満智子の研究は、Combes 反応にかかわるこの難点を解決し同反応の合成手段としての利用価値を高めることを目的として、 $\beta$ -anilinoacrolein および  $\beta$ -anilinoacrolein 誘導体の合成を詳細に追求したものである。

まず、*o*-chloroaniline 等の比較的塩基性の低い芳香族アミンが  $\beta$ -ethoxyacrolein と反応しないため、 $\beta$ -arylaminoacrolein の一般合成法が未解決であった点に着目し、この点を malonaldehyde dianil の加水分解という角度を変えた発想に基いて検討し、適用性の広い新方法を確立した。この際、反応速度論的手法を採用して検討したうえ、その解析結果から dianil 体加水分解の分解の至適条件を見いだしたことは、特筆に値する巧緻な研究である。

この速度論的検討は  $\beta$ -ethoxyacrolein と芳香族アミンとの酸接触平衡反応の解析にも重要な示唆を与える結果となり、今まで全く合成されていなかった  $\beta$ -(*p*-nitroanilino)acrolein の合成にも成功した。

次で  $\beta$ -anilinoacrolein 類の合成を確立すべく、まず予備実験として malonaldehyde dianil の *N*-acyl 体の加水分解を検討し、この反応が単純なものではなく、中間に  $\beta$ -anilinoacrolein の *N*-acyl 体と aniline を生じ、これらが再結合する結果  $\beta$ -anilinoacrolein と *N*-acylaniline とが生成することを明らかにした。この知見に基き、acetoacetaldehyde dianil を *N*, *N'*-diacyl 体に誘導し、次でこれを適当な条件で加水分解すれば目的とする  $\beta$ -anilinoacrolein が得られることを見いだした。この方法も一般性の高いすぐれた合成手段である。

以上本研究により Combes のキノリン合成法にかかわる原料合成上の隘路は殆ど解決されたことになるが、本研究のもう一つのすぐれた側面は研究遂行にあたって理論と実験が高度に結びついた点にあると評価される。 $\beta$ -アニリノ不飽和アルデヒドまたはケトン類はその構造上複雑な反応性を持つものと考えられ、とくにその *N*-アシル体では複雑さが倍加する。反応速度論と化学平衡論の深い理解に基き、反応解析を行ないその結果を合成条件の設定に生かし、最終的に目的物に到達した研究経過は見事であり、従来ややもすると僥倖を期待する実験が多かったこの領域の研究に新たな方法論を提出したものと見える。

以上の理由により、本論文は学位論文として十分価値ある内容と認められる。