



Title	ピリジニウムN-アリライドの分子内閉環反応によるインドリジンの合成研究
Author(s)	隅田, 芳男
Citation	大阪大学, 1975, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31213
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

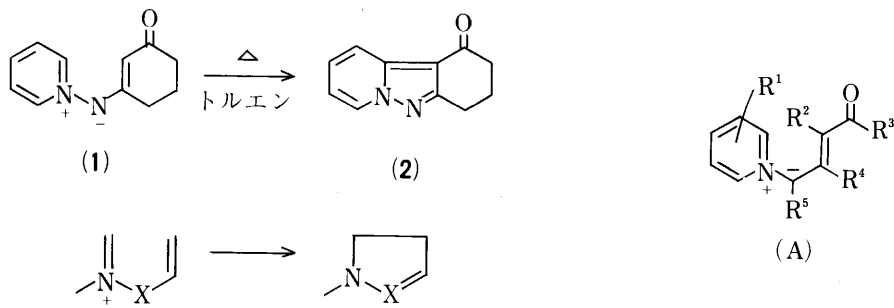
<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 ・ (本 籍)	隅 田 芳 男
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 3 2 7 号
学位授与の日付	昭 和 50 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	ピリジニウム N-アリライドの分子内閉環反応による インドリジンの合成研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 田村 恭光 (副査) 教 授 池原 森男 教 授 滝浦 潔 教 授 吉岡 一郎

論 文 内 容 の 要 旨

田村らは、N-(3-oxocyclohex-1-enyl)pyridinium betaine (1) をトルエン中加熱還流すると 10-oxo-7,8,9,10-tetrahydropyrido-[1,2-b]indazole (2) が生成する事を見出した。この(1)→(2)の閉環反応にはその第一段階に次の一般式 (I) で示される 6π 電子系の電子環化反応 (分子内 1,5 閉環反応) が含まれていると考えられ、この反応を更に一般化する事は合成化学的にも意義深いものと思われる。



そこで著者は、この環化反応が(1)と等電子構造を有するピリジニウム N-アリライド(A) にも同様に起こるかどうかなどを確かめると共に、このイリド(A) の閉環による新しいインドリジン合成法を検討する目的でこの研究に着手した。

その結果、各種イリド(A) は熱反応により一般に

1) 分子内 1,5 閉環反応 (一般式 I)

を起こし、更に引き続いて芳香化して予期通り対応するインドリジン誘導体を与える事、またある種のイリドに於いては分子内 1,5 閉環反応ではなく、2)-4) の反応を起こす事がわかった。しかし、

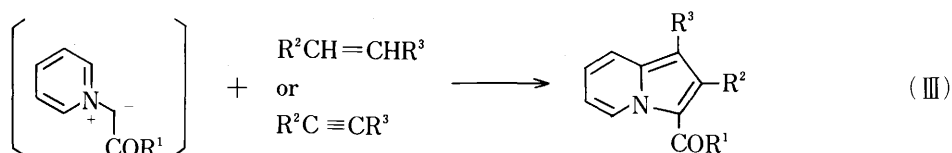
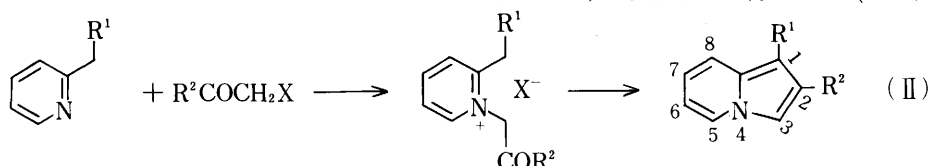
2) 分子間 1,3 双極子付加反応

3) Chichibabin 環化反応

4) 分子内 Michael 反応

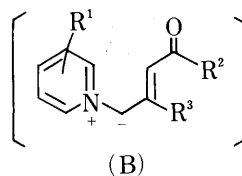
1)-4) のいずれの場合に於いても得られる成績体はすべてインドリジン誘導体で、これらの反応が新しいインドリジンの合成法になる事を明らかにする事が出来た。

これまでにインドリジンの合成法は非常に多くの方法が知られているが、その中で最も代表的なものとしては、Z-ピコリン類と α -ハロケトンとの反応による Chichibabin 環化反応 (一般式 II) と、ピリジニウムアシリドと活性オレフィンやアセチレン化合物との 1,3 双極子環化付加反応 (一般式 III) が

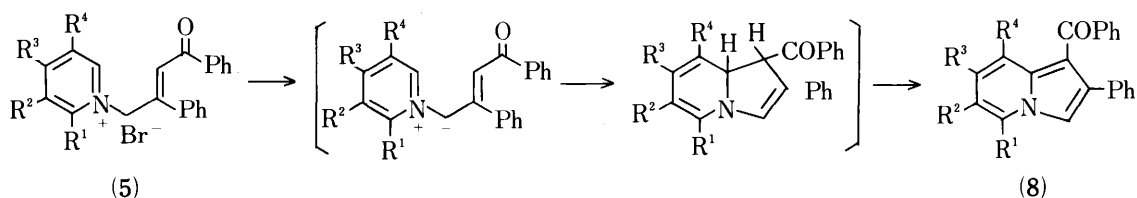


ある。前者は、主として 1,2 ジ置換インドリジンの合成に適するが 6 員環上に置換基を導入するのが困難であり、一方、後者は 1,3 ジアシルインドリジンの合成に適し、また 6 員環上に置換基を導入することは比較的容易である。著者の方法は、第三のインドリジン合成法として両方の合成法のもつ特徴と更にこれらの方法では得難い化合物をも与える点で、インドリジン合成法の中で重要な位置を占めるものとする。以下、その概略について述べる。

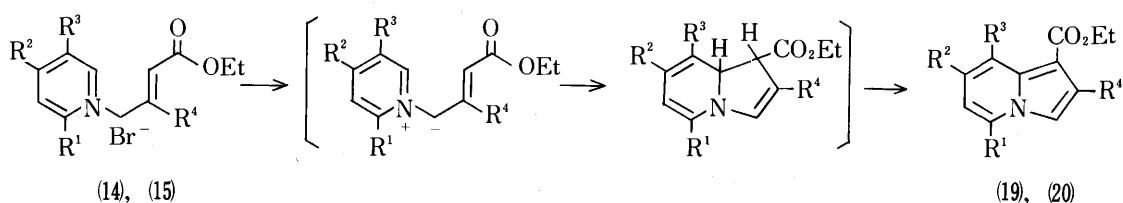
(I) Pyridinium 3-Acylallylide (B) 系の反応



N-(2,4-diphenyl-4-oxo-2-butenyl)pyridinium bromide (5) は塩基処理すると容易に分子内 1,5 閉環、脱水素が起こり 1-benzoyl-2-phenylindolizine (8) を高収率で与えた。また四級塩 (14), (15) も同様にイン

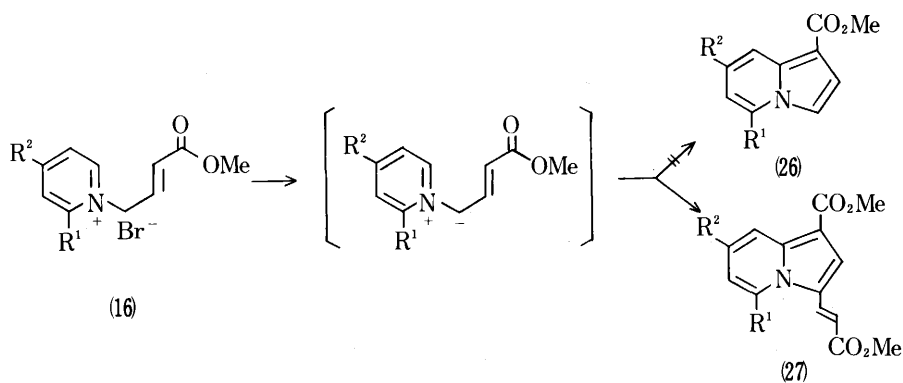


Salt	Product	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield (%)
5a	8a	H	H	H	H	95
5b	8b	Me	H	H	H	95
5c	8c	H	H	Me	H	95
5d	8d	H	Me	H	Me	42
5e	8e	Et	H	H	H	22
5f	8f	H	H	Et	H	22
5g	8g	H	H	OMe	H	23
5h	8h	H	H	CN	H	53
5i	8i	H	H	COMe	H	21
5j	8j	Isoquinoline				27

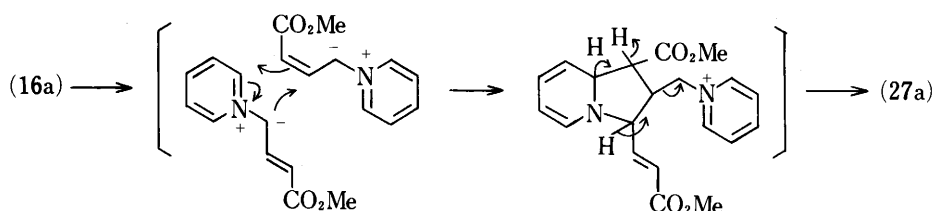


Salt	Product	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield (%)
14a	19a	H	H	H	Me	18
14b	19b	Me	H	H	Me	26
14c	19c	H	Me	H	Me	21
14d	19d	H	H	Me	Me	14
15a	20a	H	H	H	Ph	38
15b	20b	Me	H	H	Ph	34
15c	20c	H	H	Me	Ph	18

ドリジン誘導体(19, 20)を与えた。これらの場合、イリド中間体は単離出来なかったが、その存在は反応溶液が塩基を加えると直ちに赤色を呈し間もなく退色することによって示唆される。一方、四級塩



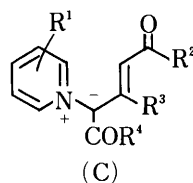
Salt	Product	R ¹	R ²	Yield (%)
16a	27a	H	H	12
16b	27b	Me	H	14
16c	27c	H	Me	20



(16)は塩基処理すると期待される分子内1,5閉環成績体(26)を与えず、分子間1,3双極子付加成績体(27)を与えた。(27)の生成は、上のような機構で得られたものと考えられる。

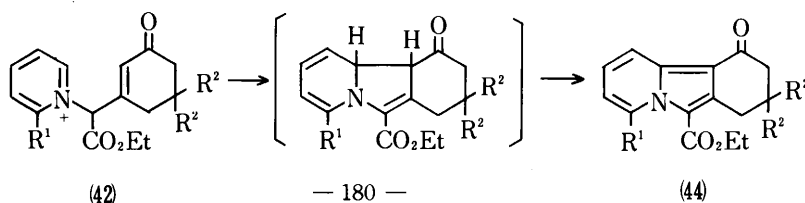
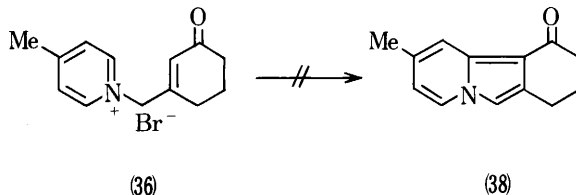
分子内1,5閉環成績体(8), (19), (20)は一般式IIに代表される Chichibabin 環反応によっても得られるが、後者の合成法では6員環上に置換基を入れることが困難であるのに対して、著者の方法は、それが可能である点でより優れていると云える。

(II) Pyridinium 1,3-Diacylallylide (C) 系の反応



Pyridinium 3-acylallylide(B)系の構造を有する四級塩(36)の塩基処理を行なったが、分解反応が優先して樹脂状化合物を与え、分子内1,5閉環成績体(38)は得られなかった。

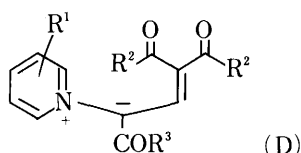
しかしながら、カルバニオンをアシル基で安定化したイリド(42)はキシレン中加熱還流すると分子内1,5閉環反応が進行して ethyl 10-oxo-7,8,9,10-tetrahydropyrido[2,1-a]isoindole-6-carboxylate (44) を与えることがわかった。



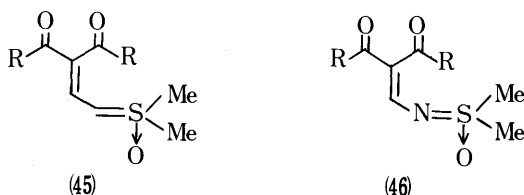
Ylide	Product	R ¹	R ²	Yield(%)
42a	44a	H	H	10
42b	44b	Me	H	10
42c	44c	H	Me	29

一般に、1,3 ジアシルインドリジン誘導体はピリジニウムアシリドと活性アセチレン化合物との1, 3 双極子付加反応で合成するのが最も近道と思われるが、上に述べた応用例は、1,3 双極子付加反応が適用出来ない系である点で特徴的である。

(Ⅲ) Pyridinium 1,3,3-Triacylallylide (D) 系の反応

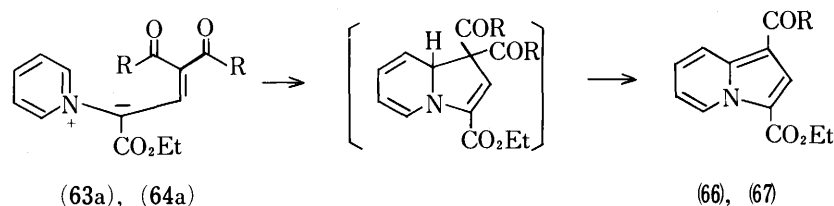
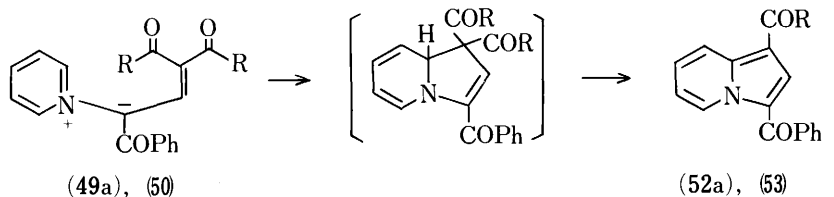


田村らは、すでに dimethylsulphonium methyllide, dimethylsulphoximine を 2,2-diacetylvinyl ethyl ether と反応させるとジケトビニル基で置換されたイリド(45), (46)が生成することを、またその様なイリド(45), (46)が興味深い性質と反応性を持っていることを明らかにしている。これに関連して、ジケトビニル基で置換されたピリジニウムイリドの性質と反応性を検討してみることは、(Ⅰ), (Ⅱ)で述べて



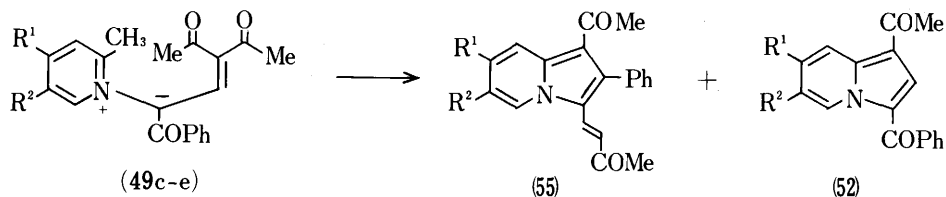
来た分子内 1,5 閉環反応にも関連して興味深いものと思われる。

Pyridinium 1,3,3-triacylallylide(D) に於いても、予期通り分子内 1,5 閉環反応が起こることがわかった。すなわち、イリド(49a), (50), (63a), (64a) はキシレン中加熱還流すると分子内 1,5 閉環反応が進行しインドリジン誘導体(52a), (53), (66), (67)を与えた。しかし、ピリジン環の 2 位にメチル基

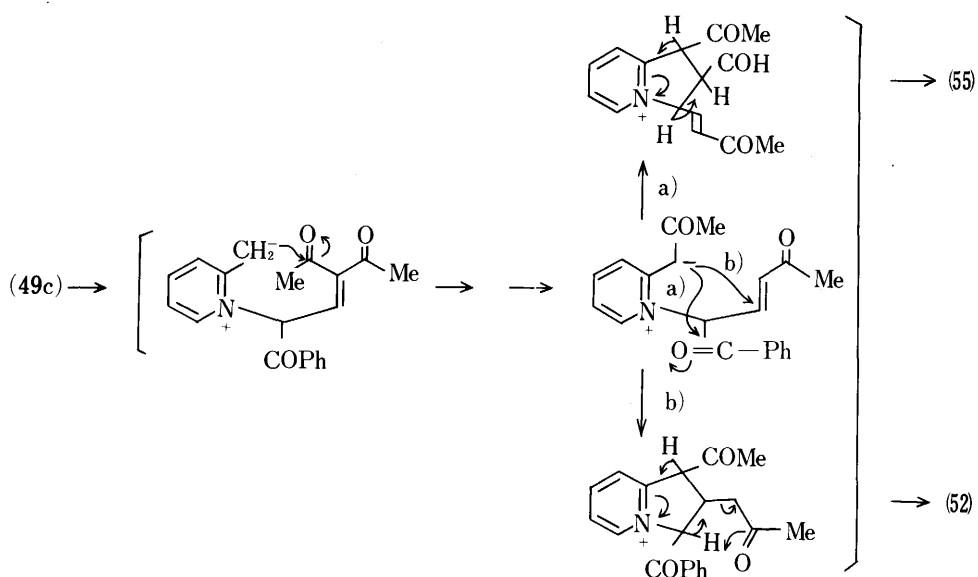


Ylide	Product	R	Yield (%)
49a	52a	Me	6
50	53	OEt	25
63a	66	Me	3
64a	67	OEt	25

を有するイリド(**49c-e**)は、主成績体として Chichibabin 型の環化成績体 2-(1-acetyl-2-phenylindolizin-3-yl)vinyl methyl ketone (**55**)を、副生物として 1-acetyl-3-benzoylindolizine (**52**)を与えることがわかった。これら(**52**), (**55**)の生成機構は次の如く考えられる。またイリド(**63b**), (**64b**)はキシレン中加熱還流すると分子内 Michael 反応が進行して、インドリジン誘導体(**66**), (**68**)を与えた。これら成績体(**67**), (**68**)の生



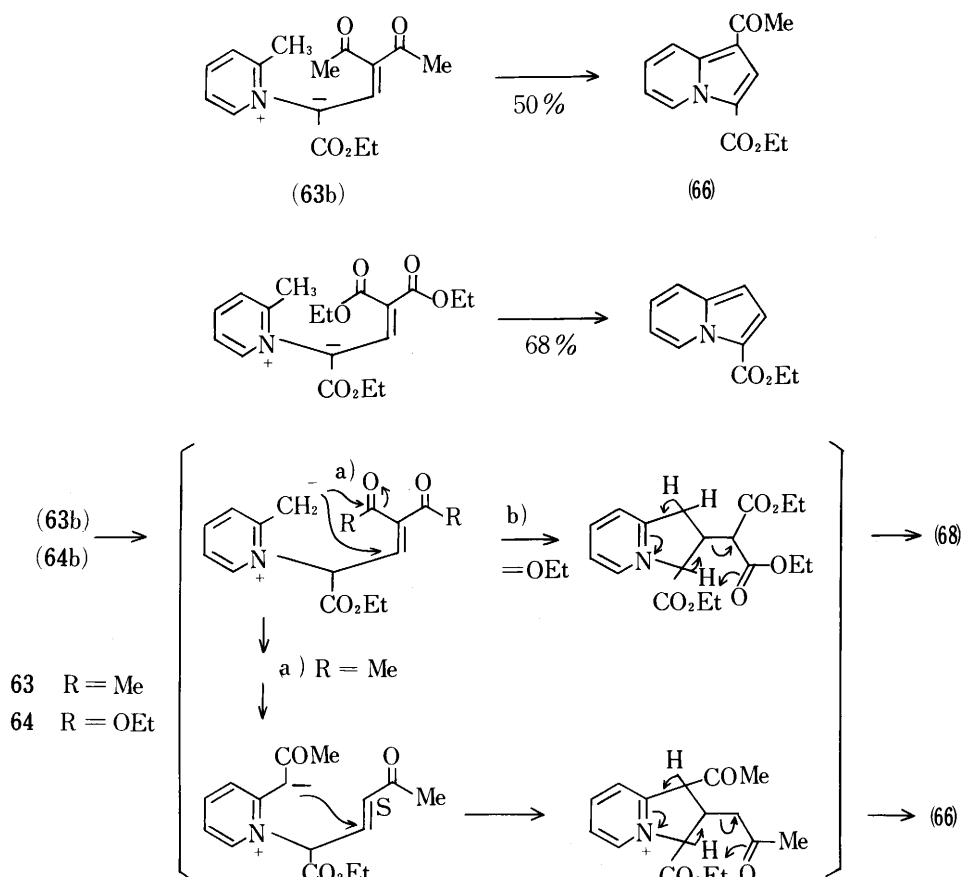
Ylide	R ¹	R ²	Main product	Yield (%)	Minor product	Yield (%)
49c	H	H	55a	30	52a	2
49d	Me	H	55b	32	52b	12
49e	H	Me	55c	32	52c	4



成機構は次の如く考えられる。

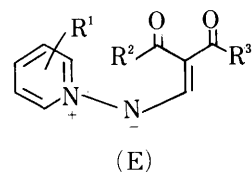
イリド(49a), (50), (63a), (64a) からインドリジン誘導体(52a), (53), (66), (67)が得られる反応は,

ピリジニウムアリシドと活性アセチレンとの1,3 双極子付加反応に比べ収率的にもあまり好ましいも

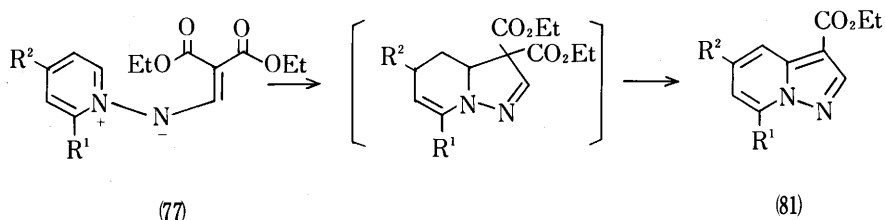


のとはいえず、また反応過程も一段階多く必要であり実用的ではない。しかしながら、2 位にメチル基を有する場合には、高収率で種々のインドリジン誘導体が得られ、この中には他の方法では得難い化合物が含まれている点で特徴的である。

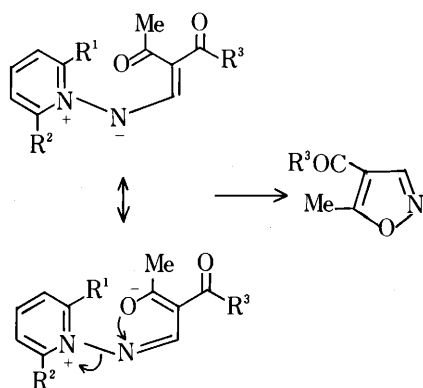
(IV) 2,2-Diacylvinyliminopyridinium Betaine (E) 系の反応



上記 pyridinium 1,3,3-triacylallylide (D) 系の分子内1,5 閉環反応の結果から、(D) と等電子構造を有する2,2-diacylvinyliminopyridinium betaine (E) についても反応は進行するものと想定され、この事を確かめるために (E) の熱反応を検討した。すなわち、ベタイン(77)はキシレン中加熱還流すると分子内1,5 閉環反応が進行してピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体(81)を与えた。しかし、ベタイン(78, 79)はベンゼン中加熱還流すると N-N 結合の開裂を伴いイソキサゾール誘導体(82, 83)を与えた。



Betain	Product	R ¹	R ²	Yield (%)
77a	81a	H	H	23
77b	81b	Me	H	13
77d	81d	H	Me	14
77e	81e	H	COMe	25
77f	81f	H	OO ₂ Et	20



Betain	Product	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)
78a	82	H	H	Me	65
78b	82	Me	H	Me	63
78c	82	Me	Me	Me	75
79a	83	H	H	OEt	83
79b	83	Me	H	OEt	54
79c	83	Me	Me	OEt	58

以上の結果から、ピリジニウムN-イミン(1)で見られた分子内1,5 閉環反応がピリジニウムN-アリライド(A)系に於いても同様に進行してインドリジン誘導体を得られることが明らかになった。この際、不安定なために樹脂化が優先して起こるイリドでもカルバニオンをアシル基で安定化すると分子内1,5 閉環反応が可能になることがわかった。また二、三の異常反応が認められたが、いずれの場合にもインドリジン誘導体を与えるので、ピリジニウムN-アリライドがインドリジン誘導体の新しい合成原料あるいは合成中間体として有用であることが明らかとなった。

論文の審査結果の要旨

本論文ではピリジニウムN-アリライドの熱反応が一般に6 π 電子系の電子環化反応(分子内1,5 閉環反応)を起してインドリジン誘導体を与えること、また、ある種のピリジニウムN-アリライドの熱反応は分子内1,5 閉環反応ではなく分子間1,3 双極子付加反応, Chichibabin 環化反応, 分子内 Michael

反応等の異常反応を起していずれもインドリジン誘導体を与えることを明らかにして、これらの反応がいずれもピリジニウム N-アリライドを原料とする新しいインドリジン誘導体の合成法となることを示したものである。

以上、隅田君の研究は有機合成化学に寄与するところ大で学位論文として価値あるものと認める。