OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Pyridine並びにisoquinoline N-oxide及びN-imineの別途合成
Author(s)	辻本, 信子
Citation	大阪大学, 1971, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30221
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【2】

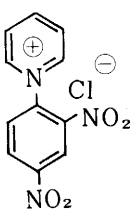
氏名・(本籍)	辻(つじ)　本(もと)　信(のぶ)　子(こ)
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第　2235　号
学位授与の日付	昭和46年3月25日
学位授与の要件	薬学研究科薬品化学専攻 学位規則第5条第1項該当
学位論文題目	**Pyridine並びにisoquinoline N-oxide及びN-imineの別途合成**
論文審査委員	(主査) 教授 田村　恭光 (副査) 教授 堀井　善一　教授 滝浦　潔　教授 池原　森男

論文内容の要旨

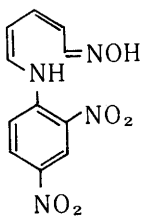
Pyridine N-Oxide, N-Imineの新合成法並びにN置換Imino Betaine類のマススペクトル及び熱反応について ——

Pyridine N-oxide及びPyridine N-imineの化学は古くより研究されており、特に近年に於けるこれら化合物に関する研究は著しい、著者はこれ等化合物の合成並びに反応に関して極めて興味ある知見を得ることが出来た。

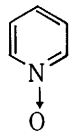
Pyridine N-oxide或いはN-imineの一般合成法としてはOchiai法或いはGösl法が知られているが、著者は新しいpyridine N-oxide, N-imineの一般合成法を確立した。即ちpyridinium塩(4)の開環より得られるN-(2,4-dinitroanilino)-penta-2,4-dienal oxime(5a)を閉環することによりpyridineよりoverall yield 87%でpyridine N-oxide(3a)を合成した。さらにこの一連の反応は



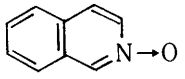
(4)



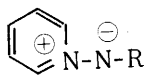
(5a)



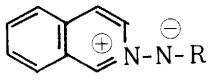
(3a)



(8a)



(A)



(B)

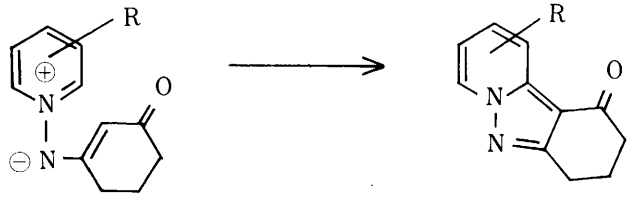
pyridine N-oxideのみならずisoquinoline N-oxide(8a) N置換iminopyridinium betaine類(A)、及びN置換iminoisoquinolinium betaine類(B)の優れた一般合成法なることを明らかにした。

従来数種のN置換imino betaine類が安定に単離され、それ等の物理的性質が報告されているが、N置換imino betaineは一般に不安定なものが多い為、その例数は少ない。著者は先に述べた方法で

得られた種々の安定なN置換imino betaine類(A)(B)のUV.IR.NMRを検討し、その一般的性質を確かめることが出来た。

最近ある種のN置換imino betaine類の光反応については、数多くの報告がみられるが、これらのマススペクトル及び熱反応に関しては報告がない。前記方法で合成した多数の安定なN置換imino betaine類(A)(B)のマススペクトルを検討し、それ等の一般分解経路を解明した。又これに関連してN-aryliminopyridinium betaine類が中性条件下、きわめて容易にpyridine核の2,6-位が選択的に、重水素化されることを見出した。中性条件下に於けるpyridine核の2,6-位の選択的重水素化反応は、従来に例がなく、興味ある知見と思われる。

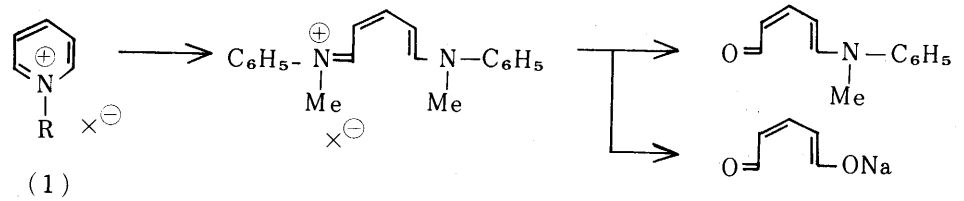
更にN置換imino betaine類の熱反応についても検討し、特にN-vinylacyliminopyridinium betaine類(53)では、分子内1,5付加反応が進行し、種々のpyrazolo[1,5-a]pyridine誘導体(55)を合成することを見出した。この簡単な合成法は新しいpyrazolo[1,5-a]pyridine誘導体の一合成法として大いに活用出来るものと思われる。



(53)　　(55)

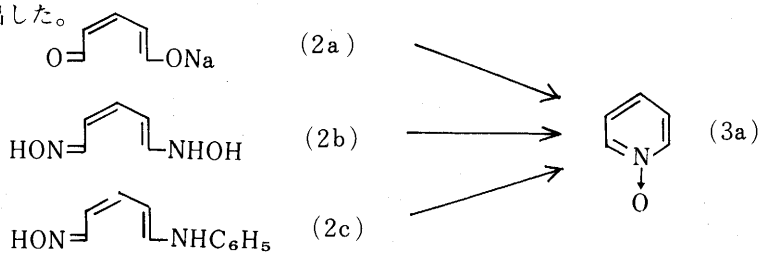
§1. Pyridine N-oxide, N-imineの新合成法

Pyridinium塩にアミンを作用させるとpyridine環が開環してGlutaconaldehyde誘導体が得られることは古くより知られており Zincke, König, Baumgarten, Vompe 等によって多くの実験例が報告されている。(下図参照)



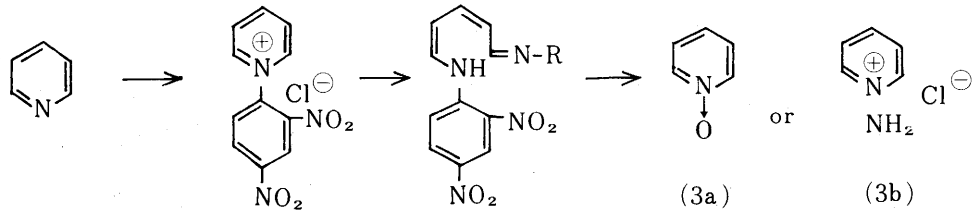
(1)

又1933年Baumgartenはglutoconaldehyde誘導体(2a)(2b)(2c)の再閉環によりpyridine N-oxide(3a)が生成することを見出した。



この反応はpyridineよりpyridine N-oxide別途合成法となることが期待されるが、それには中間体の合成過程を含めて反応条件、収率等改良されるべき点が多く残されている。著者はこの一連の反応を検討しpyridine N-oxide, N-imineの別途合成法を確立した。

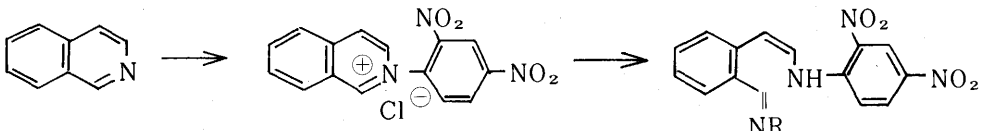
pyridineと2,4-dinitrochlorobenzeneより得られるN-(2,4-di nitrophenyl)pyridinium chloride-(4)にMeOH中$NH_2OH \cdot HCl$とEt_3Nを加え室温で攪拌して5-(2,4-dinitroanilino)-penta-2,4-dienal oxime (5a)を97%の収率で得、この(5a)を含水ジオキサン中環流することによりpyridine-N-oxide (3a)を92%の収率で得た。β,γ-picoline, 3,5-lutidineに於ても同様の反応が進行し対応するβ,γ-picoline, 3,5-lutidine N-oxideを与えた。



(4)　(5a) R=OH　(5b) R=NH_2　(3a)　(3b)

前述した一連の反応に於てNH_2OHの代りにNH_2NH_2を反応させると、5-(2,4-dinitroanilino)-penta-2,4-dienal hydrazone (5b)を96%の収率で得、この(5b)を含水ジオキサン中環流するとN-aminopyridinium chloride (3b)が得られるが収率的には次の様に操作するのがよいことが判った。即ち化合物(4)とNH_2NH_2を含水ジオキサン中混合し、室温に放置後、反応液をそのまゝ加熱環流すると(3b)が50%の収率で得られる。これ等一連の反応をβ-picoline, 3,5-lutidineに試みた処、同様に反応が進行し、対応するN-amino誘導体が得られた。

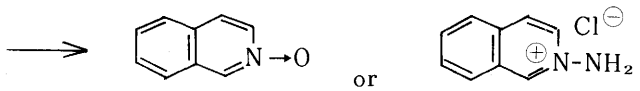
Isoquinolineと2,4-dinitrochlorobenzeneの等モル混合物を40°, 5時間加熱することによって得られるN-(2,4-dinitrophenyl)isoquinolinium chloride (6)にNH_2OHを反応させて得られるo-{2-(2,4-dinitroanilino)vinyl} benzaldehyde oxime (7a)をEtOH-conc. HCl中加熱するとisoquinoline N-oxide (8a)がisoquinolineより52%の収率で得られる。



(6)　(7a) R=OH　(7b) R=NH_2

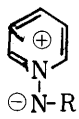
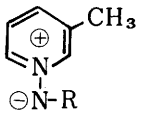
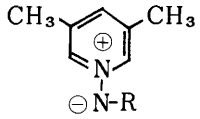
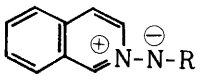
N-Aminoisoquinolinium chloride (8b)合成は(3b)の合成と全く同様の方法によりisoquinolineより50%の収率で得ることが出来た。

又NH_2OH, NH_2NH_2の代りにNH_2NHR (R=COC_6H_5, $CONH_2$, C_6H_5等)を用いても同様に反応は進行し、対応する安定なN置換imino betaine誘導体がTableに示す値で得られた。(次頁に示す)

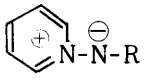


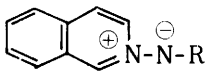
(8a)　(8b)

Table

R				
COC_6H_5	82	59	60	51
$CONH_2$	77	73	13	68
C_6H_5	43	9	12	58

その他この方法で合成したN置換imino betaine類を次に連記する。



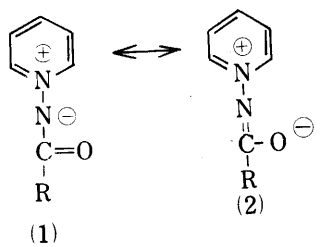


R : o, m, p-CH_3-C_6H_4
o, m, p-NO_2-C_6H_4
m, p-cl-C_6H_4
CO-C_5H_4N

§ 2. N置換imino betaine類のUV, IR, NMRスペクトル

UVスペクトルについてはN置換imino betaine類並びにその四級塩を種々の溶媒中検討したところ従来報告されている結果、即ち(1)N置換imino betaine類をaprotic solvent中測定すると300－550 mμ の間に特有の吸収極大を示す。 (2)protic solvent中又は酸性中に於てはN置換imino betaine及び四級塩は同じ挙動を示し、四級塩の吸収のみを示す。が得られ新らしく (3)N-acylimino betaine類はprotic solvent中又は酸性、アルカリ性溶液中、全く同じ吸収を示すが、その他の化合物に於てはprotic solvent中アルカリ性に於てはN置換imino betaine類も四級塩も共に吸収極大を300- 550 mμの間に示すことが判った。この結果については、塩基性の相違により生じているものと考えられる。

IRスペクトルについてN-acylimino betaine類は四級塩にすることにより、アミド第一吸収帯は1560－1540 cm^{-1} から1680－1670 cm^{-1} へと移動することが認められており、これはN原子の非結合電子対がカルボニルと共鳴する構造(2)の寄与と考えられるが、著者の合成した化合物はこの知見とよく一致している。一方アミド第三吸収帯は四級塩にすることにより、1340, 1300 cm^{-1} から1300－1280 cm^{-1} と低波数に移動する傾向がみられこれも構造式(2)の寄与の大きいことを示唆していることが判った。



(1) (2)

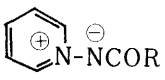
NMRスペクトルに於ては従来得られている知見、即ちpyridine核上のプロトンも置換基上のプロトンも共に四級塩よりbetaineに於て、より高磁場に移行する

という結果が得られた。

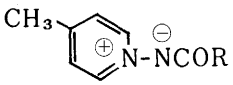
§ 3. N置換imino betaine類のマススペクトル

先に合成したN置換imino betaine類並びにGösl法により合成したbetaine類をN-acylimino及びN-arylimino betaine類に大別して電子衝撃下における一般分解経路の検討を高分解能マススペクトル、重水素による標識実験を用いて行った。

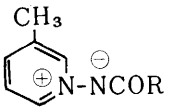
N-acylimino betaine類のマススペクトル



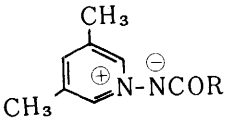
9 R=C_6H_5
10 R=C_5H_4N
11 R=CH_3
12 R=NH_2
13 R=OEt



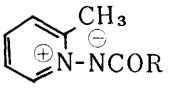
14 R=C_6H_5
15 R=CH_3



16 R=C_6H_5
17 R=NH_2

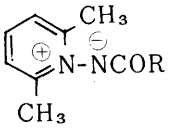


18 R=C_6H_5
19 R=NH_2

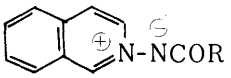


20 R=C_6H_5

21 R=CH_3



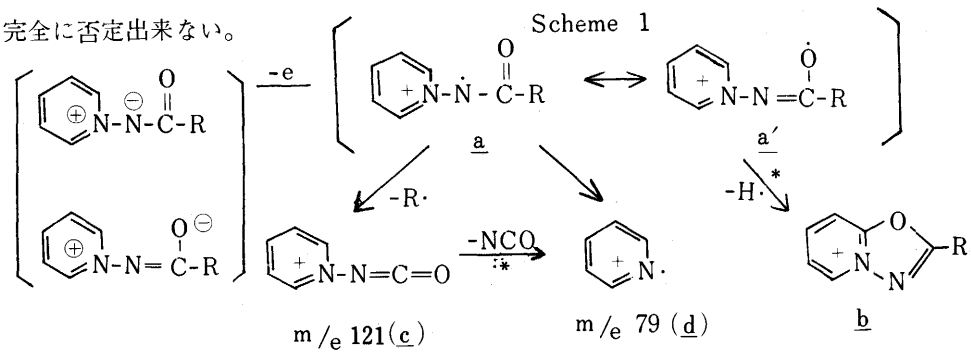
22 R=C_6H_5
23 R=CH_3



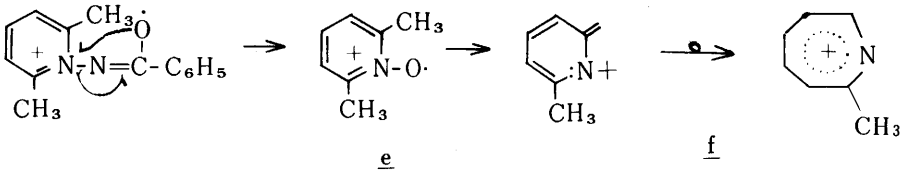
24 R=C_6H_5
25 R=C_5H_4N
26 R=NH_2

(9)－(13)の主分解イオンはピリジニウム窒素上に電荷を置くことによって説明できる(Scheme--1)二、三の例外があるが親ピークとM－1ピークが強く現われ、特にbenzoyl体ではM－1ピークの方が親ピークよりはるかに強い。この際脱離する水素はピリジン核を重水素化することによって、ピリジンのα位から由来することが判った。生成したイオンは酸素が閉環芳香化したイオン(b)で表わされると考えられる。(9)－(13)の最も重要な分解過程はRの脱離(α開裂) 続いてNCOを脱離してピリジンイオン(d)を与える経路である。後者の過程は準安定ピークによって確認された、低電圧－(12eV)で測定すると開裂イオン(c)に比べてピリジンイオン(d)の強度が増大し、従って直接N－N結合の開裂による一段階機構でもピリジンイオン(d)が生成していることがわかる。しかし後述する様に一段階機構は熱による分解過程と類似し、対応する準安定ピークが認められないことから熱分解の可能性を完全に否定出来ない。

Scheme 1



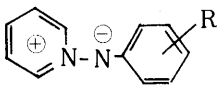
β及びγメチル置換ピリジン誘導体(14)－(19)は以上述べた一般経路に従うが、α-メチル置換体(20)－(23)にはオルソ効果が認められた。 (1)メチルラジカルの脱離が著しく強められ基準ピークとなる。これはイオン(b)の生成と同様な機構を考えることによって説明出来る。 (2)2,6-ジメチル体(22)－(23)ではm/e 123(e, C_7H_9NO)、m/e 122(C_7H_8NO)及びm/e 106(f, C_7H_8N)に特性的なピークを与えた。

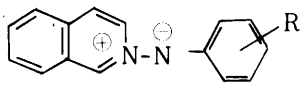


e　　f

イソキノリン誘導体(24)－(26)についても対応するピリジン誘導体とほとんど同じ様な経路で分解する。

N-phenylimino betaine類のマススペクトル



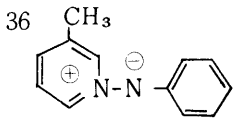


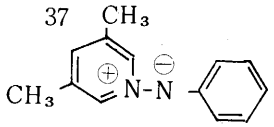
27 R=H
28 R=o-CH_3
29 R=m-CH_3
30 R=p-CH_3

31 R=m-Cl
32 R=p-Cl
33 R=o-NO_2
34 R=m-NO_2
35 R=p-NO_2

38 R=H
39 R=o-CH_3
40 R=m-CH_3
41 R=p-CH_3

42 R=m-Cl
43 R=p-Cl
44 R=o-NO_2
45 R=m-NO_2
46 R=p-NO_2

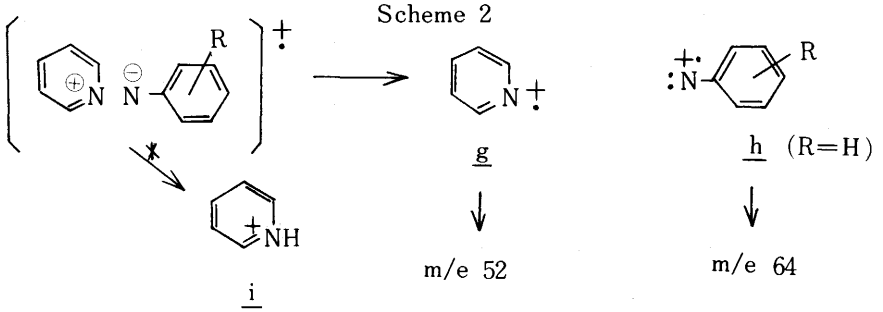




一般にN-phenylimino betaine類のマススペクトルでは、N－N結合の開裂が最も重要である。他に置換基による興味ある効果を見出した。

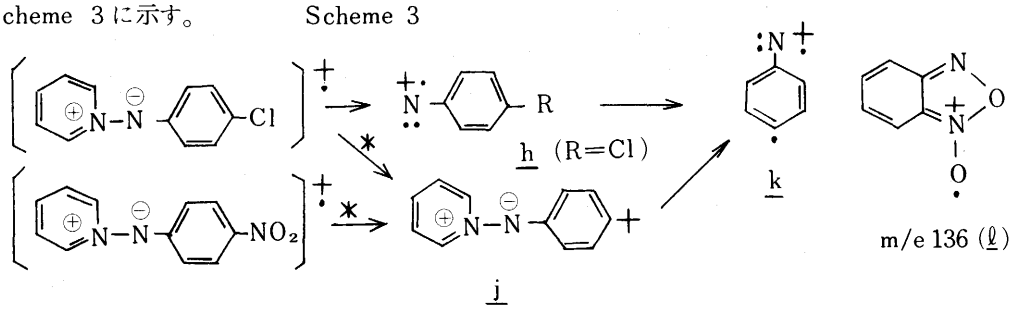
主分解経路はピリジンイオン(g)とフェニルナイトレン(h)を与える。その他に分子イオンより直接転移ピーク(i)が生成する。(Scheme 2)、イオン(i)は多分phenyl基のオルト位の水素が転移して生成したものと考えられる。この様な型の転位はN-acyl体では観察されなかった。pyridineのβ位(36)(37)、又はフェニル基にメチル基の導入されたもの、(28)－(30)の主分解経路はほとんど変らないが(g)(h)に対応するイオンは水素ラジカルを失い易い。多分これは、より安定なトロピニウム又は、アザトロピニウムイオンに転位するためであろう。R=Clの場合はイオン(g)(h)(i)の生成

Scheme 2



は前述の通りであるが、それ以外に二つの新しいフラグメントイオン(j)(k)が認められその分解経路をScheme 3に示す。

Scheme 3

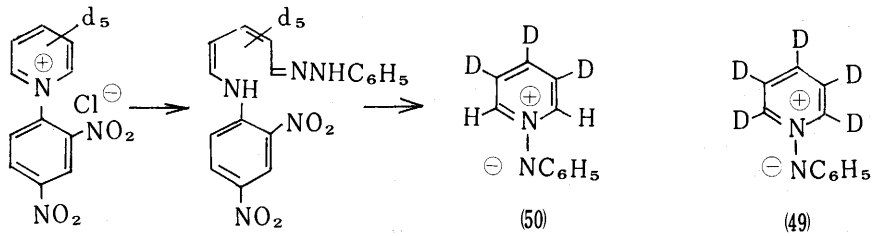


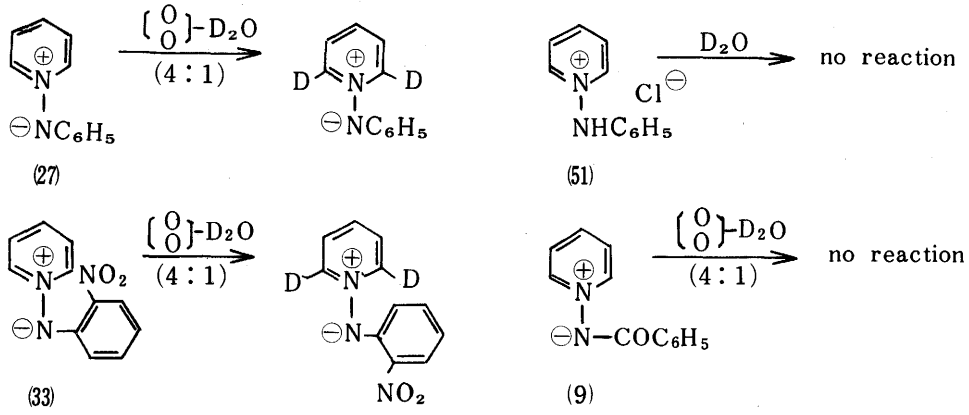
メタ及びパラニトロ体(34)(35)の場合はN－N結合の開裂したイオン(h)は全く存在せず、ニトロ基の離脱したイオン(j)がみとめられるのみである。このことはN－N結合の開裂よりもニトロ基の脱離が優先することを示している。一方オルトニトロ体(33)はオルト効果が認められm/e 136イオン(ℓ)を最強イオンとして与える。別途合成したbenzofuroxanのスペクトルとの比較は(ℓ)の構造を支持する。

対応するイソキノリン誘導体、(44)－(46)についてもピリジン誘導体の場合とほゞ同様の分解様式を示したが、電荷が大部分イソキノリン部分に残る点で差違を認めた。

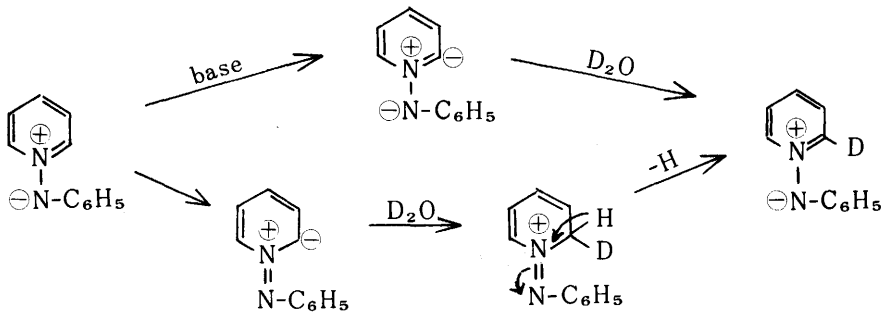
§4. N置換imino betaine類の重水素化反応について

以上マススペクトル検討中、重水素化合物の合成目的のため先に述べたN置換imino betaine類合成法に従って、即ち(47)→(48)→(49)の経路でN－phenyliminо-d_5-pyridinium betaine (49)を合成しようとした処、得られたものはd_3の化合物(50)でNMRよりピリジンα位の重水素が水素で置換されていることがわかった。そこで種々のN置換imino betaine類又は四級塩(27)、(33)、(9)、(51)を含水ジオキサン中又は重水中還流した処、次に示す結果が得られた。





以上の結果より重水素化反応の相違は陰イオン窒素の塩基性の相違によるものと推定されchart の様な反応機構が考えられる。 chart



§ 5. N置換imino betaine 類の熱反応について

最近ある種のN置換imino betaine 類の光反応についての報告が数多くみられる。マススペクトルと光反応との関連性から考えてN置換imino betaine 類の熱反応について検討した。

N－benzoylimino betaine 類の場合

N－benzoyliminopyridinium betaine (9)を直接加熱するとpyridine (27%)、diphenylurea (30%)が得られた。この反応に於けるdiphenylurea 生成の中間体と考えられるphenylisocyanate を証明すすために、同反応をaniline の存在下行った処、diphenylurea 生成は33%と多少増大したが、これ以外にbanzamide が14%の収率で得られた。これは原料のbetaine (9)が一部アニリンよりプロトンを取って四級塩となり、N－benzoylaminopyridinium 塩の熱分解と同様に開裂してbenzamide を与えたものと推定している。熱分解反応をトルエン中行っても全く原料回収に終った。マススペクトルの一般分解経路についてイオン(b) (Scheme 1) に相当するフラグメントピークをかなりの強度で示すことより、熱反応に於てもこれに相手する化合物が得られるものと期待したが、これに相当するものは全く得られなかった。一方N－benyoyliminoisoquinolium betaine (24)はisoquinoline (86%) とbenzanilide (29%) を与え、pyridine の場合に得られたdiphenylurea は全く得られなかった。又aniline の存在下行うとisoquinoline, benzanilide, benzamide が得られるのみでdiphenylurea は得られなかった。よってbenzanilide はphenylisocyanate を経ずに生成するものと考える。

N—phenylimino betaine 類の場合

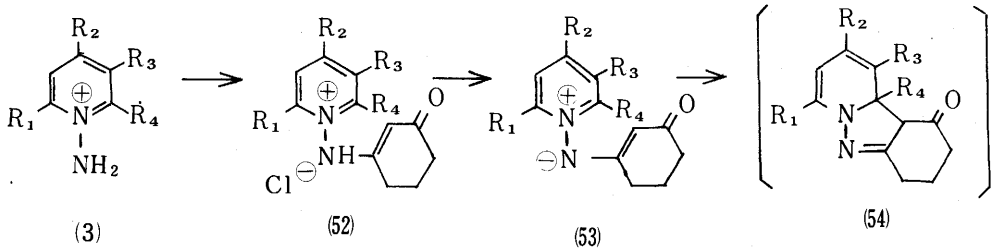
一般的にはN－N結合で開裂しpyridine（成いはisoquinoline）とaniline 誘導体を与える。この結果はマススペクトルの挙動とよく一致している。又N－(nitrophenyl) iminopyridinium betaine の *o*, *m*, *p*の三種の異性体、(33)—(35)のマススペクトルに於て前述の様に（Scheme 3）オルト体のみオルト効果による異常フラグメンテーションを示しbenzofuroxan に相当すると思われるピークを基準ピークとして与える。熱又応に於てもオルト体のみ異物質、$(C_6H_4N_2O_2)_3$、mp 132—133°を与えた。

N—(1-oxocyclohexen-2-yl) imiopyridinium betaine 類の場合

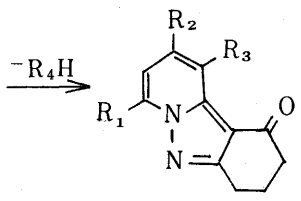
Gösl 法又は、著者の報告したN—iminopyridinium betaine 合成法により得られるN—amino-4-picolinium chloride (3d) に1-oxocyclohexen-2-yl chloride を反応させてN—(1-oxocyclohexn-2-yl)aminopyridinium chloride（52d）をほぼ定量的に得た。(52d) を塩基で処理するとN—(1-oxocyclohexen-2-yl) imino-4-picolinium betaine (53d) を得る。このbetaine (53d) をトルエン中還流することにより分子内1,5付加反応が進行し、pyrazolo〔1,5-a〕pyridine 誘導体 (10-oxo-7,8,9,10-tetrahydro〔1,2-b〕indazole)(55d) をoverall yield 56%で得た。他のpyridine 誘導体でも同様に反応が進行して種々のpyrazolo〔1,5-a〕pyridine 誘導体 (55b, c, e)が得られた。興味ある知見としてはβ-picoline からはメチル基に近いものα位に分子内1,5付加をした化合物 (55e) を与えた。

中間体と表えられる(54)を単離する目的で（i）2,6-lutidine について本反応を行った処（52f）、(53f)を経てメチル基の脱離した、即ちα-picoline より生成したと同様のpyrzolo〔1,5-a〕pyridine 誘導体（55c=55f）を与えた。（ii）又N—aminolutidinium chloride（3f）と2-methyl-1-oxocyclohexen-2-yl chloride より前回同様にしてN—(2-methyl-1-oxocyclohexen-2-yl)-amino-2,6-lutidinium chloride (56) を合成し、(56)を塩基で処理後(57)をトルエン中還流すると中間体(54)に相当するものは得られず、Sommelet-type に転位した化合物(59)が得られた。

以上述べたN置換imino betaine 類の分子内1,5付加反応による、合成法は新規な合成法として注目される。又更に他の異項環化合物の合成に応用出来るものと思われる。



(3)　(52)　(53)　(54)



(55)

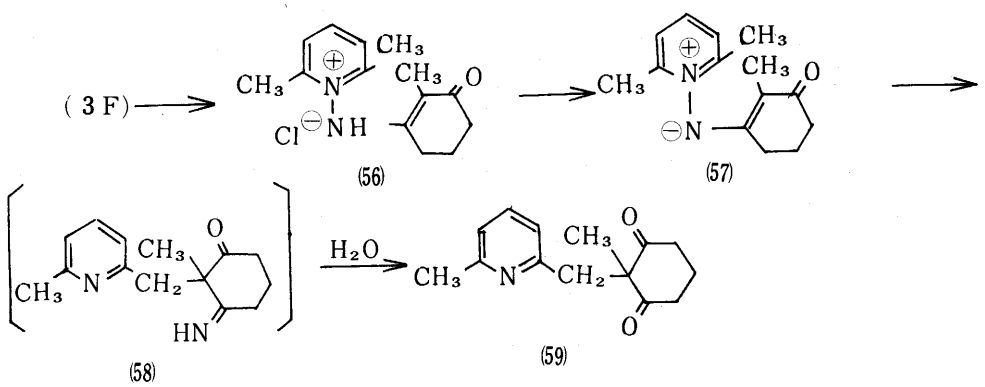
b　$R_1=R_2=R_3=H$,

c　$R_1=CH_3$, $R_2=R_3=R_4=H$,

d　$R_2=CH_3$, $R_1=R_3=R_4=H$,

e　$R_3=CH_3$, $R_1=R_2=R_4=H$,

f　$R_1=R_4=CH_3$, $R_2=R_3=H$,



論 文 の 審 査 結 果 の 要 旨

本論文の研究業績を要約すると次のようになる。

1. ピリジンの四級塩の開環・再閉環反応によってピリジンよりピリジンN-オキシド、ピリジンN-イミン、N置換イミノピリジニウムベタイン類を好収率で合成する方法を確立し、この方法がピリジン同族体、イソキノリンにも適用できることを明らかにした。この方法はこれら化合物の特徴ある別途合成法として価値がある。
2. N置換イミノピリジニウムベタイン及びN置換イミノイソキノリニウムベタイン類のマススペクトル、熱反応の研究を行ないそれらの一般分解経路を解明した。
3. N-Arylイミノベタイン類において、中性条件下容易にピリジン核の2,6-位が選択的に重水素化されることを見出した。
4. N—(1-Oxocyclohexen-2-yl) イミノピリジニウムベタイン類の熱反応で分子内1,5付加反応が進行し、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン誘導体を生成することを見出した。

本論文はピリジンのN—オキシド、N—イミンの化学に寄与するところ大きく、よって博士論文として価値あるものと認める。