

Title	ピリジン誘導体の合成に関する基礎的研究
Author(s)	梶原, 定治
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/29066">http://hdl.handle.net/11094/29066</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏名・(本籍) 梶 原 定 治  
かじ 原 定 治  
 学位の種類 工 学 博 士  
 学位記番号 第 8 2 8 号  
 学位授与の日付 昭 和 40 年 12 月 24 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 **ピリジン誘導体の合成に関する基礎的研究**

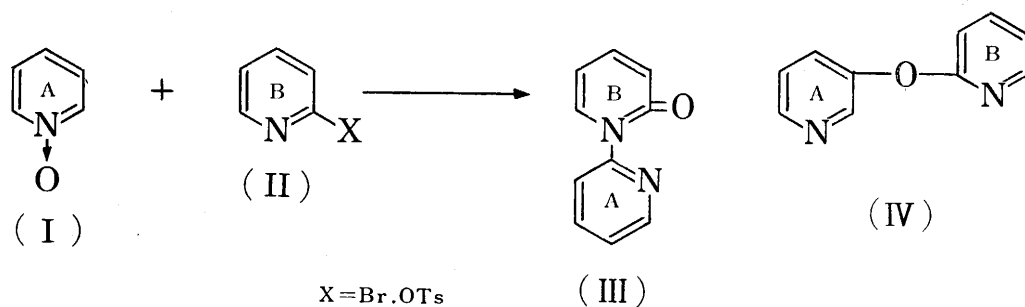
(主査)  
 論文審査委員 教授 守谷 一郎

(副査)  
 教授 石野 俊夫 教授 小森 三郎 教授 松田 住雄  
 教授 堤 繁 教授 大河原六郎 教授 新良宏一郎  
 教授 戸倉仁一郎 教授 桜井 洸 教授 三川 礼  
 教授 大竹 伝雄

### 論 文 内 容 の 要 旨

ピリジンによって代表される含窒素芳香環のN-オキシドは、近年有機化学上再認識された新しい部門で、合成化学上では今まで困難とされていた多くの反応を可能ならしめ、更に新しい反応が期待され得る点と、理論有機化学上では多くの示唆を含む点で、極めて将来性に富む領域である。又N-オキシドは種々の異節環化合物の合成中間体としての応用分野が広く、多角的なN-オキシドの利用は次第に盛んになりつつある。

芳香環N-オキシドの関与する反応は今まで報告されているが、その中で異節環誘導体の合成研究は極めて少なく、未解決の問題が残されていた。この問題について次に示すようなピリジン 1-オキシド (I) と 2 位置換ピリジン誘導体 (II) との反応は非常に興味ある反応である。



すなわち I と II との反応によって III のようなピリドン型化合物が得られるが、III (B環) の O 原子は I (A環) の O 原子が II (B環) に移ったものであり、又 III の B環の N 原子に結合している A環はそ

の2位で結合している点に注目される。更にⅡの置環基(X)がBr原子の時は生成物としてⅢのみが得られるのに対して、OTs基(トシルオキシ基)の時はⅢ以外にⅣのようなエーテル型化合物が得られる。この両者の反応を比較した場合、類似の生成物が得られてもよい筈であるのに、このような相違がある。これは両者の反応性の本質的な相違によるものであるのか否かという点について何等の知見もなくそのまま放置されていた。以上の点は極めて重要な問題で、この問題の解決は例えば下記のようなピリジン誘導体の合成を可能にする期待が持たれる。

一方最近N-芳香環置換-ピリドン型化合物の中に、鎮痛、鎮静等の薬理作用のある化合物が見出されて、注目されるようになった。そこでこれに類する構造をもったN-異節環置換-ピリドン型化合物を、N-オキシドと異節環誘導体との反応を利用して合成し、新しい医薬品を開発する研究を行なうため、先ず基礎的な問題の解決に、次に示すようにN-オキシドにはピリジン以外にキノリンおよびイソキノリンを選び、異節環誘導体としてはピリジン、キノリンおよびイソキノリン等のN原子1個を含むいわゆるピリジン系誘導体のみならず、更にN原子2個を含むジアジン系誘導体としてピリミジンを選んだ。又置換基の位置は2位以外に3および4位についても検討した。

このようにN-オキシドと異節環誘導体との反応を、約50種類系統的に研究することによって、学問上興味ある知見が得られ、それに基づいてこの種反応の一連の体系を確立することができた。これはN-異節環置換-ピリドン型の新しい化合物を合成する上において、多くの示唆を与えるものであり、又このような化合物は新縮合環の合成原料として興味あるものである。

更にこの種反応生成物には薬理作用を有するものがある。すなわち鎮痛、鎮静その他の薬理作用が認められ、医薬品として工業的に利用される可能性を有し、今後の発展が期待される。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は芳香環N-オキシドと異節環ハロゲン誘導体との広範な反応により、新しい化合物の合成を試み、生成物の化学的性質および物理的性質を明らかにし、あわせて一連の反応の体系を確立して、新しい分野の開発を目的としている。論文は緒論、本論5章、結論および要約よりなっている。

緒論ではピリジンによって代表される芳香族異節環化合物が、最近化学工業または医薬の分野にその応用が拡大されつつある点を指摘し、更に出発物質であるN-オキシドについては、有機合成化学の基礎的分野としての認識が高まりつつある点を説いている。しかるにこれらの反応の中で特に異節環誘導体の合成研究は極めて少なく、したがって反応の体系化がされていないことを強調している。

第1章では芳香環N-オキシドと4-ブロムピリジンおよび4-ブロムキノリンとの反応について詳細に検討し、その結果この反応主生成物であるN-異節環置換-ピリドン型化合物は、既に報告されていたN-オキシドと2位ハロゲン誘導体との反応生成物と類似の構造を有することを認め、置換基の位置の如何にかかわらずN-オキシドと異節環ハロゲン誘導体との反応は、同一機構によって論ずべきであることを明らかにしている。更にピリジンおよびキノリン核のN-オキシドでは従来の反応とは異なり、N-オキシドの $\beta$ 位に親核置換したジピリジルエーテル型化合物が生成するという

興味ある新しい事実を見出している。特に4-ブロムピリジンについては、二量化反応が起りやすいことを確め、置換基の種類と二量化反応との関係について、立体障害の重要な点を明確にしている。

第2章では主としてイソキノリン-2-オキシドと異節環2位ハロゲン誘導体との反応について研究し、反応主生成物としてN-置換-ピリドン型化合物が得られ、副生成物としてはエーテル型化合物は得られないが、常にイソキノリンの $\beta$ 位に親核置換した4-ハロゲノイソキノリンが生成することを発見している。この事実よりピリジンおよびキノリン-1-オキシドとイソキノリン-2-オキシドとの間に反応性に相違のあることを認めている。

第3章では芳香環N-オキシドと異節環ハロゲン誘導体との反応機構を明らかにするために、ピリジン-1-オキシドに種々の電子供給基および電子求引基を置換して、2-ブロムピリジンとの反応を詳細に検討している。置換基が2位および4位の場合、電子供給基の存在するときは反応するが、電子求引基のときには反応せず、一方3位に置換基のあるときは、電子求引基でも反応するが、生成物の収率は電子供給基のときに比べて少ないことを認めている。これらの実験結果に基づいてN-オキシドと異節環誘導体との反応の初段階は、N-オキシド基が異節環誘導体の置換基の存在する炭素原子に対する親核的攻撃であることを明確に証明している。

第4章では芳香環N-オキシドと異節環誘導体との反応によって生成するN-異節環置換-ピリドン型化合物の確認法として、ピリドン型化合物と異節環ハロゲン誘導体との反応による合成を試みている。その結果ピリドン型化合物をナトリウム塩とし、銅粉を触媒として異節環ハロゲン誘導体と反応させると、目的とするN-異節環置換-ピリドン型化合物がただ一種生成する。しかし異節環ハロゲン誘導体が1-ブロムイソキノリンの場合は、上と同様な反応条件で4種のピリドン型化合物が生成することを認めている。更に上と異なった反応条件下、すなわちピリドン型化合物をナトリウム塩とせず、銅粉を使用しないときは、ピリジン、キノリンおよびイソキノリンの誘導体の差別なく、常に4種のピリドン型化合物が生成するという今まで例を見ない興味ある事実を見出している。この結果は反応機構的にも極めて重要で将来に多くの示唆を与える点を強調している。

第5章では先ず既に発表の芳香環N-オキシドと異節環の2位ハロゲン誘導体との反応において、N-置換-ピリドン型化合物のみが生成し、エーテル型化合物が生成していない点に着目し、エーテル型化合物生成の有無について再検討を加えている。その結果2位ハロゲン誘導体の反応においても、エーテル型化合物が生成することを明らかにし、過去の実験の不備である点を指摘している。この事実により、2位と4位の誘導体では置換基の種類に影響されることなく、常にエーテル型化合物の生成することが明らかになり、統一的な反応機構ですべて論ずることができると述べている。この結論に基づいて更にハロゲン誘導体として、ピリミジン誘導体に拡張しN-オキシドと反応させて、N-置換-ピリドン型化合物並びにエーテル型化合物が生成することを確め、ハロゲン誘導体がジアジン系であっても、ピリジン系であっても類似の反応性を示すことを明らかにして、結論の妥当性を裏付けている。最後に以上の結果および第1, 2, 3章で得られた結果に基づいて、芳香環N-オキシドと異節環ハロゲン誘導体との反応について考察し、これらの結果を合理的に説明し得る反応機構の確立に成功している。

本論文は芳香環N-オキシドと異節環ハロゲン誘導体との反応を系統的に研究したものであって、

新物質を約50種類合成し、これらの化合物の化学的性質および物理的性質を明らかにしている。更にこれらの研究を通じて過去の実験の誤りを指摘して、新しく著者のおこなった広範囲な系統的な合成研究によって発見した反応も含めて、一貫した反応機構の確立に成功し、その結論は独創性に富み、学問的に高く評価されるべきものである。これらの体系にしたがって著者は更に応用を試み、その結果反応機構に矛盾しない事実を認めると共に数多くの新しい知見を得ている。また著者の合成した化合物の中には、たとえば鎮痛鎮静等の薬理作用のあることから、医薬品としても工業的に利用されることが期待される。これらのことはピリジン誘導体を用いる有機合成化学工業に貴重な示唆を与えるものであって、工業の発展に寄与するところが大きい。

よって本論文は博士論文として価値あるものと認める。