



Title	5-置換-1-メチル-3-オキシドピリジニウムの1,3-双極子環状付加反応に関する研究
Author(s)	清川, 博
Citation	大阪大学, 1979, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/32235">https://hdl.handle.net/11094/32235</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

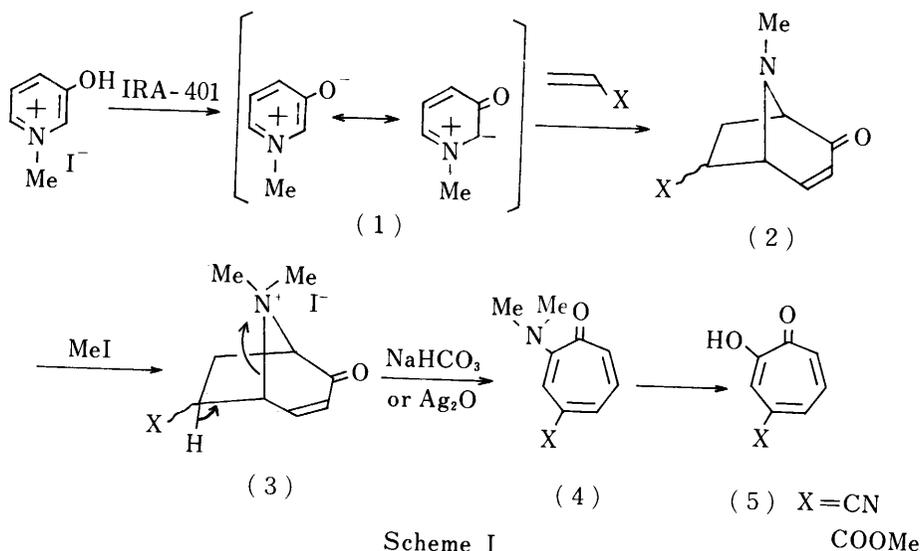
The University of Osaka

氏名・(本籍)	清川博
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 4587 号
学位授与の日付	昭和54年3月24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	5-置換-1-メチル-3-オキシドピリジニウムの1,3-双極子環状付加反応に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 田村 恭光 (副査) 教授 枅井雅一郎 教授 池原 森男 教授 北川 勲

論文内容の要旨

緒論

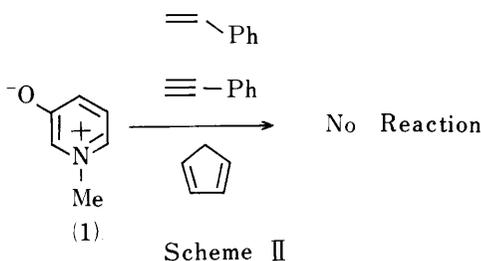
五員環複素芳香族ベタインの1,3-双極子環状付加反応に関しては数多くの研究がなされているが、それに対して六員環複素芳香族ベタインに関する研究は余りない。Katritzkyは1970年、1-メチル-3-オキシドピリジニウム(1)が興味ある1,3-双極子環状付加反応を行ない、この反応で得られる付加体(2)が次式の如くトロポン(4)、トロポロン(5)合成の有用な中間体になり得ることを指摘した。(Scheme I)



Scheme I

COOMe

この(1)の1,3-双極子環状付加反応は、合成化学的な面から極めて興味ある反応であるが、この反応には次の問題点がある。(i) 出発物質3-ピリジノール誘導体が得難いこと。(ii) ベタイン(1)は1,3-多極子としての活性が比較的弱く、アクリル酸メチルの様に強い電子吸引基を有する dipolarophile とは反応するが、スチレンやフエニルアセチレン、シクロペンタジエン等活性の低い dipolarophile とは反応しないこと (Scheme II) そしてこれまでのところ、天然産トロポロン合成等の合成化学的応用には至っていない。

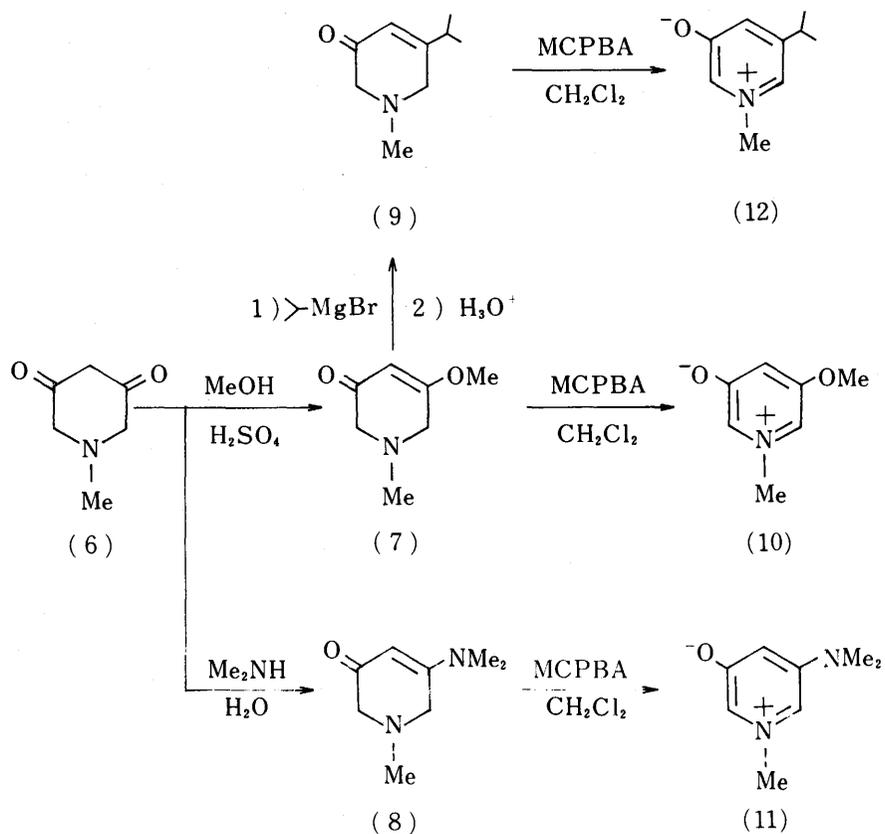


著者はベタイン(1)誘導体の合成化学的応用を広げる目的で本研究に着手し、その結果(i)1-メチル-3-オキシドピリジニウム誘導体の新しい合成法を確立し、(ii)ベタイン(1)の5位にメトキシル基、ジメチルアミノ基を導入したベタインが1,3-双極子として極めて活性に富んだ化合物であることを明らかにし、(iii)ベタイン(1)の5位にイソプロピル基、メトキシル基を導入したベタインの1,3-極子環状付加反応を含む、ヒノキチオール、スチピタチン酸の新しい合成法を確立することができたので、以下これらの結果について簡単に述べる。

## 本論

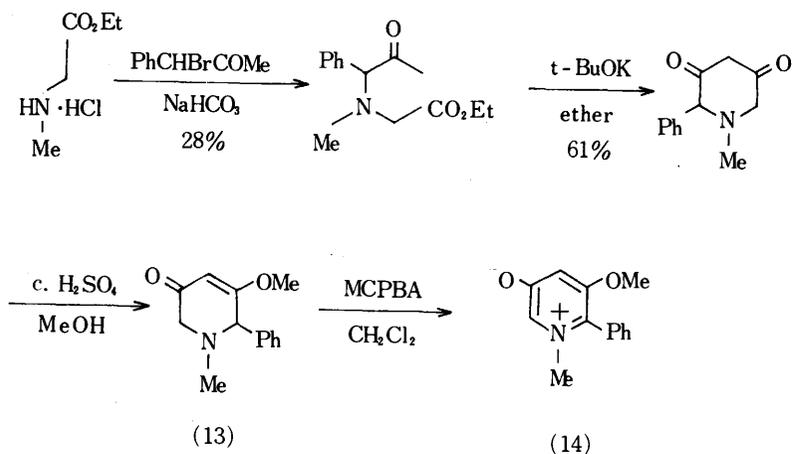
### 1. 5-置換-1-メチル-3-オキシドピリジニウムの合成

Katritzkyの方法によるベタインの合成法では、原料である3-ピリジノール誘導体の合成が困難である為、著者は、独自にベタイン誘導体の新合成法を開発した。即ち、1-メチル-ピペリジン-3,5-ジオン(6)から導びかれる、1,6-ジヒドロ-1-メチル-3(2H)-ピリドンの5-メトキシ体(7)、5-ジメチルアミノ体(8)、及び5-イソプロピル体(9)をm-クロル過安息香酸(以下MCPBAと略)を用い芳香化する方法である。(Scheme III)



Scheme III

この合成法は次式に示す様に (10) の 6-フェニル体 (14) の合成にも用いることができた。(Scheme IV)



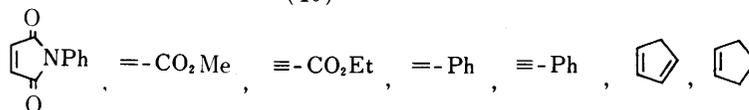
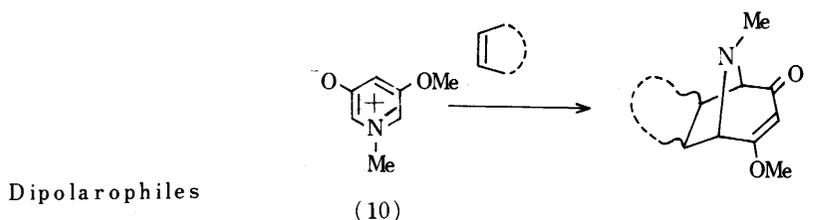
Scheme IV

2. 5-置換-1-メチル-3-オキシドピリジニウムの 1,3-双極子環状付加反応

2-1 5-メトキシ-1-メチル-3-オキシドピリジニウム(10)の 1.3-双極子環状付加反応

2-1-1 炭素-炭素不飽和結合との 1.3-双極子環状付加反応

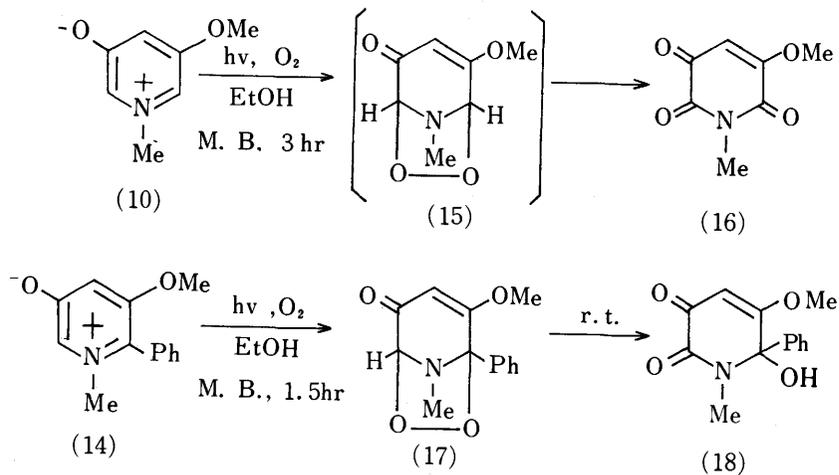
(10)はN-フェニルマレイミド、アクリル酸メチル、エチルプロピオレート等、活性の高い dipolarophile とは勿論、(1)とは反応しない活性の低い dipolarophile であるスチレン、フェニルアセチレン、シクロペンタジエン、シクロペンテンとも収率良く 1.3-双極子環状付加体を与え、極めて活性に富んだ 1.3-双極子化合物であることを明らかにした。(Scheme V)



Scheme V

2-1-2 一重項酸素との 1.3-双極子環状付加反応

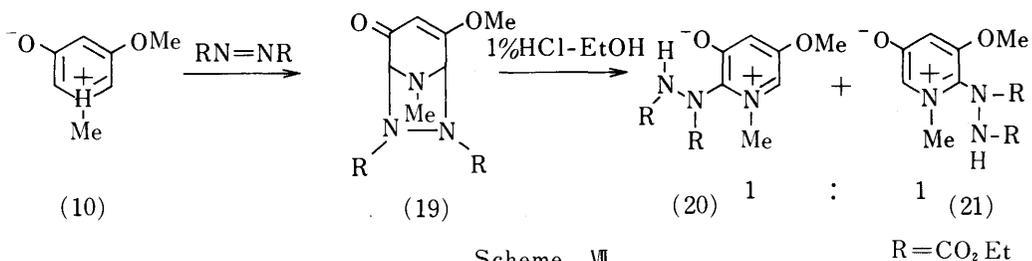
(10)はメチレンブルー存在下、酸素気流中光照射を行なうとアザキノン誘導体(16)が得られることを明らかにした。その生成機構は1.3-双極子環状付加体(15)を経たものと思われる。(10)の6-フェニル体(14)を同一条件下一重項酸素と反応させたところ、1.3-双極子環状付加体(17)が生成することを確認し、このものは室温放置しておくときトアルコール体(18)へと変化することより、(10)も一重項酸素との反応において 1.3-双極子環状付加反応が進行することを推定することができた。(Scheme VI)



Scheme VI

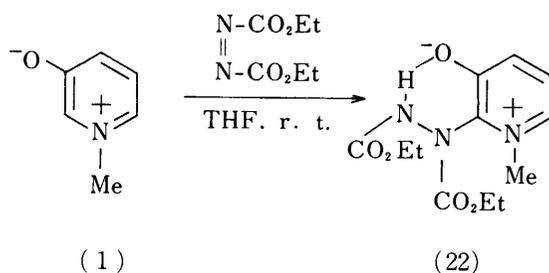
### 2-1-3 ジエチルアゾジカルボキシレートとの 1,3-双極子環状付加反応

5-メトキシベタイン(10)はジエチルアゾジカルボキシレートと反応して好収率で 1,3-双極子環状付加体19を与えることを明らかにした。19は酸分解を行なうと2つの新しいベタイン(20), (21)を 1 : 1の比で生成する。(Scheme VII)



Scheme VII

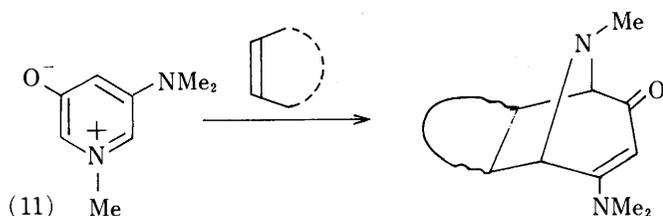
一方、無置換ベタイン(1)とジエチルアゾジカルボキシレートとの反応を検討したところ、2位にヒドラジノ基が置換した新しいベタイン(22)が得られ、1,3-双極子環状付加体は得られないことが明らかになった。(Scheme VIII)



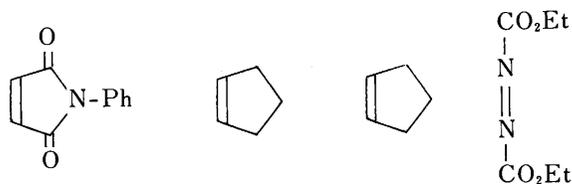
Scheme VIII

### 2-2 5-ジメチルアミノ-1-メチル-3-オキシドピリジニウムの 1,3-双極子環状付加反応

次に、メトキシル基と同様の効果を有すると思われるジメチルアミノ基を5位に導入したベタイン(11)と若干の dipolarophile との 1,3-双極子環状付加反応を検討した。その結果、(11)は(10)と同様極めて活性に富んだ 1,3-双極子化合物であることを明らかにすることができた。(Scheme IX)



Dipolarophiles

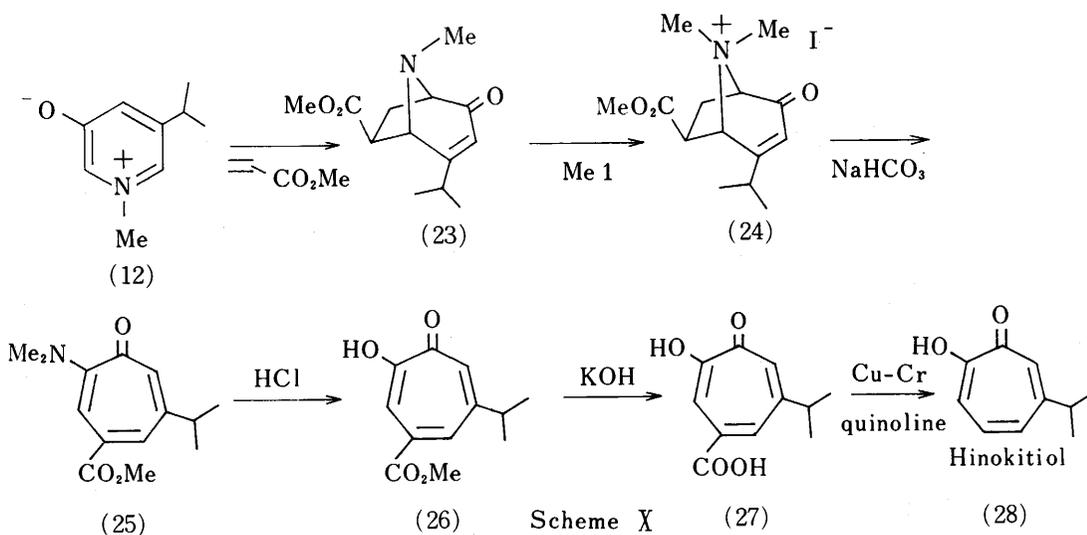


Scheme IX

### 3. ヒノキチオールの合成

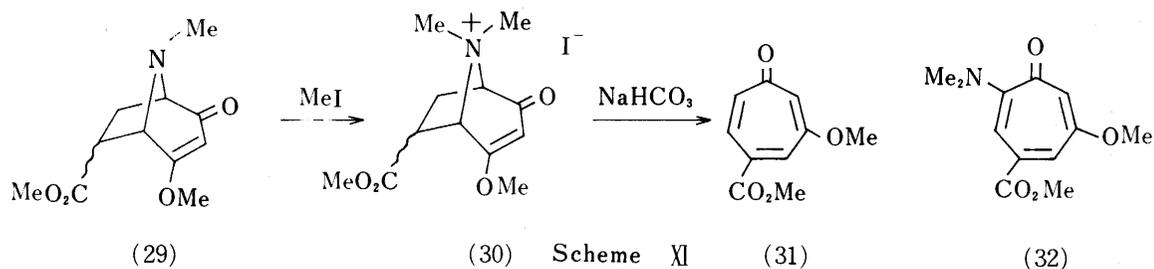
次に、5-イソプロピルベタイン(12)とアクリル酸メチルとの付加体(23)を用いて Katritzky の方法を応用し、以下の様な経路でヒノキチオール(28)の別途合成法を確立した。即ち、(12)とアクリル酸メチルとをテトラヒドロフラン (以下 THF と略) 中、加熱還流し、得られた付加体(23)の四級化、ホフマン分解により 2-ジメチルアミノトロポン(25)を得、25を10%塩酸中加熱してトロポロンエステル(26)とし、続いてエステル部分をケン化してカルボン酸(27)とし、さらにキノリン中 Cu-Cr 存在下加熱して脱炭酸する方法である。

(Scheme X)

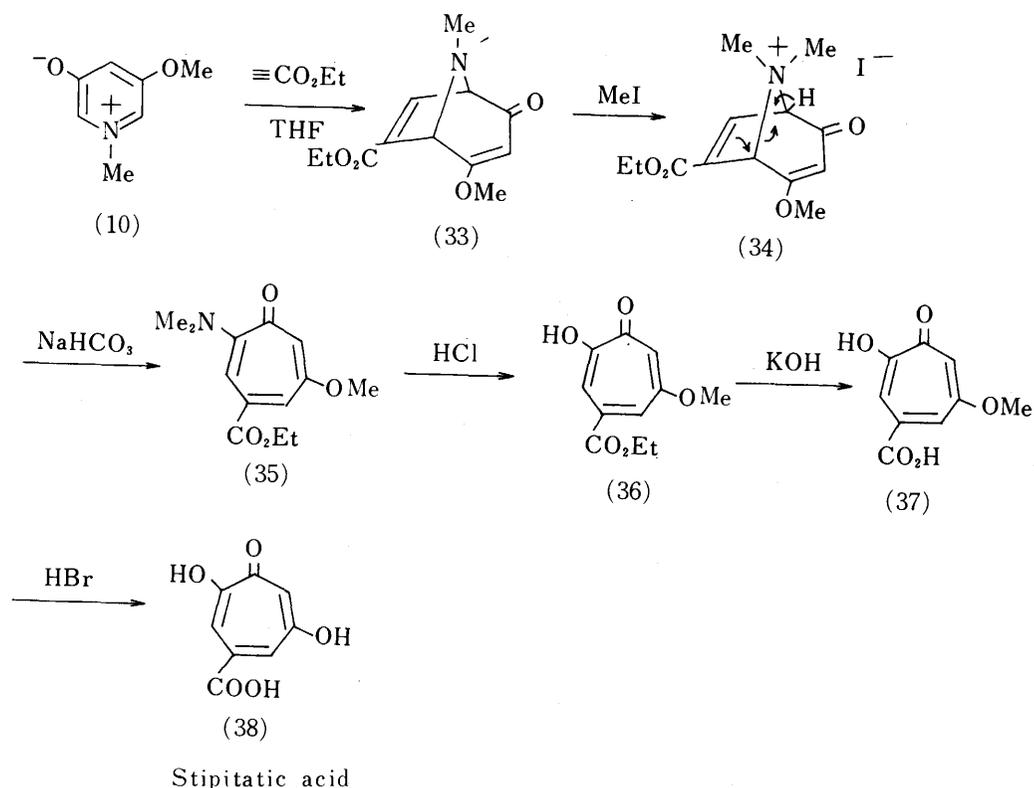


#### 4. スチピタチン酸の合成

次に、5-メトキシピタイン(10)とアクリル酸メチルとの付加体(29)を用いてKatritzkyの方法を応用したところ、(29)の四級塩(30)のホフマン分解では、目的の2-ジメチルアミノトロポン誘導体(32)は得られず、脱アミン反応をしたトロポン誘導体(31)が得られ(3)、(24)が脱水反応を行なうのとは異なる挙動を示すことが判明した。(Scheme XI)



そこでホフマン分解において脱アミン反応が起こらない様に(10)とエチルプロピオレートとの付加体(33)の四級化ホフマン分解を行ない目的の2-ジメチルアミノトロポン誘導体(35)を得、以下の様な経路でスチピタチン酸(38)の合成に成功した。(Scheme XII)



Scheme XII

### 結論

- 1) 1,6-ジヒドロ-1-メチル-3(2H)-ピリドン誘導体からm-クロル過安息香酸を用いる芳香化反応による1-メチル-3-オキシドピリジニウム誘導体の新しい合成法を確立することができた。
- 2) 5-メトキシ(10), 5-ジメチルアミノベタイン(11)は, 無置換のベタイン(1)とは1,3-双極子環状付加体を与えないdipolarophileとも1,3-双極子環状付加反応を行なう極めて活性に富んだ1,3-双極子化合物であることを明らかにした。
- 3) 5-イソプロピルベタイン(12)とアクリル酸メチル, 5-メトキシベタイン(10)とプロピオール酸エチルとの1,3-双極子環状付加体を経る, ヒノキチオール, スチピタチン酸の新しい合成法を確立した。

### 論文の審査結果の要旨

清川君は1-メチル-3-オキシドピリジニウム誘導体の新しい合成法を考案してそれらの1,3-双極子付加反応を研究し, 5-メトキシ-及び5-ジメチルアミノ-1-メチル-3-オキシドピリジニウムが広く各種の1,3-dipolarophileと1,3-双極子付加体を与える極めて活性に富んだ1,3-双極子化合物であることを明らかにした。同君はさらにこれらの研究の成果を応用してヒノキチオール, スチピタチン酸の新合成法の確立に成功した。

以上の業績は学位論文として価値あるものと認める。