

Title	N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-Oxideの NucleophileおよびDipolarophileとの反応
Author(s)	須田, 晃治
Citation	大阪大学, 1972, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/1591
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

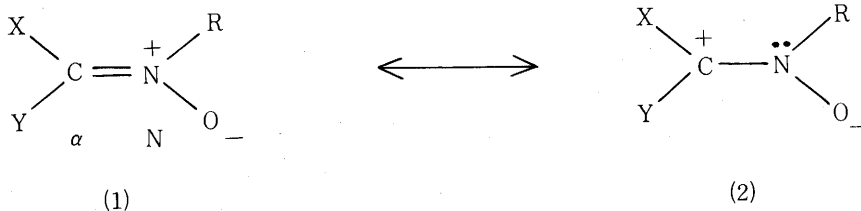
Osaka University

【2】

氏名・(本籍)	須 田 晃 治
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	第 2 6 3 8 号
学位授与の日付	昭 和 47 年 8 月 31 日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-OxideのNucleophileおよびDipolarophileとの反応
論文審査委員	(主査) 教授 枅井雅一郎 (副査) 教授 池原 森男 教授 滝浦 潔 教授 田村 恭光

論 文 内 容 の 要 旨

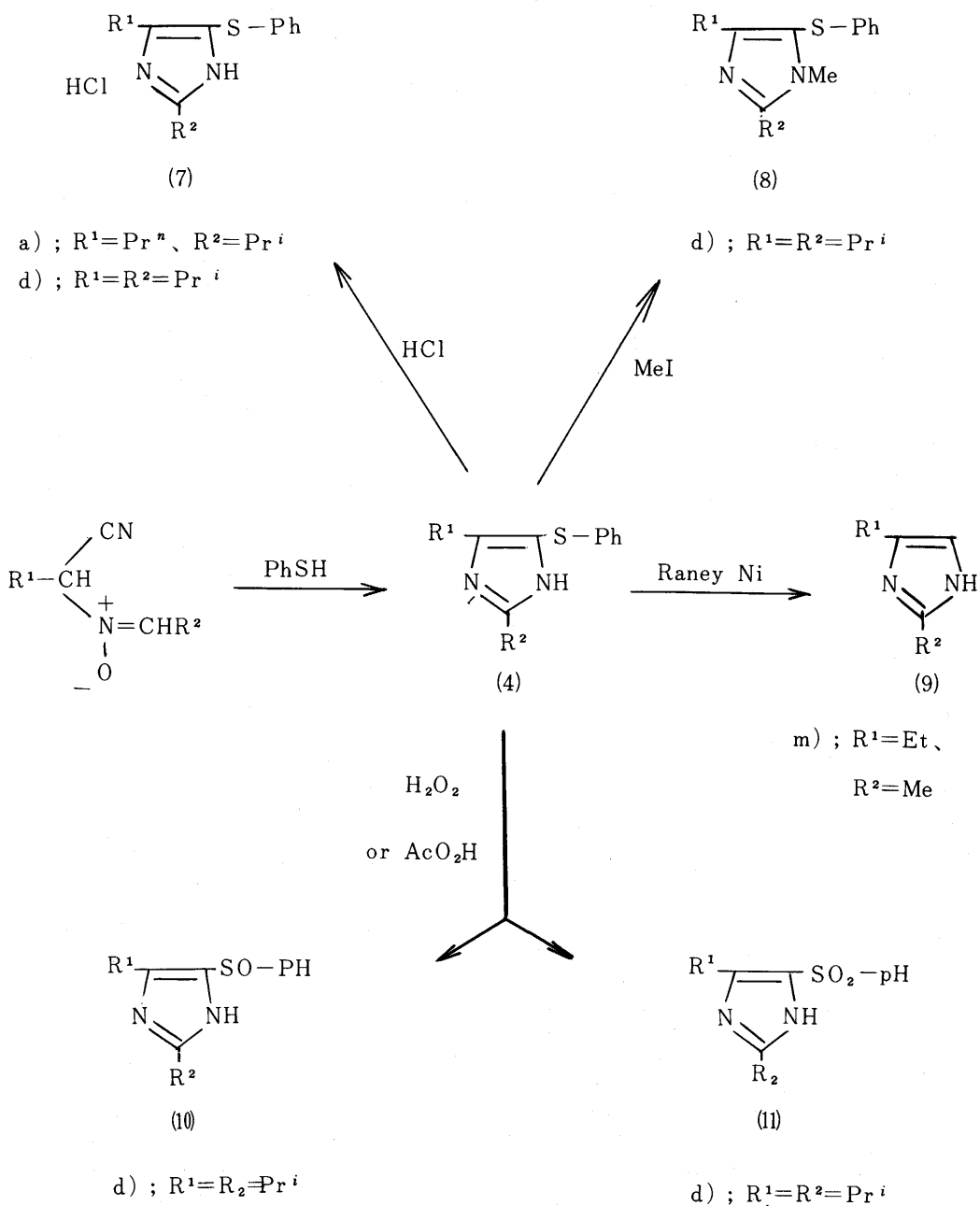
azomethine N-oxide groupを有す化合物のうちで主共鳴寄与式が(1)↔(2)で与えられる化合物はカルボニル化合物との化学反応上の類似性からnitrogen ketoneすなわち、nitronと総称され、代表的な1、3-dipoleとしても知られている。



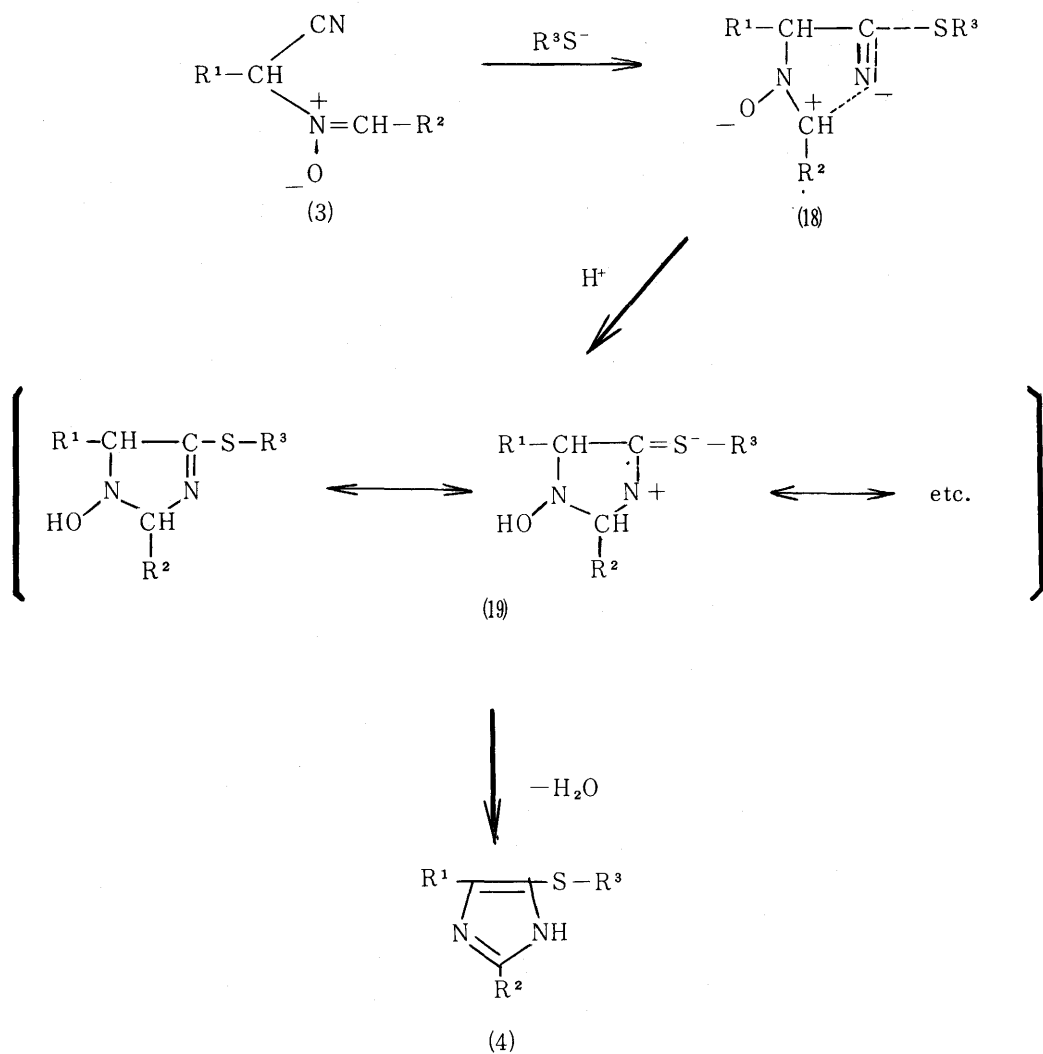
Nitronの関与する反応のうち広範囲に研究されかつ重要な分野は付加反応であるが、一般に不安定とされている非環状脂肪族nitronについては二、三の報告がなされているだけである。著者はこれらの付加反応が、いわゆる1、3-dipolar cycloadditionを除いてはいずれもcarbon nucleophileのnitronへの付加とみなされることを考え、他原子によるnitronへの求核付加の可能性を検討するため脂肪族nitron、N-(1-Cyanoalkyl)-alkylideneamine N-oxide(3)、を用い以下の研究を行なった。

第1章 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxideのthiolとの反応

nitron(3)とbenzenethiolとの反応は室温下ピペリジンによって触媒され、両者の1:1付加体から1分子脱水した組成を有す化合物(4)を与え、スペクトル類および次図に示される反応性の検討、さらには既知物質(9m)への誘導により(4)は新たなimidazole誘導體、2,4(5)-dialkyl-5(4)-Phenylthioimidazoleであることを明らかにし、他の芳香族thiolを用いて得られた同族体も含め計25種



のimidazole誘導体(4)を得た。この反応はnitroneの融点以上の加温、溶媒の使用により著しく収率が低下する。また、芳香族thiolを用いる場合は一般に80—90%の高収率を示すが脂肪族thiolを用いる場合は著しく収率が低下する。反応の機構は次式によって最も矛盾なく説明された。

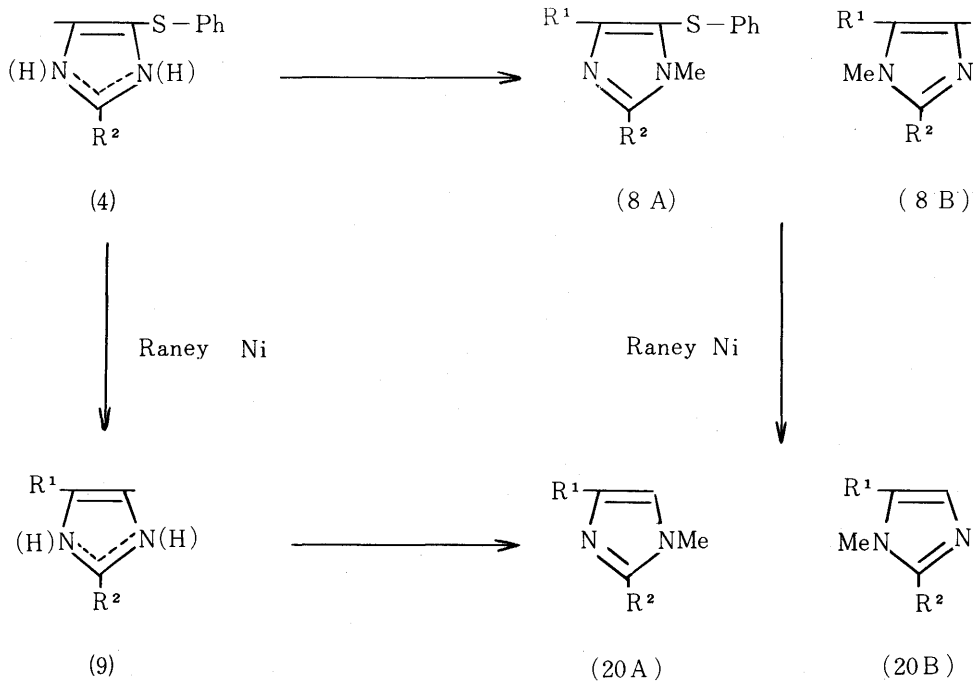


第2章 2,4(5)-Dialkylimidazoleの合成

(4)をRaney nickelで脱硫すると容易にかつ高収率で2,4(5)-dialkylimidazole(9)が得られる。本法は従来ほとんど確立されていない(9)の一般的な合成法として利用できる。

第3章 (4)および(9)のN-アルキル化反応

Imidazoleは互変異性体として存在しているため非対称なimidazole誘導体のN-アルキル化反応は二種の異性体を与える可能性がある。この点に注目し次の二つの径路から1,2,4(5)-trialkylimidazoleを得ることを検討した。

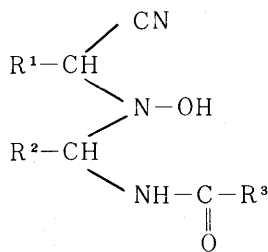


アルキル化反応は一般に立体効果に支配され、 R^1 から遠い方のN原子上のアルキル化が優先する。したがって、(9)のアルキル化は $\text{BuI}-\text{K}_2\text{CO}_3$ やジメチル硫酸のようにアルキル化剤が大きくなると R^1 から遠いN原子上に選択的に起るが、 $\text{MeI}-\text{K}_2\text{CO}_3$ によるメチル化は(20A)、(20B)の混合物を与え、主生成物は(20A)である。(20B)との分離はできなかった。

(4)の $\text{MeI}-\text{K}_2\text{CO}_3$ によるメチル化は選択的に(8A)のみを与え、したがって選択的にかつ高収率で(20A)を得ることができることから次のような五員環遷移状態を考えた。



第4章 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxideとCarboxamideとの反応



(23); $R^3 = \text{H}$

(25d); $R^1 = R^2 = \text{Pr}^i$, $R^3 =$

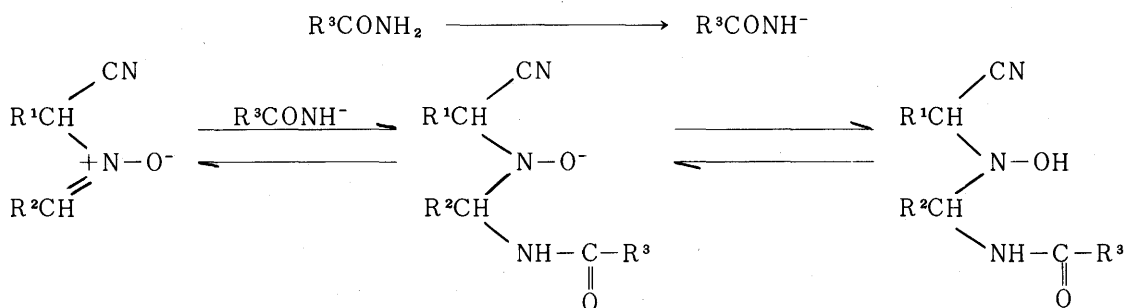
(26a); $R^1 = \text{Pr}^n$, $R^2 = \text{Pr}^i$, $R^3 =$

(26d); $R^1 = R^2 = \text{Pr}^i$, $R^3 =$

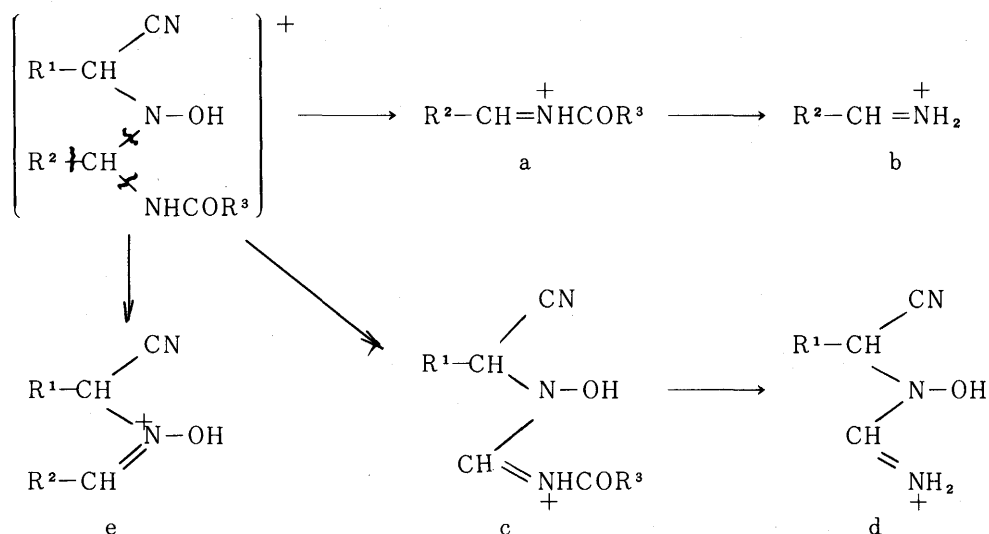
(27d); $R^1 = R^2 = \text{Pr}^i$, $R^3 = \text{CH}_2\text{Cl}$

Nitronium(3)はformamideとの直接の反応により1、3-付加体(23)を与える。結晶の一級アミドも溶

媒の使用により、同様に 1、3-付加体を与えた。この反応は強塩基によって触媒される。またこれらの付加体は溶媒中で加温する時容易に原料のnitroneとcarboxamideに分解する。したがって反応は次の様に考えられる。



Carboxamide付加体の原料nitroneおよびcarboxamideへの熱分解はマススペクトルにおいても観察され、それぞれの分子イオンが認められたほか、種々の化合物のスペクトルの比較から次の開裂が明らかにされた。



第5章 N-(1-Cyanoalkyl)alkylideneamine N-oxideとDipolarophileとの反応

1、4章で述べたように特異な反応性を示すnitrone(3)のうち最も安定な(3d)を用いて1、3-dipolar cycloadditionを行ない芳香族nitroneの場合との反応性の差異を比較検討し付加体の orientationおよびconfigurationをNMRスペクトルを用いて決定した。

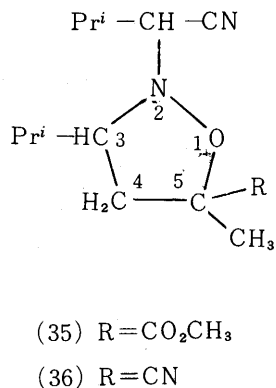
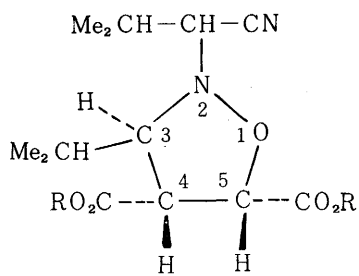
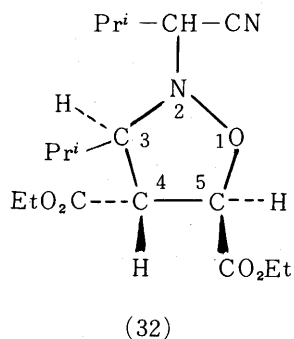
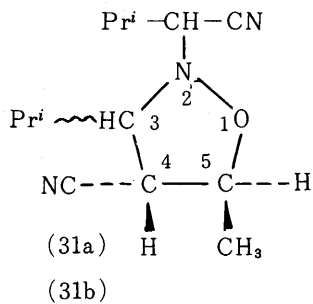
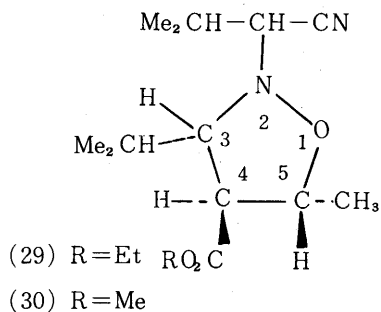
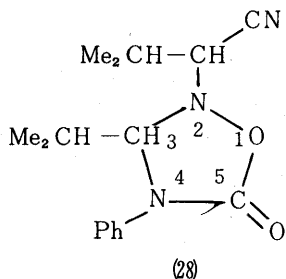
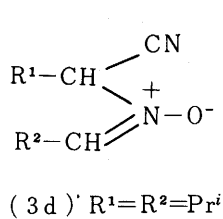
1) Phenylisocyanateとの付加反応は高収率で(29)を与える。Phenylthioisocyanate、二硫化炭素および脂肪族isocyanateからは付加体を得られなかった。

2) Olefinとの反応はisoxazolidine誘導体を与え、クロトン酸エステル、crotonitrile、との反応生成物は(29)、(30)および(31a)、(31b)のconfigurationを示した。

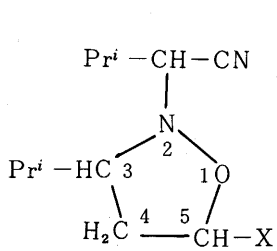
後者の比は約2:1であった。

Diethyl fumalate、diethylmalate、dimethylmalateもそれぞれcis-付加を行い(32)、(33)、(34)を与えるがH₃-H₄はいずれもtransの関係であった。

Methyl methacrylate、methacrylonitrileより得られるisoxazolidineは(25)、(26)のorientationを示す。後者においてはC₅に関するdiastereomerが4 : 1で観察された。



モノ置換olefinとの付加反応も高収率でisoxazolidineを与え、orientationは次の通り決定した。



- | | | | |
|------|--------------------------------------|------|--------------------------------|
| | X | | X |
| (37) | Ph | (42) | CONH ₂ |
| (38) | C ₆ H ₄ -Cl(p) | (43) | CH ₂ Cl |
| (39) | CO ₂ Me | (44) | CH ₂ Ph |
| (40) | CO ₂ Et | (45) | OC ₄ H ₉ |
| (41) | CN | (46) | C ₄ H ₉ |

(38)、(44)、(46)のニトリル基の α -位プロトン (doublet) が二種観察され、diastereomerの生成が認められた。(38)の場合このプロトンシグナルは τ 6.36、6.45にそれぞれdoubletとして観察され、室温下での反応で得られた(38)の両シグナル比は約1 : 3、この組成の混合物にさらにp-chlorostyreneを加えて還流すると比は約1 : 2に変化した。一方、無水ベンゼン中長時間還流すると比は1 : 1となる。すなわち、nitron(3)の1、3-dipolar cycloadditionについても芳香族nitronの場合と同様反応の可逆性が認められた。

論文の審査結果の要旨

従来ニトロンに関する付加反応は殆んど芳香族ニトロンもしくは脂環式ニトロンに限られ、またそれも炭素求核試剤の付加反応に限られていた。申請者の研究は鎖状脂肪族ニトロンとして比較的安定に単離し得るN-(1-シアノアルキル)アルキリデンアミンN-オキシドを用いた点、炭素原子以外の親核的攻撃による付加反応の可能性の有無を検討した点に意義があり、その結果、硫黄原子の関与する反応からはニトロンへの1、3-付加体ではないが新しいイミダゾール誘導体合成の経路を見出し、更には従来困難であった2、4-ジアアルキルおよび1、2、4-トリアルキルイミダゾールの一般合成法に発展させたこと、また窒素原子の関与する付加反応として初めて一部のカルボキサマイドの付加が起こり新しいヒドロキシルアミン誘導体を生ずることを明らかにしたほか、ニトロンの1、3-環付加反応を支配する因子を論じた。よって本論文は薬学博士の学位を授与するに値するものと認めらる。