OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	2-Amino-3, 3-dichloroacrylonitrile (ADAN) の合成と反応に関する研究
Author(s)	松村, 興一
Citation	大阪大学, 1976, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/31729
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

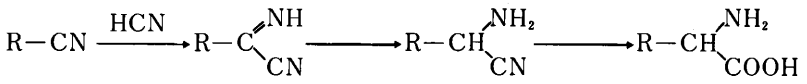
【6】

氏名・(本籍)	松村興一
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 3646 号
学位授与の日付	昭和51年4月5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	2-Amino-3,3-dichloroacrylonitrile (ADAN) の合成と反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 吉岡 一郎 (副査) 教授 池原 森男　教授 枡井雅一郎　教授 田村 恭光

論文内容の要旨

緒　論

著者は医薬品や種々のヘテロ環状化合物の合成原料として利用価値の高い炭素数3～4のニトリル類の合成研究に従事してきたが，さらにニトリル類の有用性の一層の拡大を図るべく，ニトリル類を出発原料とするアミノ酸の新しい合成ルート（式－1）の開発を目的として本研究に着手した。



（式－1）

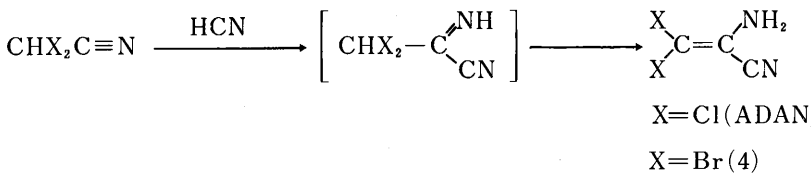
アルデヒドを出発原料とするアミノ酸の合成法はstrecker法をはじめ多くの方法が知られているが，ニトリルを出発原料とする方法は近年二，三の方法が報告[1]されているが，本研究開始当時はBaumgarten法が知られていたにすぎなかった[2]。

また一方，C≡N三重結合へのシアン化水素の付加反応は，シアン化水素自身の低重合によるadenineのprebioticな生成経路中に存在することが知られており[3]，実際adenineの合成法の一つとなっている[4]。またそのほかシアノ基が隣接炭素上の電子吸引性基により活性化されている場合に起ることが知られていた[5]。

著者は式－1によるフェニルアラニンの合成を目的として検討したが，これは成功しなかった。

しかし，一連の検討においてdihalogenoacetonitrileのC≡N基にシアン化水素が容易に付加し，1：1付加物を与えること，およびこのもの、構造がiminonitrile構造でなくenaminonitrile構造であることを見出した（X=Clのとき2-amino-3,3-dichloroacrylonitrileを略し，以下ＡＤＡＮと

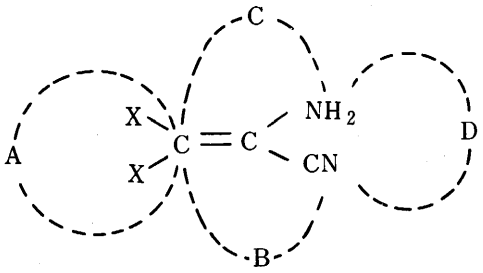
称する)。



ADANおよび**4**は分子中に2個のハロゲン原子，C=C二重結合，アミノ基，シアノ基を有する多官能性化合物であり，合成も容易であるところからその反応性を検討した。

ＡＤＡＮおよび**4**は3, 3-dihalogenodehydroalanineの誘導体とみなすことができるが，3位のハロゲン原子，C=C二重結合が種々の求核試薬に対して活性であること，およびこのハロゲン原子の還元あるいは有機金属試薬との反応により水素，アルキル基，アリール基に変換されることを利用し一群のアミノ酸の誘導体に導けることを確かめた。

また一方ＡＤＡＮおよび**4**はC=C二重結合に直結した4個の官能基を有し，それらが下図に示すような4通りの組合せで環化反応に参与する可能性が考えられた。



AおよびBの組合せによるヘテロ環状化合物の合成はβ-hologeno-およびβ,β-dihalogeno化合物などで比較的知られているところから，主としてCおよびD様式によりヘテロ環状化合物の合成を検討した。その結果C様式により5-アミノ-および5-メルカプトオキサゾール類が，またD様式の反応によりイミダゾール類がそれぞれ高収率で得られることを見出した。

このようにＡＤＡＮおよび**4**がアミノ酸誘導体およびヘテロ環状化合物の合成原料として有用であることを明らかにした。

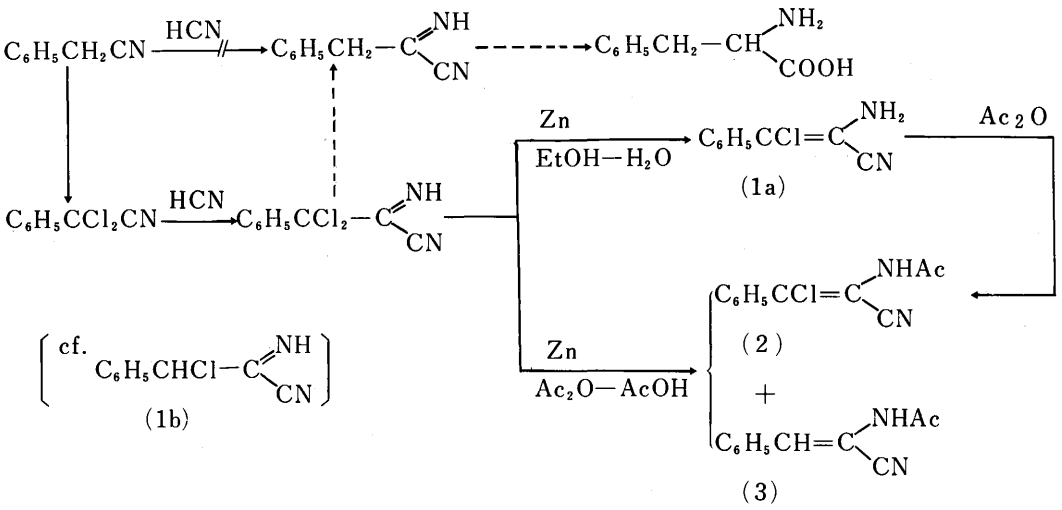
本　　論

第Ⅰ章　2-Amino-3, 3-dichloroacrylonitrile(ADAN)の合成

第Ⅰ章第1節　ＡＤＡＮ発見の端緒

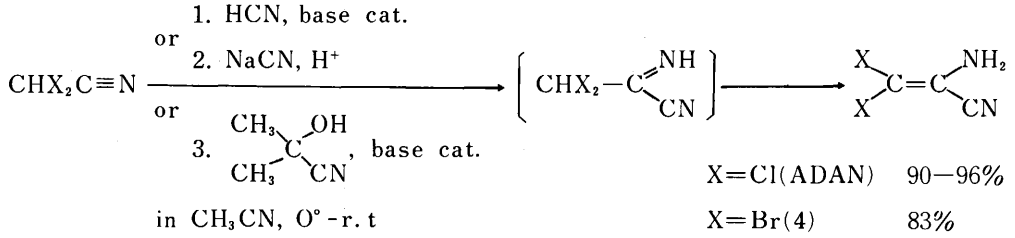
ニトリルを出発原料とするアミノ酸合成（式－1）のmodel出発物として$C_6H_5CH_2CN$を選び，シアン化水素との反応を検討したがいずれも原料回収に終った。$C_6H_5CCl_2CN$に誘導したところ相当するiminonitrileを合成することができた。亜鉛末による塩素原子の還元を試みたところiminonitrile(**16**)と推定される化合物が得られたが，スペクトルデーターからenaminonitrile（**1a**）であること

がわかった。また還元的アセチル化でも **2**，**3** しか得られなかった。この実験から iminonitrile 基の α-位に水素原子が存在すると，より安定な enaminonitrile へ異性化するとの知見を得た。



第Ⅰ章第2節　ＡＤＡＮの合成

シアノ基の α-位に水素原子を有する種々のハロゲノニトリルとシアン化水素との反応を検討中，dihalogenoacetonitrile のシアノ基に HCN が容易に付加し，１：１付加物を高収率で与えることを見出した。この付加物の構造は iminonitrile 構造を有する **5** とのスペクトルデーターの比較（Table Ⅰ）により enaminonitrile 構造（ＡＤＡＮおよび **4**）をとることを確認した。



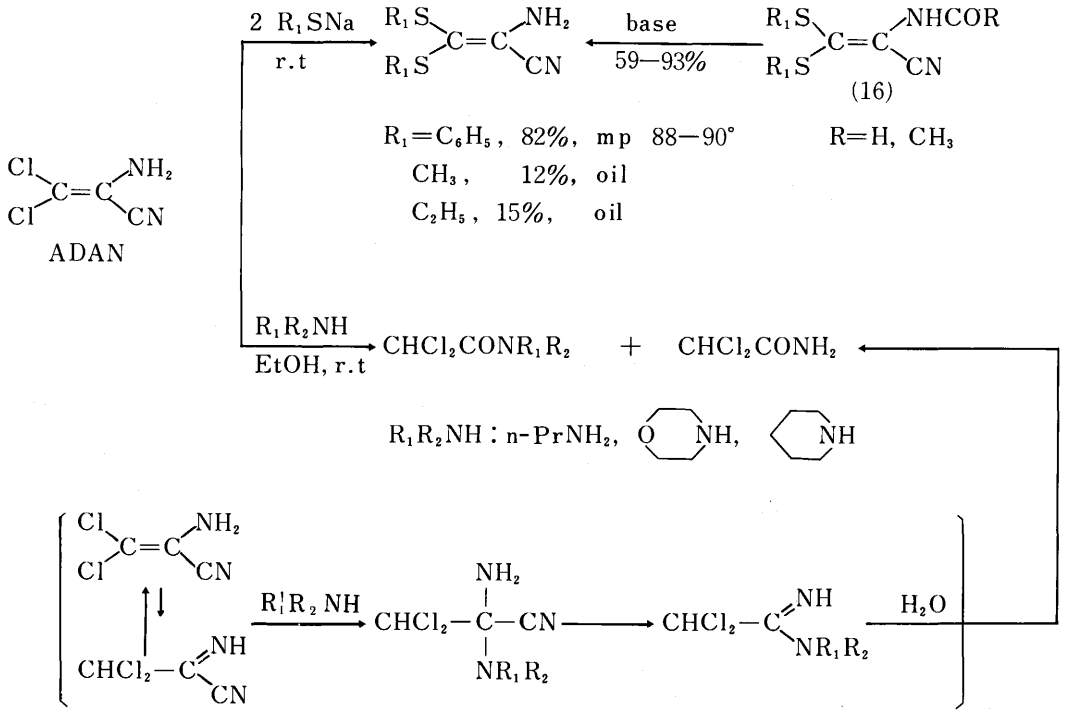
ADAN の若干の性質

合成の容易な ADAN を用いて R_1SNa，R_1R_2NH との反応を行なった。R_1SNa との反応は室温で進行し相当する bis-置換体を与えたが，$R_1=CH_3$，C_2H_5 のときは低収率であり，この場合は化合物 **16** の加水分解による方法が有利である。

一方 R_1R_2NH との反応では R_1SNa の場合と異なり $CHCl_2CONR_1R_2$，$CHCl_2CONH_2$ の混合物が得られた。この推定反応機構を示す。

Table Ⅰ. Comparison of Spectral Data of Iminonitrile (**5**) and Enaminonitriles (ADAN, **4**)

	$CCl_3-C(=NH)-CN$ (5)	$Cl_2C=C(NH_2)CN$ (ADAN)	$Br_2C=C(NH_2)CN$ (4)
mp or bp	bp 24° (0.3mmHg)	mp 61°	mp 76—7°
IR ν_{max} cm^{-1}	(Liq. film) 3230, 2250, 1634	(Nujol) 3400, 3320, 3190, 2250, 1610	(Nujol) 3450, 3340, 3200, 2250, 1610, 1594sh
NMR($CDCl_3$) δ ppm	11.36, 11.84 (2 : 1, br)	3.67 (br)	3.86 (br)
UV $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ (ε)	260.0 (177)	260.5 (9300)	264.5 (9660)



第Ⅱ章　ＡＤＡＮ誘導体の合成と反応

第Ⅱ章第１節　ADANのN-Acyl体およびSchiff baseの合成

ADANおよび**4**は空気中ではやや不安定であり徐々に分解する。そこでNH_2基の誘導体としてN-Acyl体およびSchiff baseの合成を行なった。代表化合物例をTable Ⅱに示す。

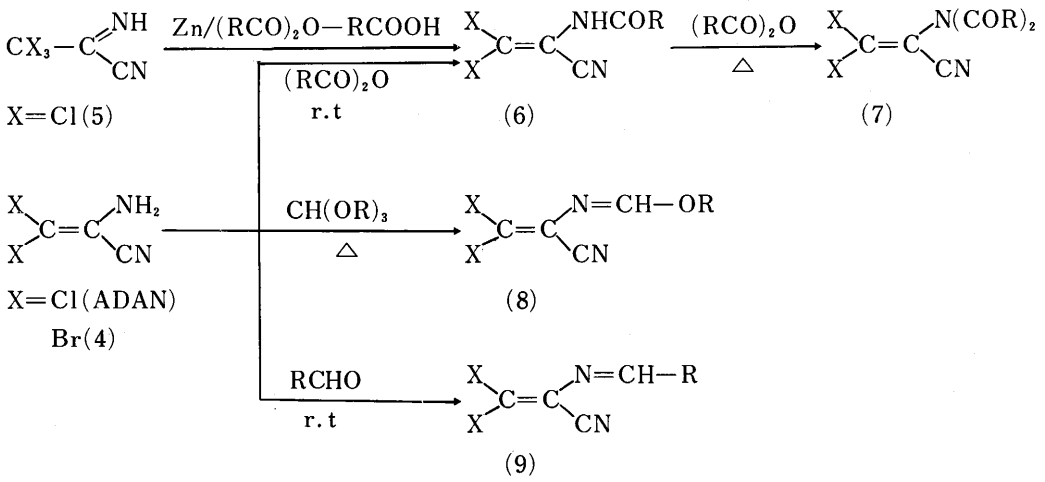


Table Ⅱ. Derivatives of 2-Amino-3,3-dihalogenoacrylonitriles

Compd. no.	X	A	Starting mat.	Yield (%)	Mp (℃)
6a	Cl	NHCHO	ADAN	97	148—150
b	Cl	$NHCOCH_3$	ADAN / 5	98 / 58	128—130
c	Cl	NHCOn-C_3H_7	ADAN	98	83— 84
d	Cl	$NHCOCF_3$	ADAN	98	76— 77
e	Br	$NHCOCH_3$	4	93	172—173(d)
f	Br	$NHCOCF_3$	4	93	89— 90.5
7	Cl	$N(COCH_3)_2$	ADAN / 6b	72 / ~100	oil
8	Cl	N=CH-OC_2H_5	ADAN	96	bp 62—63/3 mmHg
9a	Cl	N=CH-C_6H_5	ADAN	95	78— 79
b	Br	N=CH-C_6H_5	4	93	97— 98
c	Cl	N=CH-o-HOC_6H_4	ADAN	95	124—125
d	Cl	N=CH-α-Naphthyl	ADAN	96	121—122
e	Cl	N=CH-α-Thienyl	ADAN	94	108—110

第Ⅱ章第2節　Imide化合物の合成

ADANおよびそのN-acetyl体(**6b**)とAc_2Oとを触媒量の硫酸の存在下に反応させると imide 化合物(**10a**)がone stepで得られることを見出した。

この反応はADAN, **4**, 2-amino-3,3-bis(substituted mercapto)-acrylonitileおよびこれらのN-acyl体で一般的であることがわかった。

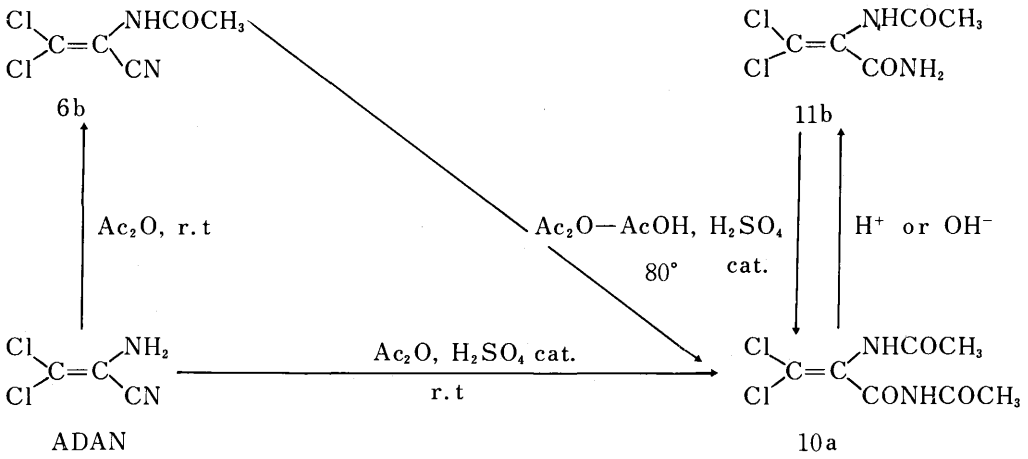
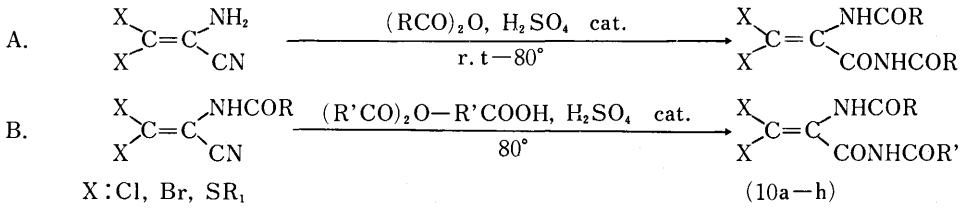


Table Ⅲ. Preparation of 2-Acylamino-3,3-bissubstituted-N-acylacrylamides (**10**)



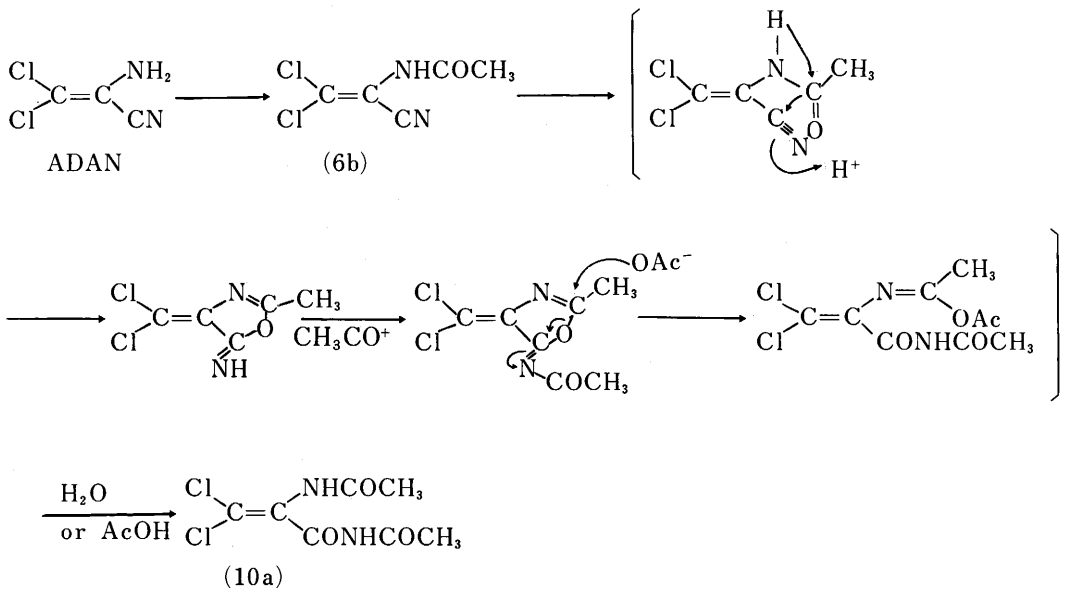
Compd. no.	X	(10) R	R'	Method	Y(%)	Mp(℃)
10a	Cl	CH_3	CH_3	A / B	93 / 95	174—178 (d)
b	Br	CH_3	CH_3	A	93	167—169 (d)
c	Cl	CH_3	n-C_3H_7	B	85	172—174 (d)
d	Cl	C_2H_5	C_2H_5	A / B	85 / 92	191—194 (d)
e	Cl	n-C_9H_{19}	n-C_9H_{19}	A	93	158—160 (d)
f	SCH_3	CH_3	CH_3	A / B	75 / 47	183—185

反応機構の考察

ニトリルから直接イミド化合物を与える文献例としては，ニトリルとカルボン酸とを酸触媒存在下，200°以上の高温に加熱した場合シアノ基とカルボキシル基との交換反応が起こり，その中間体としてイミドが単離されることが古くから知られている[6]。またβ-ketonitrileではβ-位のカルボニル基の関与が考えられ，この場合は緩和な条件で相当するイミド化合物を与えることが知られている[7]。

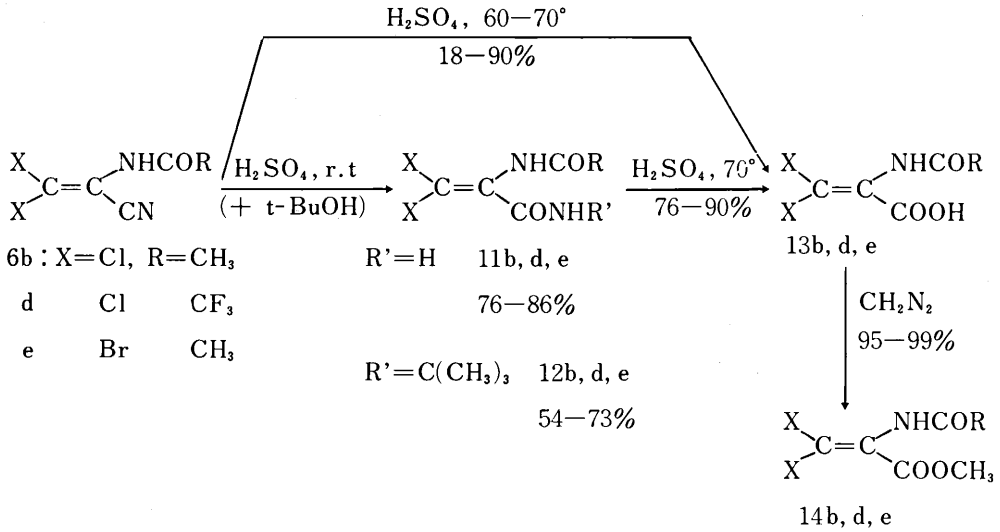
ADAN，**4**およびそれらのN-acyl体からの反応も緩和であり，同様な2位N-acyl基の関与が考えられる。

Mechanism



第Ⅱ章第3節　シアノ基の加水分解反応

2-Acylamino-3, 3-dihalogenoacrylonitrile(**6**)と硫酸とを室温で反応させると対応する酸アミド(**11**)を与え，カチオン源が存在するとN-置換アミド(**12**)を与える(Ritter反応)。酸アミド(**11**)と硫酸とを70°で反応させるとカルボン酸(**13**)となり，**13**はジアゾメタンによりエステル(**14**)に導かれる。またニトリル(**6**)から直接カルボン酸(**13**)に加水分解することも容易であり，ADANおよび**4**から一連の新規なdehydroalanine deriv.を合成することができた。

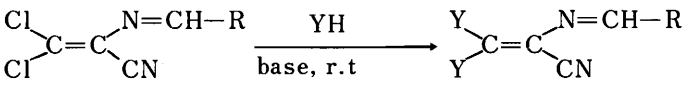


第Ⅱ章第4節　ADAN誘導体と求核試薬との反応

ADANのNH_2基の誘導体であるN-acyl体(**6**)およびSchiff base(**9**)と若干の求核試薬との反応

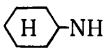
を検討した。

Schiff base(**9**)と S, O, N-nucleophile とは容易に反応し，単なる置換生成物(**15**)が好収率で得られた(Table Ⅳ)。



(15)

Table Ⅳ. Preparation of Various Schiff Bases (**15**)

Compd. no.	Y	R	Yield (%)	Mp (℃)
15a	CH_3S	C_6H_5	87	57— 59
b	C_6H_5S	C_6H_5	88	140—141
c	CH_3O	C_6H_5	67	89— 90
d	C_2H_5O	C_6H_5	84	72— 74
e		C_6H_5	79	121—123
f		C_6H_5	82	145—146

一方，N-acyl 体(**6**)の場合には求核試薬の種類により異なった生成物を与えた。即ち S-nucleoplile との反応では単なる置換生成物（**16**および**17**）が得られたが，O-nucleophile の場合には主生成物は orthoester(**18**)であった。また Schiff base(**9**)との最大の相違点は N-nucleophile との反応であり通常 5-aminooxazole deriv.(**19**)が得られた。代表的な化合物例を Table Ⅴに示す（**19**は 第Ⅲ章第1節で詳述)。

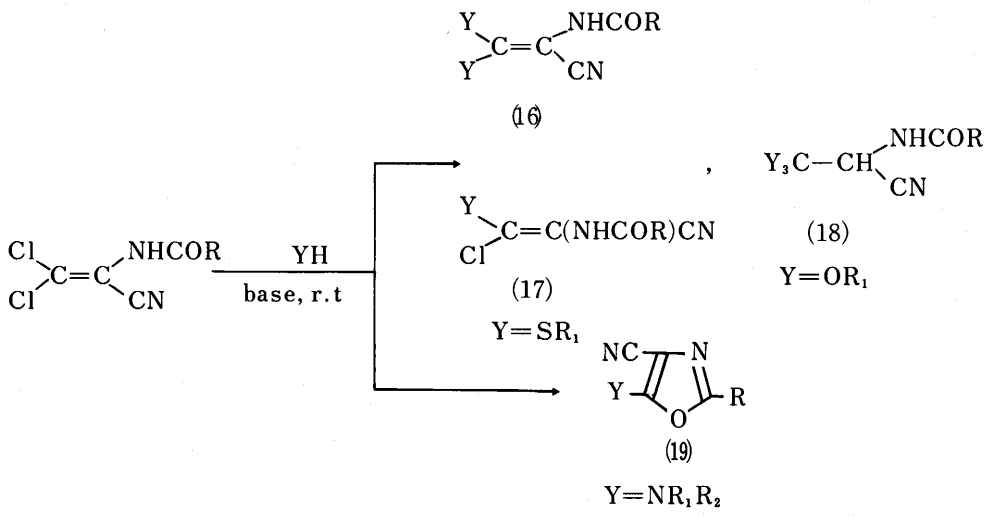
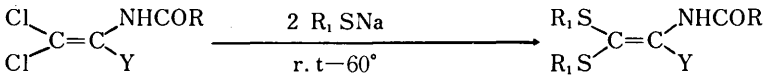


Table Ⅴ.

Compd. no.	Structure	Yield (%)	Mp (℃)
16a	$(CH_3S)_2C=C(NHCOCH_3)(CN)$	92	122—123.5
b	$(C_2H_5S)_2C=C(NHCOCH_3)(CN)$	89	86— 87
17a	$CH_3S(Cl)C=C(NHCOCH_3)CN$	63	145—147
b	$C_6H_5S(Cl)C=C(NHCOCH_3)CN$	80	137—138
18a	$(CH_3O)_3CCH(NHCOCH_3)(CN)$	86	91— 92
b	$(C_2H_5O)_3CCH(NHCOCH_3)(CN)$	79	103—105

また化合物**6**のＣＮ基を$COOCH_3$, $CONH_2$, $CONHCOCH_3$, COOH等に変換した2-Acylamino-3,3-dichloroacrylic acid deriv.の場合でも3位の塩素原子は活性であった。S-nucleophileとの代表的な反応例をTable Ⅵに示す。

Table Ⅵ. Preparation of 2-Acylamino-3,3-bis(substituted-mercapto)-acrylic Acid Derivatives



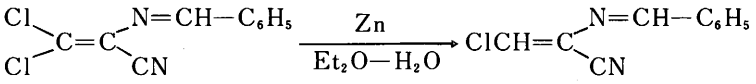
Y	R_1	R	Yield (%)	Mp (℃)
$COOCH_3$	C_6H_5	CH_3	87	129—132
$CONH_2$	CH_3	CH_3	60	166—168
$CONH_2$	C_6H_5	CH_3	70	159—160
$CONHC(CH_3)_3$	C_6H_5	CH_3	86	211—212
$CONHCOCH_3$	C_6H_5	CH_3	58	153—155
COOH	C_6H_5	CH_3	42	173—175(d)

第Ⅱ章第5節　亜鉛末還元および有機銅試薬との反応

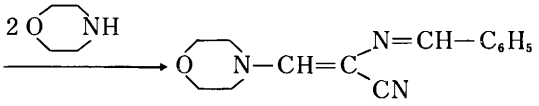
Schiff base(**9a**)を亜鉛末還元するとmonochloro体が得られ，またN-acyl体(**6**)とdi-n-butylcopper lithiumとの反応でも3位ハロゲン原子の一方が置換された。これら生成物のconfigurationは不明であるが，共に一方の異性体が選択的に生成している。

これらmonohalogeno化合物の3位のハロゲン原子は活性であり，例えばN,S-nucleophileとの反

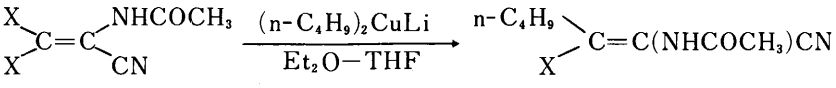
応で，それぞれ置換生成物が好収率で得られる。



(9a)　　43%　　mp 65—66°

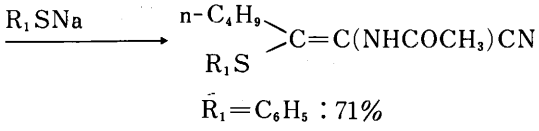


quant.　　mp 130—131°



6b：X=Cl　　−50〜−20°　　X=Cl：63%

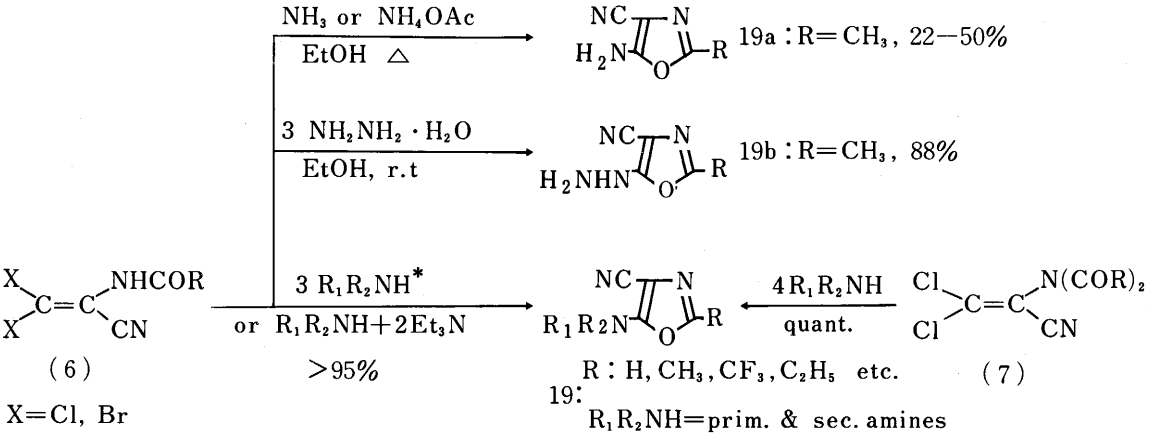
6e：　Br　　Br：71%



第Ⅲ章　ヘテロ環状化合物合成への若干の応用

第Ⅲ章第1節　5-Aminoxazole-4-carbonitrile類の合成

N-Acly体(**6**)とR_1R_2NHとの反応ではS, O-nucleophile　との反応と異なり　5-aminooxazole deriv.(**19**)の生成が一般的であることを第Ⅱ章第4節で触れたが，さらにNH_3，NH_2NH_2を含む種々の脂肪族アミンとの反応を検討したところNH_3との場合を除き，いずれもほぼ定量的な収率で**19**が得られた。**7**からも同一の反応が進行した。代表化合物例をTable Ⅶに示す。

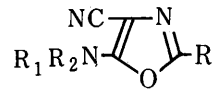


(6)　　>95%　　R：H, CH_3, CF_3, C_2H_5 etc.　　(7)

X=Cl, Br　　19:　R_1R_2NH=prim. & sec. amines

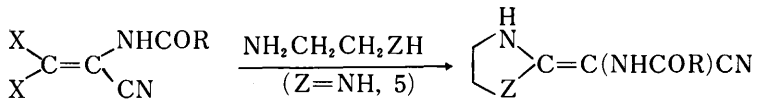
＊著者らが**6**から**19**への閉環反応について速報(Chem. Comm., 705 ('72))後，Drachらも同様の反応を報告している[8]。

Table Ⅶ. 2-Substituted-5-(substituted amino) oxazole-4-carbonitriles



Compd. no.	NR_1R_2	R	Starting mat.	Yield (%)	Mp (℃)
19a	NH_2	CH_3	6 b	22— 56	152—153
b	$NHNH_2$	CH_3	6 b	88	163—165(d)
c	$NHCH_3$	CH_3	6 b	98	116—117
d	$NHCH_2CH_3$	CH_3	6 b	99	63— 64
e	NH-(H)	CH_3	6 b / 7	98 / 98	84— 85
f	N H	CH_3	6 b / 6 e / 7	98 / 98 / ~100	81— 82
g	N O	H	6 a	90	112—113
h	N O	CF_3	6 b / 6 f	98 / 97	46— 47
i	N O	n-C_3H_7	6 c	98	34— 35
j	N	CH_3	6 b	97	46— 47

Bifunctional amineとして1, 3-propanediamineとN-acyl体(**6b**)との反応でも同様の閉環反応によりoxazole(**19**)が得られたが，1, 2-ethylenediamineおよび2-aminoethanethiolと**6b**との反応ではoxazole(**19**)はほとんど生成せず，もう一つの五員環化合物である**20a, b**が得られた。

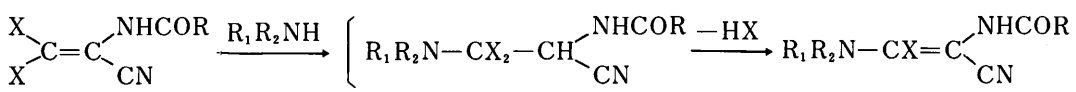


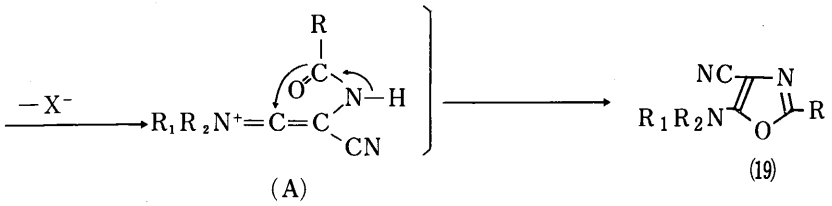
(6) X=Cl　　r. t　　20a：Z=NH; R=CH_3, 72%　　b：S ; 〃 , 81%

反応機構の考察

N-Acyl体(**6**)とアミンとの反応では一，二の例外が認められるものの，ほとんどの場合oxazole(**19**)に閉環した。この閉環反応の機構を次の様に推定している。

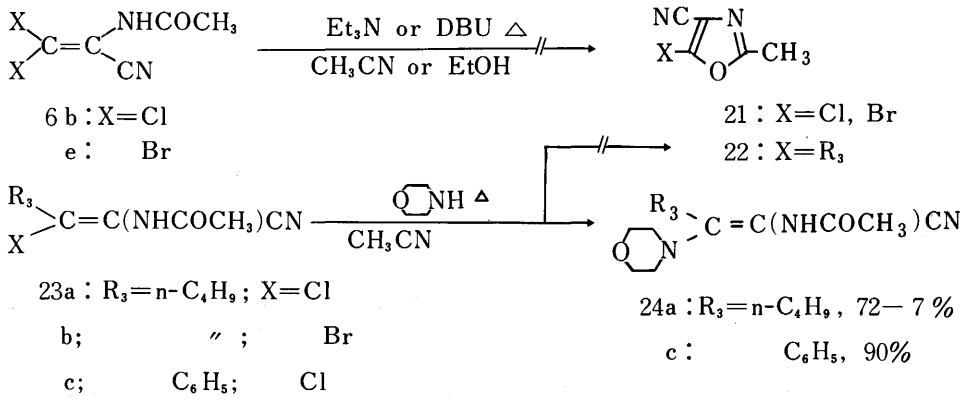
Mechanism





(A)　　(19)

この推定機構は次の実験事実からも支持される。



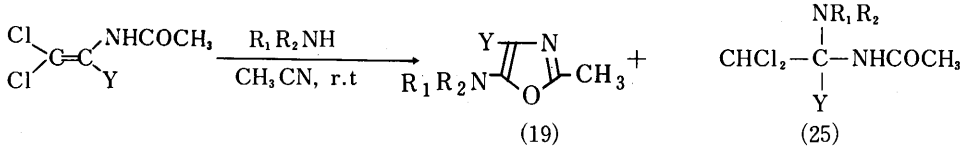
6 b：X=Cl　　21：X=Cl, Br
e：　Br　　22：X=R_3

23a：R_3=n-C_4H_9；X=Cl　　24a：R_3=n-C_4H_9, 72－7％
b；　〃　；　Br　　c：　C_6H_5, 90％
c；　C_6H_5；　Cl

α, α-Diamino acid deriv. の合成

N-Acyl体(**6**)のCN基を$COOCH_3$, $CONHCOCH_3$, $CONH_2$基に変換した場合にも同様の閉環反応が進行するかを検討したところ，官能基およびアミンの種類によりoxazole(**19**)以外にα, α-diamino acid(**25**)が生成することがわかった(Table Ⅷ)。Drachらも1級アミンと2-benzoylamino-3,3-dichloroacrylamideとの反応で，同様の反応を報告している[9]。

Table Ⅷ. Formation of Oxazoles(**19**) and α, α-Diamino Acid Derivatives(**25**)

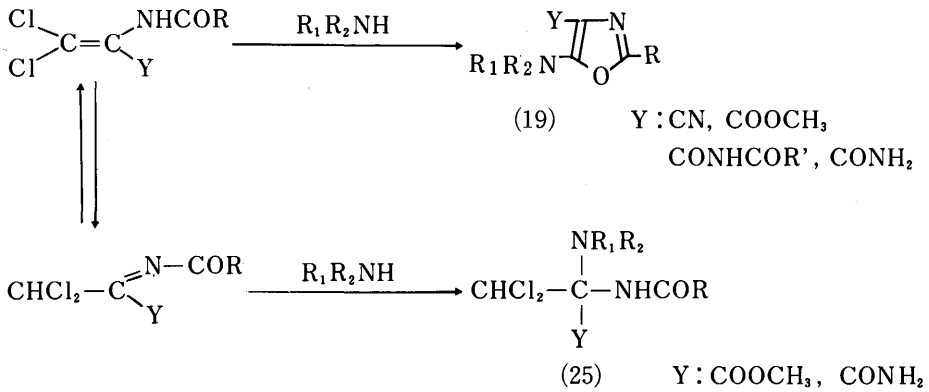


(19)　　(25)

Y	R_1R_2NH	(19) Yield (%)	(25) Yield (%)	Mp (℃)
CN	n-$PrNH_2$	99	—	
〃	O NH	98	—	
$COOCH_3$	n-$PrNH_2$	55	43	69— 71
〃	O NH	94	—	
$CONHCOCH_3$	n-$PrNH_2$	5(Y=$CONH_2$)	70 (Y=$CONH_2$)	115—117(d)*
〃	O NH	83 9(Y=$CONH_2$)	—	
$CONH_2$	NH_3	10	43	96— 98(d)
〃	n-$PrNH_2$	9	77	*
〃	O NH	5	56	153—155(d)

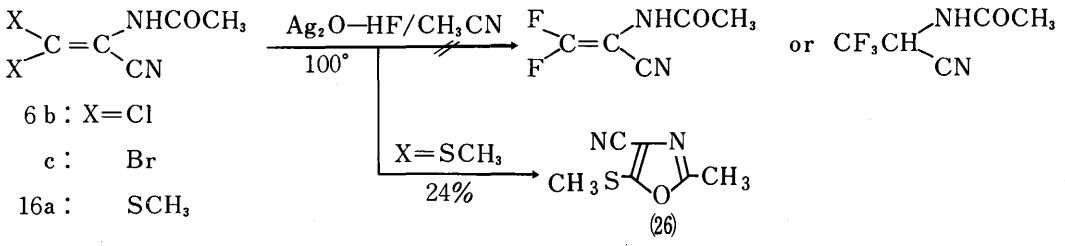
反応機構の考察

この様な基質間の反応性の相異の説明としては，反応系においてimino formとの平衡関係の存在が考えられ，enamide formからはoxazole(**19**)が，またimino formからはα,α-diamino acid deriv.(**25**)が生成すると推定される。



第Ⅲ章第2節　5-Mercaptoxazole-4-carbonitrile類の合成

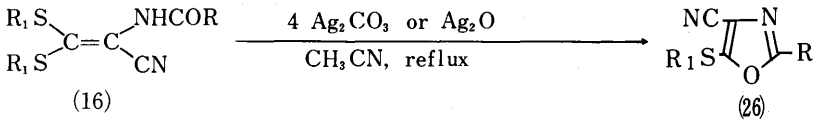
ADANおよび**4**から容易に誘導される2-acetylamino-3,3-dihologenoacrylonitrile(**6 b, e**)および2-acetylamino-3,3-bismethylmercaptoacrylonitrile(**16a**)から含フッ素アミノ酸の合成を目的としてAg_2O-HF/CH_3CNと100°で反応させたところ，いずれの場合も含フッ素化合物の生成は認められなかった。しかしながら**16a**から少量の油状物が得られ，スペクトルデーターなどから脱メルカプタンを伴う閉環反応により2-methyl-5-methylmercaptooxazole-4-carbonitrile(**26**)が生成したことを見出した。



5-Mercaptooxazole類はほとんど文献例がなく[10]，また脱メルカプタンを伴うoxazole閉環反応もCornforth らによる$HgCl_2$を用いて低収率ながらoxazoleが得られたとの報告が知られているにすぎない[11]。

そこでさらに反応条件の検討を行なったところ，Ag_2O, Ag_2CO_3, AgOAcなどの銀化合物を用い，CH_3CN中加熱すると，収率はほとんど定量的となった。

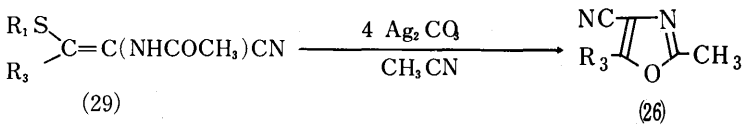
Table Ⅸ. 2-Substituted-5-(substituted mercapto) oxazole-4-carbonitriles



R_1	R	Yield (%)	Mp (℃)
CH_3	H	72	oil
CH_3	CH_3	98	oil
CH_3	C_2H_5	95	oil
CH_3	n-C_3H_7	97	oil
C_6H_5	n-C_3H_7	95	oil

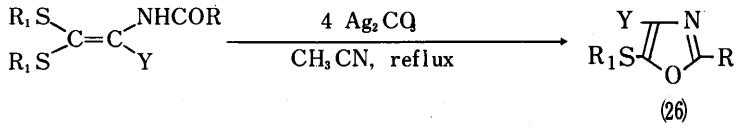
さらにこの新しいoxazole(**26**)閉環反応を検討したところ2-acylamino-3-substituted-3-(substituted mercapto) acrylonitrile(**29**)および2-acylamino-3, 3-bis(substituted mercapto) acrylic acid deriv. でも一般的であることがわかり，高収率でoxazole(**26**)が得られた。代表反応例を，Table Ⅹ，Ⅺに示す。

Table Ⅹ. 2-Methyl-5-alkyl(or aryl) oxazole-4-carbonitriles



R_1	R_3	Yield (%)	Mp (℃)
C_6H_5	n-C_4H_9	99	oil
CH_3	C_6H_5	97	48—50

Table XI. 2-Substituted-5-(substituted mercapto) oxazole Derivatives



(26)

R_1	R	Y	Yield (%)	Mp (℃)
C_6H_5	CH_3	$COOCH_3$	96	oil
CH_3	CH_3	$CONH_2$	89	238—239(d)
C_6H_5	CH_3	$CONH_2$	90	160—161
C_6H_5	CH_3	$CONHC(CH_3)_3$	92	72— 73
CH_3	CH_3	$CONHCOCH_3$	86	105—106
C_6H_5	CH_3	$CONHCOC_2H_5$	87	63— 64
CH_3	C_2H_5	$CONHCOC_2H_5$	77	57— 59

第Ⅲ章第3節　Imidazole-5(4)-carbaldehyde類の合成

Hartkeら[12]はSchiff base(**9**)の類縁化合物からimidazole化合物の合成を報告しているが，この反応を**9**に適用したところ同様な反応が進行しimidazole(**29**)が得られた。**29**は容易に加水分解され対応するアルデヒド体(**30**)を与えた。この反応をさらに検討したところHCl以外にHBr, HJでも進行することがわかった(Table XII)。

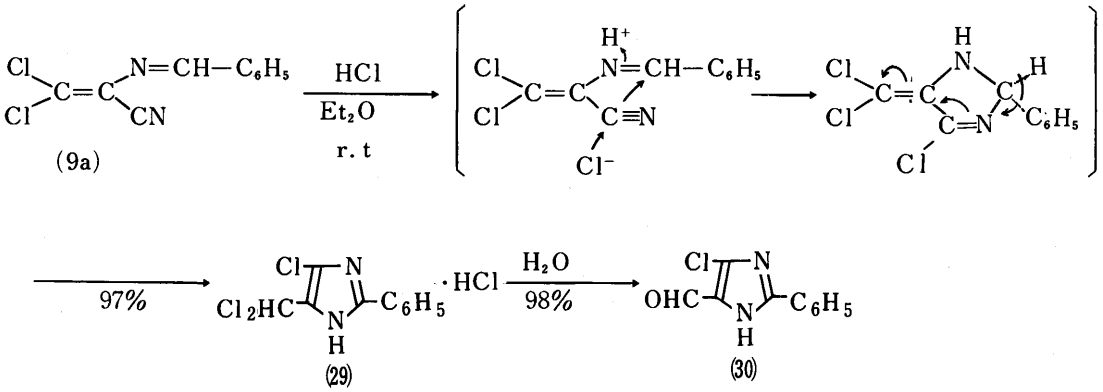
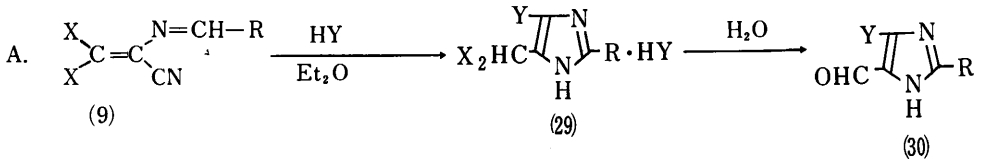


Table XII.

Imidazole-5(4)-carbaldehydes (1)

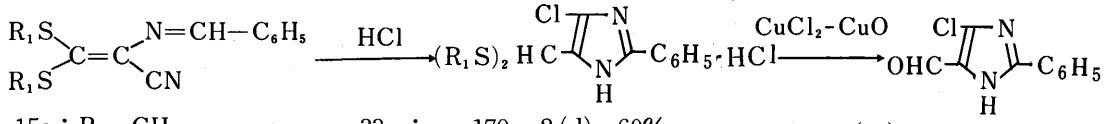


X	R	HY	(29) Yield (%)	(30) Yield (%)	mp (℃)
Cl	C_6H_5	HCl	97	98	169—171
Br	C_6H_5	HCl	66	97	
Cl	C_6H_5	HBr	89	86	191—192
Cl	C_6H_5	HI	—	29	208—209
Cl	o-Cl-C_6H_4	HCl	90	99	245—249(d)
Cl	p-Br-C_6H_4	HCl	87	96	264—266(d)
Cl	o-NO_2-C_6H_4	HCl	90	98	163—164
Cl	o-OH-C_6H_4	HCl	93	99	245—247(d)
Cl	α-Naphthyl	HCl	87	94	204—205
Cl	α-Thlenyl	HCl	91	97	211—212

またSchiff base(**9**)から容易に得られる**15a, b**および**15f**でも全く同様の反応が進行した。これらimidazole化合物(**30**)は文献未載であり，purine base, その他の縮合ヘテロ環状化合物の出発原料として有用と推定される。

Imidazole-5(4)-carbaldehehydes (2)

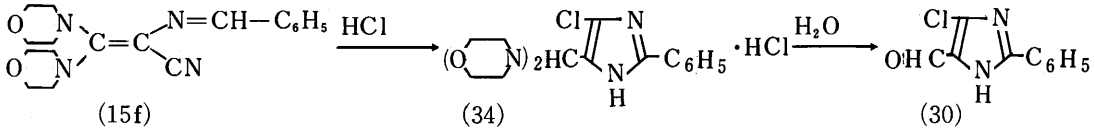
B.



15a：$R_1=CH_3$　　33a：mp 170—2(d), 60%　　(30) 48%

b：$R_1=C_6H_5$　　b：mp 162—3　, 69%　　85%

C.



(15f)　　(34)　　(30)

96%　　89%

結　論

Ⅰ. Dihalogenoacetonitrile のC≡N基にシアン化水素が容易に付加し新規エナミノニトリルである2-amino-3, 3-dihalogeno-acrylonitrile(X=Clのとき ADANと略称) が高収率で得られることを見出した。

Ⅱ. 2-Amino-3, 3-dihalogenoacrylonitrileは分子内に2個のハロゲン原子，C=C二重結合，NH_2基，C≡N基を有する多官能性化合物であるところから，その有用性を検討した。

Ⅱ—1. 2-Amino-3, 3-dihalogenoacrylonitrileは3, 3-dihalogenodehydroalanine deriv.とみなすことができ，2位 C≡N 基は対応する酸アミド，カルボン酸に容易に加水分解される

こと，および3位のハロゲン原子，C=C二重結合が有機金属試薬を含む種々の求核試薬や還元剤に対して活性であるところからアミノ酸誘導体の合成中間体として有用であることを見出した。

Ⅱ－2．2-Amino-3, 3-dihalogenoacetonitrileはC=C二重結合に直結して4個の官能基を有しこれらの間で4通りの組合せで環化反応に参与することが可能であり，たとえばオキサゾール，イミダゾール類がそれぞれ高収率で得られることを見出した。

以上の結果から2-amino-3, 3-dihalogenoacrylonitrileはアミノ酸誘導体およびヘテロ環状化合物の合成中間体として多方面の用途を有する化合物であると考えられる。

引用文献

1) a) Y. Wolman, and S. L. Miller, Tetrahedron Letters, 1199 (1972).
b) U. E. Diner, and Morsley, Tetrahedron Letters, 3145 (1972).
c) K. Ogura, and G. Tsushihashi, J. Am. Chem. Soc., **96**, 1960 (1974).

2) H. E. Baumgarten, J. E. Dirks, J. M. Peterson, and R. L. Zey, J. Org. Chem., **31**, 3708 (1966).

3) J. Oró, and A. P. Kimball, Arch. Biochem. Biophys., **94** 217 (1961).

4) H. Wakamatsu, Y. Yamada, T. Saito, J. Kumashiro, and T. Takenishi, J. Org. Chem., **31**, 2035 (1966).

5) a) Röhm and Haas, Ger. Patent, 1053500 (1959) [C. A., **55**, 9286d (1961)].
b) W. J. Middleton, and C. G. Krespan, J. Org. Chem., **33**, 3625 (1968).
c) R. W. Begland, A. Cairncross, D. S. Donald, D. R. Harter, W. A. Sheppard, and O. W. Webster, J. Am. Chem. Soc., **93**, 4953 (1971).

6) a) C. E. Colby et al., Am. Chem. J., **13**, 1 (1891).
b) D. A. Klein, J. Org. Chem., **36**, 3050 (1971).

7) J. F. Wolfe, and Chung-Li C. Mao, J. Org. Chem., **31**, 3069 (1966).

8) a) B. S. Drach, É. P. Sviridov, A. A. Kisilenko, and A. V. Kirsanov, Zh. Org. Khim., **9**, 1818 (1973).
b) B. S. Drach, É. P. Sviridov, and T. Y. Lavrenyuk, Zh. Org. Khim., **10**, 1271 (1974).

9) B. S. Drach, and G. N. Mis'kevich, Zh. Org. Khim., **10**, 2315 (1974).

10) T. Naito, K. Ueno, and T. Miki, Japan Patent 23088 (1969) [C. A., **71**, 124405(1969)].

11) J. W. Cornforth, and H. T. Huang, J. Chem. Soc., 1964 (1964).

12) K. Hartke, and B. Seib, Pharmazie, **30**, 517 (1970).

研究論文

1) β,β-Dichlo-α-aminoacrylonitrile
K. Matsumura, T. Saraie, and N. Hashimoto, Chem. Comm., 705 (1972).

2) Studies of Nitriles. Ⅶ. Synthesis and Properties of 2-Amino-3, 3-dichloroacryloni-

trile(ADAN)

K. Matsumura, T. Saraie, and N. Hashimoto, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), "submitted".

3) Studies of Nitriles. Ⅷ. Reactions of N-Acyl Derivatives of ADAN(2-Amino-3, 3-dichloroacrylonitrile) with Amines(Part 1). A New Synthesis of 2-Substituted-5-(substituted amino) oxazole-4-carbonitriles and -4-N-acylcarboxamides

K. Matsumura, T. Saraie, and N. Hashimoto, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), "submitted".

4) Studies of Nitriles. Ⅸ. Reactions of 2-Acetylamino-3, 3-dichloroacrylic Amide and -N-acylamide with Aliphatic Amines(Part 2). Syntheses of Some α, α-Diamino Acid Derivatives

K. Matsumura, H. Shimadzu, O. Miyashita, and N. Hashimoto, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), "submitted".

5) Studies of Nitriles. Ⅹ. Synthesis and Reactions of 2-Acylamino-3, 3-bis(substituted mercapto) acrylonitriles and Their Derivatives. A New Synthesis of 2-Substituted-5-(substituted mercapto) oxazole-4-carbonitriles and Their Derivatives

K. Matsumura, Θ. Miyashita, H. Shimadzu, and N. Hashimoto, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), "submitted".

6) Studies of Nitriles. Ⅺ. Preparation and Chemistry of Schiff Bases of ADAN, 2-Amino-3, 3-dichloroacrylonitrile. A Highly Effective Conversion into 2-Substituted-4(5)-chloroimidazole-5(4)-carbaldehydes

K. Matsumura, M. Kuritani, H. Shimadzu, and N. Hashimoto, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), "submitted".

参考論文

1) Studies of Nitriles. I. Synthesis of Fumalo- and Maleonitrile by a Novel Pyrolytic Coupling Reaction

N. Hashimoto, K. Matsumura, and K. Morita, J. Org. Chem., **34**, 3410 (1969).

2) Studies of Nitriles. Ⅲ. Synthesis of Chlorocyanoacetylene and Cyanoacetylene, and a Novel Malononitrile Synthesis from Chlorocyanoacetylene

N. Hashimoto, K. Matsumura, T. Saraie, Y. Kawano, and K. Morita, J. Org. Chem., **35**, 675 (1970).

3) Studies of Nitriles. Ⅳ. Synthesis of Isoxazoles and Pyrazoles from Three Carbon Nitriles

K. Matsumura, T. Saraie, Y. Kawano, N. Hashimoto, and K. Morita, J. Takeda Res. Lab., **30**, 475 (1971).

4) "Review" Organic Syntheses with Acetylenic Compounds
K. Matsumura, and K. Morita, J. Takeda Res. Lab., **30**, 154 (1971).
5) Studies of Nitriles. V. Reactivity of Cyanoethynylmagnesium Bromide
K. Matsumura, T. Saraie, and N. Hashimoto, J. Takeda Res. Lab., **30**, 682 (1971).

論文の審査結果の要旨

1．2-amino-3, 3-dichloroacrylonitrile(ADAN) の新しい合成法を開発し，その誘導体の合成と反応を検討し合成中間体としての有用性を確めた。

2．ADANが金属試薬を含む求核試薬や還元剤に対し活性であることを見出し，アミノ酸合成の中間体として有用であることを明らかにした。

3．ADANより高収率でオキサゾールおよびイミダゾール等の複素環状化合物に誘導し，これらの新しい合成法を確立した。

4．上記の各反応の反応機構を考察した。

以上の知見は薬学博士として十分価値あるものと認める。