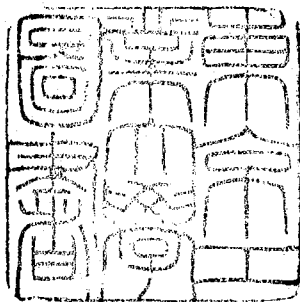


論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	アジリジンに関する合成化学的研究
Title(English)	
著者(和文)	市村國宏
Author(English)	KUNIHIRO ICHIMURA
出典(和文)	学位:理学博士, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第222号, 授与年月日:1968年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:大田正樹
Citation(English)	Degree:Doctor of Science, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第222号, Conferred date:1968/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis

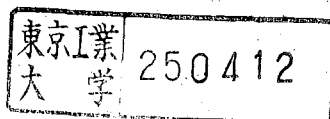
252



アゼリジンに関する合成化学的研究

指導教官 大田正樹教授

D.C. 5011 市村国光



目次

序論	1
文献	6
第一章 2,2-ジクロルアジリジンの反応	8
第一节 2,2-ジクロルアジリジンについて	8
第二节 2,2-ジクロルアジリジンの合成	10
第三节 2,2-ジクロルアジリジンと求核試薬との反応	15
第四节 ジクロルアジリジンの化学的性質についての考察	20
第一章 実験の部	24
文献	33
第二章 ケテンイミンの合成とその求核試薬との反応	35
第一节 1,3,3-トリアリール-2,2-ジクロルアジリジンの 熱転位	35
第二节 1,3,3-トリアリール-2,2-ジクロルアジリジンと ヨウ素ナトリウムとの反応によるケテンイミン生成反応	38
第三节 ケテンイミンと活性メケレン化合物との反応に おける立体効果	42
第四节 ケテンイミンと2,3の求核試薬との反応	53
第二章 実験の部	57
文献	65
第三章 アジリジンの合成反応	68
第一节 これまでのアジリジン合成法とその応用性について	68

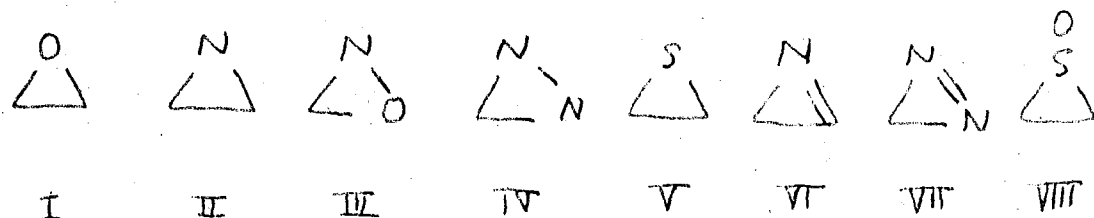
第二章	Wenker 法の一改良法	73
第三章	クロチルアルコール誘導体へのヨードイソシア ナート付加反応	76
第四章	α -クロロニトリルの水素化アルミニウムリチウム 還元によるアジリジン生成反応	80
第五章	α -クロロニトリルの還元によるアジリジン生成 反応の反応経路	86
第六章	α -スルホニルオキシニトリルの合成	92
第七章	α -スルホニルオキシニトリルの水素化アルミニウム リチウム還元によるアジリジンの合成	96
第八章	α -ブロムニトリルの水素化アルミニウムリチウム 還元	100
第九章	アジリジンと合成中間体とする 2-アミノブタン 1,3,4-トリオール誘導体の合成	109
第三章	実験の部	125
文献		144
総括		149
謝辞		152

序論

複素環状化合物が有機化合物群の中で重要な一つの領域としていふことは論をまたない。とくに、芳香族性をもつ複素環状化合物は、炭化水素芳香族化合物に対比して考えるとき、数多くの物理的・化学的特徴を示し、また、多岐にわたる天然有機化合物にも関連し、一つの独立した有機化学における研究対象として確立されてきた。それに対して、脂環式複素環状化合物は、含ヘテロ原子鎖状化合物の一つの存在形態と見なされており、事実その諸性質は鎖状化合物と大きな差異はない。たとえば、含窒素化合物についての考えをみれば、ピロリジン、ピペラジンは単に二級アミンの化学的・物理的性質を示すのみで、主本化学的な問題と除けば、環状化合物という特徴は顕著に現われていない。また、芳香族性を示さぬ不飽和複素環状化合物についても、その不飽和結合は鎖状化合物における諸性質と同一の挙動を示す。化学的現象についての述べれば、環状化合物であるための特徴が余り示されないことは、五員環以上の環系での化学変化が、その環系を保持したままであることによる。したがって、脂環式複素環状化合物の化学的挙動に關する意味は、環系の変化とともに如何に何けられるかは当然と云えよう。そして、この環系の化学的変化には、とくに、三、四員環において重要である。¹⁾ 即ち、こうした複素小員環化合物は、いわば、一つの官能基としてみなすわけであり、合成化学的に大きな意味をひきおこすことになる。

1859年に Wurtz²⁾ が初めてエチレンオキไซด์を合成して以来、数多くの三、四員環複素環状化合物が合成され、それらの特徴ある反応が明らかにされてきた。¹⁾ オキシラン(Ⅰ)が古くから数多くの研究者によりその化学的挙動が解明されているのに対し、³⁾ 他の複素小員環化合物(Ⅱ～Ⅷ)の化学については、最近急激に検討

されている。とくに、2つのヘテロ原子を含む三員環化合物、オキシジリジン(III)⁴⁾、ジアジリジン(IV)⁵⁾が合成されたことも、この種の化合物の化学を探究する上で大きな駆動力となっているようである。



従来、オキシランが合成化学的に広く研究され、工業製品の重要な原料になっているのに比較すると、他の小員環化合物の合成化学的研究はまだ多くの問題を残している。オキシランの窒素同族体であるアジリジン(II)に関しても、その化学的解明はまだ不十分である。^{6~9)}

著者は、以下に記述するような種々の特長を持つアジリジンととりあげ、その合成化学への応用を目的として本研究とよくなった。

さらに、アジリジンに限らず、オキシラン、エポスルフィド(V)などの複素三員環化合物の最も大きな特長は、動力学的生成のしやすさと、熱力学的不安定性にある。アジリジンについて述べると、三員環の生成のしやすさ、ω-ブロムアミンの内環速度¹¹⁾を見れば明らかである。五員環、六員

表1 ω-ブロムアルキルアミンの内環速度¹¹⁾



n	2	3	4	5	6
$10^4 k(\text{sec}^{-1})$	6	0.08	~1000	80	0.1

環状アミンが生成しやすいのは勿論だが、表1に示されているように、三員環から七員環よりも生成しやすいことは興味がある。

一方、アジリジン¹¹は環張力、ヘテロ原子の電気的効果により、他の環状窒素化合物と異なり極めて開環反応しやすい。⁶⁻⁹⁾

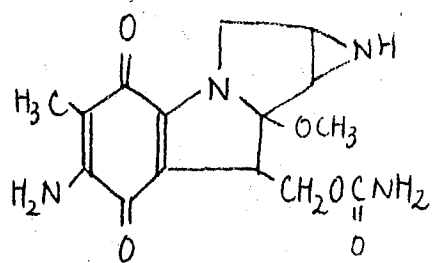
のように、生成しやすく、かつ反応しやすいということは、合成中間体として極めて有効な性質を示している。したがって、アジリジンを用いた含窒素化合物合成は重要な課題と考えられる。

又二に、他の三員環化合物と同じく、2,3-ジ置換アジリジンには、オレフィンと同様に cis-trans 幾何異性体が存在し、しかもその開環反応の多くは立体特異的に進行する。したがって、立体特異的または、選択的に一方の幾何異性体が合成出来れば、そのアジリジンの開環化合物も立体特異的、選択的に合成出来、合成的に有用な意味を持つ。

又三に、抗生物質 ミトマイシン C (IX) においては、その関連物質がアジリジン核を持つことが見出され、¹²⁾ しかもそれが貴重な薬理作用を示している。そればかりでなく、エチレンイミン誘導体自身が特徴的な生物

活性物質として多くの種々の化合物が合成され、実用化されてきている。¹³⁻¹⁵⁾ その意味で新しい

アジリジンと合成すること自体が生理作用の面で重要な寄与をもつ可能性がある。更に、ミトマイシンのように、アジリジン核を持った天然生産物が単離されたことは、生体内でのアジリジン生成反応に一つの問題を提起しており、生体内代謝における化学変化の中で、アジリジンが反応中間体として考え



IX

られる3例も示されてくるに違いない。

又四に、アジリジンは通常のアミンと比較すると、その立体的な効果

のために、特異な物理的性質を示す。とくに、最近 NMR-スペクトルにより、N-R 結合の反転速度 (inversion) がかなり遅いことが示された。¹⁶⁻²⁰⁾ また、その塩基性は他の環系と比較すると、 $3 \ll 6 < 4 \leq 5$ である。²¹⁾ こうした全体正めに基づく性質が、化学的挙動にどう影響を与えているかを検討することは、この小量環化合物の化学とより深く知ろうという重要な課題である。

近年、化学結合へのより深いアプローチの一つの形として、アジリジンの特異な物理的・化学的性質が、アカデミックな意味に基づいて明らかにされつつある。しかしながら、上記のような特長を持つにもかかわらず、1888年に Gabriel が始めてエチレンジンを合成して以来、²²⁾ 合成的地から言えば、高分子原料としての、種々の生理活性物質に用いられているアジリジンは、そのほとんどが母核であるエチレンジンから誘導されたものと云える。²³⁾ 含窒素化合物の合成材料としての有用性を考えれば、アジリジンの合成面での利用が乏しかった最も大きな原因は、その合成法がより困難な場合が多いと云うべきであろう。第三章第一节で詳述するように、その生成反応が数多く見出されてはいるものの、その反応条件が不都合な場合が少なくない。したがって、合成されるアジリジン誘導体も限定され、それを合成中間体として積極的に用いる反応が開拓されにくかったのである。言い換えれば、アジリジンの合成化学にとって最も大きな課題は、おたやかな条件でいかにこの三員環を合成するかにあると云えよう。

以上の概観に立ちながら、次の研究をみることにする。第一章では、Fielas と Samavi により合成された ジクロルアジリジンと、その生物学的効果と更に調べたくその化学的挙動について検討した。第二章では、ジクロルアジリジンとヨウ化セトリウムとの反応から ケテンイミンを合成する方法について論述し、更に、ケテンイミンの二、三の反応について

調べ、意味ある結果を得た。第三章では、アジリジンの代答に最も欠けていたふたつやかな条件下での生成反応について検討し、Wenker法の改良法を見出した。更に、 α -クロロニトリル、 α -スルホニルオキシニトリルの本素にアルミニウムリチウム還元によるアジリジン合成法を見出した。特に、 α -スルホニルオキシニトリルを用いる方法では、アルデヒドから2段階で容易に2-モノ置換アジリジンが合成されるので、この方法により、ポリヒドロキシアミノ化合物がアジリジンを経て合成されることも示した。

序論 文献

- 1) Heterocyclic Compounds with three- and four-membered Rings, Part one and two, ed. by A. Weissberger, Interscience, New York (1964).
- 2) A. Wurtz, Compt. rend., 48, 101 (1859).
- 3) A. Rosowsky, in ref. 1 Part one, p. 1.
- 4) W. D. Emmons, in ref. 1 Part one, p. 624.
- 5) R. A. Reed, Chem. and Ind., 529 (1966).
- 6) H. Bestian, Ann., 566, 210 (1950).
- 7) idem, in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Vol. XI/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958), p. 223.
- 8) J. S. Pruton, in Heterocyclic Compounds, ed. by Elderfield, Vol. I, Wiley, (1950), p. 61.
- 9) P. E. Fanta, in ref. 1 Part one, p. 524.
- 10) D. D. Reynolds and D. L. Fields, in ref. 1 Part one, p. 576.
- 11) G. Salomon, Helv. chim. Acta, 19, 743 (1936).
- 12) J. S. Webb, D. B. Cosulich, J. H. Nawat, J. B. Patrick, R. W. Broschard, W. E. Meyer, R. P. Williams, C. F. Wolf, W. Fulmor, C. Pidacks, and J. E. Lancaster, J. Am. Chem. Soc., 84, 3185 (1962).
- 13) A. E. Munson, H. L. Babitt, M. Segalott, Z. F. Chemielevics, T. J. Bardos, and J. L. Ambrus, Cancer chemotherapy Reports, 51, 253 (1967).
- 14) J. A. Hendry, R. F. Homer, F. L. Rose, and A. L. Wolpole, Brit. J. pharmacol., 6, 357 (1951).
- 15) H. Jackson and R. M. V. James, ibid., 21, 581 (1963).
- 16) A. T. Bottini and J. D. Roberts, J. Am. Chem. Soc., 78, 5126 (1956).
- 17) A. T. Bottini and J. D. Roberts, ibid., 80, 5203 (1958).
- 18) F. A. L. Anet and J. M. Osyany, ibid., 89, 352 (1967).
- 19) F. A. L. Anet, R. P. Trepka, and D. J. Cram, ibid., 89, 357 (1967).
- 20) T. J. Bardos, C. Szantey, and C. K. Navada, ibid., 87, 5796 (1965).
- 21) S. Searles, M. Tamres, F. Block, and L. A. Quarterman, ibid., 78, 4917 (1956).

- 22) S. Gabriel, Ber., 21, 1049, 2664 (1888).
23) 町田, 化学領域, 16, 865 (1962).

第一章 2,2-ジクロロアジリジンの反応²⁴⁾

第一章 2,2-ジクロロアジリジンについて

シクロプロパノンと代表とする小員環化合物の化学が大きく飛躍している原因は、物理的手段、精密分析の進歩にともなった諸々の合成手段の考案によるところが大きい。熱力学的に不安定なこれらの化合物の合成には、エントロピー変化の小さな、速度論的に有利なカルベン中間体と共存する方法が重要な役割りを果たしている。

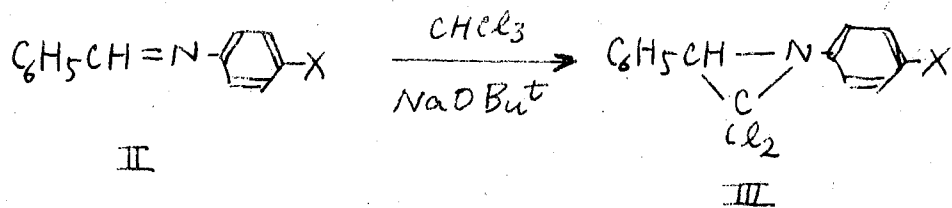
カルベンは、その中間体としての存在を提唱されてから多くの研究者により、むしろ機構論的に、合成化学的に取扱われてきている。^{1,2)} 2価の炭素であるカルベンに対する概念は、新しい概念が導入されるたびに、しばしば見直されるように、余りに広義に解釈され、いわば、便宜的に用いられていると云えなくはない。しかしながら、合成化学的見地からすれば、カルベンとしてはカルベノイド試薬と考えられるもの種々小員環化合物の合成に検討するとは重要である。

親電子的なカルベンとしてはカルベノイド試薬がオレフィンに付加してシクロプロパノンを与えることはよく研究されている。また、カルベンがC≡N結合へ付加するとはにより、同様な経路をとどってアジリジンと生成するであろうとは容易に予想される。しかし、これまでシクロプロパノン合成が実によく研究されているのに、ヘテロ二重結合とカルベンの反応についての研究例は極めて少ない。しかも、こうした反応で実際にカルベンとして反応しているのかといった機構論的考察はほとんどなされていない。

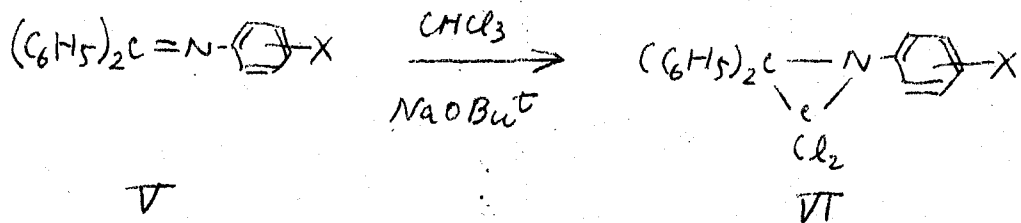
C≡N結合へのカルベン付加が知られている反応に、ジアゾ化合物とフェニルイソシアナートの反応がある。³⁾ この場合カルベン付

中=節 2,2-ジクロロアジリジンの合成

ジハロカルベン源としては、ハロゲンに極性の塩基によるα-脱離による方法²⁾や最近報告された水銀化合物の熱分解法¹⁰⁾がある。Fielesらはジクロロアジリジンの合成に、クロロトルエン-ナトリウムメトキシ¹¹⁾を用いている。その後 Edwards らにより、ヘキサクロロアセトリーナトリウムメトキシ¹²⁾でも良いことが示された。¹¹⁾ 著者はクロロトルエン-ナトリウム-tert-ブトキシ¹³⁾を採用して表12に示したようにジクロロアジリジン(IIIおよびVI)を合成した。



これまでにベンザルアミンからのみジクロロアジリジン(III)が合成されているが、ジフェニルメチレンアミン(V)から同じ条件で1,3,3-トリアリル-2,2-ジクロロアジリジン(VI)が合成される。



N,N'-ビス(ジフェニルメチレン)-p-フェニレンジアミンを用いて、ビスジクロロアジリジンの合成を試みたが、目的とするものは得られていない。他に、N-ベンジリデンベンザルアミン、O-メチル-N-フェニルベンゾイミデートを各々

表 1. 1,3-ジアリール-2,2-ジクロロアジリジン (III)

	X	mp (°C)	収率 (%)	IR (KBr) cm ⁻¹
a	H	97.5-98.5 ^{*1}	70	1400
a	H	98-98.5	17 ^{*3}	—
b	p-cl	83-84 ^{*2}	89	1410

*1 文献値 mp. 98-99°C⁴⁾, 95-98°C¹¹⁾

*2 文献値 mp. 71-72°C¹²⁾

*3 トリクロロ酢酸エチル / ナトリウムメチレート による。

表 2. 1,3,3-トリアリール-2,2-ジクロロアジリジン (VI)

	X	mp. (°C)	収率 (%)	IR (KBr) cm ⁻¹
a	H ^{*1}	97-98	63	1392
b	p-CH ₃ ^{*2}	98-101	66	1400
c	m-CH ₃	油状物 ^{*4}	(98)	1390
d	p-cl ^{*3}	91.5-94	77	1385
e	m-cl	油状物 ^{*4}	(95)	1380
f	p-OCH ₃	油状物 ^{*4}	—	—

*1 文献値 mp. 95-96°C¹³⁾

*2 分析値 (計算値): C, 71.43(71.19); H, 5.06(4.83); N, 4.13(4.03)%

*3 分析値 (計算値): C, 63.85(64.11); H, 4.04(3.77); N, 4.03(3.74)%

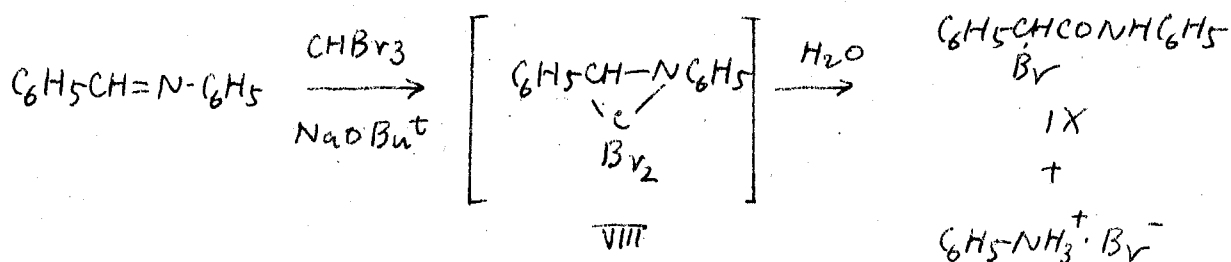
*4 ベンジル酸アミドと12確認 (第一章実験部 p 26 参照)。

クロロホルム-ナトリウム-tert-ブトキシドと反応せしめたが、いずれも原料回収であった。

これらのジクロルアジリジン¹は比較的安定だが、長く保存出来ない。IIIaは容易に加水分解してα-クロルフェニル酞酸アニリド(IVa)となり、トリアリルジクロルアジリジン(VT)はベンジリル酞酸アニリド(VII)も加水分解され、このため、VIIc, VIIe, VIIfの精製出来ないため誘導体の確認に阻まれた。

ジクロルアジリジンはいずれも 1400 cm^{-1} 近くに吸収を示している。

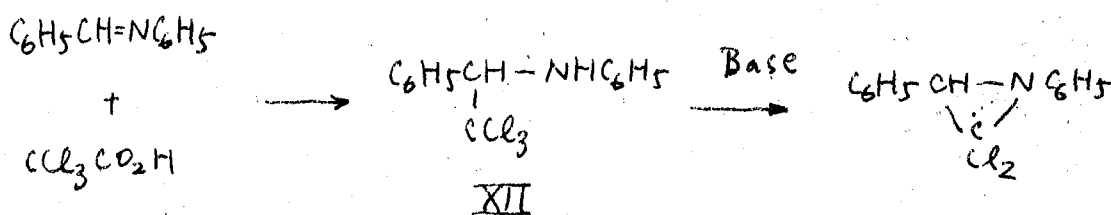
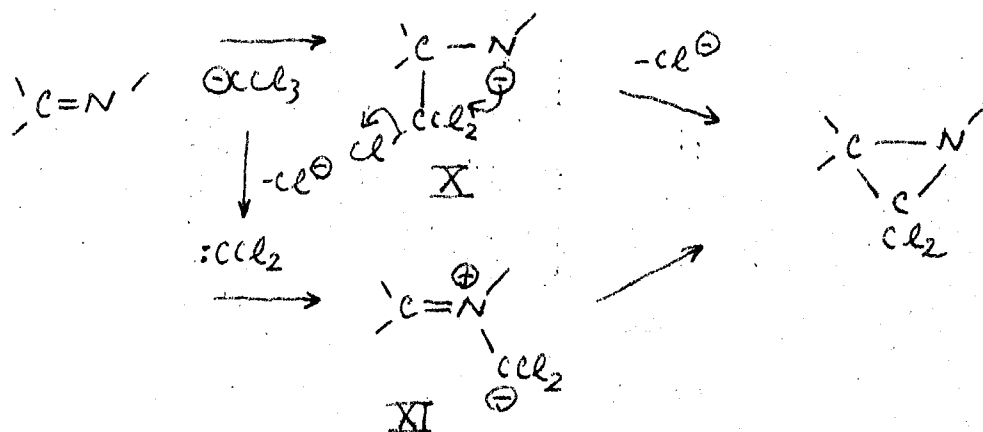
さて、クロロホルムの代りにブromoホルムを用いてベンザルアクリンとの反応を行なった。この場合ジブromoアジリジン(VIII)は単離されなかったが、その加水分解生成物として、α-ブromoフェニル酞酸アニリド(IX)が得られていることから、同様な経路をたどっているものと考えられる。



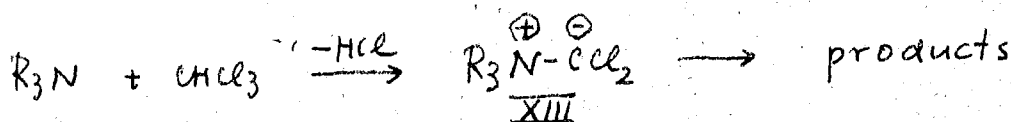
以上、Fickus²の報告に従って、ジクロルアジリジンと合成したが、このためジクロルカルベンが中間体として存在しているのことが実証的検討はみになっていない。クロロホルムの塩基による反応では、トリクロルカルベニオンあるいは分解したジクロルカルベンの2つの反応種が主役を演じている。そして前者は求核的に、後者は親電子的に反応する。一方、C=N-結合は、炭素上では求核的に窒素上では親電子的に攻撃される。

さて、クロロホルムとアロトンのアロカリ触媒による反応は、

トリクロルカルバニオンが主役を演じている。¹⁴⁾ したがって、54ミル結合が求核的なカルバニオンが付加した後1に脱離反応がみこり、三量環に成る(と思われる)。これは、丁度 Darzens 反応における付加脱離反応によるエポキシド合成と類似している。¹⁵⁾ しかもこの反応経路に関して、本研究中 Greenwald と Deyrup は、トリクロルメチルアミン(XII)が塩基により、ジクロルアジリジンに閉環するこを見出しており、¹³⁾ この付加脱離によるアジリジン生成反応への一つの可能性を示している。



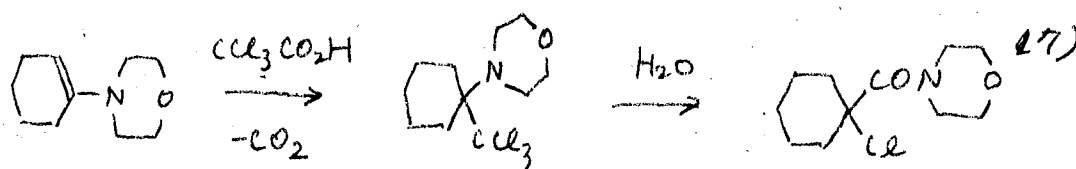
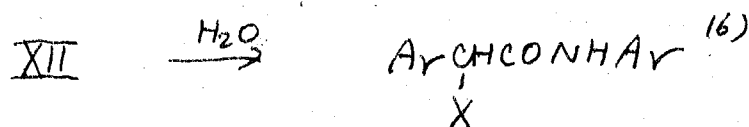
一方、クロロホルムの塩基によるジクロルシクロプロパン生成反応は、²⁾ 多くの実験が示しているように、親電子的なジクロルカルベンがオレフィンに付加する。また、アミンとの反応においても、ジクロルカルベンが親電子的に窒素へ付加して、イリド(XIII)を生成し、それが Stevens 転位などをみこして生成物を与えると考えられている。²⁵⁾ こうした類似性から、ジク



12レカルベンの付加により、ニトロと等電子的なイリド(XI)を経て進行するものと考えてよいだろう。

以上のより、ジクロルアジリジンの生成反応の中間体として、対照的なカルベンやカルバニオンも C=N 結合を攻撃する可能性が"あるわけ"であるが、その機構論的考察は全く行われておらず、カルベンの化学に関連して今後の課題である。

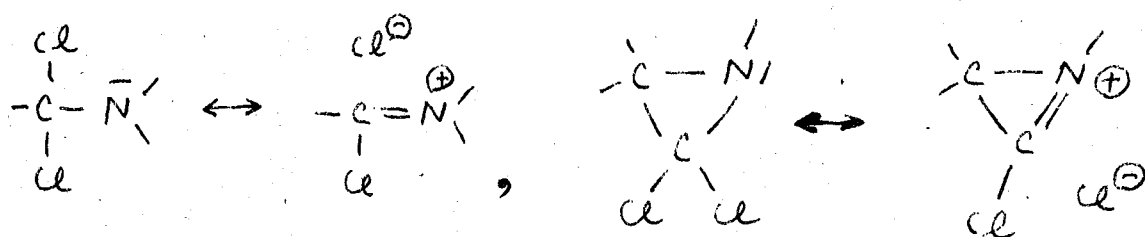
なお、シッフ塩基から炭素原子一つ増加した α -ハロアミドに導く方法として、上述のジクロルアジリジンと単離しておいた例と類似した次の例⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾とあげることが出来る。



これらはいずれもその中間体、または遷移状態にジハロアジリジンが想定される。

中三節 2,2-ジクロロアジリジンと求核試薬との反応

α -ラクタムは最初に Baumgarten によりその存在が確認され、⁵⁾ 後になって Sheehan により、単離に成功したもので、⁶⁻⁹⁾ ジクロロアジリジン¹⁰⁾は、この α -ラクタムのアミドジクロリド¹¹⁾に相当する。アミドジクロリドは窒素原子の共役効果により次のようなイオン対として存在し、極めて強い親電子試薬である。¹²⁾ ジクロロアジリジンが果して同様にイオン対として存在するのならばその化学的反応性と関連して興味深い問題がある。



Fiedas によりは、ジクロロアジリジン(IV)は加水分解して α -ジクロロアミド¹³⁾になるとか、⁴⁾ それ以後、この種の化合物の化学的挙動はほとんど明らかになっていなかった。そこで上述の観測から、親核試薬として、アルコール、カルボン酸、アミンなどを用いてその反応を調べた。(図1)

アルコールとの反応： 1,3-ジクロロ-2,2-ジクロロアジリジン(IVa)はアルコールと室温で反応し難いが、エタノール中還流するときによりアニリン塩酸塩が単離され、更に α -クロロフェニル酢酸エチル(XIV)が得られた。後者は α -アニリノエステルとして確認同定した。この α -クロロエステルの粗製品の IR-スペクトルに、 α -クロロエステル以外の吸収が 1175, 1100 cm^{-1} に現われている。これは C-O 結合に基づくもの

殆んどなく、 α -クロロアニリドと共に、対応するカルボン酸塩化物が単離された。

アミンとの反応: ジクロロアジリジン¹は前述のような共役により、アミドジクロリドと同様アミンと極めてやすく反応すると考えられた。しかしながら、この反応はかなり遅く、IIIaをベンジルアミンとベンゼン中2日間放置しても全くアミン塩酸塩の析出はみられず、ベンゼン中50分間還流しても62%のIIIaが回収された。一方、IIIaを過剰のベンジルアミンと加熱すると、ベンジルアミン塩酸塩、ジベンジルアミン塩酸塩およびIIIaが回収されたが、これは精製困難な反応混合物であり、これは強いイソニトリル臭を持つものであった。

表3. 1,3-ジクロロ-2,2-ジクロロアジリジンとベンジルアミンとの反応

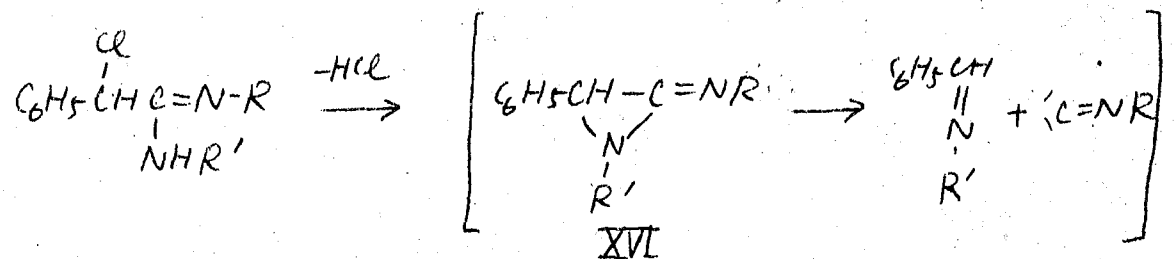
実験No.	モル比 アジリジン	溶媒	反応条件	生成物収率(%) ^{*1}		
				ベンジルアミンHCl	アジリジンHCl	IIIa
1	1:1	ベンゼン	50分還流	—	—	62
2	3:1	トルエン	140分還流	96	—	—
3	4:1	無溶媒	110°	183 ^{*2}	—	—
4	3:1	キシレン	30分還流	133	30	—
5	1:1	キシレン	30分還流	44	30	32
6	2:1	キシレン	40分還流	91	79	—

*1 ベンジルアミン1モルに対して。

*2 少量のジベンジルアミン塩酸塩を含む。

さて、この反応では α -クロルアミジンが生成していると考えられるので、表3に示したように、その反応条件を検討した結果、キレン中40分間2倍モルのベンジルアミンと IIIa を加熱することにより、91%のアミン塩が生成した。反応混合物を塩化水素で処理することにより、99%の収率で α -クロルアミジン塩酸塩 (XV: $R = (CH_2)_5$) が単離された。これは、アミジンがベンジルアミンより塩基性の弱いことを示している。シクロヘキシルアミンからも同様にして56%の収率で反応する。クロルアミジン (XV: $R = CH(CH_2)_5$) 塩酸塩が得られる。

実験3および4で見られるように、過剰のベンジルアミンを用いたときに、等モル以上のアミン塩酸塩が生成している。即ち、ジクロルアジリジンの2つの塩素原子が反応にあがっている。しかも、これらの反応の際、いずれもイソントリル臭がするところから次のように一度生成した α -クロルアミジンが更にアミンにより三員環化してイミノアジリジン (XVI) となり、これが分解してアルドイミンとイソントリルになると考えた。



そこで α -クロルアミジン塩酸塩と過剰のベンジルアミンと加熱したが、イソントリル臭は全く感知出来ず、また、その反応混合物の酸加水分解でも、ベンズアルデヒドは検出されなかった。

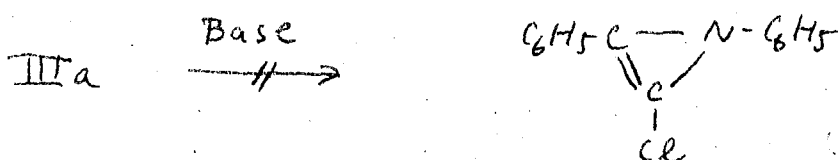
以上の様に、比較的強い求核試薬であるアミンがジクロルアジリジンと反応し難かったことは興味がある。この反応は三員環炭素の置換反応により進行するものと考えられるより、一度南環転位したのちアミンに反応するものと考えられる。そこで、IIIa をキレン中40分間

加熱してからベンジルアミンを加えたところ、室温ですぐにベンジルアミン塩酸塩が析出し、 α -クロルアジリジン塩 (XV) も得られることがわかった。一方、別途合成された α -クロルイミドクロリド (XVI) もキレレン中室温でベンジルアミンと反応する。このことは少なくともアミンとの反応では、 α -クロルアジリジン塩は α -クロルイミドクロリドへ転位したのちに反応することを示している。

その他の反応 : 水素化アルミニウムリチウムは強い求核試薬であるが、IIIa はこの還元剤によってもほとんど変化しない。即ち、エーテル中水素化アルミニウムリチウムと IIIa と 7 時間攪拌したか原料が回収されたのみである。(脚注)

また、 α -クロルアジリジンの加水分解は α -クロルアニリドになるが、銀イオンと共存させると直ちに塩化銀が生成し、マンデル酸アニリドになる。このような反応条件下では、 α -クロルアニリドは銀イオンにより変化しうけない。

IIIa をトリエチルアミン または ナトリウム-ヘキソ-ブトキシドで処理して 2-アジリンを得る試みは、原料回収のみであり、この反応もほとんど起こりにくいことがわかった。



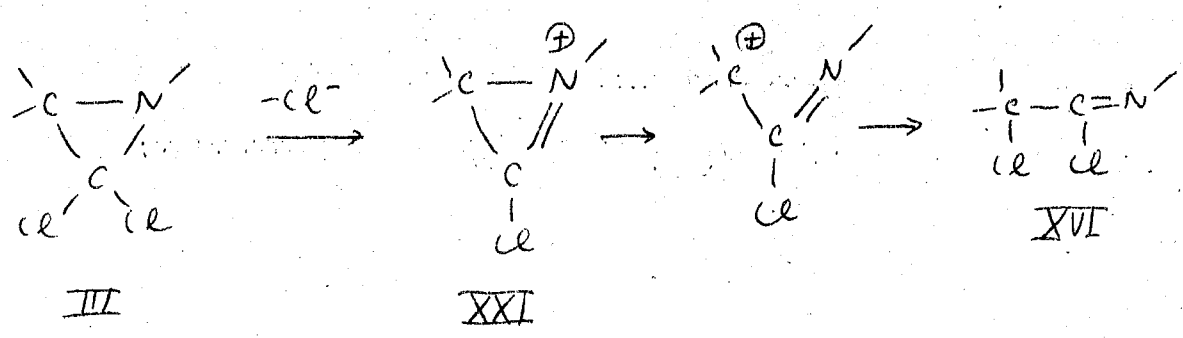
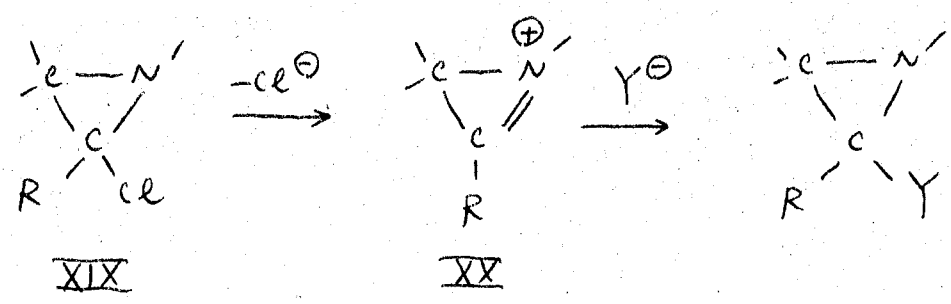
注: その後、Deyrup & Greenwald は、IIIa は THF 中長時間加熱にはじめて、 LiAlH_4 により開環還元されることが報告している。(19)

アミドクロリドの LiAlH_4 還元は、その後、小田らにより報告された。(20)

第四節 ジクロルアジリジンの化学的性質についての考察

ジクロルアジリジンは予想されたほど反応しやくな...とわかった。これは アミドジクロリドと対照的である。さて、ジクロルアジリジンは極性溶媒であるアルコールよりも、むしろ非極性のヘキサンの方にずっと溶けやすい。これはその低い反応性に関連し、ジクロルアジリジンは初めに想定した極性のイオン対としてでは(少なくとも基底状態では)存在していない。共有結合物として存在していることを示している。これは三置環の強い環張力のために、環内炭素の $sp^3 \rightarrow sp^2$ 変換が妨げられ、窒素原子の共鳴効果が禁止されているものと云える。また、求核試薬の反応では、いずれも α -位に塩素置換されたものが優先されているように、ジクロルアジリジルの南環転位はイオン対の形で進行してゆくものだろう。

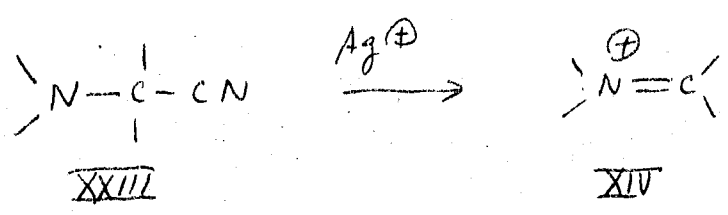
さて、以上の考察は、ほかうがも本研究直後に報告された Greenwald と Deyrup の実験と、¹⁹⁾ その後しばらくたって発表された Brooks の得た結果により、²¹⁾ 実証的に確かめられた。Greenwald と Deyrup は彼らの見出した方法により 2-モノクロルアジリジン (XIX) を合成し、これが sp^3 反応をのみしてアジリジン核を保持したまま置換生成物を与えることを見出した。彼らはその中間体として、アジリジニルカチオン (XX) を提案し、ジクロルアジリジン (III) も同様な中間体 (XXI) を経ていふと述べた。その後 Brooks は、ジクロルアジリジンの加水分解反応と詳細に検討し、この南環転位反応が実際にイオン対で進行すること、そしてその場合アジリジニルカチオン (XXI) を中間体として提げた。²¹⁾ このような gem-ジハロゲン三置環の南環転位反応では、ジクロロハロゲン環にもおき、特に、酸素、窒素原子のように電子対を持つ元素が環に直接している場合、ずっと早く進む。²⁾



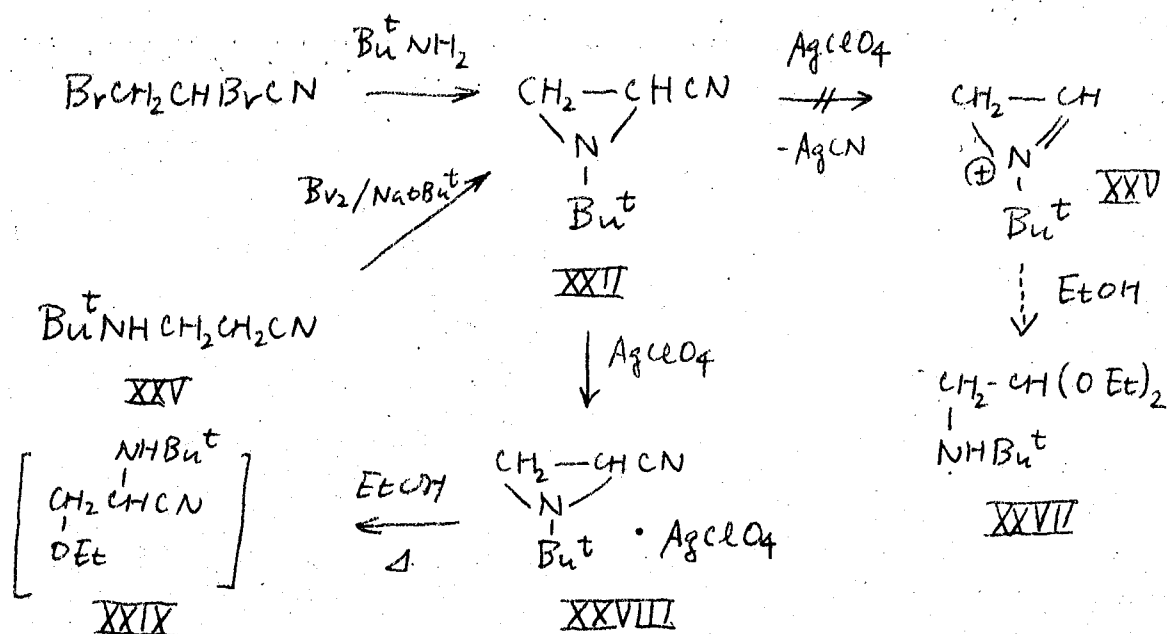
さて、このように電荷を帯びた三員環化合物の存在は、その理論的意味のみならず、それが比較的容易に生成しやういことから、合成化学的にも問題提起している。アジリジン核の炭素に腈基が結合してあれば、アジリジンカチオンを経て種々の五員環化合物を生成し得る。

こうした合成化学的意味から、2-シアナアジリジンと合成し、そのアジリジンカチオンへの変換の可能性を検討した。

Reiberら²²⁾によれば、 α -アミノニトリルは硝酸銀でインモウ塩になる。これは銀イオンにより CN^- の N の攻撃結果と相対したやすく外れやすいのである。そこで、三員環の α -アミノニトリルである。



1-tert-ブチル-2-シアナジリジン(XXII)とエタノールより合成した。また、39法として、 β -tert-ブチルプロピオニトリル(XXV)の酸化的開環を試みたが、XXIIは薄層クロマトグラフィーにより少量検出されたのみである。



XXVII をエタノール中過塩素酸銀と反応せしめたところ、直ちに析出
 した結晶はシアニド銀ではなく、その IR-スペクトルから、アジリジレ
 核を保持したニトリルと過塩素酸銀とのコンプレックス (XXVIII) であり、予
 期された アミノエステル (XXVII) は全く認められなかった。この銀を含
 んだコンプレックスはエタノール中加熱すれば直ちに分解し、この分解物
 のアルカリ処理後、少量の油状物が得られた。これもアミノエステル
 ではなく、その IR-スペクトルから $(\text{CH}_3)_3\text{C}$, CN , C-O , NH が検出
 された。そしてこれは エトキセート-ブチルアミノニトリル (XXIX) と思わ
 れる。これも直ちに分解し、その詳細な検討はあつていない。
 いずれにしても通常の α -アミノニトリルと異なり、三重環張力がある。

めにインモ＝ウム型への脱離反応がみいりにくくなったものだろう。

以上のように、アジリジンの環内炭素が $sp^3 \rightarrow sp^2$ 変化と要求される反応では、むしろ立体歪みのない含窒素化合物の同族(本)の方がみいりやすい。一方、 $sp^2 \rightarrow sp^3$ 変化を要する反応、たとえば α -ラクトムと求核試薬との反応では、⁸⁾ 逆にアジリジン核の方が、同じ官能基を含む他の含窒素化合物よりもずっとみいりやすいと云えよう。

第一章 実験の部

第二章

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロロアジリジン(IIIa): ($\text{CHCl}_3/\text{NaOBut}$):

3.40gの金属ナトリウムを100mlの無水カ-ブタノールと還流したのち過剰のアルコールを留去する。残渣にn-ヘキサンを加えて減圧で十分溶媒留去したのちナトリウム-カ-ブタノールを細かく砕く。これに200mlの無水石油エーテルに溶解した25gのベンザルアエリンを加えたのち、攪拌しながら氷冷下、 $6\sim 10^\circ\text{C}$ 以内に20mlの石油エーテルに溶かした17.0gのクロロホルムを滴下する。滴下後氷冷浴を除き室温で4時間攪拌したのち、一晚室温で放置する。不溶物を口割し、クロロホルムで洗う。洗ったのち、口液と洗液を減圧で溶媒留去し、一晚放置すれば結晶が析出する。これを口集し、少量の石油エーテルで2回洗い、乾燥する。25.4g, mp $97.5\sim 98.5^\circ$ 。ベンゼン, アセトニトリルに易溶, 石油エーテルに熱時易溶, メタノール, エタノールに冷時難溶, 水に不溶。

こうして得たIIIaを水に懸濁させ、20分加熱後結晶をエタノールより再結晶すれば、mp $147\sim 148^\circ$ (文献)に mp $146\sim 148^\circ$ ⁴⁾を示す α -クロルフェニル酢酸アエリト(IVa)が得られる。

($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{NaOBut}$): 0.35gのナトリウムから製したナトリウムメチレートと減圧でよく乾燥したのち、3.00gのベンザルアエリンの石油エーテル溶液を加え、この混合物に石油エーテルで希釈したトリクロル酢酸エチル(2.89g)を氷冷下滴下する。滴下後室温で攪拌したのち、一晚放置する。不溶物を除いた溶液から溶媒を留去すると、mp $98\sim 98.5^\circ$ を示すIIIaが0.75g得られる。

1-(p-クロルフェニル)-2,2-ジクロル-3-フェニルアジリジン(IIIb):

IIIaと全く同様にして合成した。

ジフェニルメチレンアリアルアミン(V): ジフェニルメチレン-p および m-トリジン と ジフェニルメチレン-m-クロルアニリン と ジフェニルメチレン-p-アニジン は, Reddelien の方法²³⁾ を改良して合成した。ジフェニルメチレンアニリン と ジフェニルメチレン-p-クロルアニリン は同法では収率が悪いので, ジフェニルメチレンジクロイド と三倍モルの対応する芳香族アミンとキレン中加熱することにより, それぞれ 77% および 81% の収率で合成した。また, ジフェニルメチレン-p-クロルアニリン は次の方法でも合成した。20g のベンゾフェノン と 29g の p-クロルアニリン を 35ml のキレンに溶解し, 触媒量の p-トルエンスルホン酸を加えて加熱還流し, 生成する水を分離してゆく。水の生成が見られなくなったら, キレンを減圧で除去したのち, 残渣が結晶化する前に直ちに 30ml のメタノールを加えて残渣を溶解し, 室温に放置すれば 24.5g の シッフ塩基が得られる。

ジフェニルメチレン-p-クロルアニリン, mp. 86-90°. 分析値: C, 78.30; H, 4.90; N, 4.97%. $C_{19}H_{14}NCl$ と 12 の計算値: C, 78.20; H, 4.84; N, 4.80%.

ジフェニルメチレン-m-クロルアニリン, mp 73.5-75°. 分析値: C, 78.13; H, 4.98; N, 5.09%. $C_{19}H_{14}NCl$ と 12 の計算値: C, 78.20; H, 4.84; N, 4.80%.

1,3,3-トリフェニル-2,2-ジクロルアジリジン(VIa): 1.40g のナトリウムから得た ナトリウム-カマフトキドと減圧で乾燥し細粉とする。これに 80ml のベンゼンと 20ml の n-ヘキサンを加え, 11.90g のジフェニルメチレンアニリンを加える。この混合物を氷冷し, 窒素気流中で約 5°C で 20ml の n-ヘキサンに溶かした 7.27g のクロロホルムを滴下する。滴下後 反応混合物を 30 分氷冷下攪拌後 7 時間室温で更に攪拌し, 一晩放置する。沈殿物を活性炭と共に除いたのち,

沈殿物をクロロホルムで洗う。母液と洗液から溶媒を留去する。残渣を直ちに 10 ml の *m*-ヘキサンに溶解し室温で放置すれば、9.61 g のジクロロアジリジン (VIIa) が mp 91.0~93.0°C の無色結晶として析出する。*m*-ヘキサンより再結晶すれば、mp 97~98°C (文献値: 95-96°C)¹³⁾ を示す。結晶を母液から 2.49 g の淡黄色結晶が得られるが、これはほとんどジフェニルメチレンアミンからなる。

VIIa を含水ジオキサン中で加熱すれば、mp. 174-176°C (文献値 mp 175°C) のベンジル酸アミドが生成する。

1-(*p*-トリル)-2,2-ジクロル-3,3-ジフェニルアジリジン (VIIb):

VIIa と同じくして mp. 92-96°C の無色結晶が得られるが、これはその赤外スペクトルから、一部 *N*-(*p*-トリル)- α -ジフェニルアミドクロリドを含む。これをクロロホルムに溶解し、*m*-ヘキサンを加えて 2 回再結晶すれば、mp 98~101°C を示す。mp 92-96°C の粗製品は分析値との差はつかえない。この粗製品を含水ジオキサン中で加熱すれば、mp 174-176°C (文献値 mp 175°C) のベンジル酸-*p*-トリルアミドが生成する。

VIIc, VIId, VIIe, VIIf も同様にして合成した (表 2 参照)。このうち VIIc, VIId, VIIf は精製出来なかったため、含水ジオキサン中で加水分解しベンジル酸アミド (VII) として確認した。

ベンジル酸-*m*-トリルアミド。mp 161.5~162.5°C。

分析値: C, 77.88; H, 6.12; N, 4.77%。

$C_{21}H_{19}NO_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ の計算値: C, 77.27; H, 6.18; N, 4.29%。

ベンジル酸-*m*-クロルアミド。mp. 188-189°C。

分析値: C, 69.58; H, 4.88; N, 4.11%。

$C_{20}H_{16}NO_2Cl$ の計算値: C, 69.46; H, 4.60; N, 4.05%。

ベンジル酸-p-アニリド。 mp. 183.5-185.0°C.

分析値: C, 75.65; H, 5.80; N, 4.49%.

$C_{21}H_{19}NO_3$ との計算値: C, 75.65; H, 5.74; N, 4.20%.

p-アニリドは p-アニリンの ジフェニルメチレン誘導体から 51% の収率が得られている。

ベンザルアニリンとブロモホルムの反応: 0.65g のナトリウムから得られた ナトリウム-α-ブトキッドをよく乾燥細粉したのを、4.72g のベンザルアニリンの石油エーテル (50ml) 溶液を加える。攪拌しながら 20ml の石油エーテルに溶解した 6.60g のブロモホルムを氷冷下 3~4°C で窒素気流中溶下する。10分間 3~4°C に保ったのち徐々に液温を室温にあげ攪拌する。(2時間) 一晚放置して不溶物を除き、それをクロロホルムで洗う。口液を窒素気流中溶媒留去すれば粘稠な油状物が残る。これにジオキサンを加えて、0.30g の アニリン臭素酸塩が析出する。塩を除いたジオキサン溶液に水と 1:1 の量をまで加えたのを 10分還流し、更に水を加えると結晶が析出する。この結晶を 2回メタノールで洗えば 2.48g の α-ブロムフェニル酢酸アニリド (IX) が得られる。含水メタノールで再結晶。 mp. 146.5-147.5°.

分析値: C, 58.75; H, 4.80; N, 5.09%

$C_{14}H_{12}ONBr$ との計算値: C, 57.93; H, 4.14; N, 4.83%

IR (KBr): 3300 (NH), 1670 (CO), 1550, 1500, 1400 cm^{-1}

サニ節

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジン (IIIa) とエタノールとの反応: 1.52g の IIIa を 10ml エタノールに加えて 30分間還流

する。減圧で濃縮したのち、混合物にエーテルを加えて 0.51g の mp. 199°C を示す アニリン塩酸塩 (IR により同定) が析出する。塩酸塩を除いた溶液から溶媒留去したのち減圧蒸留すれば, bp₂₇: 136°C に 0.62g の油状物が留められる。この油の IR スペクトルは, α -クロルフェニル酢酸エチル (XIV) に一致するが, 1175cm^{-1} と 1100cm^{-1} に α -エトキシフェニル酢酸エチルの存在を示す吸収がある。この粗製の α -クロルエステル 0.200g を 0.150g のアニリンと 0.300g の酢酸ナトリウムと混じり, 5時間加熱したのち析出した食塩を除く。溶液に少量の希塩酸を加えて水に希釈すれば, mp. $85\sim 85.5^{\circ}$ の白色針状晶が得られる。これは α -アニリノフェニル酢酸アニリドと混和して, 融点降下を示さない。

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジン (IIIa) と酢酸との反応: 0.95g の IIIa と 2ml の酢酸中で 20分還流すると, 塩化水素の発生がみられる。反応終了後反応物を冷却してやれば, 0.90g の粗製 α -クロルフェニル酢酸アニリドが固くなる。酢酸/水で再結晶したところ, mp. $146\sim 147.5^{\circ}\text{C}$ を示し, 標品との混和により同定された。

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジン (IIIa) とフェニル酢酸との反応: 2.64g の IIIa と 1.36g のフェニル酢酸を 4ml のベンゼンに加えて 35分間還流する。反応混合物を氷水に冷却すると α -クロルフェニル酢酸アニリドが析出する。1.20g のアニリドをとり出し, 溶液を蒸留する。0.73g (47%) のフェニル酢酸クロリドが bp₂₇ $100\sim 101^{\circ}\text{C}$ (文献値: bp₃₄ $104\sim 105^{\circ}$) で留められる。フェニル酢酸アニリドと12石確認。mp. $117.0\sim 117.5^{\circ}\text{C}$ (文献値 mp $117\sim 118^{\circ}\text{C}$)。

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジン (IIIa) と桂皮酸との反応: 2.64g の IIIa と 1.48g の桂皮酸と 4ml のベンゼン

中35分間還流したのち、更に180°Cに加熱し、減圧蒸留する。粗製
製の0.51gの桂皮酸クロリドが得られる。桂皮酸アニリドとして確
認。mp. 153°C (文献では mp. 153°C)。

1-(p-クロルフェニル)-2,2-ジクロル-3-フェニルアジリジン
(IIIb)とフェニル酢酸との反応: 前と同様にして31%の
収率でフェニル酢酸クロリドが得られる。

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジン(IIIa)とベンジルア
ミンとの反応: 種々の条件下での反応は表3に示してある。こ
こでは実験No. 6の反応について述べる。

1.50g (5.7 mmol)のIIIaと1.22g (11.4 mmol)の
ベンジルアミンを15mlのキレン中40分間還流する。0.74gの
ベンジルアミン塩酸塩(IRスペクトルで同定)を回収後、12液に
乾燥塩に本素ガスを通ずる。沈殿が生成する。溶媒をデカントで除
いたのち、残渣をアセトレで洗って回収する。1.60gのN-フェニル-
N'-ベンジル- α -クロルフェニルアセトアミジン塩酸塩(XV: R=
C₆H₅)が得られる。mp. 177-181°C。メタノールに溶解し、エ
ーテルで再沈殿させて精製する。

分析値: C, 67.92; H, 5.83; N, 7.52%。

(C₂₁H₂₀N₂Cl₂)の計算値: C, 67.71; H, 5.43; N, 7.55%。

IR(KBr): 3000~2700 (NH), 1650 (C=N⁺) cm⁻¹。

この塩酸塩は、メタノール、クロロホルムに易溶、水、希塩酸、
濃塩酸、エーテル、アセトレに不溶である。

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジン(IIIa)とシクロヘキシル
アミンとの反応: 1.50gのIIIaと1.12gのシクロヘキシルア
ミンを前と同様に処理する。0.73g (96.5%)のシクロヘキシル
アミン塩酸塩(mp. 209-211°C)と1.15g (56%)のN-フェ

ニル- N' -ジクロヘキシル- α -クロルフェニルアセトアミジン塩酸塩
(XVb: $R = CH(CH_2)_5$) が得られる。メタノール/エーテルで精製。

mp. 202-205°C.

分析値: C, 66.22; H, 6.43; N, 7.45%.

$C_{20}H_{24}N_2Cl_2$ との計算値: C, 66.10; H, 6.61; N, 7.72%.

N-フェニル- α -クロルフェニルアセトイミドクロリド (XVI) とベンジルアミンとの反応: α -クロルフェニル酢酸アニリドと五塩化リンとから製した 0.30g の N-フェニル- α -クロルフェニルアセトイミドクロリド (bp₃: 155°C) とベンゼンに溶解し、0.28g のベンジルアミンとの溶液に加えると直ちに塩酸塩が析出する。一晩放置後 0.17g のベンジルアミン塩酸塩を回収し、口液に塩化水素ガスを通ずる。0.27g の mp. 174-178°C の結晶が得られる。これは前に得た N-フェニル-N'-ベンジル- α -クロルフェニルアセトアミジン塩酸塩 (XVa: $R = CH_2(C_6H_5)$) と IR-スペクトルにより同定された。

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジン (IIIa) と硝酸銀水溶液との反応: 30ml の水と 20ml のアセトンに 2.00g の硝酸銀を溶かし、この溶液を 1.50g の IIIa のアセトン (10ml) 溶液に加えると直ちにヨウ素銀が析出する。一晩放置後沈殿を回収し、口液に水を加えてクロロホルムで抽出する。クロロホルムを留去したのち、残渣をベンゼンから再結晶すれば mp 148-150.5°C の黒色板状晶が 0.30g 得られる。これは IR-スペクトルにより マレイル酸アニリドと同定された。

1-tert-ブチル-2-シアンアジリジン (XXII): 11.0g の tert-ブチルアミンと 30.0g の トリエチルアミンと 100ml のベンゼンと n-ヘキサンの混合溶媒 (1:1) に溶解し、これに 30ml のベンゼンで希釈して 21.3g の 2,3-ジクロロプロピオンニトリルを 50°C

で攪拌下滴下する。滴下後室温にしばらく攪拌したのち一晩放置後24時間還流する。析出したアミノ臭素酸塩を除いたあと、口液を濃縮する。2"フロートリル臭があるもので更に過剰の α -ブチルアミンを環状液に加えて24時間放置する。析出した α -ブチルアミン塩を2回洗ったのち、口液を濃縮し、残渣を蒸留したところ、 $88\sim 90^\circ/15\text{ mm}$ で10gの1- α -ブチル-2-シアニアジリジン(XXII)が留出し、これは直ちに固化する。分析用に20mm 60°C で結晶を昇華させし精製した。mp. $41\sim 42^\circ$. IR(KBr): $3050, 2240, 1390, 1370\text{ cm}^{-1}$.

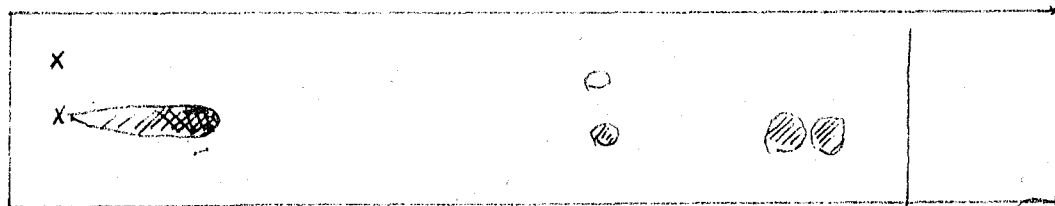
分析値: C, 67.22; H, 9.54; N, 22.46%

C₇H₁₂N₂との計算値: C, 67.69; H, 9.74; N, 22.57%

3- α -ブチルアミノフロトオトリル(XXV)の臭素酸塩化によるアジリジン合成の試み:

0.81gのナトリウムから製した乾燥ナトリウム- α -ブチレート粉末のベンゼン懸濁液に、2.00gの3- α -ブチルアミノフロトオトリルを加えて、これに氷塩冷下、2.50g臭素のベンゼン溶液を -10°C で加えて3分、直ちに臭素を脱色する。氷塩バスを除いて一時間攪拌後水を加えて水層分離し、ベンゼン層を3回食塩水に洗ったのち炭酸カリで乾燥し、ベンゼン留去後蒸留する。 $87\sim 105^\circ/15\text{ mm}$ で少量の油状物が得られた。該層クロマトグラフィーにより微量の1- α -ブチル-2-シアニアジリジン(XXII)が検出された。

XXII
反応物



シリカゲル(東洋ロ紙クロマトイト)

展開液: クロロホルム: エーテル: 石油エーテル (1:1:1 vol)

発色: I₂

1-オ-ブチル-2-シアンアジリジンと過塩素酸銀との反応:

4.14gの過塩素酸銀のエタノール(15ml)溶液に、2.48gの1-オ-ブチル-2-シアンアジリジンのエタノール(10ml)溶液を木冷下滴下すると、直ちに白色沈殿が生ずる。室温30分後シアンアジリジンがに含まれていないことが、濾層をロマトグラフイーにより確認された。沈殿を収集する。6.03g。IR(KBr): 3050, 2240, 1390, 1370, 1100 cm^{-1} 。

この沈殿をエタノール中に加熱すると暗褐色に分解する。1.98gの不溶物を回収したのを減圧で溶媒留去する。残渣はアセトン、テトラヒドフランに溶け、エーテルに溶けない。残渣にクNのカセイソーダ20mlを加え、エーテルで2回抽出する。エーテルを2回食塩水で洗ったのを無水炭酸カリで乾燥。エーテルを留去したのを減圧蒸留すると、1250/40mmで0.66gの黒色刺激性臭の油が留出する。これは一晩放置すると褐色に分解する。

IR(液膜): 3320, 2220(w), 1390, 1360(t-Bu), 1120(C-O) cm^{-1} 。

第一章 文献

- 1) a) W. Kirmse, Carbene Chemistry, Academic Press, New York (1964).
 b) idem, Angew. Chem., 77, 1 (1965).
 c) 野崎, 野依, 有合誌, 24, 519, 632 (1966).
- 2) W. E. Parham and E. E. Schweizer, Organic Reactions, Vol. 13, Wiley, New York (1963), p. 55.
- 3) a) W. v. Doering and M. Jones, Jr., Tetrahedron Letters, 1963, 791.
 b) J. C. Sheehan and P. T. Izzo, J. Am. Chem. Soc., 70, 1985 (1948); 71, 4059 (1949).
- 4) E. K. Fields and J. M. Sandri, Chem. and Ind., 1959, 1216.
- 5) H. E. Baumgarten et al., J. Am. Chem. Soc., 83, 4471 (1961).
- 6) J. C. Sheehan and I. Lengyel, ibid., 86, 1356 (1964).
- 7) L. C. Sheehan and I. Lengyel, J. Org. Chem., 31, 4244 (1966).
- 8) L. C. Sheehan and J. M. Beeron, J. Am. Chem. Soc., 89, 362 (1967).
- 9) J. J. Fuerholzer, Dissert. Abstr., 26, 3629 (1966).
- 10) D. Senferth, J. M. Burlitch, R. J. Minas, J. Y.-P. Mui, H. D. Simmons, Jr., A. J. H. Treiber, and S. R. Dowd, J. Am. Chem. Soc., 87, 4259 (1965).
- 11) P. K. Kadaba and J. O. Edwards, J. Org. Chem., 25, 1431 (1960).
- 12) A. G. Cook and E. K. Fields, ibid., 27, 3686 (1962).
- 13) J. A. Deyrup and R. B. Greenwald, Tetrahedron Letters, 1965, 321.
- 14) ref. 1a, p. 146.
- 15) M. Newmann and B. J. Magerlein, Organic Reactions, Vol. 5, Wiley, New York (1957), p. 413.
- 16) A. Lukasiewicz, Tetrahedron, 21, 193 (1965).
- 17) G. H. Alt and A. J. Speziale, J. Org. Chem., 31, 1340 (1966).
- 18) H. Eilingsfeld, M. Seefelder and H. Weidinger, Angew.

- Chem., 72, 836 (1960).
- 19) J. A. Deyrup and R. B. Greenwald, J. Am. Chem. Soc., 87, 4538 (1965).
- 20) 小田, 桂川, 伊藤, 岡野, 日化, 87, 1236 (1966).
- 21) R. E. Brooks, J. O. Edwards, G. Levey, and F. Smyth, Tetrahedron, 22, 1279 (1966).
- 22) H. G. Reiber and T. D. Stewart, J. Am. Chem. Soc., 62, 3026 (1940).
- 23) G. Reddelian, Ber., 42, 4759 (1909); *ibid.*, 46, 2718 (1914).
- 24) K. Ichimura and M. Ohta, Tetrahedron Letters, 1966, 807.

第二章 ケテンイミンの合成とその求核試薬との反応

第一節 1,3,3-トリアリール-2,2-ジクロルアジリジンの熱転位

前章では 1,3-ジアリール-2,2-ジクロルアジリジンが求核試薬となつたものは、 α -クロルイミドクロリドへの転位体であると考察した。これはジクロルアジリジンの熱転位反応を示している。実際に、すでに Heimerl により、1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジンがキシレン中 24 時間還流することにより、転位した N-フェニル- α -クロルフェニルアセトイミドクロリドを生成することが報告された。¹⁾

1,3,3-トリアリールジクロルアジリジン (I) は、ジアリール誘導体よりもはるかに転位しやすい。即ち、キシレン中加熱するか密着媒で短時間加熱することにより、N-アリール- α -クロルジフェニルアセトイミドクロリド (II) が得られる。(表 I) また、これはジクロルアジリジン (I) と同様、ベンジル醇アセリド (III) に加水分解される。

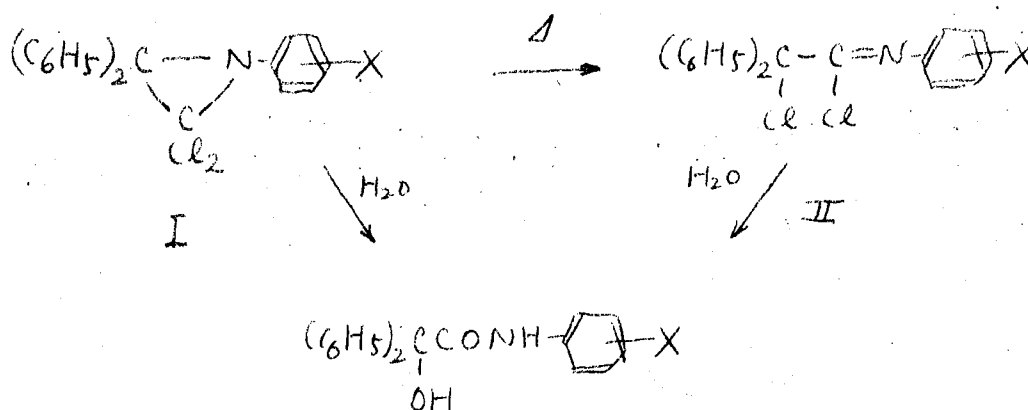
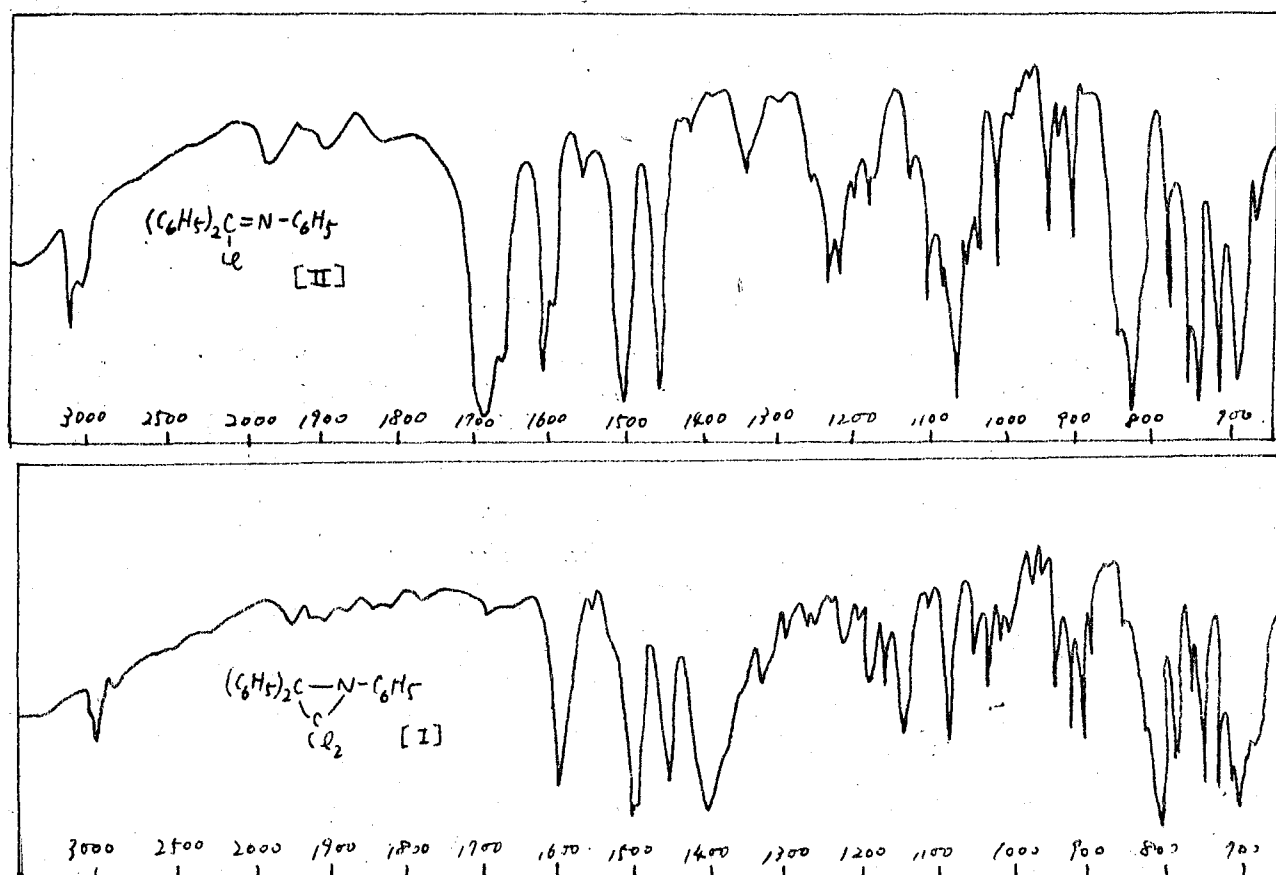


表1. N-アリール- α -クロルベンズイルアセトイミドクロリド (II)

	X	mp. (°C)	分析値 (%)			計算値 (%)		
			C	H	N	C	H	N
a	H	70~71	69.87	5.07	4.71	70.60	4.41	4.12
b	p-CH ₃	92.5-94°*1	71.74	5.11	4.19	71.19	4.83	3.95
c	p-Cl	106-107	63.93	3.99	3.99	64.11	3.77	3.74

*1 文献値 mp. 92.5-94°C. 7)

図1. 1,3,3-トリアリール-2,2-ジクロルアゼリジン (I) と
N-フェニル- α -クロルベンズイルアセトイミドクロリド (II) の IR-スペクトル

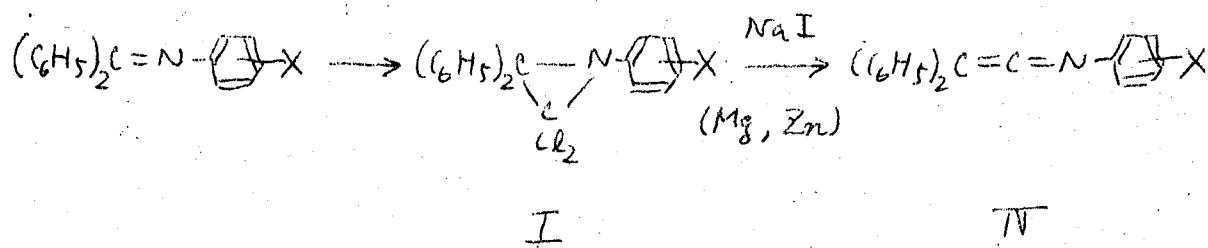
さて、この2つの異性体の IR-スペクトルを図1に示した。α-クロルイミドクロリドの IR-スペクトルは、 $1650 \sim 1680 \text{ cm}^{-1}$ に2つの C=N-吸収が現われている。これは丁度 α-ハロカルボニル化合物において、*cis* と *gauche* の2つの立体配座により、C-Cl 結合と C=O 結合の場効果が異なり、C=O 吸収が分岐するのと同じ原因によるものと考えられる。²⁾

1-(p-トリル)-2,2-ジクロル-3,3-ジフェニルアジリジン (Ib) は、その IR-スペクトルにより、この粗製品がすでに南環転位した α-クロルイミドクロリドを含んでいることがわかった。

サニ節 1,3,3-トリアリール-2,2-ジクロルアジリジンとヨウ化ナトリウムとの反応による ケテンイミン生成反応³⁾

前章に検討したように、ジクロルアジリジンは求核試薬と反応するが、予想されたほどはよく進行しなかった。更に一つフェニル基の結合したジクロルアジリジンは、その反応性が高まろう。そこで、強い求核試薬との反応を調べたが、そのうちヨウ化ナトリウムにより ケテンイミンが生成することが見出された。

1,3,3-トリフェニル-2,2-ジクロルアジリジン (Ia) をアセトン中ヨウ化ナトリウムと混合したところ、かさ高いヨウ素の沈殿が生成した。ヨウ素を降した後、 2000 cm^{-1} に非常に強い特徴的な吸収を示す N-フェニルジフェニルケテンイミン (IVa) が生成していることがわかった。同様な結果は他の諸導体から導かれたが、ケテンイミンの収率はいずれも非常に高い。その結果は表 21 に示してある。



Doering は、gem-ジクロルジクロロベンゼンを金属ナトリウムやマグネシウムで処理することにより、脱クロル化が起ってアレンを生成する反応を見出している。⁴⁾ ハテロアレンである ケテンイミンも、ジクロルアジリジンの金属による脱クロル化で生成するかに興味がある。そこで亜鉛およびマグネシウムについて検討した。

表2. N-アリールジフェニルケテンイミン (TV)

	X	mp. (°C)	収率 (%)	IR (KBr) cm^{-1}
a	H	49~50 * ¹	95	2000
b	p-CH ₃	80~83 * ²	95	1995
c	m-CH ₃ * ³	油状物	(97)	—
d	p-Cl * ⁴	72~73.5	91	2000
e	m-Cl * ³	油状物	(83)	—

*¹ 文献値 mp. 54-56°C⁸⁾

*² 文献値 mp. 82-83°C⁵⁾

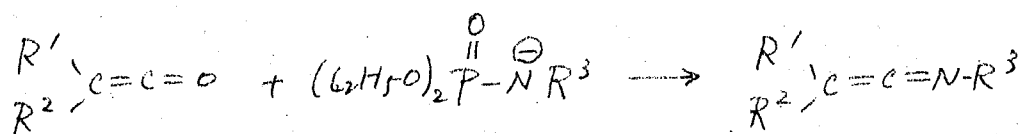
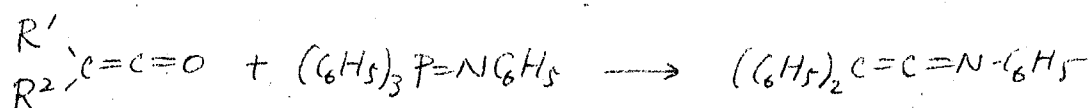
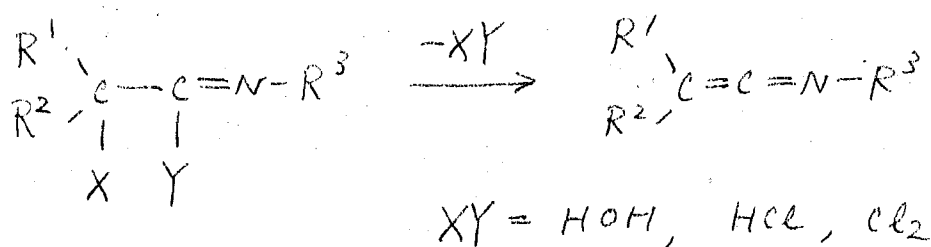
*³ ジフェニル酢酸アミドとして確認 (実験の部参照)

*⁴ 分析値 (計算値): C, 78.88 (79.07); H, 4.88 (4.64); N, 4.72 (4.61)%

ジクロロアジリジン (Ia: X=H) をアセトン中亜鉛と処理した結果、IR-スペクトルが強い $\text{C}=\text{C}=\text{N}$ 結合を示す、からその生成が確認されたが、単高精製は困難である。一方、マグネシウムはジエチルエーテル中では、このジクロロアジリジンと全く反応せず、ヨウ素、ヨウ化メチルと触媒媒に加えても全く反応しない。しかしながら、触媒をテトラヒドロフランにすれば、ヨウ化メチルと触媒媒として反応がみられ、その生成物からケテンイミンの子土が IR-スペクトルにより確認されたが、亜鉛の場合と同様、樹脂状物が生ずるためその単高は困難である。

さて、従来ケテンイミンの合成は特に Stevens³⁾ により研究されており、カルボン酸アミドの脱水⁵⁾、酸イミドクロリドの脱塩化水素⁶⁾、α-クロルイミドクロリドの脱クロル⁷⁾ による方法が一般的である。その

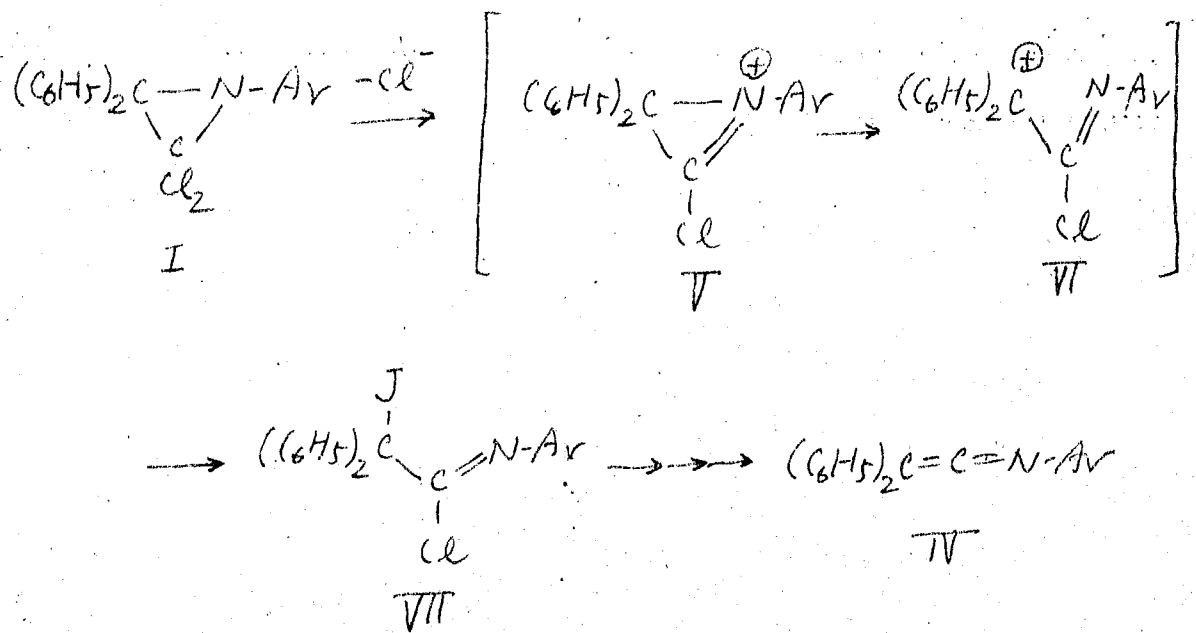
他. ケテンイミンを最初に合成した Standinger の方法は、ケテンイミノホルムランとの反応によるものであり、⁸⁾ 最近、Wadsworth らによりホルムルアミデートアニオンによりケテンからケテンイミンに変換される⁹⁾ことが見出されている。



ジクロルアセリジンとヨウ化ナトリウムとの反応によるケテンイミン生成反応は、Stevens と French により見出された α -クロルイミドクロリドのヨウ化ナトリウムによる脱クロル反応⁷⁾と極めて類似している。しかしながら、原料的にみて、また合成段階が少ないことから、本法が、¹⁰⁾芳香族ケテンイミンの合成において、より有効である。Stevens によれば、N-(p-トリル)ジフェニルケテンイミン (TV 6) は、ペフチド結合のための有効な脱水剤である¹⁰⁾と示されているが、この方法によればこの試薬がシッフ塩基から 63% の収率で 2 段階で得られることになる。

また、この反応は 1-置換フェニル基の置換基 X により、定性的ではあるが、その速度が変化する。X = p-CH₃ および m-CH₃ は室

温で直ちにヨウ素を析出しているのに対して、 $X=p\text{-Cl}$ および $m\text{-Cl}$ はアセトン中還流も不可欠であり、置換基のない ($X=H$) 場合は、丁度この兩者の間であることが観測された。この置換基効果はなえ中間体にカチオンが生成していることを示している。これは Brooks がその後、ジクロルアジリジンの加水分解に於ける Hammett 式の検討から得た結果と平行である。即ち、彼らはジクロルアジリジンの1位の置換フェニル基の置換基効果は、Hammett 式で ρ 値は -1.9 であることと示し、このなえ中間体にアジリジニルカチオンを想定している。¹²⁾ ヨウ化ナトリウムとのなえも同様にアジリジニルカチオン(V)が生成し、これが開環転位して脱離なえがあらはに違いない。また、この際アジリジニルカチオンからイミドクロリドカチオン(VI)への変換で、フェニル基の共役効果がきいていることは、フェニル基の一つでない、1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジンとヨウ化ナトリウムのなえは、20時間アセトン中で還流しても30%ほどの原料が回収されたことによっても説明される。



第三章 ケテンミンと活性メチレン化合物との反応における立体効果¹³⁾

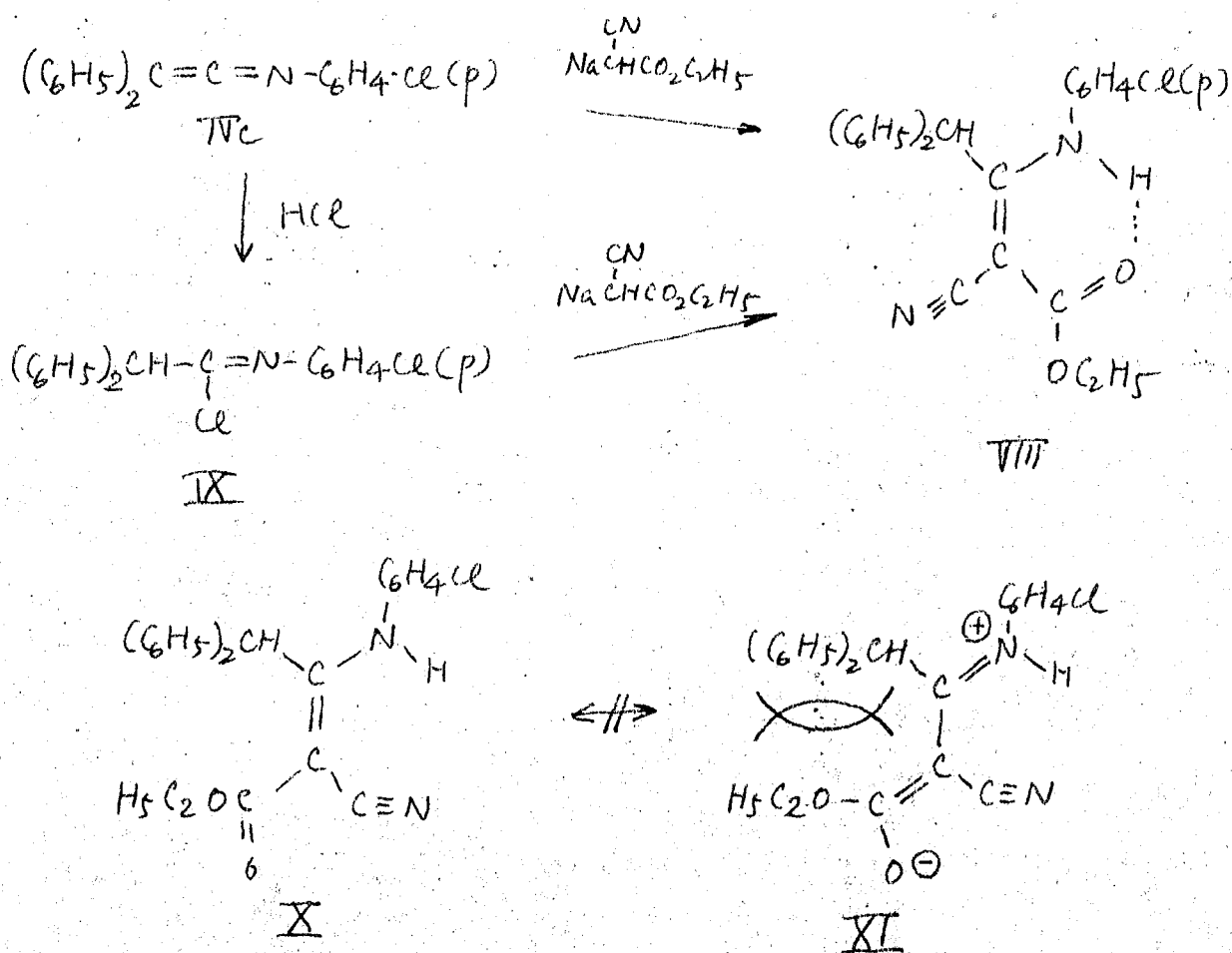
前節において、ジクロルアジリジンから容易にケテンミンが合成される
ことについて記述した。

ケテンミンは ケテン、カルボジイミド、イソシアナート、イソチオシアナート
などの隣接二重結合と同じように強い親電子性である。しかしながら、
他の隣接二重結合に比べてその化学的性質は まだ十分明らかに「なっていない。
一方、最近ヘフチド合成で重要視されている、いわゆるウッド
ワード試薬が¹⁴⁾ その反応中間体に ケトケテンミンを経ていることが明らか
になっており、¹⁴⁾¹⁵⁾ ケテンミンについての意味をひきあっている。

ケテンミンの親電子反応は、特に Stevens らにより研究されて
いる。¹⁶⁻²²⁾ 前~~四~~節でのべすように、この強い親電子試薬に α-ハロ
カルボニル化合物の塩基存在下での付加脱離反応をみせると、丁度、
Darzens 型の縮合がみられて、²³⁾ exo-二重結合を持ったアジリジ
ンの生成が期待される。そして、このカルボアニオンとの反応を調べたの
にシアン酢酸エチルと マロン酸エチルを用いた。Stevens らにより、
グリニヤール試薬が この隣接二重結合へ 酸化ともなって付加するこ
とが報告されている。¹⁶⁾

すなわち、他の隣接二重結合、ケテン、²⁴⁾ カルボジイミド、²⁵⁾ イソシア
ナート、²⁶⁾ イソチオシアナート²⁶⁾ が、容易に活性メチレン化合物に付加
するとも知られている。そして、まず N-(p-クロルフェニル)ジフェニル
ケテンミン (IVc) と テトラヒドロフラン中シアン酢酸エチルのナトリウム
塩と攪拌したところ、1:1の付加物が得られた。また、同一物には、
ケテンミンと塩化本素から得られる N-(p-クロルフェニル)ジフェニルア
セトイミドクロリド (IX) と ナトリウムシアン酢酸エチルからも生成する
ことがわかった。この付加物の構造は、元素分析値の他、特に、IR-

スペクトルにより決定された。即ち、この化合物のIR-スペクトルにおいて 2200 cm^{-1} に炭酸ニトリルの吸収があり、 1665 cm^{-1} に強く分極した $\text{C}=\text{O}$ に基づく吸収がある。Kovtseva の報告によれば、²⁷⁾ β -アミノ- α, β -不飽和カルボニル系 ($\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$) では、 $\text{C}=\text{O}$ が低波数にずれる。これは窒素原子を含む共役効果と、多分水素結合によるものと考えられている。更に最近報告された Huisgen の詳細な研究は、この系についての数多くの知見を提供している。²⁸⁾ $\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ -系の $\text{C}=\text{O}$ は $1680 \sim 1645\text{ cm}^{-1}$ に、 $\text{C}=\text{C}$ 結合は $1621 \sim 1581\text{ cm}^{-1}$ にそれぞれ強い吸収を示すことが明らかにされた。著者の得た化合物は 3200 cm^{-1} の弱い $\text{N}-\text{H}$ 吸収が見られ、こうした種々の吸収は、 α -シアロ- β -アミノ- α, β -不飽和エステル (VIII) の構造と支持している。



α, β -不飽和エステルの構造として2つの幾何異性体が考えられる。しかし、その一方であるXは、そのStuart-Briegleb分子模型を組み立てにより、非常に確からしくないと云える。即ち、この場合はジフェニルメチル基とエトキシカルボニル基が大きな立体的な反発作用のために、~~不可能な~~ような極限式(XI)は立体的に禁止され、 1665 cm^{-1} という大きなC=Oの伸縮数へのずれはあつたであろうからである。これについてシアノ基とジフェニルメチル基が同じ側に向いているVIIIでは、シアノ基の小さいたがりのために立体障害はあつたが、エステル基はエナミンと共役し、しかもN-Hと水素結合をして、C=Oが強く分極しているものであろう。

さて、次に、活性メチレン化合物としてマロン酸エチルを用いた。シアン酢酸エチルの場合と同じく、テトラヒドロフラン中 マロン酸ジエチルのナトリウム塩とN-(p-クロルフェニル)ジフェニルアセトイミド(XII)を攪拌した結果、37%の収率で mp. $117.5 \sim 119.0^\circ\text{C}$ を示す無色板状晶が得られた。

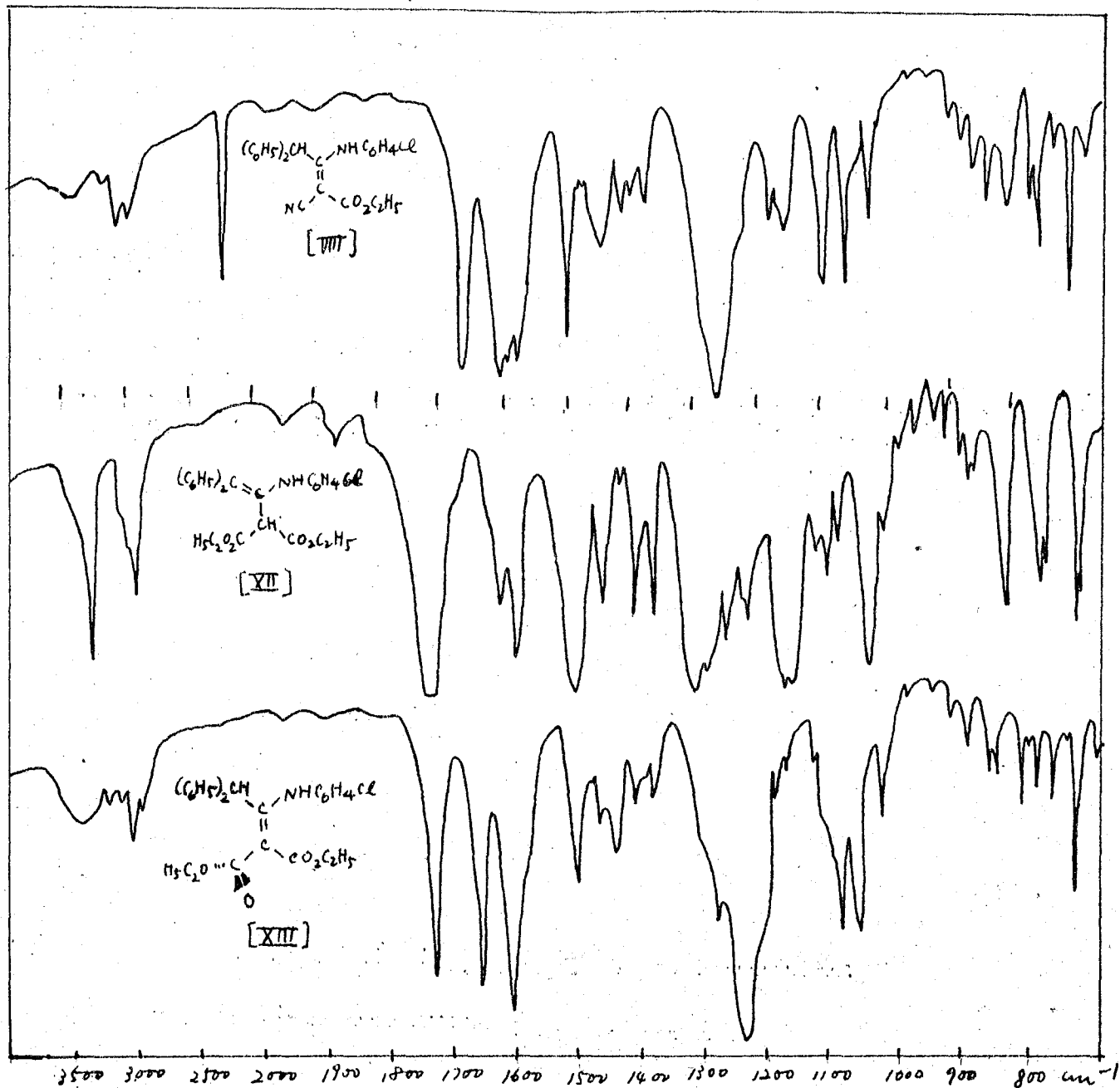
一方、同一物を得る目的でマロン酸エステルのナトリウム塩とN-(p-クロルフェニル)ジフェニルアセトイミドクロリドとも反応させたところ、予想外に反して、36%の収率で mp. $135.0 \sim 137.0^\circ\text{C}$ を示す無色リン片状晶が得られた。

この両者の元素分析値は同一である。従って、3つの異性体(XII, XIII および XIV)が考えられる。また両者ともアルカリに不溶であり、また塩化鉄溶液も陰性であることから、エノール型ではない。

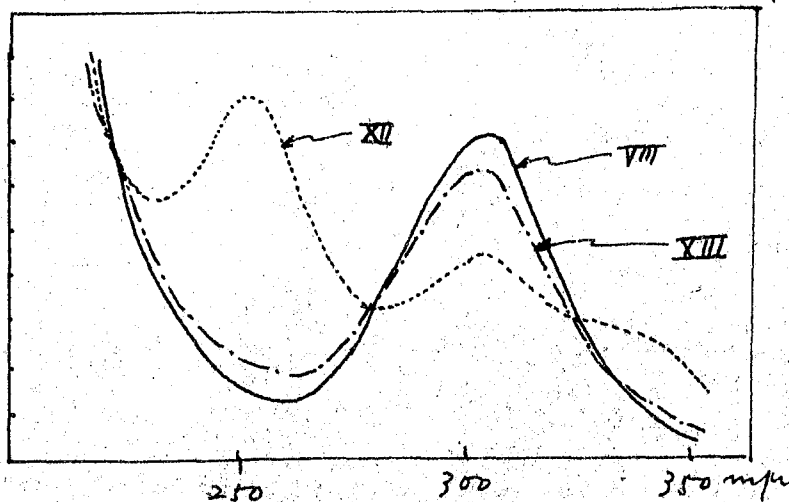
これらの構造決定は主にIR-スペクトルによりおこなわれた。参考のため、この2つの異性体のスペクトルを前に得たVIIIとともに図2に示した。

アセトイミドから得られた mp. $117.5 \sim 119.0^\circ\text{C}$ の付加化合物は、 3320 cm^{-1} にN-H吸収があることからイミン型(XIV)が否定され、

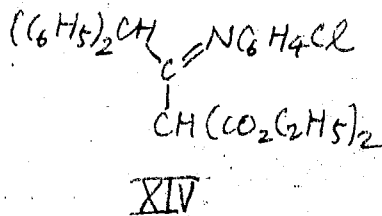
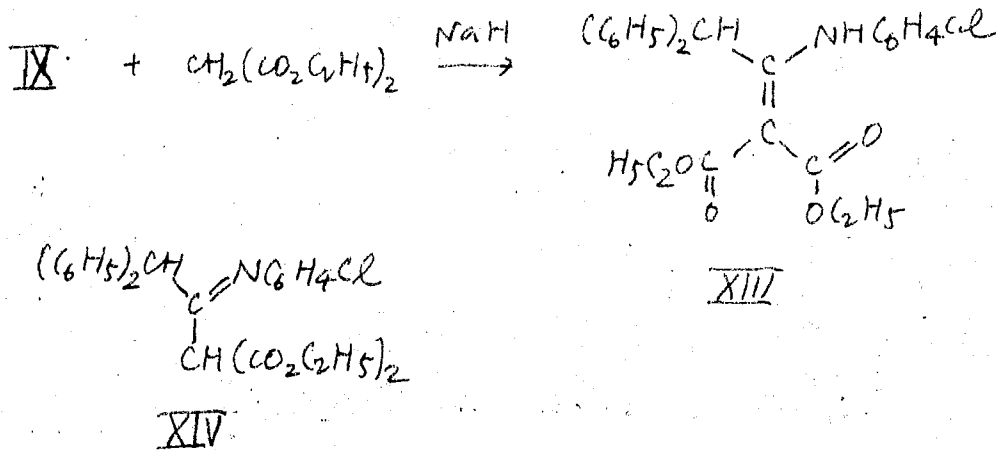
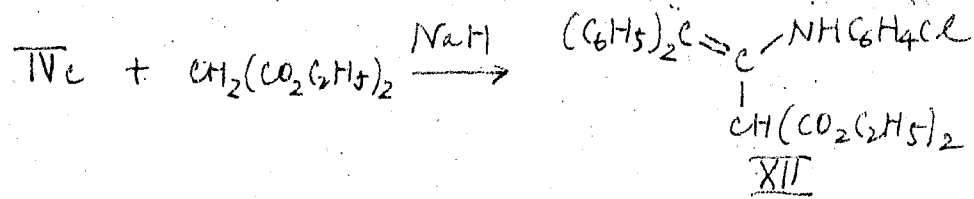
[2] 2. VIII, XII, および XIII の IR スペクトル (KBr)



[2] 3. VIII, XII, および XIII の UV スペクトル (EtOH)



更に $1730 \sim 1740 \text{ cm}^{-1}$ に脂肪族エステル $\text{C}=\text{O}$ 吸収を示す：これから、 α, β -不飽和エステル (XIII) が除外される。したがって、この付加物は β, γ -不飽和ジエステル (XII) であり、 1610 cm^{-1} の強い吸収はイミン型の $\text{C}=\text{C}$ 吸収に帰属する。^{27, 28)}

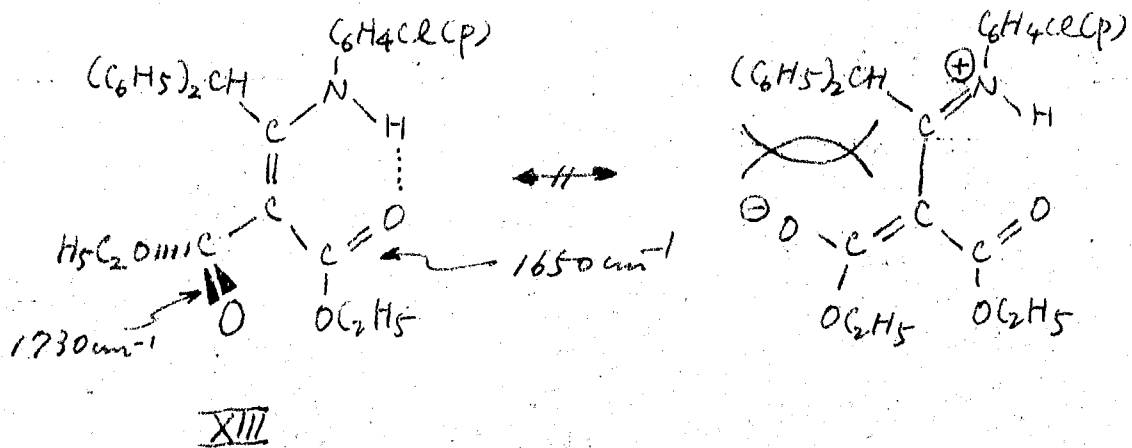


一方、イミドクロリド (IX) から得られた mp. $135.0 \sim 137.0^\circ\text{C}$ の縮合化合物は、 1730 cm^{-1} に脂肪族エステル吸収の他に、 1650 cm^{-1} にもう一つ強い吸収と 1605 cm^{-1} にイミン型 $\text{C}=\text{C}$ 結合と思われる吸収を示している。この 1650 cm^{-1} の吸収は、イミン型 (XIV) の $\text{C}=\text{N}$ 結合に帰属される可能性があったが、この縮合化合物の UV-スペクトルからこのイミン型は否定される。(図 3 参照) 即ち シアン酸から得た化合物 (VIII) のスペクトルは $304 \text{ m}\mu$ に $\log \epsilon = 4.32$ の吸収極大を示し、この縮合化合物も類似した $302 \text{ m}\mu$ に $\log \epsilon = 4.26$ の極大値を持っている。これから、VIII と同様の α, β -不飽和ジエステル (XIII) と推定される。また、本葉結合のためと

思われる。分子 N-H 吸収も見られることから、縮合化合物が α, β -不飽和エステル構造を持つものと決定された。

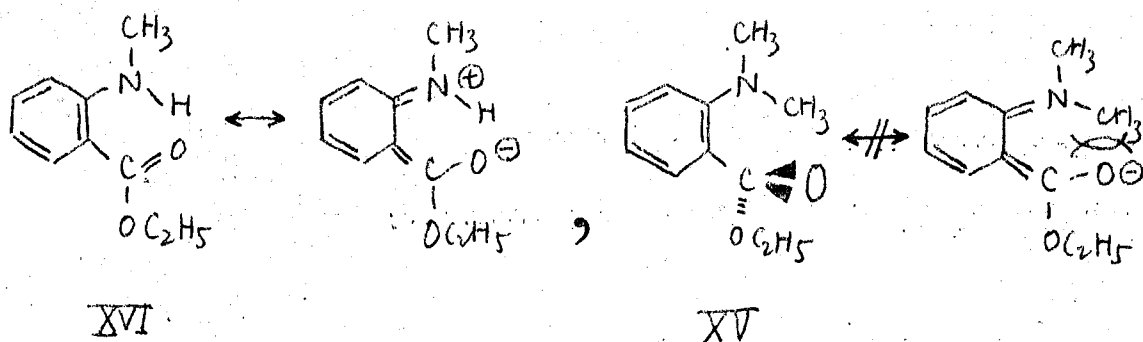
さて、この縮合化合物 (XIII) の IR スペクトルで特徴があるのは、 1650 cm^{-1} に分極した $\text{C}=\text{O}$ 吸収と共に、共役しないエステル $\text{C}=\text{O}$ が 1730 cm^{-1} に現われていることである。この事実は分子模型を組み立てるにより説明することが出来た。

Huisgen らによれば、²⁸⁾ $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 系では $\text{C}=\text{O}$ がアミノ基と同じ側でも反対側でも強く分極している。これは明らかに、この系の平面性を要求する。しかしながら、この α, β -不飽和エステル (XIII) の分子模型によれば、アミノ基と同じ側のカルボキシ基は二重結合と共に同一平面になりうるが、もう一方のカルボキシ基は非常に高いジフェニルメチル基の立体的反発力により、その $\text{trans } \text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ 系は同一平面になり得ない。したがって共鳴が禁止されていることがよくわかる。その図のようにもう一方のエステル $\text{C}=\text{O}$ は共役した吸収を示すものと考えられる。



こうしたエステル残基の立体障害による共鳴禁止の最も簡単な例の一つとして、 o -ジメチルアミノ安息香酸エチル (XIV) をあげることが出来る。Witkop によれば、 o -モノメチルアミノ安息香酸エチル (XV) が 1685 cm^{-1} に $\text{C}=\text{O}$ 吸収を示すのに対し、ジメチルアミノ誘導体

(XV) では $C=O$ 吸収は 1730 cm^{-1} に現われる。²⁹⁾ 彼は、この原因を主に共役結合に求めているが、その分子模型からも明らかのように、モノメラルアミノ誘導体では、 $C=O$ はキレートを形成しうのに対し、ジメラルアミノ誘導体では、こうした同一平面性が拒絶されているものと考えられ、そのエステル $C=O$ 吸収が異なっている値を示しているものを説明される。



以上のように、シアン酢酸エチルの場合はケテンイミンおよびイミド・クロリド共に同一生成物を与えたのに対して、マロン酸エチルでは異性体と生成するといわかった。このように2つのエステルに異なる挙動を示していることは予想外であり、非常に興味深いものである。

シアン酢酸エステルとマロン酸エステルの異なる点、即ちニトリ基とエトキシカルボニル基がこの挙動に反映していることは明らかである。そしてこの2つの基の立体効果の高さの差に左右されているものと考え、上記得た結果を次のように説明している。(図4)

マロン酸エステルのカルバニオンはケテンイミンに付加して、アニオン(XVII)を与える。XVIIは図に示したように3つの経路をたどって各々プロトン化することにより3種類の異性体を与える可能性を持つ。しかしながら、カルバニオン(XVIII)を経てイミンジエステル(XIV)を与える経路では、そのカルバニオンおよびイミンジエステル自身が残基の立体障害の

たの生成しにくいだろう。実際にその分子模型を組み立てれば、その立体障害に参考している残基は、ジフェニルメチル基とエステル基のみならず、 p -クロルフェニル基ともう一つのエステル基も含まれていることが了解される。一方、 α -位の木炭素のプロトトロピーしたカルバニオン (XIX) は、プロトン化するとにより α, β -不飽和ジエステル (XIII) になりうろと思われが、その中間体である XIX では、その炭素系の要求する平面性が強く立体的に阻害されていることが分子模型から読み取れる。したがってマロン酸エチルとケテンイミンの付加したアニオン (XVII) は、次の立体効果のためにプロトン化した β, γ -不飽和ジエステル (XII) とすべきものだろう。

イミドクロリド (IX) とマロン酸エステルとの反応も同様な残基の立体効果からその反応経路を規定づけているに違いない。まず、マロン酸エステルのカルボアニオンはイミドクロリドへ付加してアニオン (XX) を生ずる。この XX はエステル加水分解の付加脱離機構³⁰⁾と同様にして塩素イオンが脱離すれば、イミンジエステル (XIV) を与えることになる。しかしながら、上述の如くこのイミンジエステルは立体的に不安定と考えられ、この脱離反応はエネルギー的に極めて不利であろう。そこでこのアニオン (XX) はプロトトロピーによりカルバニオン (XXI) に変化する。この塩素を含むカルバニオン (XXI) は上述のカルバニオン (XIX) と似てはいないが、アニオン基の結合している炭素の軌道は、前者は sp^3 であり、後者は sp^2 であることから、その結合角の違いにより前者の方が生成しやすいと考えよう。そしてこのカルバニオン (XXI) から塩素イオンが脱離すれば α, β -不飽和ジエステルを与えることになる。

一方、シアン酢酸エチルの場合には、上述のエトキシカルボニル基に由来する立体障害は立体的に極めて小さいニトリル基のために問題とならず、最も熱力学的に安定なカルバニオンへ変換し、ケテンイミンもイミドクロリドも同一物を与えるものと考えられる。

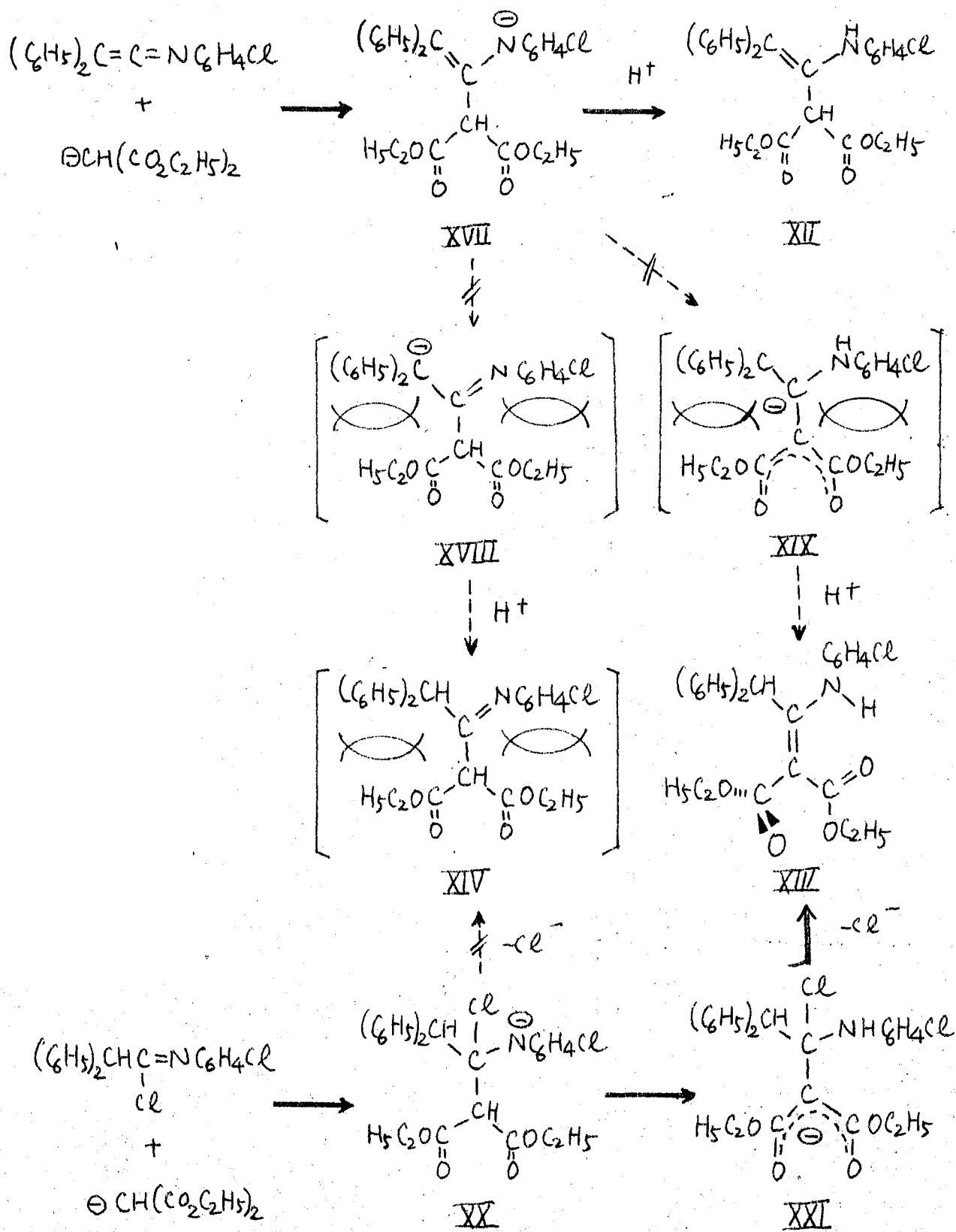
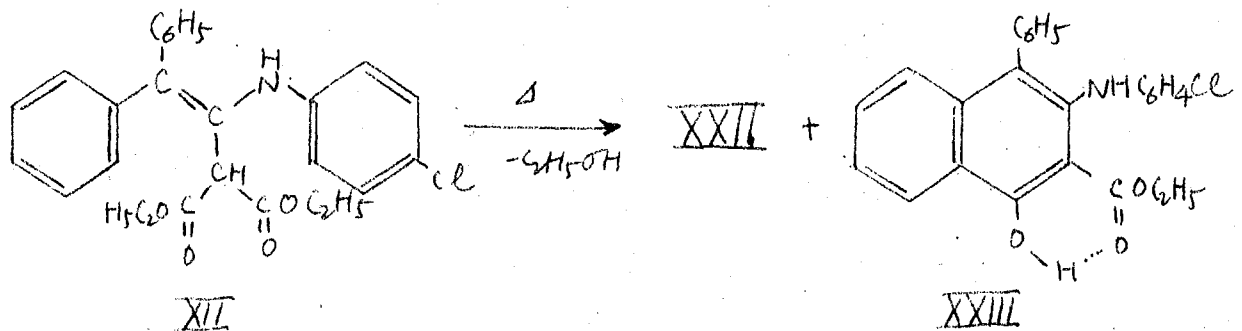
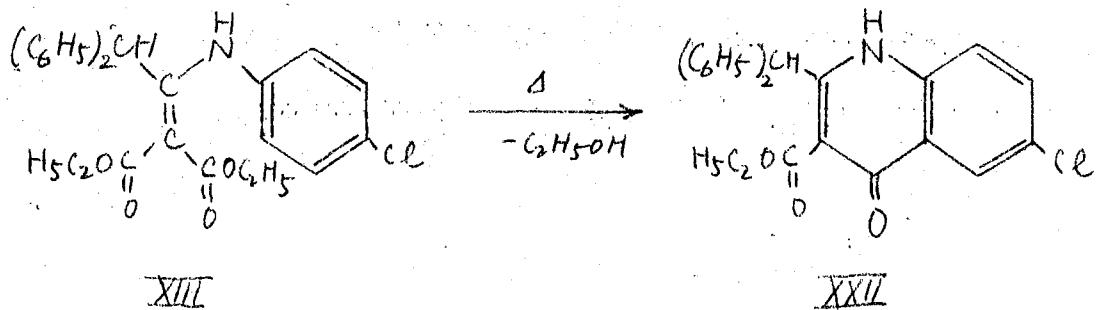


図4. マロン酸エチルとイテンイミン(IVc)および「イミド」クロリド(IX)との反応経路

上述のような、立体的効果による反応の変化は、例えば o,o' -置換
換ジフェニルの自由回転が、それらの置換基のかさ高さにより制限されること³¹⁾
同様のものと考えている。

2つの異性体を酸やアルカリで異性化を試みれば、それぞれ分解を
おぼしめ、成功していない。そこで更にこの異性体の化学的挙動を調べるた
めに、その熱分解を行った。

イミドクロリドとマロン酸エステルとの縮合反応が熱分解により、
キノリン-4-オンを生成することはよく知られている。³²⁾ そこで α,β -不飽和
ジエステル (XIII) と加熱したところ、 230°C 付近で発泡が見られ、予想目
されたキノリン-4-オン (XXII) が得られた。この化合物の構造は分析



値および IR-スペクトルにより決定された。即ち、XXII は、この種のキノ
リン-4-オンに特有な $N-H$ 吸収が $3000 \sim 2500\text{cm}^{-1}$ に中強く存在して
おり、 $C=O$ も 1630cm^{-1} に吸収を示す。³³⁾ また、 1710cm^{-1} に芳香族エ

ステル吸収がある。

β, γ -不飽和ジエステル (XII) も同様な高温で発泡が現れるが、この場合は分岐結晶により2種類の生成物が得られた。その一つは上述のキリリン-4-オン (XXII) と一致しているが、もう一つは元素分析によりその構造異性体であることがわかった。更に、塩化鉄反応が陰性であり、そのIR-スペクトルにおいて 3370 cm^{-1} に鋭いアミン吸収を示し、 1650 cm^{-1} に木素結合をしたカルボニル吸収があることから、 α -ナフトール誘導体 (XXIII) と決定した。この木素基の吸収はサリチル酸エステルと同じく極めて弱く、殆んど検出されない。

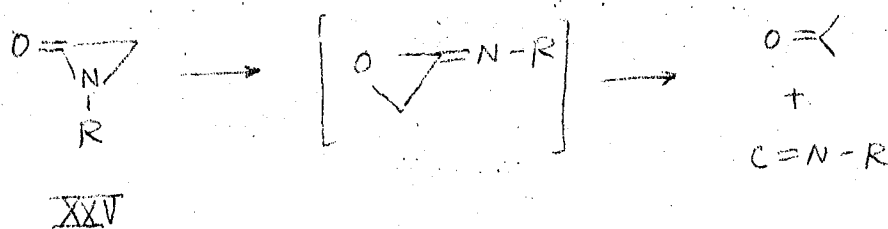
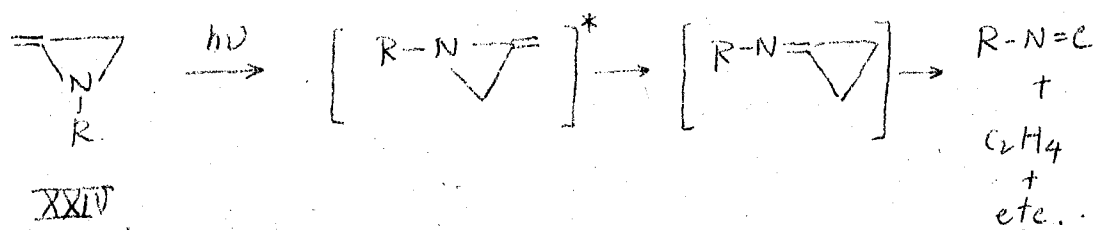
このように、 β, γ -不飽和ジエステルの熱分解で α -ナフトール体が生成しているのは、このエステルにおける二重結合の位置が、 α, β -不飽和ジエステルよりも都合が良かったためであろう。

第四節 ケテンイミンと 2,3 の求核試薬との反応

前節で記述したように、ケテンイミンは容易にカルバニオンを付加する：ことがわかった。そこで活性メチレン化合物として α -ハロカルボニル化合物を用いれば、ケテンイミンへの付加脱離反応により、丁度 Darzens 反応と同じ経路をたどって exo -二重結合を持ったアジリジンが生成するものと考えられる。 exo -二重結合を持つ三員環は次のような環の組みかえがおこり、その反応が深い意味をそそきものである。アジリ



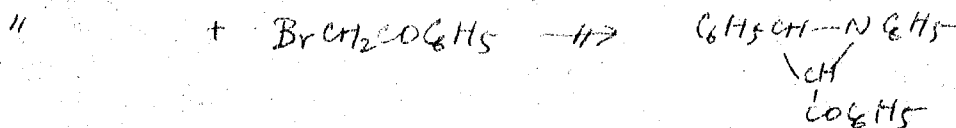
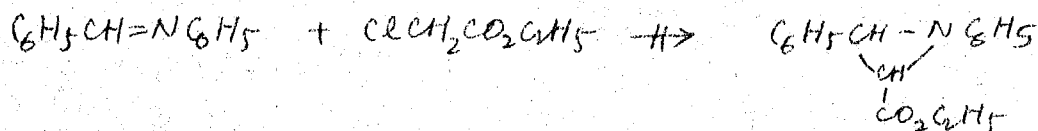
ジンのこうした誘導体は、 exo -メチレンアジリジン (XXIV)³⁴⁾ および α -ラクタム (XXV)³⁵⁾ が知られ、両者とも五環の組みかえがおこり分解生成物と与えることが知られている。そこでケテンイミンからのこの種



の化合物合成を検討した。

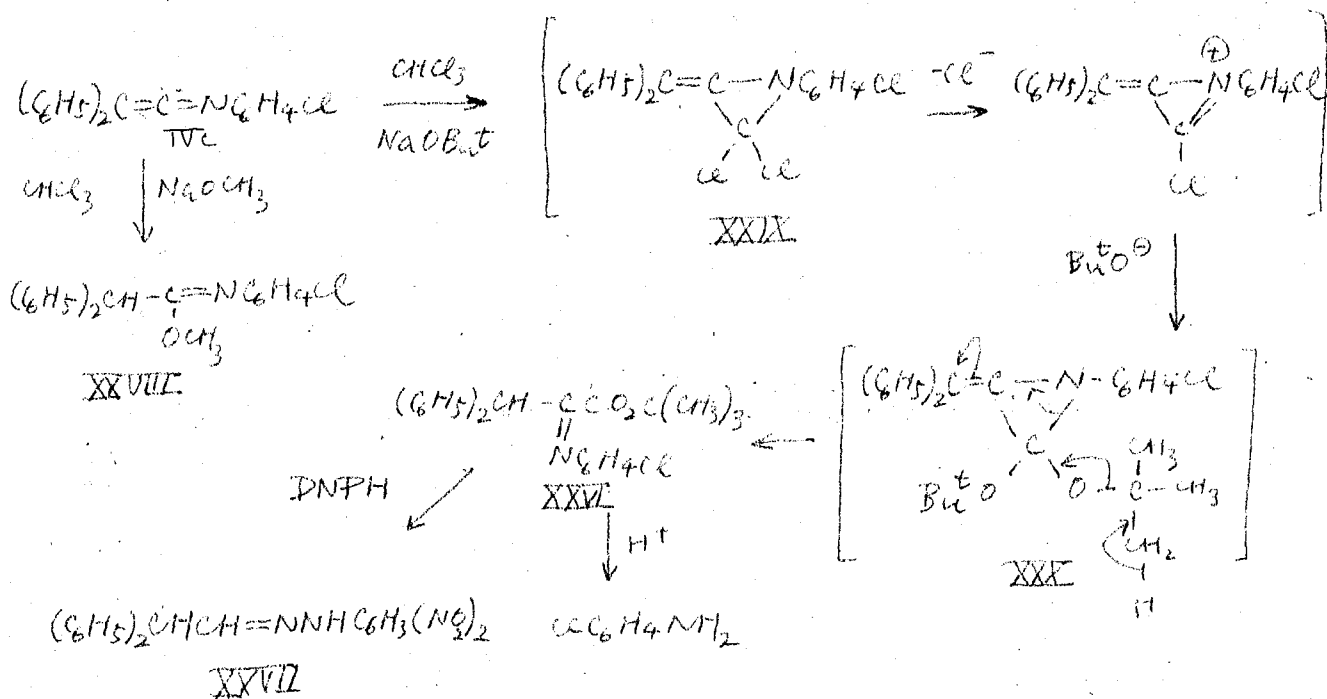
まず、イミン結合における Darzens 型反応を検討するために、

ベンザルアエリンと 2,3 の α -ハロカルボニル化合物, α -クロル酢酸エチル, フェニルプロピドの塩基存在下での縮合反応を試みたが, いずれも精製された化合物は得る事が出来なかった。



222. N-(p-クロルフェニル)ジフェニルアエテンミン (TVc) と p-クロル酢酸エチル, フェニルプロピド, N-ベンジレチリジニウムの塩基との縮合反応を試みたが, 単なる精製されたものはなかった。

クロロホルムと TVc との場合には, 少量ながら縮合を得ることが出来る。即ち, TVc のシクロヘキサン-ベンゼン混合溶媒に, NaOBu^t



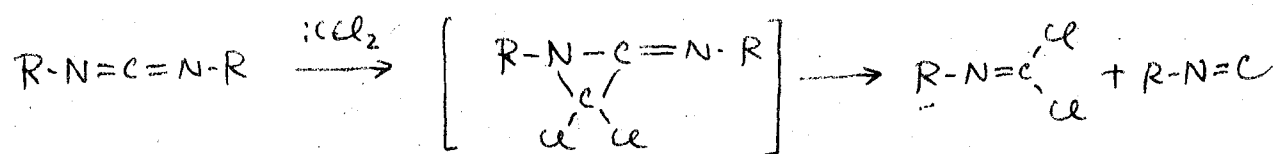
の存在下, フロロホルムを -100°C 以下でゆっくり加えてやると 1.2 により, mp. 111°C の結晶が単離された。これは元素分析値から $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Cl}$ の実験式を持ち、その IR-スペクトルは 1710 cm^{-1} と 1615 cm^{-1} に吸収を示している。このことから、この生成物は 2-[N-(p-クロルフェニル)イミ]-3,3-ジフェニルプロピオン酸-オ-ブチルエステル (XXVI) と思われる。更にこの化合物が酸に容易に加水分解されて p-クロルアニリンを生成すること、ふよい、ジニトロフェニルヒドラジンとの反応で、ジフェニルアセトアルデヒドのジニトロフェニルヒドラゾン (XXVII) が生成することもこの構造を支持している。

この反応で ナトリウムメチレートを用いるときは、イミデート (XXVIII) が生成するのみであった。

この反応は、前章ですでに記したように、 $\text{C}=\text{N}$ -結合へのトリクロルカルバニオン または ジクロルカルベンの付加により、まず exo-ジフェニルメチレンジクロルアジリジン (XXIX) が生成し、これが過剰のオ-ブトキニドと反応して α -ラクトンアセタール (XXX) になり、これが図に示したように分解してエステル (XXVI) へと変化するものだろう。

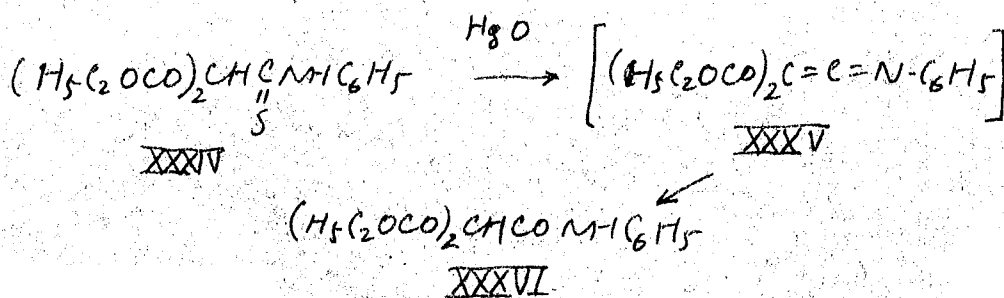
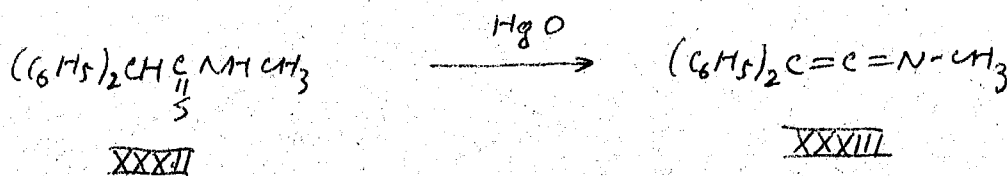
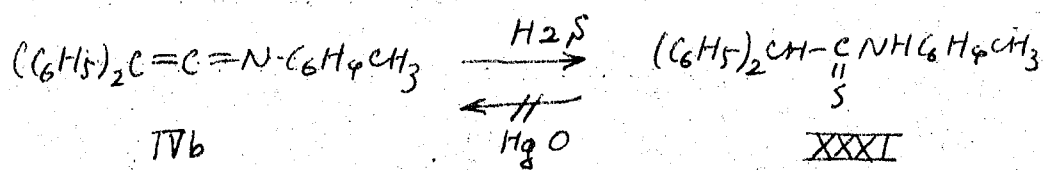
この反応は ケテンアセタールと "ジクロルカルベン" との反応に似ている。(36, 37)

最近報告された反応に、カルボジイミドとジクロルカルベンとの反応がある。この場合には $\text{C}=\text{N}$ 結合への付加後、イソトリアルとイソトリアルジクロリドへと分解している。(38)



更に求核試薬として硫化水素とケテンイミンとの反応を調べた。
 N-(p-トリル)ジフェニルケテンイミン(IVb)はベンゼン中硫化水素と反
 応し難いが、トリエチルアミン存在下でセロシチオアミド(XXXI)を生成す。

さて、チオ尿素が酸化水銀などでカルボジイミドに容易に反応することはよく知
 られている。そこで、N-置換チオアミドの脱硫化水素でケテンイミンを
 回収するものと考え、上記得たチオアミド(XXXI)を酸化水銀で処理し
 たところ脱硫化水素が得られたが、これはケテンイミンでも酸アミドでも
 なくその構造は不明である。しかしながら、N-メチルジフェニルアセト
 チオアミド(XXXII)は酸化水銀により脱硫化素を失ひ、ケテンイ
 ミン(XXXIII)を生成することがわかった。Effenbergerはα位に活
 性な水素を持ったチオアミド(XXXIV)の脱硫化素によるケテンイミン(XXXV)
 の生成を試みたが、その生成は認められず、単に分解するアミド(XXXVI)
 を得ているのみであり、⁴⁰⁾ 著者の研究がチオアミドの脱硫化素によるケ
 テンイミンの生成する最初の研究であろう。なお、結果あることに、N-ブチル
 ジフェニルアセトチオアミドは酸化水銀と全く反応しなかった。



第二章 実験の部

第一節

N-フェニル- α -クロルジフェニルアセトイミドクロリド (IIa):

1.66g の 1,3,3-トリフェニル-2,2-ジクロルアジリジン (Ia) をキレン中 1 時間還流する。0.02g の構造不明の橙色結晶を回収後、キレンを減圧で留去し残渣を 1ml の *n*-ヘキサンに溶解して放置する。1.18g の IIa が 黑色フォリスム炭として析出する。mp. 67~70°C。結晶を回収した母液から 0.11g の mp. 60.5~67.5°C の結晶が得られる。両者を合わせて *n*-ヘキサンより再結晶すれば mp. 70~71°C を示す。含水ジオキサン中でのイミドクロリドを加熱すれば、172~174°C のベンジル酸アニリドが得られ、混融により同定される。

N-(*p*-トリル)- α -クロルジフェニルアセトイミドクロリド (IIb):

ジクロルアジリジン (Ib) (0.50g) を 10 分間 135~140°C に熱したあと 2.5ml の *n*-ヘキサンに温時溶解し、不溶物を活性炭とともに回収したのち放冷すれば 0.39g の 黑色フォリスム炭が析出する。mp. 92.5~94°C。含水ジオキサン中での加熱により mp. 193~195°C のベンジル酸-*p*-トリリドへ加水分解される。混融により同定した。

N-(*p*-クロルフェニル)- α -クロルジフェニルアセトイミドクロリド (IIc):

ジクロルアジリジンと 150°C に加熱し 前と同様に処理した。

第二節

1,3,3-トリアリル-2,2-ジクロルアジリジン (I) とヨウ化ナトリウムの反応による ケテンイミン (IV) の生成反応: (一般製造法):

2,2-ジクロルアジリジン(E)をアセトンに溶解し、これに5倍から8倍の黒水ヨウ化ナトリウムを加えて混合物を1時間室温で攪拌し、更に1時間半還流する。冷時析出した無機物をろ過し、これを m -ヘキサンで洗う。この溶液に更に無機物が析出するが氷水を加えて溶解させ、氷層を分離する。ヘキサン溶液を冷たい希チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗ってヨウ素を除去、2回冷水で洗ったあと黒水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で溶媒留去すれば、ケテンイミン(TV)が残りと1に残る。N-フェニルおよびN-(p -トリル)ジフェニルケテンイミン(TVaおよびTVb)は標準の紫外スペクトル⁵⁾により同定した。結晶性のケテンイミンは m -ヘキサンから再結晶する。N-(m -トリル)およびN-(m -クロルフェニル)ジフェニルケテンイミンは、結晶性も蒸留も成功しなかったため、アセトン/2N塩酸で加水分解し、それぞれ対応するジフェニル酢酸アミドとして確認した。ジフェニル酢酸- m -クロルアミドは、ジフェニルメチレン- m -クロルアニリンより63%の収率で得られている。

ジフェニル酢酸- m -トリイド, mp. 129-131°C.

分析値: C, 83.49; H, 6.35; N, 4.78%

$C_{24}H_{19}NO$ と12の計算値: C, 83.69; H, 6.35; N, 4.65%

ジフェニル酢酸- m -クロルアミド, mp. 156-158°C

分析値: C, 74.92; H, 5.20; N, 4.41%

$C_{20}H_{16}NOCl$ と12の計算値: C, 74.63; H, 5.02; N, 4.36%

1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジンとヨウ化ナトリウムの反応:

2.64gの1,3-ジフェニル-2,2-ジクロルアジリジンを12.0gのヨウ化ナトリウムとともに40mlの黒水アセトン中3時間還流した。反応混合物に m -ヘキサンを加えて、沈殿物をろ過する。溶液からチオ硫酸ナトリウム液でヨウ素を洗い除き、更に有機層を水洗後、黒水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を留去すれば結晶が析出する。これ

口瓶に少量の *m*-ヘキサレンに溶す。0.76g mp. 85°C IR-スペクトルにより原料と同定された。口瓶を角皿で濃縮し、そのIR-スペクトルと比べ、ニトロベンゼンの吸収以外に、 2050 cm^{-1} に $\text{C}=\text{N}$ -系
の強い吸収が現われている。

中三節

N-(*p*-クロロフェニル)ニフェニルアセトイミン(IVc)とシアン酢酸エチルとの反応: 5mlの無水テトラヒドロフランに 0.20gのホスホゲナトリウム(50%)を懸濁させ、これに 0.45gのシアン酢酸エチルを加える。ホスホゲン後、1.00gの N-(*p*-クロロフェニル)ニフェニルアセトイミンを加えて4時間室温で攪拌したのち一晩放置する。反応混合物に水を加えてエーテルで抽出し乾燥して溶媒留去すれば 0.63gの結晶が残る。ベンゼン/ベンジレンで再結晶すれば mp. $143\sim 145^{\circ}\text{C}$ の無色結晶として付加化合物(VIII)が得られる。これはアルカリに不溶で塩化鉄反応は陰性である。

分析値: C, 71.02; H, 5.11; N, 6.76%

$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 計算値: C, 72.02; H, 5.08; N, 6.72%

N-(*p*-クロロフェニル)ニフェニルアセトイミドクロリド(IX):

1.00gのケテンイミン(IVc)のベンゼン/*m*-ヘキサレン溶液に、湿気を防ぎ氷冷下塩化ホスゲンと黄色が消えて通ずる。溶媒留去すれば $88\sim 90^{\circ}\text{C}$ のイミドクロリド(IX)が 1.11g 得られる。*m*-ヘキサレンで再結晶。無色針状結晶。mp. $90.0\sim 91.5^{\circ}\text{C}$

分析値: C, 70.20; H, 4.75; N, 4.21%

$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NCl}_2$ の計算値: C, 70.60; H, 4.44; N, 4.12%

N-(p-クロルフェニル)ジフェニルアセトイミドクロリド(IX)とシアン酸エタールの反応: 0.10gのシアン酸エタールと0.05gの本系にナトリウム(50%)と8mlのテトラヒドロフラン中反応させたのち、4mlのテトラヒドロフランに溶かした0.25gのN-(p-クロルフェニル)ジフェニルアセトイミドクロリドを加える。40分間室温で攪拌したのち水を加えてエーテル抽出する。エーテル液乾燥後、留去すれば138.5~142.5°Cの白色結晶が得られる。これは上で得た付加物(VIII)との混融でも融点降下を示さず、またIR-スペクトルにより同定される。

N-(p-クロルフェニル)ジフェニルイミン(TVc)とマロン酸エタールの反応: 1.27gのマロン酸エタールと0.50gの本系にナトリウムとテトラヒドロフラン中ナトリウム塩と17のち、2.00gのケテリミン(TVc)と攪拌し、20分間放置後、シアン酸エタールの時と同様に処理すると、1.20gの付加物(XII)が得られた。メタノールより再結晶。無色柱状結晶。mp. 117.5~119.0°C。これはアルカリに不溶、臭素を吸収し、塩化鉄反応は陰性。

分析値: C, 69.00; H, 5.95; N, 2.99%.

$C_{27}H_{26}O_4N$ の計算値: C, 68.56; H, 5.76; N, 2.96%.

N-(p-クロルフェニル)ジフェニルアセトイミドクロリド(IX)とマロン酸エタールの反応: 0.51gのマロン酸エタールと0.10gの本系にナトリウム(50%)を加えて、マロンエステルナトリウムを18mlのテトラヒドロフラン中に0.90gのイミドクロリド(IX)と30分間攪拌し、20分間放置後、前と同様に処理する。mp 132-136°Cの無色板状結晶が得られる。0.51g。この縮合化合物(XIII)を2-70%エタノールより再結晶すればmp. 135~137°Cとなる。アルカリ不溶、臭素吸収、塩化鉄反応陰性。

分析値: C, 69.06; H, 5.87; N, 3.21%

$C_{27}H_{26}NO_4 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ と 12 の計算値: C, 68.56; H, 5.76; N, 2.96%

生成物 (XII) の熱分解

ケテンイミンとマロレエステルから得た付加生成物 (XII) 0.56g を油浴上 $220 \sim 230^\circ C$ に加熱すると発泡が見られる。残渣を氷酢酸に溶解し放置すれば、初めに 2-ジフェニルメチル-3-エトキシカルボニル-6-クロロキノリン-4-オン (XXII) の黒色針状晶として析出する。0.26g, mp. $243 \sim 246^\circ C$ 。

分析値: C, 50.86; H, 4.91; N, 3.40%.

$C_{25}H_{20}NO_3Cl \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 計算値: C, 70.34; H, 4.96; N, 3.28%.

IR (KBr): $3200 \sim 2500$ (br. w.), 1710 (s), 1630 (m), 1145 (s), 1060 (m) cm^{-1}

キノリン-4-オンを溶解した母液に本を加えると 0.11g の橙色結晶が析出する。これを2集して 2-フェニルメチルより再結晶すれば 2-エトキシカルボニル-3-(p-クロロフェニル)-4-フェニル-1-ナフトール (XXIII) の黄色結晶として得られる。mp. $146.5 \sim 148.5^\circ C$ 。塩化鉄では緑色となる。

分析値: C, 71.79; H, 5.08; N, 3.34%.

$C_{25}H_{20}NO_3Cl$ と 12 の計算値: C, 71.85; H, 4.82; N, 3.35%.

IR (KBr): 3370 (m), $3000 \sim 2500$ (br. w.), 1645 (s).

縮合生成物 (XIII) の熱分解

イミドクロリドとマロレエステルから得た縮合生成物 (XIII) 0.30g は、 $230 \sim 240^\circ C$ に熱して始めに発泡が見られる。発泡終了後残渣を氷酢酸に溶解し放置すれば、mp. $243 \sim 246^\circ C$ の黒色針状晶が 0.11g 得られる。これは誤解、IR-スペクトルにより、これは得た 2-ジフェニルメチル-3-エトキシカルボニル-6-クロロキノリン-4-オン (XXII) と同定された。

第四節

2-[N-(p-クロルフェニル)イミ]-3,3-ジフェニルプロピオン酸-ε-ブチルエステル (XXVI): 常法により 0.28g のナトリウムから製した乾燥粉末ナトリウム-ε-ブトキシドと 1.52g の N-(p-クロルフェニル)ジフェニルケテンイミン (TVc) に 20ml のベンゼンと 20ml の m-ヘキサンを加える。これを攪拌しながら、氷塩冷下 $-17 \sim -15^{\circ}\text{C}$ でゆっくり 10ml の m-ヘキサンで希釈して 1.44g のクロロホルムを滴下する。氷塩浴を除いて室温で攪拌し、一晩放置する。活性炭とともに不溶物を除き、溶液を減圧で溶媒留去し、残渣をきれいは結晶にする。0.50g m-ヘキサンで再結晶。mp. $111 \sim 113^{\circ}\text{C}$ の無色針状晶として XXVI が得られる。

分析値: C, 73.42; H, 6.04; N, 3.19%.

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ との計算値: C, 73.97; H, 5.96; N, 3.45%.

IR (KBr): $1710(\text{s}), 1615(\text{m}), 1390(\text{w}), 1370(\text{m}), 1155(\text{s}), 1090(\text{m}) \text{ cm}^{-1}$.

1) 0.28g のこの結晶をメタール性 2N-塩酸で 50分還流後、水酸化ナトリウムで中和し、エーテルで抽出する。0.02g の mp $69 \sim 71.5^{\circ}\text{C}$ の p-クロルアニリンが得られる。混晶点により同定。

2) この結晶をエーテル中溶媒量の硫酸の存在下、2,4-ジニトロフェニルヒドラジンと加熱したところ直ちに結晶が析出する。mp.

$151 \sim 154^{\circ}\text{C}$. この分析値はジフェニルプロピオン酸の 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン (XXVII) に一致する。文献値の mp. $150 \sim 151^{\circ}\text{C}$.

分析値: C, 63.24; H, 4.42; N, 15.38%

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ との計算値: C, 63.82; H, 4.29; N, 14.89%

IR (KBr): $3270(\text{m}), 1620(\text{s}), 1520(\text{s}), 1380(\text{s}) \text{ cm}^{-1}$.

N-(p-クロルフェニル)βフェニルケテンイミンとクロホルムのナトリウム
 メチラートの存在下による反応: 0.45gのナトリウムを溶解したナトリウ
 ムメチレートと良く乾燥させ、これに40mlのベンゼン/メ-ヘキサンの混合
 溶媒(1:1)に溶解したケテンイミン(TVc)を加える。よく混合物を
 攪拌しながら -11~-8°Cで; 20mlのメ-ヘキサンで希釈した1.90g
 のクロホルムを滴下し、更に室温で攪拌し、一晩放置する。前と同じ
 (処理をした)と、1.50gのmp 90~108°Cを有する白色結晶が得
 られた。リグロインより再結晶。mp. 111~112.5°C。これは89%に含
 むれたN-(p-クロルフェニル)βフェニルアセトイミデートメチルエステル(ケテン
 イミンとメタノールとの塩基触媒での付加反応により合成)(XXVIII)と、
 IR-スเปクトルにより同定された。

分析値: C, 74.53; H, 6.16; N, 8.19%.

$C_{21}H_{18}NOCl$ への計算値: C, 75.10; H, 5.40; N, 8.17%.

IR (KBr): 1660 (s), 1260 (s) cm^{-1} .

N-(p-トリル)βフェニルケテンイミン(TVb)と硫酸に水素との反応:

0.50gのケテンイミン(TVb)と4mlのベンゼンに溶かし、2mlの
 トリエチルアミンを加える。この溶液に20分間硫酸に水素を通じ、
 ベンゼンで除去すれば、0.45gの結晶が得られる。これをメタノールより
 再結晶して、N-(p-トリル)βフェニルアセトチオアミド(XXXI)と黄色ポリ
 スチレンとして得る。これは135~140°Cで一たび局所融解し、のち再び凝固し、
 180~191°Cで局所融解する。

分析値: C, 79.46; H, 6.67; N, 4.74%

$C_{17}H_{19}NS$ への計算値: C, 79.47; H, 6.03; N, 4.41%

N-(p-トリル)βフェニルアセトチオアミドと硫酸に水銀との反応:

0.10gのチオアミド(XXXI)と0.13gの硫酸に水銀と2mlのベン
 ゼン中35分間還流する。硫酸に水銀を除いたあと、溶媒を減圧で留

去すれば。0.08gの結晶が残る。これをベンゼンから再結晶すれば、
mp. 184~185°Cのイオウを含まない黒色針状晶が得られ、構造不明。

分析値: C, 60.84; H, 4.76; N, 3.64%.

N-メチルニフェニルアセチオアミドと酸化水銀との反応:

0.50gのチオアミド(~~XXXX~~)と1.00gの酸化水銀と10mlのベンゼン中還流すれば、酸化水銀が生成する。不溶物と沈降炭と共に
1237したのち、ロ液と減圧下溶媒留去すれば、赤褐色のガラス状物
が残る。このものの赤外スペクトルは 2100 cm^{-1} に強いケレイン
の吸収を示している。

- 1) H. W. Heine and A. B. Smith III, *Angew. Chem.*, 75, 669 (1963).
- 2) L. J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Wiley, New York (1958), p. 139 and 400.
- 3) K. Ichimura and M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 40, 1933 (1967).
- 4) W. v. Doering and P. M. Flammie, *Tetrahedron*, 2, 75 (1958).
- 5) C. L. Stevens and G. H. Shinghal, *J. Org. Chem.*, 29, 34 (1964).
- 6) C. L. Stevens and J. C. French, *J. Am. Chem. Soc.*, 76, 4398 (1954).
- 7) C. L. Stevens and J. C. French, *ibid.*, 75, 657 (1953).
- 8) H. Staudinger and E. Hauser, *Helv. chim. Acta*, 4, 887 (1921).
- 9) W. S. Wadsworth, Jr., and W. D. Emmons, *J. Org. Chem.*, 29, 2816 (1964).
- 10) C. L. Stevens and M. E. Munk, *J. Am. Chem. Soc.*, 4069 (1958).
- 11) N. F. Albertson, *Organic Reaktionen*, Wiley, New York (1962), p. 213.
- 12) R. E. Brooks, J. O. Edwards, G. Levey, and F. Smyth, *Tetrahedron*, 22, 1279 (1966).
- 13) K. Ichimura and M. Ohta, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 40, 2135 (1967).
- 14) R. B. Woodward and R. A. Olofson, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1007 (1961).
- 15) R. B. Woodward and D. J. Woodman, *ibid.*, 88, 3169 (1966).
- 16) C. L. Stevens and R. J. Gasser, *ibid.*, 79, 6057 (1957).
- 17) C. L. Stevens and M. E. Munk, *ibid.*, 80, 4065 (1958).
- 18) R. Dijkstra and H. J. Backer, *Rec. trav. chim.*, 73, 695 (1954).
- 19) I. Lillien, *J. Org. Chem.*, 29, 1631 (1964).

- 20) W. Ried and W. Radt, *Ann.*, 688, 174 (1965).
- 21) C. L. Stevens, R. C. Freeman and K. Noll, *J. Org. Chem.*, 30, 3718 (1965).
- 22) H. Kager and F. Lillien, *ibid.*, 31, 3728 (1966).
- 23) M. S. Newman and P. J. Magerlein, *Organic Reactions*, Vol. 5, Wiley (1957), p. 413.
- 24) a) D. O. Dean, Wm. B. Dickinson, O. R. Quayle, and C. T. Lester, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 1740 (1950);
b) K. Yoshida and Y. Yamashita, *Tetrahedron Letters*, 1966, 693.
- 25) a) V. E. Tishchenko and N. V. Koshjin, *J. Gen. Chem. (USSR)*, 4, 1021 (1934); *Chem. Abstr.*, 29, 2153 (1934);
b) W. Traube and A. Eyme, *Ber.*, 32, 3176 (1899).
- 26) a) D. E. Warrel, *J. Am. Chem. Soc.*, 50, 1456 (1928);
b) J. Rose, *ibid.*, 55, 3672 (1933); c) S. Ruhemann, *J. Chem. Soc.*, 93, 621 (1908); d) A. Michael, *J. prakt. Chem.*, 35, 449 (1886).
- 27) F. Korte and K. Trautner, *Ber.*, 95, 295 (1962).
- 28) R. Huisgen, K. Herbig, A. Siegl, and H. Huber, *ibid.*, 99, 2526 (1966).
- 29) B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 2873 (1956).
- 30) M. L. Bender, *Chem. Rev.*, 59, 53 (1959).
- 31) E. L. エリエル著, 富村, 石田, 徳丸, 吉田訳, 炭素化合物の立体化学, 東京化学同人 (1965), p. 180.
- 32) a) F. Just, *Ber.*, 18, 2632 (1885); 19, 1462, 1541 (1886).
- 33) A. R. Katritzky and A. P. Ambler, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, New York (1963), Vol. 2, p. 263.
- 34) R. K. Brinton, *J. Phys. Chem.*, 68, 2652 (1964).
- 35) J. C. Sheehan and J. H. Breeson, *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 362 (1967).
- 36) S. M. McElvain and P. L. Weyna, *ibid.*, 81, 2579 (1959).
- 37) R. Breslow, R. Haynie, and J. Mirra, *ibid.*, 81, 2579, (1959).
- 38) D. Seyferth and R. Daubauer, *Tetrahedron Letters*, 1966, 189.

- 39) H. G. Khorana, Chem. Rev., 53, 145 (1953).
- 40) F. Effenberger, Angew. Chem., 75, 496 (1962).

第三章 アジリジンの合成反応

第一節 これまでのアジリジン合成法とその応用性について

前章においては主にアジリジン核の反応、あるいは三員環を経る合成反応に着目しながら、新しいアジリジン誘導体であったジクロルアジリジンを中心としてその反応性を検討してきた。

合成化学的見地からすれば、序論で言及したように速度論的に生成しやすく、しかも反応性に富んだ含ハテロ三員環は有機合成反応において極めて有用な合成中間体となりうる。これらの化合物群の中で最も重要な合成上の役割りを果たしているのはエポキシド（オキシラン）である。¹⁾ このオキシランの重要性は、それ自身の合成法が比較的容易であり、種々の誘導体が得られやすいこと、最も大きな原因とされている。ある化合物群の化学が飛躍する大きな原動力の一つに、合成法の開拓があることは歴史的にも明白である。エチレンイミンが多く応用されている^{2a)} のに対し、その同族体であるアジリジンが²⁾、応用面で余り顧みられなかった原因は、その合成法自体に求めべきであり、その改良工夫が問題である。実際、本研究中にも次々に新しい方法が報告されており、アジリジンの化学の高まりを示している。そこでこれまでの合成法を、最近のものを中心としてその応用性と併せて次にまとめる。

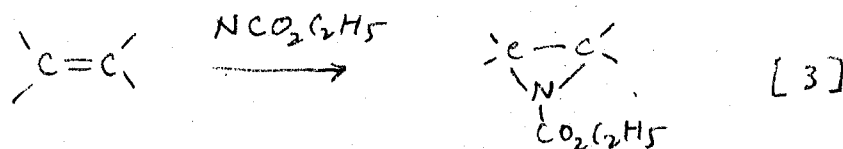
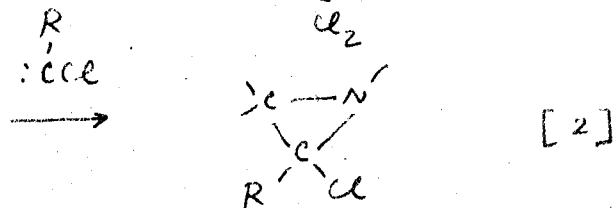
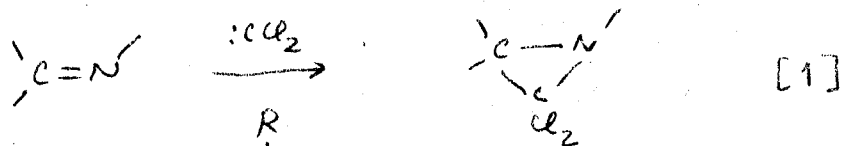
アジリジン合成としてはかなり多くの反応が知られている。²⁾ そこでここにその反応を形式的に三つに分類してみた。

1) カルベンまたはナイトレンを経る合成反応

すなわち前章までに述べたように、 $C=N$ -結合へのカルベン付加反応は、便宜上は一般アジリジン三員環法としての分類に入れる。

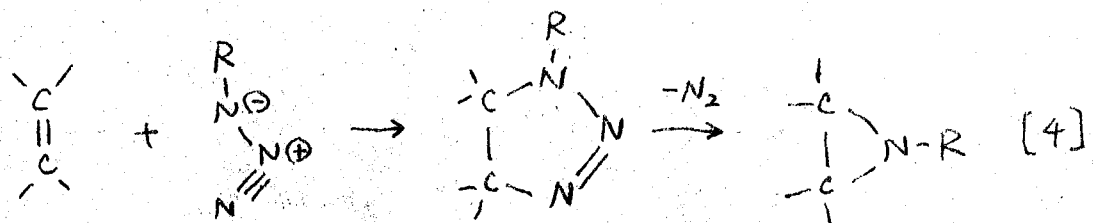
カルベン (と思われるもの) としては、ジクロロカルベン, モノクロロカルベン³⁾がある。[式'1, 2]

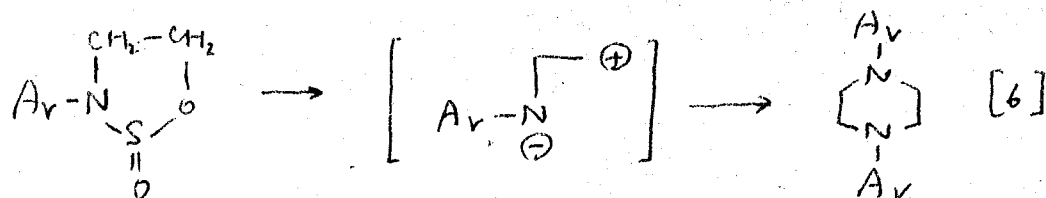
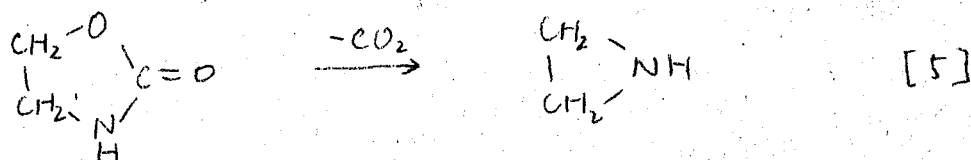
C=C-結合へのナイトレン付加によるアジリジン合成は、カルベンと並行に研究されているが、^{4, 5)} 分子内付加反応としてはエトキシカルボニルナイトレンが最も多く用いられ研究されている。^{6, 7)} しかし付加反応のみならず、C-H-挿入反応もありアジリジンの合成としては一義性に欠けているので、合成的価値はそれほど高くない。[式'3]



2) 環縮小による方法

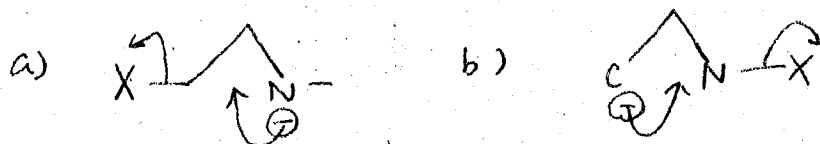
五員環を脱離しやう分子片を含む含窒素複素環化合物を熱や光により三員環へ縮小する。この中で最も多いのは、電子密度の高いC=C結合と有残アイトの付加により生成する1,2,3-トリアゾリンの脱窒素反応がある。⁸⁾ [式'4]他に脱離しやう分子として、CO₂⁹⁾, SO₂¹⁰⁾などがある。SO₂の場合はアジリジンが生成されている。[式'5, 6]





3) 1,3 脱高反応

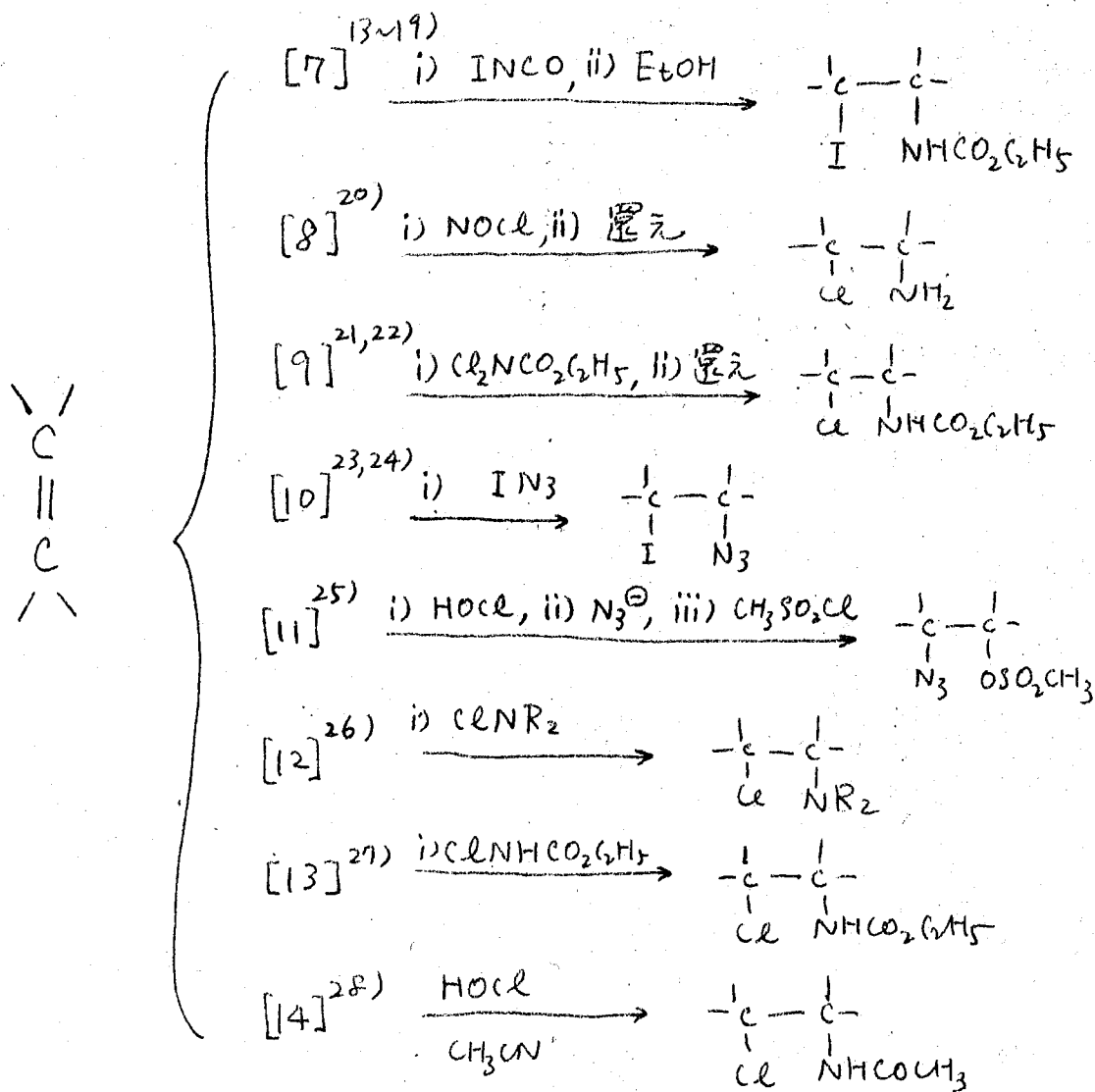
最も例が多く、かなり一般性をもった合成法であり、このうち $\text{N} \rightarrow \text{C}$ 攻撃と $\text{C} \rightarrow \text{N}$ 攻撃による2つの形式に分けられる。



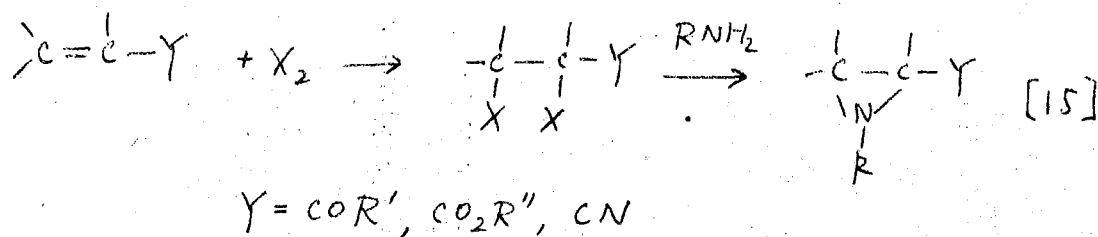
基
a) 脱高が炭素に結合している場合: β -ハロアミンの Gabriel 法¹¹⁾, β -アミノアルコール硫酸エステルの Wenker 法¹²⁾ は各々のアミノ化合物をアルカリ閉環によりアジリジンとすることが最も一般的である方法である。しかし、両者とも比較的合成複雑なアミノアルコールを用いると、閉環反応条件が強過ぎることから、合成されるアジリジン誘導体が制限される。最近よくは Gabriel 法の改良として β -ハロアミンの合成が工夫され、とくに Birkembach¹³⁾ によりなされた フォイトドハロゲンのオレフィン付加反応¹³⁾ を基礎に、含窒素フォイトドハロゲン付加反応の種々報告されている。[オ'7~14]

これらの付加反応は殆んど親電子性的にあつたため、electron rich なオレフィンが用いられている。[9] はラジカル的に進行し、²¹⁾ 立体特異性に欠けるが、[7] は特異的に付加し、反応条件も

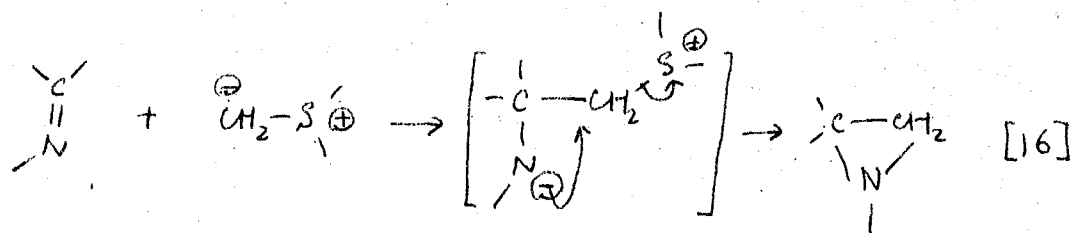
率などの臭い最も有効と思われる。



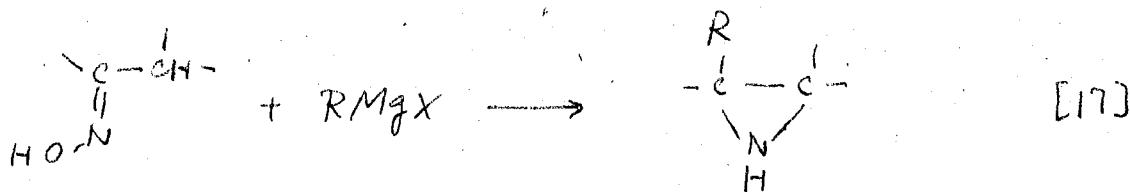
電子吸引基の結合したオレフィンでは、ハロゲン付加後アミンと反応させれば、比較容易にアジリジンが合成される。²⁹⁾ [式15]



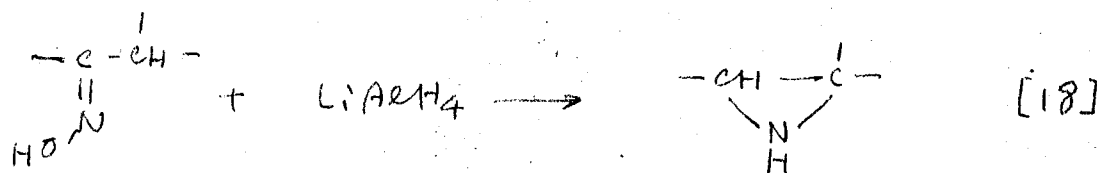
今一つの例として、C=N結合へのS-イリドの付加は脱炭素反応であることが知られている。³⁰⁾



b) 窒素に脱炭素基を持つ場合： オキシムとグリニャール試薬との反応である。³¹⁾



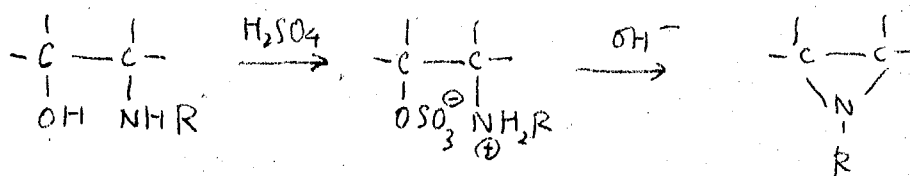
また最近、ホ素化アルミニウムリチウム還元でもアジリジンが生成することが示された。^{32,33)}



以上の様に、アジリジン生成反応は多岐にわたっており、構造的に意味深いものもある。しかし、合成化学的に不利な場合も少なくない。特に、残基に感受性の高い官能基を持つアジリジンと合成することは困難であり、こうしたアジリジンと合成中同体として活用するためには、その生成反応条件の改良が最も大きな課題である。そこで本節以下、その実を検討しつつ研究を進めた。³⁴⁾

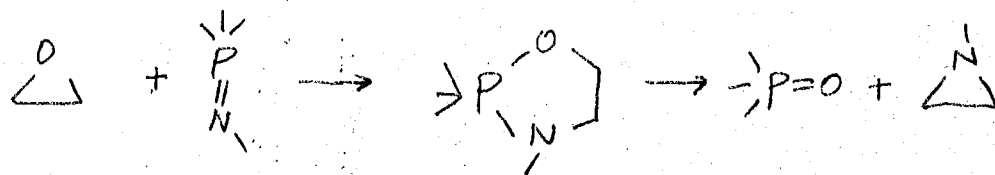
カニザル Wemker 法の改良法

最も一般的とされているアジリジン合成は、 β -アミノアルコールを硫酸で処理して硫酸エステルとし、これを強アルカリで閉環する Wemker 法である。この方法は特にアミノアルコールが得られやすい場合に良く用いられる。³⁵⁾ しかし、この方法の最も大きな欠点は、強酸と強アルカリの二つの厳しい反応条件を採用している点にあり、したがってこうした反応条件下で不都合な場合が少なくない。酸処理の際にヒドロキシ基を脱水してオレフィンとしたり、²⁰⁾ 脱水してオレフィンとしたりする。^{36,37)} したがって、アジリジン誘導体の制限されてくる。この一般性および



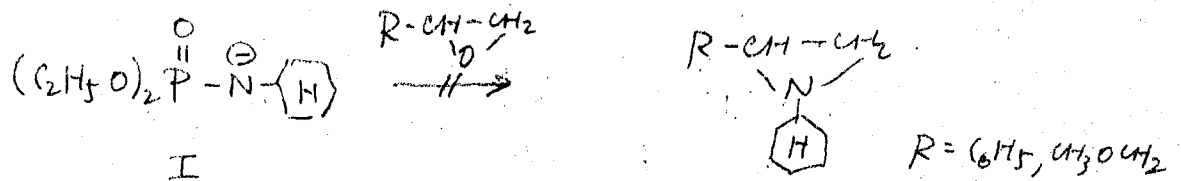
環形成においてその反応条件を検討することは重要な合成化学上の課題である。

始めに、アミノアルコール自身はオキシランから得られていることから、³⁸⁾ 直接オキシランからアジリジン合成する方法を検討した。二重結合と三員環の類似性に着目すると、Wittig 反応により、ケトンとテチミンに変換するのと同じようにして、エポキシドからアジリジンへの変換が考えられる。³⁹⁾



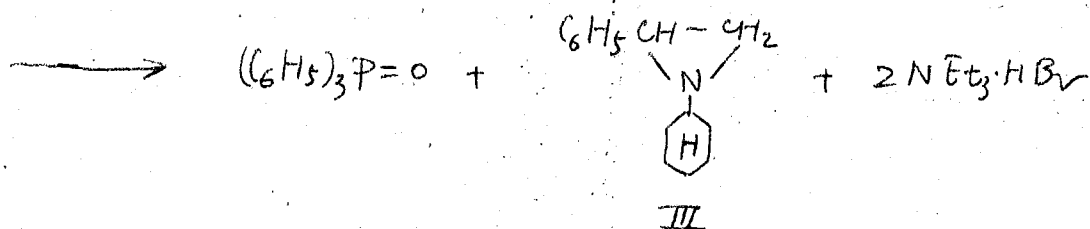
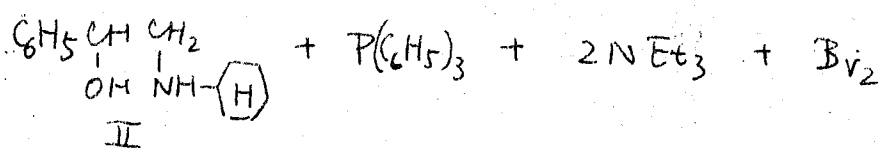
まず始めに、P=N 結合を持つものとしてホスホルアミデートアニオンを用いた。Wadsworth によれば、この試薬はイミノホスホランは

りも入手しやすく、しかも反応生成物の分離が容易であることを示している。⁴⁰⁾ ケテン、イソシアナート⁴¹⁾などから ケテンイミン、カルボジイミドなどに交換するのと同じく、アルデヒドもアミドイミンに等かわる⁴²⁾ことが報告されている。そして以上の特長を持つホスホンアミデートアニオン(Ⅰ)を製し、テトラセト⁴³⁾ロフラン中 スチレンオキシド⁴⁴⁾と還流した時に、スチレンオキシドは 80% 回収されてエポキシドの開裂反応が認められなかった。スチレンオキシドよりもアミンと反応しやすい 2-メトキシメチルエチレンオキシドを用いた。リト酸ジエステルアミド⁴⁵⁾が回収され、アジリジンの生成は全く検出されていない。

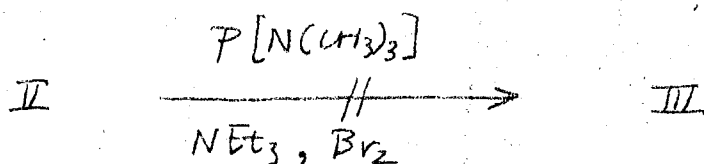


次に、上に示した五員環の反応中間体または遷移状態を絞りこみ、考えうる今一つの反応として、β-アミノアルコールとホスフィンジブクロミドとの反応を検討した。

スチレンオキシドと 2-クロヘキシルアミンから得られる β-アミノアルコール(Ⅱ)と トリフェニルホスフィンと、トリエチルアミンと共にベンゼンに溶解し、臭素を滴下した時に、トリエチルアミン臭素酸塩の析出は遅い。溶媒をアセトニトリルにすれば、臭素の滴下とともに、直ちにアミン塩が析出する。反応混合物から アミン塩とトリフェニルホスフィンオキシドとを除去し、その後蒸留したところ、予想された 1-2-クロヘキシル-2-フェニルアジリジン(Ⅲ)が 57% の収率で得られることがわかった。この方法によれば、強酸や強アルカリを用いなく β-アミノアルコールからアジリジンが合成されることがあり、従来の Wenker 法の一改良法となる。



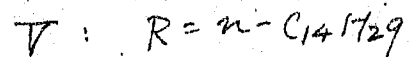
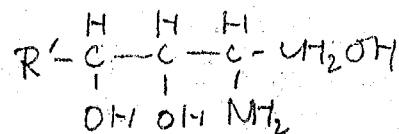
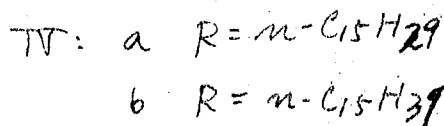
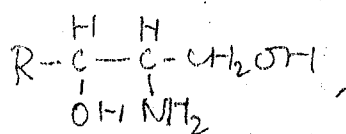
この反応では高収率でトリフェニルホスフィンオキシドの分離が容易な
 点がある。水溶性の酸化生成物を与える亜リン酸トリアミドを用
 いて上と同様の反応を試みたら、アミンの臭素酸塩の析出は
 少量しかみられず、アジリジンも単離するに至っていない。



第三節 クロチルアルコール誘導体へのヨードイソシアナート付加反応

前にしばしば強調してきたように、アヅリジンを含む窒素化合物の合成中間体として考えることは、立体的特徴性などの点からも興味ある課題である。前節ではアミノアルコールの開環によるアヅリジン合成について記述したが、逆にアヅリジンと何らかの方法で容易に合成することが出来れば、種々の含窒素化合物も容易に得られ、またアミノアルコールも立体的特徴のない選択的に合成可能となる。実際本研究中にもオレフィンへの立体的特徴的なヨードイソシアナート (INCO) 付加反応を用いたアヅリジン生成反応を応用し、立体的特徴的なβ-アミノアルコール⁴¹⁾ 1,2-ジアミン⁴²⁾の合成が報告されている。

著者は、特に、このアミノアルコール先駆体物質としてのアヅリジンに着眼し、種々のホリド「ロキシアミ」化合物、すなわち、脂質の塩基成分⁴³⁾であるスフィンゴシン (TVa)、ジエト「ロ」スフィンゴシン (TVb)、フィトスフィンゴシン (V) がアヅリジン誘導体と先駆体とすれば立体的特徴的合成も可能と考えた。スフィンゴシン、ジエト「ロ」スフィンゴシンはすでに多くの合成法が知られているのに対して^{43, 44)} 2-アミノ-1,3,4-トリオール構造を持つフィトスフィンゴシンの合成は、アミノ糖の合成化学にも関連し合成化学的に更に研究されねばならない分野である。以下特にその目的のために、3型基に水酸基またはその誘導体を持ったアヅリジンの合成法を開拓すべく検討した。(第九節参照)



一方、水酸基と残基に持つアジリジン⁴⁵⁾は、アジリジンカルボン酸エステル⁴⁵⁾の還元、アジリジンケトンと有機金属化合物との反応⁴⁶⁾から、ニ、ニ合成されているに過ぎない。

また、本章の一部で論述したように、多くのアジリジン合成法に報告されているものの、著者の目的とする水酸基またはその誘導体と残基に持つアジリジンと合成するためには、主にその反応条件が不都合な場合が多い。その中に最も反応条件を満足し、しかも主体特異的なアジリジン合成は、 γ -イソシアナートのオレフィン付加による方法と云える。¹⁸⁾ いまこの方法によるアジリジン合成を検討した。この方法は一般に付加物である β - γ -イソシアナートとウレタンに変換したのち、アノリケル環がある。[式7]

さて、いまこの方法に用いたオレフィン^{14~19)}は、この付加反応が親電子性であることが知られるように、electron-richなアノリケルまたはアリール置換オレフィンにのみかきられている。^{14~19)} INCOの付加反応についての動力学的考察はまた行われていないが、この付加反応は他のハロゲン付加反応と同じく二重結合の電子密度に大きく依存するとは容易に考えられる。しかしながら、Ponsoldの報告の中に、¹⁶⁾ α, β -不飽和ケトンのケタールは、この付加反応とありとよく述べてあるため(この実験結果はまだ報告されていないようにあるが)、アリールアルール型オレフィン付加反応も進行可能なものと考えた。

ジヒドロスフィンゴシン(IVb)の合成への足がかりとしての意味もあり、クロケルアルールへのINCO付加反応を行なった。

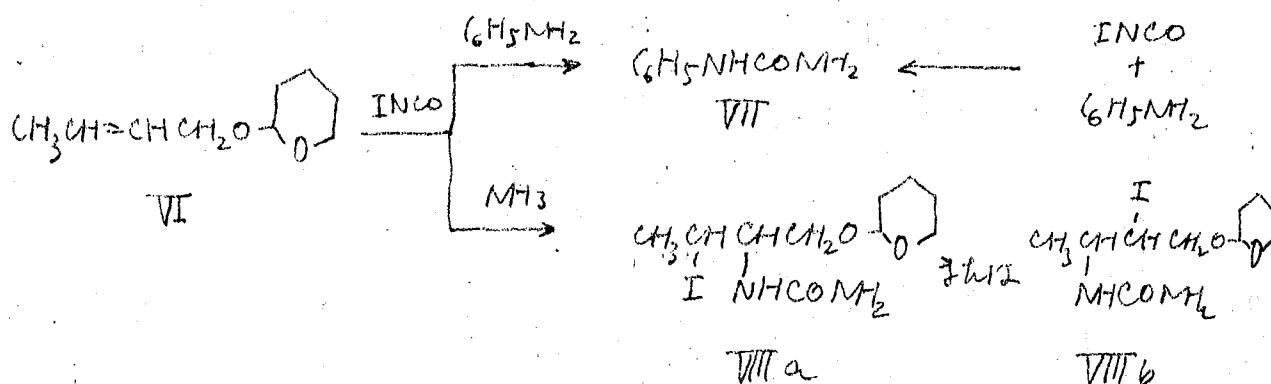
クロケルアルールのセラニル誘導体(VI)とシアン酸銀エーテルに反応し、冷却しながらヨウ素のエーテル溶液を加えた。室温にもヨウ素の色はなかなか消えず、無残反応によるINCOの生成は

遅い。反応混合物中に、 β -ヨードイソレアートの生成を確認すべくア
シモニアを通じたが、尿素誘導体の精製は出来なかった。

次に、従来行なわれているジエチルエーテル中での反応が遅いので、
溶媒を検討し、テトラヒドロフランを用いたほうがより速やかに反応が進行
するに思われた。^{*} オレフィンとしてシクロヘキセンを用い、テトラヒ
ドロフラン中に AgNCO にヨウ素を加えると、エーテル溶液の場合より
ヨウ素の色は速に消えてゆく。その結果 82% ^{N-(2-ヨードシクロヘキシル)カルバミン酸メチル} ~~の生成が得られた。~~

そこでクロケルアミール誘導体(VI)と INCO とテトラヒドロフラン
中反応させ、その反応混合物にアニリンと作用させたところ、フェニル尿素
が単離された。これは未反応の INCO とアニリンにより生成したもので
ある。

一方、同じ反応混合物にアシモニアを通じたところ、ヨウ素を含ん
だ尿素誘導体が単離された。これは精製が困難であり、その元素分析
値はよく一致はしていないが、IR-スペクトルでケタールの存在も認
められ、よって予想された尿素誘導体(VIIIa または VIIIb)である。



* その後、Hassner も溶媒を検討し、テトラヒドロフランよりも
更にアセトニトリル中で最も速かに反応が早く進行する事を報告した。⁽¹⁹⁾

いずれにせよ、このクロムアルズル誘導体へのINCO付加は
遅く、テトラヒドロフラン中の反応混合物を10日放置してもオレフィンが
残っていることがブロー付加により確認された。

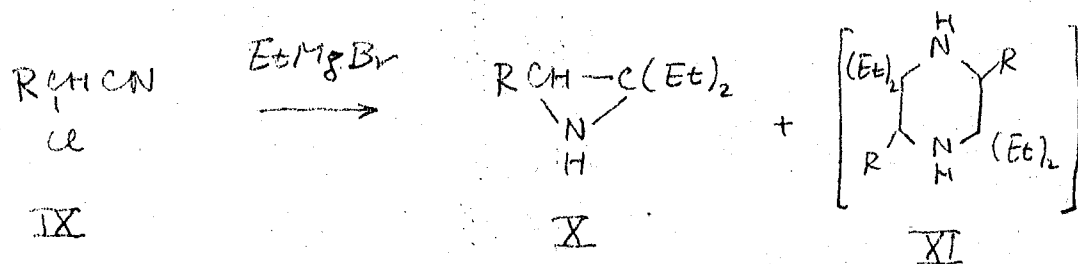
INCO付加反応がハロゲン付加よりもずっと遅いことはすでに、
Birkenbachにより定性的に認められていたが、¹⁴⁾ クロムアルズル
のように電子吸引基のエーテル結合を持ったオレフィンでは更にその付
加反応が遅くなっているであろう。実際に、ブロー付加の際もアリル
アルズル型オレフィンへの付加反応は、アリル置換オレフィンよりも
ずっと遅くなっている。

以上の結果、最もアジリジン合成に適していると考えられるINCO
付加反応は、クロムアルズルの場合には十分進行しないことが
わかったわけだ。この方法により本酸基またはその誘導体を残基に
持つアジリジンの合成することは断念せざるを得なかった。

前節 α -クロロニトリルの水素とアルミニウムリチウムの還元による
アジリジン生成反応⁴⁸⁾

前節で、INCO社から販売されているアジリジン合成方法は、残基に
酸素を含むアジリジン合成には不都合であると示した。したがって
こうした残基に感受性の高い官能基を持つアジリジンと含窒素化合物の
混合物として積極的に利用するためには、新しい方法を見出す必要が生じた。

これまでにあまり知られていないアジリジン生成反応に、Booseré
およびTheunisにより見出された α -クロロニトリルのグリニャール反応
がある。Booseréは α -クロロブチロニトリルとエチルマグネシウムブロ
ミドを反応せしめることにより、2,3,3-トリエチルアジリジン (X) の生
成を認めた。⁴⁹⁾ その後 Theunis も α -クロロバロニトリル、 α -クロロ
イソプロポニトリルとエチルマグネシウムブロミドを反応させ、同様に2,3,3-
三置換アジリジンの生成を報告し、又、同時に二量体に相当するヒポジ
ジン誘導体の形成も観察した。⁵⁰⁾



しかしながら、 α -ハロニトリルのグリニャール試薬との反応で、必ずア
ジリジンが生成するのではない。⁵¹⁾ Mathias によれば α -
クロロアセトニトリルとフェニルマグネシウムブロミドの反応では、ほとんど
樹脂物のみ生成し、極く少量のフェニルクロリドのみ単離されているの
みである。⁵²⁾ α -クロロフェニルアセトニトリルとフェニルマグネシウム
ブロミドからは少量のジフェニルメチルフェニルセトンが得られているのみで、

アジリジンの生成については合え述べられている。⁵³⁾ Braunによれば、 α -クロロアセトニトリルと グリニヤール試薬では、グリニヤール試薬がエウ素により置換される。⁵⁴⁾

さて、グリニヤール試薬と水素化アルミニウムリチウムの化学的挙動は、金属の配位により進行する反応経路を考えると、類似した傾向が少なくなる。^{55, 56)} このことから、 α -クロロニトリルの水素化アルミニウムリチウムの還元では、類似な経路でアジリジンが生成するだろうと予想される。また、アジリジン核自身はエポキシドと異なり、水素化アルミニウムリチウム(以下 LAH と略す)によって開環されにくいから、^{45, 47)} その単体も容易であろうと考えた。

そこでまず、アルデヒドのシアンヒドリンと塩化チオニルによりクロル化して、 α -クロロニトリルを得た。(実験の参考参照) この方法では収率が悪いので、二、三他の方法を検討した。即ち、セリジン存在下での塩化チオニルによるシアンヒドリンのクロル化は、元のアルデヒドに戻ってしまう。DMF中の塩化チオニル、いわゆる Vilsmeier 試薬によるクロル化も余り良い結果を与えない。 α -アミノニトリルの塩化チオニルによるクロル化も良い収率を与えなかった。

こうして得た α -クロロニトリルと LAH のエーテル懸濁液に 0℃以下に滴下したところ、予想通りアジリジンが生成するにわかった。LAH の理論量は ニトリルに対して $\frac{1}{2}$ モルであるが、実際には当量 2 はそれ以上用いて表 1 に示した結果を得ている。 α -クロロシクロヘキシルカルボニトリルからは ステロアジリジン (XI) が生成する。

こうして合成されたアジリジンはすべて 3050 cm^{-1} に環内 C-H 吸収を示し、 3200 cm^{-1} 付近に N-H 吸収が一本現れている。こうしてその構造が確認されている。

これらの実験の際に注意すべきことは、低分子量のアジリジン

表 1. α -クロロニトリル還元によるアミン合成

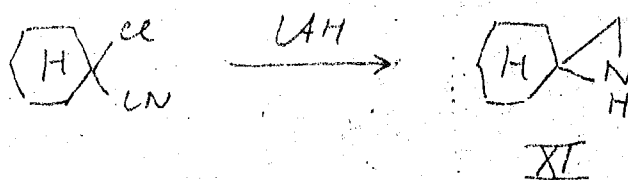
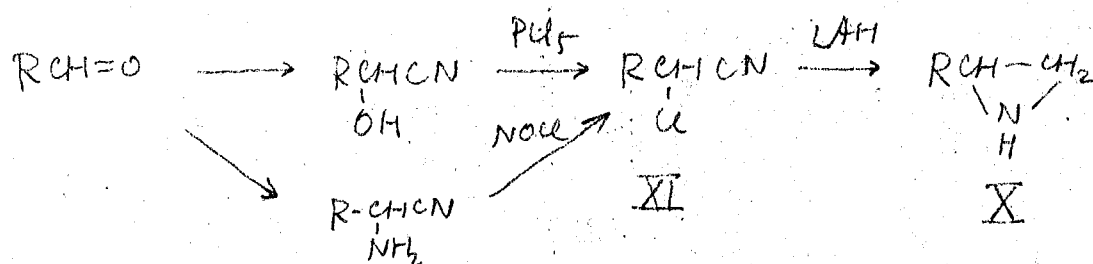
R	モル比 LAH/ニトリル	収率(%)	bp($^{\circ}\text{C}/\text{mm}$)	n_D^{20}	元素分析(%)	
					分析値	計算値
$n\text{-C}_3\text{H}_7$	1.3	82	114~118 $^{\circ}$	1.4215	16.18 ^{*1}	16.45 ^{*1}
$i\text{-C}_3\text{H}_7$	1.0	92	103~105	1.4195	16.54	16.45
$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$	1.0	62	100/40	1.4387	11.02	11.02
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	1.0	58	117.5~118 $^{\circ}$ / $_{22}^{*2}$	—	—	—
C_6H_5	1.0	46	97~99 $^{\circ}$ / $_{13}^{*3}$	—	—	—
	1.0	68	160 ^{*4}	1.4705	—	—

*1 分析値(計算値): C, 70.36(70.52); H, 13.14(13.02)%

*2 文献値: bp $_3$ 78 $^{\circ}\text{C}$ $^{59)}$ N-(p-エトロベンゾイル)カプ: mp 86~90 $^{\circ}\text{C}$
(文献値: mp. 85.5~86.5 $^{\circ}\text{C}$) $^{59)}$

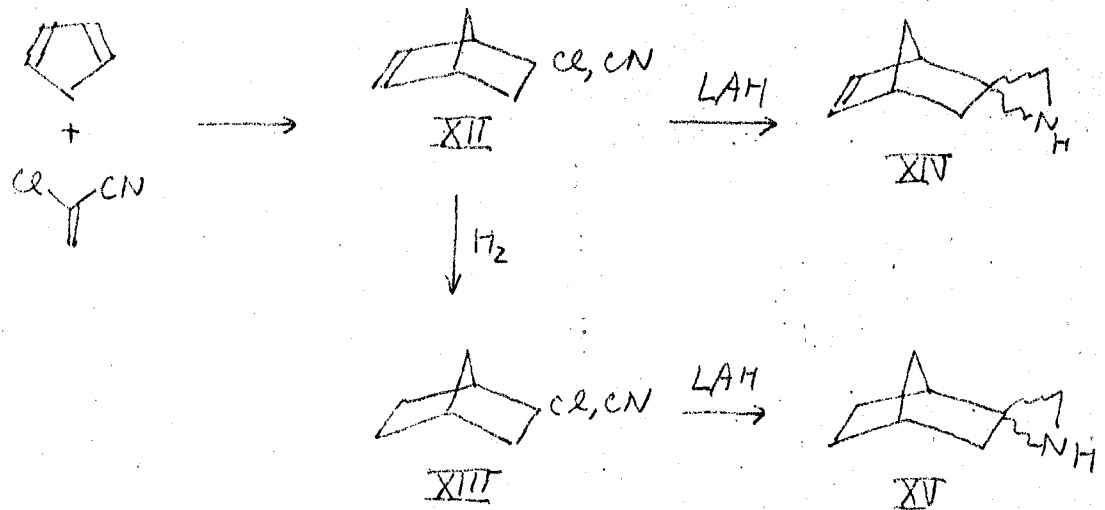
*3 文献値: bp $_9$ 88~90 $^{\circ}\text{C}$ $^{60)}$ α -クロロ-2-フェニルエチルアミン
ヒュート: mp 147.0~148.5 $^{\circ}\text{C}$ (文献値: mp. 147.5~148.5 $^{\circ}\text{C}$) $^{61)}$

*4 文献値: bp. 158 $^{\circ}\text{C}$ $^{62)}$ N-フェニルチオカルバモイルカ: mp. 98~103 $^{\circ}\text{C}$ (文献値: mp.) $^{62)}$

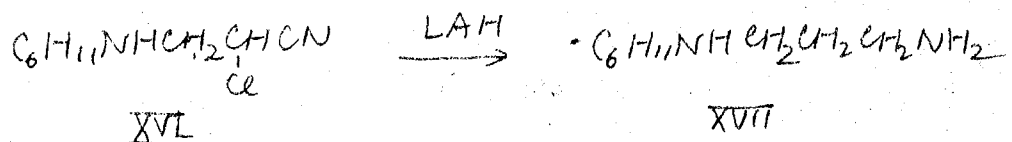


が水溶性にあり、また、加水分解された黒残物がケルセチンとその分解が困難なもので、出来るだけ少量の水に残った水素化コッポリングスを分解する必要がある。

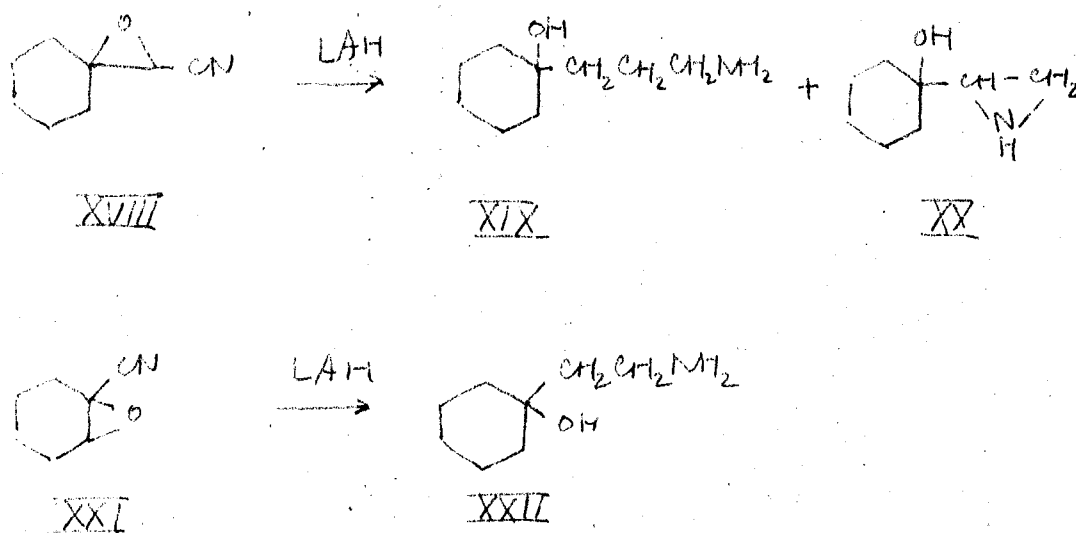
さて、このようにして α -クロロニトリルの LAH 還元でアゾリジンが生成するといわれた。しかし、本実験後、フィンランドの Krieger も同様の還元でアゾリジンの生成を見出していること、彼自身の私信により知らされる出来た。即ち、Diels-Alder 反応で得られるセシクロヘプテンおよびその水素添加により得られるセシクロヘプタンの各々の α -クロロニトリル誘導体 (XII および XIII) を、エーテル中 LAH と加熱することにより、それぞれ対応するステロアゾリジン (XIV および XV) が良好収量で得られると報告している。⁶³⁾



一方、Jauregui によれば β -アミノ- α -クロロニトリル (XVI) は LAH 還元ではジアミン (XVII) のみで約 10% の収率に単独に生ずるのみで、アゾリジン生成については全く述べられていない。⁶⁴⁾



また、類似した アジリジン生成反応として, Stork のエポキシ
 ントリルの LAH 還元をあげるとよいであろう。彼は α -クロロヘキサ
 ン環外エポキシントリル (XVIII) は LAH により, α -アミノアルコール (XIX)
 と共に アジリジンアルコール (XX) が生成することを見出した。⁶⁵⁾
 これは α -クロロントリルにおける塩素と同じくエポキシ環が脱離基と
 して作用し、アジリジン環へと閉環しているものだろう。しかし、興味ある
 ことは、このエポキシントリルの異性体である環内エポキシントリル (XXI)
 の LAH 還元では、Mousseron の報告によれば、アジリジンの
 生成は認められなかった。アミノアルコール (XXII) が得られている。⁶⁶⁻⁶⁹⁾
 この違いは、LAH の主因子が異なっているものだろうが、それについての研
 究は行われていない。

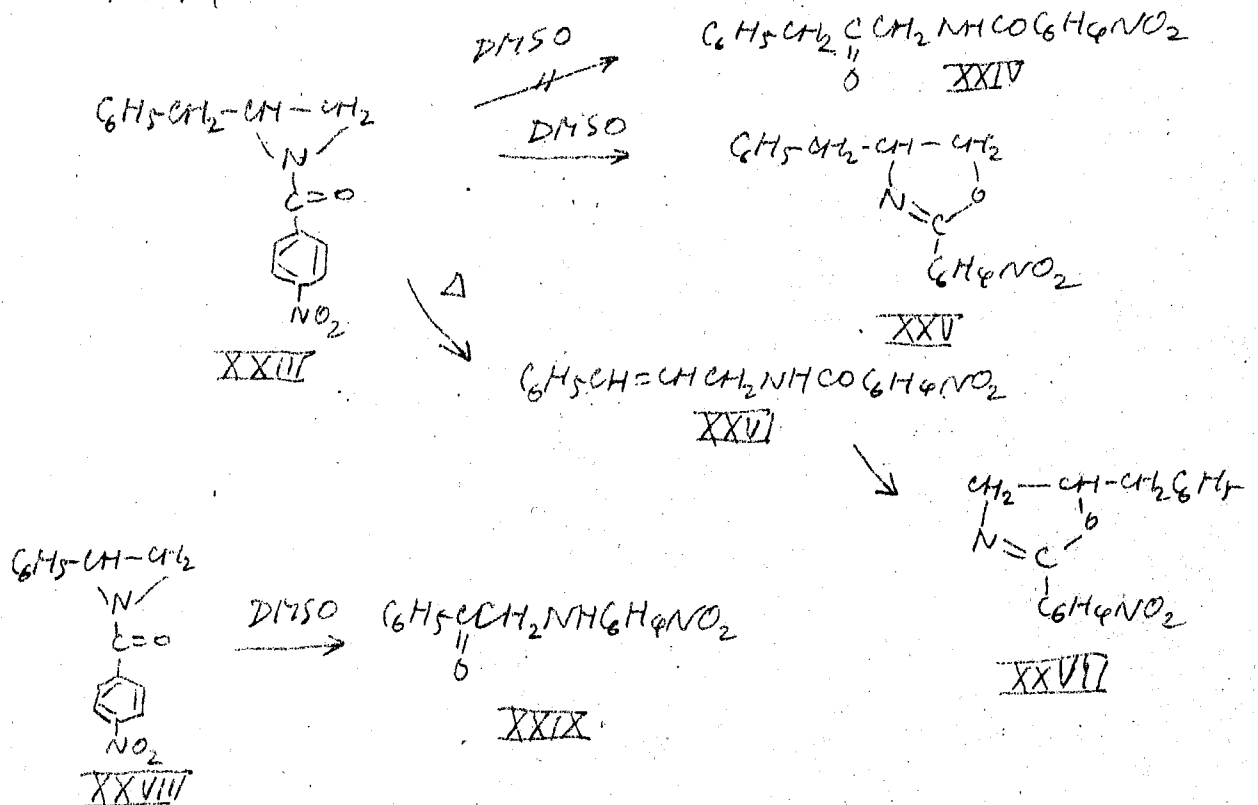


なお、上記のように得られた 2,3 のアジリジンも、既知の誘導体
 として確認されているが、(表 I) そのうち 2-ベンジルアジリジンの 1-(p -
 ントロベンゾイル)誘導体 (XXIII) で興味ある結果がみられた。このアジ
 リジン は mp. $86 \sim 90^\circ$ を示している。著者は、エポキシドを D
 MSO により 酸塩基的に開環されて α -ケトンを与える反応と同じく、

この1-アミノアジリジン DMSO 溶液中により α -アミドケトン (XXIV) を与えることができた。すなわち DMSO 中 BF_3 存在下の熱したときアミドケトンは得られず、mp. $138 \sim 140^\circ\text{C}$ の異性体のみ得られた。

一方、Fanta はこのアミノアジリジン (XXII) の反応は熱めにもあがり、mp. $131 \sim 132^\circ\text{C}$ の不飽和アミド (XXVI) を得ており、さらにこの物質により 2-(p-ニトロフェニル)-5-ベンズルオキサゾリン-2 (XXVII) (mp. $114 \sim 115^\circ\text{C}$) を得ている。⁵⁹⁾ 著者の得た異性体は、その IR-スペクトルからオキサゾリンであり、また、上記 5-ベンズル誘導体の mp と明らかに異なっている。2-(p-ニトロフェニル)-4-ベンズルオキサゾリン-2 (XXV) と推定される。

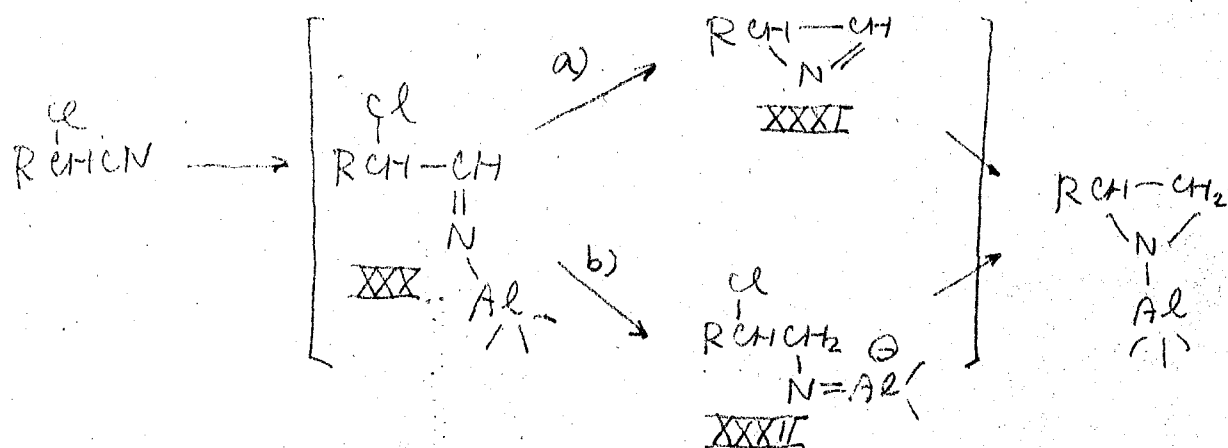
さて、この結果が得られてから Heime の連報がなされ、⁷⁴⁾ 2-フェニルアジリジンの p-ニトロベンズイル誘体 (XXVIII) の DMSO 溶液中はアミドケトン (XXIX) を与えることが示された。このようにベンズルアジリジン誘導体からフェニルアジリジンと異なり、反応を示す。その詳細は検討中である。



中五部 α -クロロニトリルの還元によるアジリジン生成反応の反応経路

本素にアルミニウムリチウム還元における反応機構についての研究は数多くなされてはいるが、本素にエントロピックスの段階が数多く考えられ、その詳細な議論は難しい。⁷⁵⁾ そのうちでカルボニルのアミドへの還元が最も良く行なわれており、グリニャール反応と同様に酸素へアルミニウムが配位して反応が進行し、本素アニオンが形成されて還元が終了する。ニトリルのLAH還元も $C=O$ と同じく本素にアルミニウムが配位して進行するものと考えられるが、反応中間体がいかに多い存在しているかの議論はほとんどなされておらず、いかにせよ、反応機構的な細かい議論は省くにしても、 α -クロロニトリルのLAH還元の開環反応について吟味するとは、LAH還元一般における問題点を理解するうえで、一助になるうかと考えてその反応経路を検討した。

まず、アジリジンは α -クロロニトリルや β -クロロアミドへ還元され、これはアルカリによる加水分解の後処理の段階で閉環しているのではなくて、LAH還元段階ですでに閉環かかっているとは、反応中すでに特徴あるアジリジン臭がするところから明白である。したがって、この閉環反応とは二通りの経路を考えると出来る。



a) : α -クロムアルトイミン (XXX) を半還元されたところから、 β -
 脱離反応により、不飽和のアジリン (XXXI) が中間体として生成し、これ
 が更にアジリジンへの水素化という経路である。アジリンは実際に単
 離された化合物である。(76) また LAH によりアジリジンへ還元されることが
 知られている。(60, 77) 前述の α -クロムニトリルとグリニヤール試薬との反応
 では、Thermis は同様に反応中間体としてアジリンの生成を考えている。(50)

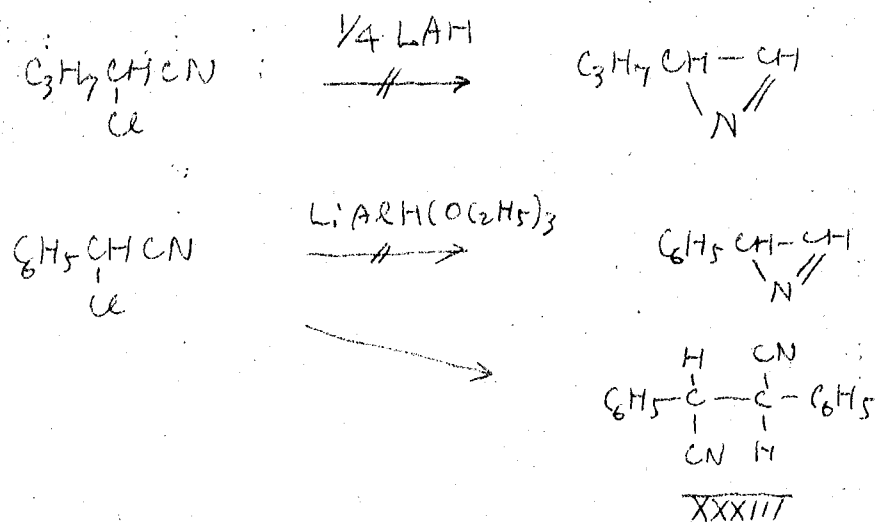
b) : 今一つの経路として β -クロムアミレ誘導体 (XXXII) へと還元さ
 れたのちに直ちにアジリジンへ閉環する経路がある。これは β -ハロアミン
 のアルカリ性でのアジリジン生成反応、Gabriel 反応、と同様の経路
 と推定されるであろう。

まず始めに、a) の経路を確認するために、アジリンの生成を検査
 してみた。そこでアルトイミン (XXX) で停止するように 1/4 量の LAH
 と α -クロムニトリルのエーテル液に 0°C 以下でゆっくり加えた。反応混
 合物からは、しかしながら、アジリンに特有な吸収⁷⁸⁾ は全く見られず、
 $\nu = 3050\text{ cm}^{-1}$ のアジリジン環 C-H 吸収も見られず、 1680 cm^{-1} に
 C=N 二重結合される吸収があることから、 α -クロムアルトイミンの還元を
 停止したものと推定される。

次に α -クロムアルトイミンが閉環反応を行なうかについて2つの
 実験を行なった。Brown らによれば、水素化トリエトキシルミニウム
 リチウムは LAH よりずっと還元力が弱く、C=N はアルデヒドの段階
 で停止するという報告をしている。(79) この試薬を用いた場合は、 α -クロムニトリル
 は α -クロムアルトイミンで停止し、これが閉環してアジリンに転換する。

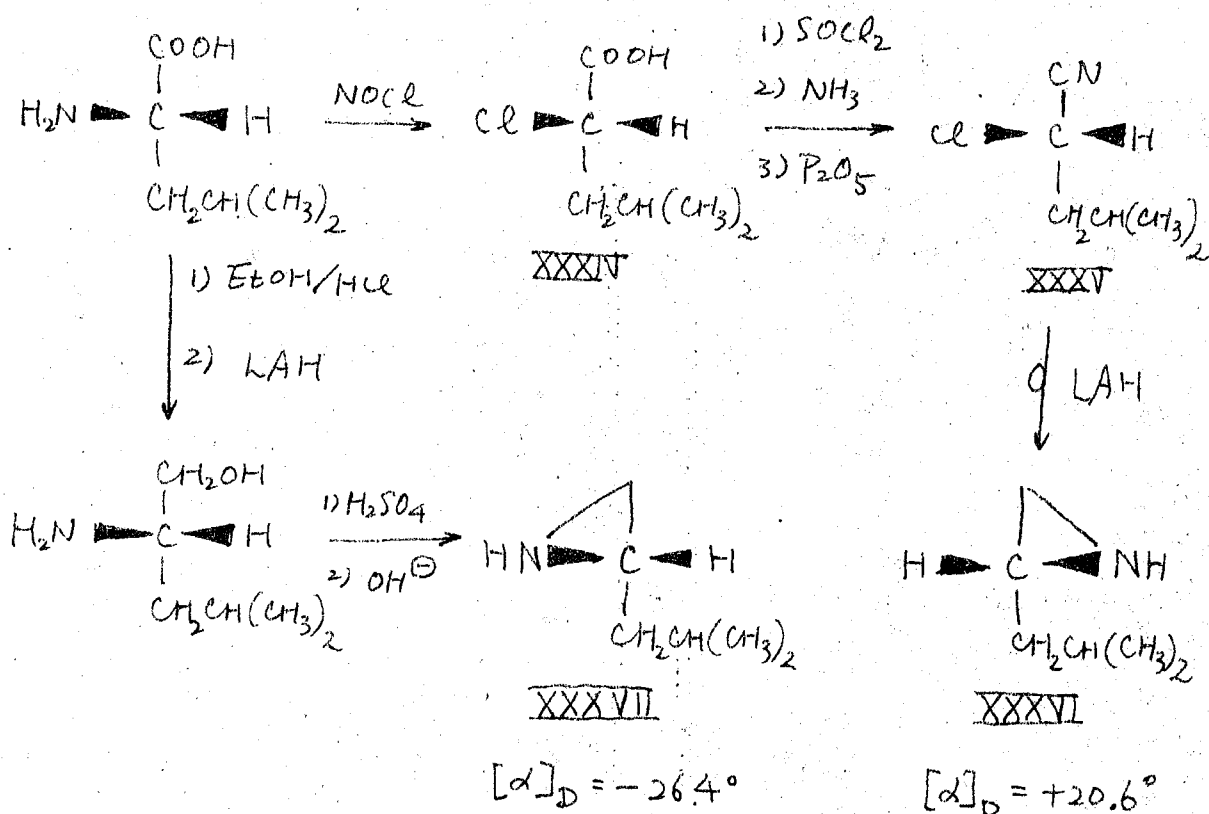
そこで α -クロムニトリルを用いてこの水素化化合物
 による還元を試みた。反応混合物からは、この場合も全くアジリン
 の吸収は見られず、むしろ α -クロムニトリル (XXXIII) のみ
 が単離された。いずれの場合にもアジリンの生成は全く認められな

かったといふことは、むしろ、この反応はクロルアミンへと変えられた後に閉環（2分子ものと考えられる）



↑2次の問題として、β-クロルアミン誘導体 (XXXII) が通常の Gabriel 反応と同じく 1,3-トランス脱離を起しているからである。⁸⁰⁾ 即ち、ニトリルのα-位の炭素上で、ワルデン反転が起きているからである。この課題を解くために、光学活性の α-クロルニトリルを合成し、その LAH 還元について調べた。

光学活性な α-クロルニトリルを得るために、L-ロイシンから出発し、バリン、イソロイシンなどの少数の分枝を除き、α-アミノ酸の塩化ニトリルによるハロゲン化は、カルボキシル基の隣接基関与により、その立体配置が異なることよく知られている。^{81, 82)} 事実として、小玉は L-ロイシンから α-クロル酸を得ている。⁸³⁾ このロイシンの塩酸溶液に亜硝酸ソーダを加えることにより、β-α-クロルイソカプロン酸 (XXXIV) を得た。これを常法通り酸塩に移し、酸アミドを経て五酸セリンにより脱炭して α-クロルニトリル (XXXV) とした。脱炭剤としては塩化チオニルよりも五酸セリンの方が、収率、光学純度ともに良好である。こうして得た α-クロルイソカプロンニトリルは明らかな L-



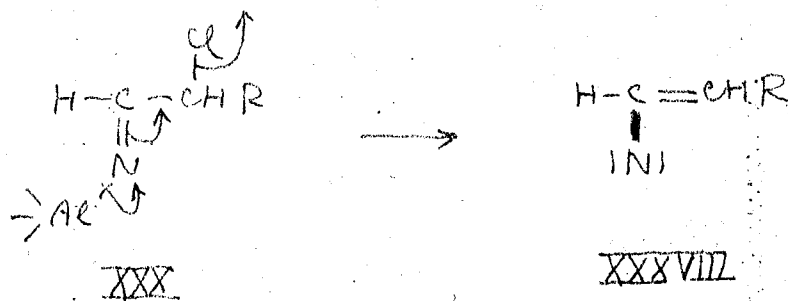
ロイシンと同じ立体配置を持つ系にある。これを前述の通り LAH 還元したところ、78% の収率で 2-イソブチルアミノリン (XXXVI) を得た。これは $[\alpha]_D = +20.6$ を示した。このアミノリンの絶対配置を決定するために、坪山の方法に従って、⁸⁴⁾ L-ロイニールの Wenker 法により D-2-イソブチルアミノリンを合成した。これは $[\alpha]_D = -26.4^\circ$ を示している。後者のアミノリン (XXXVII) は明らかに L-ロイニンと同じ立体配置を持つ。したがって、クロルトリルの LAH 還元ではその光学対象物から得られているとは、その還元段階でワルテンが転かみられていることを示しているに過ぎない。

LAH 還元で得たアミノリンは、ロイニールの Wenker 法によって得た光学対象物に比べて、その光学純度は約 80% である。これは、還元段階で一部ラセミ化したのか、 α -クロルトリルの立体一部ラ

せきしていただかないは決定的でない。

さて、これらの結果は Hoch-Campbell 法によるアジリジン生成反応と対比可能な興味ある実験指摘される。即ち、Eguchi と Ishii によれば、オキシムとグリニヤール試薬の反応では、反応中間体として考えられていたアジリンが実際に単離されている。⁶⁰⁾ この反応では、グリニヤール試薬が塩基として作用して、オキシムのカルバニオンを生成し同時に酸として水酸基を脱離させているものと考えられる。α-クロロニトリルの LAH 還元では、始めに想定したアジリン生成経路はこれに対して脱離反応が逆向きである。(本章の一部参照)

また、最近報告されたオキシムの LAH 還元によるアジリジン生成反応が、^{32,33)} その反応中間体として不飽和イメンと通ずることを提出されている。しかしながら、α-クロロニトリルの LAH 還元ではワルデン反転がみられ、光学活性のアジリジンが得られていることから、下図に示したような、オキシムの還元と逆向きの脱離反応による不飽和イメン(XXXVIII)の反応中間体を経るアジリン生成経路は、前述の如く(アジリン生成自体が確認されなかった)と考えると、否定されねばならない。



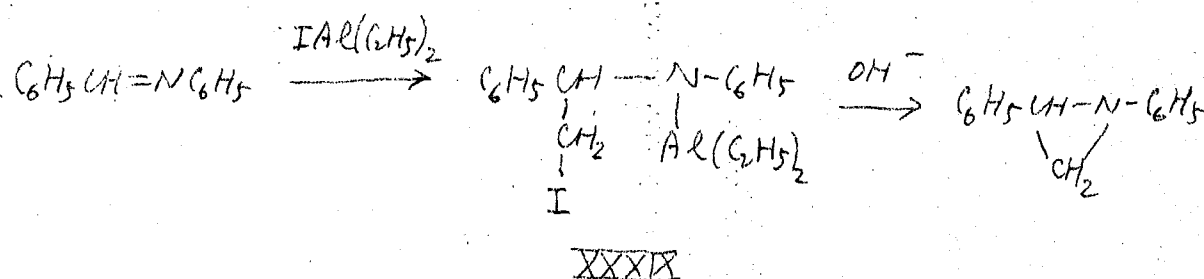
また、α-クロロアミノイミンにおいて、XXXが直接 S_N2 型でアジリンへ閉環するのは、イミン型の窒素はアミン型のそれよりも求核性が高いこと、および、C=C=N の原子の角度は C-C-N よりも鋭く折れていること、前者の閉環はより大きなエンタルピー変化をともなうこと、

そうだろうと予想から、その可能性は小さいと云える。

したがって以上の考察をまとめると、 α -クロロニトリルの LAH 還元のため経路は、 β -クロロアミン誘導体へ還元されたのち、直ちにワルデン転位ともないアジリジンへ閉環していくものと云える。

また、 α -ハロゲン- β -アミンの LAH 還元では、上記 α -クロロニトリルの場合と異なり、閉環したオキザンが単離されておらず、⁸⁵⁾ LAH の EW 比を減ずればハロヒドリンが容易に単離される。

また最近 Al-N 結合を持ったヨウ化物 (~~XXXXX~~) はそのおまけではアジリジンに閉環しないこと Hoberg が見出し、2級アミンの N-Al 結合ではその窒素の求核性を減らしていることは、 α -クロロニトリルの LAH 還元反応機構とも一致し、興味深い。⁸⁶⁾

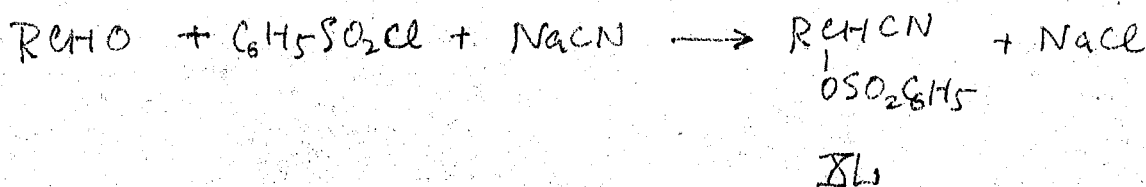


第6節 α -スルホニルオキニトリルの合成

第3、4節では Theunis と Booseré の 研究から類推することにより、 α -クロロニトリルの NaN 還元でアジリジンが生成することを知った。すなわち指摘したように、所望の目的である α -スルホニルオキニトリルを生成させるアジリジンの合成のためには、この方法は α -クロロニトリルの合成に難点がある。そこでよりおたやかな条件下でアジリジンを得るために、 α 位に脱離基としてのスルホニルオキニトリル基を持つニトリルの合成をおこなった。

α -スルホニルオキニトリルは、これまでに 2,3 の誘導体が知られているのみであり、⁸⁷⁻⁸⁹⁾ その研究も、余り研究されていない。⁸⁹⁾ そこで始めに、この種の化合物の合成について、特にその反応条件を確立することを目指して検討した。

これまでに知られている反応条件として、溶媒系を用いる場合、ベンゼンと希釈剤として用いている例がある。しかしながら、これらの反応の追試の結果、反応温度の調節ができて不都合であり、溶媒系を検討した。結局、アルデヒドを塩化ベンゼンスルホニルとともにアセトニトリルに溶解し、これに 0°C 以下でシアン化アルカリの水溶液を滴下することにより、表 2 に示した結果が得られた。この反応は強い発熱反応で、反応温度が高いと反応混合物の着色が著しく、収率が減る。また、反応物のモル比は、アルデヒドとシアン化ソー



塩化ベンゼンスルホニルに対して4倍量 (1.1倍) 用いるのが良い。反応時間の長短と着色が多くなるので、 0°C 以下で滴下後30分以内室温で攪拌してから後処理するのが良い。

表2に示したように、アルデヒドとして、アルキル、アリール、アセニル基を有するもので、対応する α -スルホニルオキシニトリル(XL)を生成する。ホムアルデヒドは、ホムリンを用いる。

こうして得た α -スルホニルオキシニトリルは、残基Rがアルキルまたはアリール基の場合は安定で、高温での蒸留の際一部分解する。しかしながら、 $R = \text{C}_6\text{H}_5$ (XLf) の場合は室温でも徐々に分解してしまう。⁸⁸⁾ p -クロロベンゾアルデヒドから得た α -スルホニルオキシニトリル(XLh)はIRスペクトルで確認された。アニスアルデヒドを用いた場合には、生成物は 0°C 以下で一時的に固形物も生成するが、低温(-10°C)以下でも簡単に分解してしまう。

他のアルデヒド成分として、クロトンアルデヒド、桂皮酸アルデヒドの α/β -不飽和アルデヒドも用いたが、このためにもスルホン酸エステルは全く生成していない。これはその反応混合物のIRスペクトルにより確認される。これは塩化ベンゾイルを用いたときには、クロトンアルデヒドから得られる α -ベンゾイロキシ- β,γ -不飽和ニトリル⁹⁰⁾の生成と対照的である。

この反応はアルデヒドに対するのみ採用出来、アセトン、シクロヘキサノンなどのケトンでは、予想されるスルホン酸エステルは検出されていない。⁸⁹⁾

塩化スルホニルとして、主に塩化ベンゼンスルホニルの他に、塩化パラトルエンスルホニルでも良い。しかし塩化メタンスルホニルではスルホン酸エステルは生成せず、構造不明の少量の生成物から得られるのみである。

さて、これらに合成された α -スルホニルオキシニトリルのIRスペクトルについて言及すると、ニトリルの吸収が全く見られると見られない

表2. α -スルホニルオキシニトリル (XL)

	R	Ar	M	bp. [mp]	収率	(分析値) 元素分析 (計算値)					
						C	H	N	C	H	N
a	H	C ₆ H ₅	K	191°C/12mm	72%	49.35	3.88	7.11%	48.72	3.58	7.10%
b	m-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	Na	172.5-173/3	79	55.57	5.47	6.13	55.21	5.47	5.86
c	i-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅	K	154~156.5/2	73	56.39	5.71	6.02	55.21	5.47	5.86
d	t-C ₄ H ₉	C ₆ H ₅	Na	146-148/2	40*1	56.63	6.03	5.23	56.91	5.97	5.53
e	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	K	[56-57]	57	62.93	4.84	4.82	62.70	4.88	4.88
f	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	K	[58-59]*2	73	—	—	—	—	—	—
g	C ₆ H ₅	p-CH ₃ C ₆ H ₄	K	油状物 *3	70	—	—	—	—	—	—
h	p-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	K	油状物	—	—	—	—	—	—	—

*1 pH 7.30 のリン酸緩衝液に溶した。(オカ部参照)

*2 文献値 mp 57.5~58.5°C (88)

*3 塩化リチウムとの反応により, α -クロロフェニルアセトニトリルと12確認した。
bp₈ 111~114° (文献値 bp₅ 108~110°C) 収率 52% (アセチル: 20%)

表3. α -スルホニルオキシニトリルの赤外線吸収スペクトル
(-SO₂O-) (cm⁻¹)

XL

a)	1380	1190	1180	1095	1010	710
b)	1380	1190	1180	1095	965	720
c)	1380	1190	1180	1095	980	720
d)	1380	1190	1180	1095	975	720
e)*	1380	1190	1180	1095	995	720
f)*	1380	1190	1180	1095	970	720
h)	1380	1190	1180	1095	930	730

* KBr錠剤. その他は液膜

というところあげねばならない。これは他の α -位に酸素が結合したニトリル（例としてシアニドリンや α -アミノキシニトリル）で見られる。⁹¹⁾

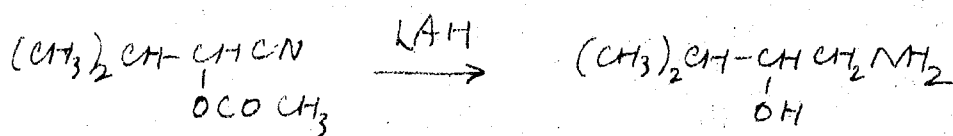
しかしながら、スルホン酸エステルの吸収が表3に示したように特徴的に強く現われているので、これらの化合物の確認はこれらの吸収に基づいておこなうことが出来る。

さて、 α -スルホニルオキシニトリルの合成では、前記のよう制限はあるが、 α -クロロニトリルの合成条件に比べるとはるかに容易に、しかもおたやかな条件下で合成出来ることがわかった。しかもこれによって得られた誘導体は蒸留や結晶化により精製出来るわけで、これは特にLAH還元の際の重要なポイントである。

第七節 α -スルホニロキシニトリルの水素化アルミニウム
リチウム還元によるアジリジンの合成

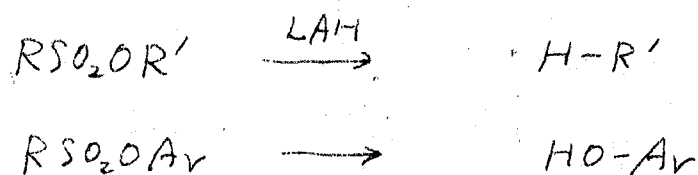
ニトリルの LAH 還元はカルボニル化合物に比べてはるかに少ない。⁹²⁾ しかも、 α -位に脱離基を有するニトリルの数はあまりない。その中で α -ヒドロキシニトリル (シアンヒドリン) や α -アミノニトリルの還元が知られていみいるが、前者の場合にはアミノアルコールが生成するのみであり、⁹⁴⁾ 後者の場合はジアミンを生成するか、シアノ基の脱離したモノアミンを与え、⁹³⁾ いずれも閉環してアジリジンを与えることと全く報告されていない。

そこで、これらの結果の追試の意味もあって α -アヒドロキシニトリルの還元を試みたが、この場合もアジリジンは全く生成せず、 β -アミノアルコールのみが得られた。



さて、前節に得た α -スルホニロキシニトリルであれば、スルホニロキシ基がクロルと同様脱離基として作用し、LAH 還元によりアジリジンと生成すると考えらる。

一方、スルホン酸エステルの LAH 還元について若干の報告があり、⁹⁵⁾ 特にそのアルキルエステルはアルコールと対応する炭化水素へ還元する有用な一方法になっている。即ち、スルホン酸エステルの水素化分解は、カルボン酸エステルと異なり、S-O 結合の切断はあらず、O-R 結合で切断がある。ただし芳香族エステルであれば、S-O 結合も切れ、フェノール類を与える。



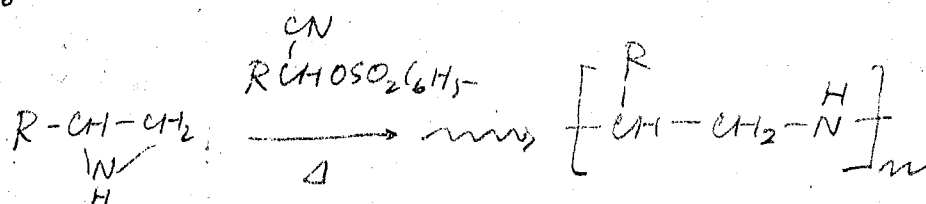
しかしながら、これらの還元のための条件は、テトラヒドロフラン中での還元といった比較的に強いものであるから、 α -スルホニルオキシニトリルの低温での LAH 還元では、まずはじめにニトリルがアミンへ還元されてアジリジンになると予想される。

そこで、はじめに α -ベンゼンスルホニルオキシイソブチロニトリル (XIIc: $R = i\text{-Pr}$) の LAH 還元を検討した。 α -クロロニトリルの場合と同じく (表1) 等量の LAH を用い、 0°C 以下に還元せよとすると、その反応物は特徴的なアジリジン臭を發している。そこでこれを蒸留してみたところ、アジリジンとして留去したものは収率 20~40% 程度あり、残査としてかなり多量のガラス状物質が残った。これは 10 mm で 250°C 付近でも留去しない。この IR スペクトルは アジリジン環内 C-H 吸収がなく、 3200 cm^{-1} に N-H 吸収が一本現われていることから、ポリイチレンジアミンであると推定された。同様の反応物は XIIb ($R = n\text{-Pr}$) や XIIe ($R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) の場合にもみられる。いずれもアジリジンとして留去されず、蒸留加熱により重合のみで反応が完了した。

アジリジンの重合開始剤は、多くの親電子剤に有効であると知られている。特に、酸、アシル化剤、アルキル化剤はその代表例である。そこでこの LAH 還元後の重合開始剤を調べたために、反応混合物を十分アルカリに置いた後、やはりポリイチレンジアミンの生成を防ぐには出来ない、しかも蒸留の時に水酸基

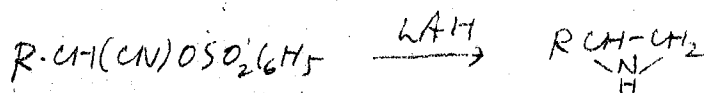
うゑを知らせても同じく重合をおこしたことから、さあとの重合が効いていふのではないと思ふ。

一方、 α -スルホニルオキシニトリル (XVI) 自身アルキル化合物として作用しうると考えられる。そこでこのニトリルの触媒用量と2-アゾビスアジリジンに於いて蒸留を試みたところ、 100°C 付近で重合をおこり、アジリジンは全く回収出来なかった。そこでこの重合物、ポリエーレンイミドは、LAH還元の際に得られたものと、そのIR-スペクトルが一致している。



したがって LAH 還元後の重合は原料の α -スルホニルオキシニトリル自身か(副)触媒として作用していることがわかった。またポリエー

表4. α -スルホニルオキシニトリルの LAH 還元によるアジリジン合成



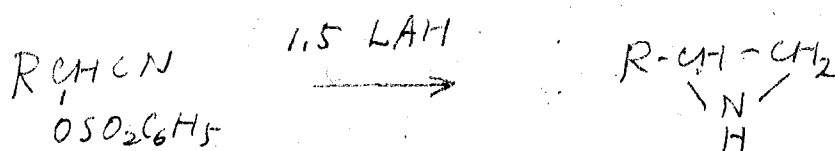
R	モル比 LAH/ニトリル	*1 収率 (%)	*2 bp. ($^{\circ}\text{C}$)
n-C ₃ H ₇	1.0	20~40 (~30)	100-108
m-C ₃ H ₇	1.0	~0 (68)	—
n-C ₃ H ₇	1.5	61	113-116
t-C ₄ H ₉	1.5	68	113-116
C ₆ H ₅ CH ₂	1.0	0	—
C ₆ H ₅ CH ₂	1.5	53	113-115/18
C ₆ H ₅	1.5	59	95-98/13

*1 ()内はポリエーレンイミドの収率。

*2 表1参照

レイミンの IR-スペクトルで、スルホン酸誘導体の吸収があることが示されていることから、その末製品の α -スルホニルオキシニトリルの量も極く少量であることがわかる。

そこで LAH を 1.5 倍モル用いてニトリルの還元を試みたところ、異相待たず重合することなくアジリジンと蒸留することができた。これらの結果は表 4 に示した。

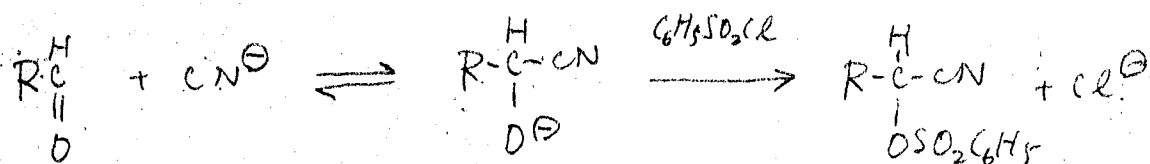


このように α -クロロニトリルと異なり、 α -スルホニルオキシニトリルでは 1.5 倍モルの LAH が必要であることの原因として、2通りのことが考えられる。第一に、スルホン酸誘導体からスルフェン酸やスルホン酸、チオフェノールへと還元されるのに、LAH が消費されるためと思われる。事実、還元混合物中にチオフェノールが存在していることが確認された。第二に、脱離したスルホニルオキシ基が、また還元能力のあるアルミニウムと結合してしまふ、その低い溶解度のため反応系外へ逃げられるためであろう。事実、LAH 還元における反応中間体のエーテル類への低い溶解度のために還元が良好に行かない例として、カルボニル⁹⁶⁾やニアンヒドリン⁹⁴⁾の場合に見られる。

いずれにしても、ここで見られた方法はアルデヒドから 2段階で 2-モノ置換アジリジンが比較的好条件で反応する下で容易に合成されるわけである。したがって従来困難であったアジリジン誘導体も本法により得られようし、こうして得られたアジリジン自身を用いる有機合成反応への応用が期待される。

第八節 α -ブクロニトリルの水素化アルミニウムリチウム還元

前節では、2-モノ置換アジリジンがアルデヒドから2段階で容易に合成される方法について述べた。この反応における立体化学を検討してみれば、興味ある事が指摘される。即ち、まずアルデヒドから α -スルホニルオキシニトリルが生成する反応では、シアンヒドリン生成と同いような立体的な規制をともなうと考えられる。よく知られているように、アルデヒドのシアンヒドリン生成の際、 α -位が不斉炭素であれば、生成するシアンヒドリンの2つのジアステレオマーの生成比は、 α -位の置換基の立体効果により決められる。この Cram-Prelog 則が、 α -スルホニルオキシニトリル生成にもあてはまるであろうことは、その反応経路を考えるとにより明瞭となる。アルデヒドとシアンイオンはその付加物と平衡にあり、この付加物が塩化スルホニルと縮合してスルホニルオキシニトリルを与えるものであろう。したがって α -位に不斉炭素を持つアル



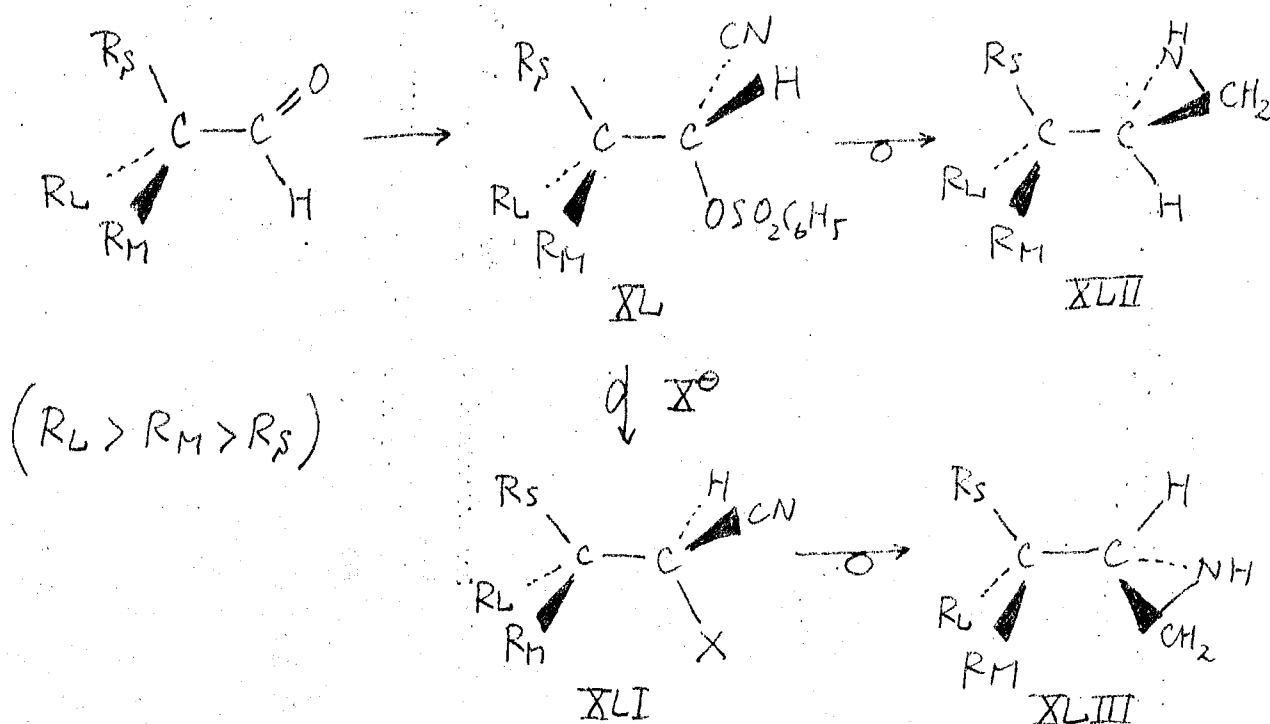
デヒドから得られる α -スルホニルオキシニトリルの2つのエピマーの生成比は、大略そのアルデヒドから得られるシアンヒドリンの2つのエピマーの生成比と類似の値を示すだろう。

次に、 α -スルホニルオキシニトリルの LAH 還元では、第三章第五節で述べた α -クロニトリルの開環反応と全く同様に、ワルデン反転がみられるだろう。 α -スルホニルオキシニトリル生成を予想する不斉誘導があると、このニトリルのワルデン反転をともなう還元開環反応とを組み合わせれば、不斉アルデヒドから、2位に不斉炭素を持つアジリ

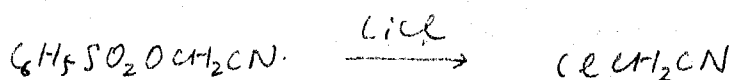
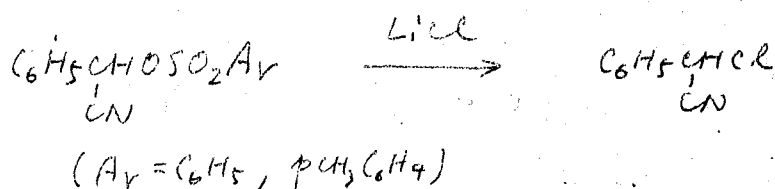
ジンの不斉誘導が Cram-Prelog 則りにしたがって可能である。

しかしながら、こうして実現される不斉合成では、一方のエピマーのみが多く生成するに過ぎないから、合成化学的な立場からは、両方のエピマーがそれぞれ別々に特異的または選択的に得られることがより望ましい。

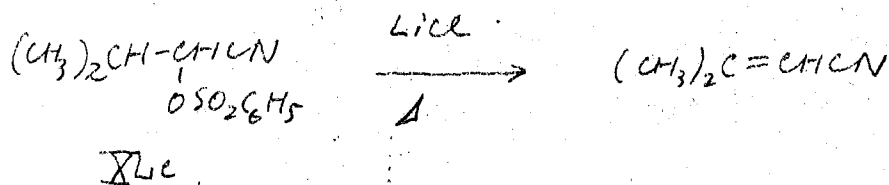
こうした目的のために、 α -スルホニルオキニトリルをハロゲン化して生成する α -ハロゲンニトリル (XLI) の LAH 還元により得られる アジリジン (XLIII) は、 α -スルホニルオキニトリルから得られる アジリジン (XLII) のジアステレオマーまたはエピマーである。これは、不斉炭素を持った一つのアルデヒドから二つの アジリジンのエピマーが、別々に立体選択的に合成されることを示している。これは アジリジンの開環反応により得られる種々のアミ化合物の立体選択的なジアステレオマー合成に極めて有効な方法になりうる。



以上のような着目のもとに、 α -スルホニルオキシニトリルのハロゲン置換反応をおこなった。まず、 α -ベンゼンスルホニルオキシフェニルアセトニトリル (XLb) をアセトン中塩化リチウムと反応させると定量的に α -クロルフェニルアセトニトリルが生成する。また、 α -スルホニルオキシアセトニトリル (XLc) も塩化リチウムによりクロルアセトニトリルへ置換される。



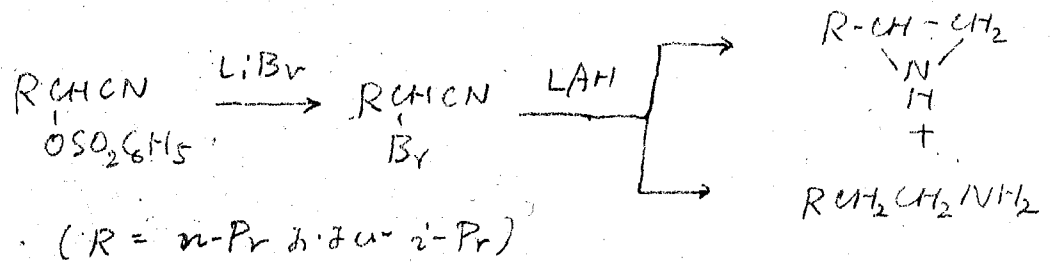
しかしながら、 α -スルホニルオキシイソブチロニトリル (XLc) およびブチロニトリル (XLb) の両者は、アセトン中塩化リチウムと還流しても強いに置換反応をおこなわず原料が回収された。更に強い反応条件での置換反応を実現するために、XLc をジメチルホルムアミド中塩化リチウムと 130°C で 7 時間加熱したところ、予想外に 72.5% の収率で β -メチルクロトンニトリルが得られた。この脱離反応は、



Chugoff 反応型の脱離というよりは、極性な非プロトン溶媒であるジメチルホルムアミド中で、溶媒和されているクロリイオンの強い塩基性のもとで塩基触媒脱離反応であろう。実際、 α -ハロケトンや dipolar aprotic solvent 中で、ハロゲンイオンにより脱ハロゲ

に本系にあることが知られている。⁹⁷⁾ しかしながら、この脱炭酸反応は、 α -スルホニルオキシニトリルが直接脱炭酸反応をするのか、 α -クロロニトリルへ置換された後にあるのか、あるいはその両者であるのかという点については検討していない。

次に、更に求核性の強い臭化リチウムを用いたところ、アセトリ中還流するに依り、上記2つのニトリル(XLbおよびXLc)が各々対応する α -ブクロニトリルになることがわかった。



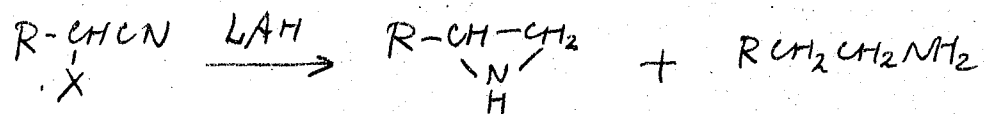
さて、前述したように主として選択的2-モノ置換アジリジンのジアリルエー合成の目的のために、こうして得た α -ブクロニトリルのLAH還元もおこなった。

はじめに、 α -クロロニトリルの場合と同じく、 α -ブクロニトリルを等モルのLAHで還元を 0°C 以下で試みたところ、前記二種のニトリル還元の時とは異なり、本系の発生がみられた。また、その還元生成物の蒸留では、 α -スルホニルオキシニトリルのLAH還元でみられたように、重合がみられ、ポリエチレンジミンが生成した。これもやはり本系の α -ブクロニトリルが重合開始剤として作用しているものであろう。

そこで、1.5倍モルのLAHを用いたところ、本系の発生とともに還元生成物は蒸留出来たが、そのIR-スペクトルはアジリジンと共に一級アミンの存在を示していることがわかった。更にそのガスクロマトグラフィーによる分析の結果、2-モノ置換アジリジンと対応する一級アミンの混合物があることが、その保持時間により確認された。

しかも、その混合比は α -ブロムブチロニトリル、 α -ブロムイソブチロニトリルとから得られた還元生成物で異なっている。そこで、第四節および第五節で得た、 α -クロロニトリルおよび α -スルホニトリルオキシニトリルの LAH 還元で得た アジリジンのガスクロマトグラフィーによる分析の結果も合わせて、表 5 に示した。表の数字は、ガスクロマトグラムのピーク面積比を表わしている。

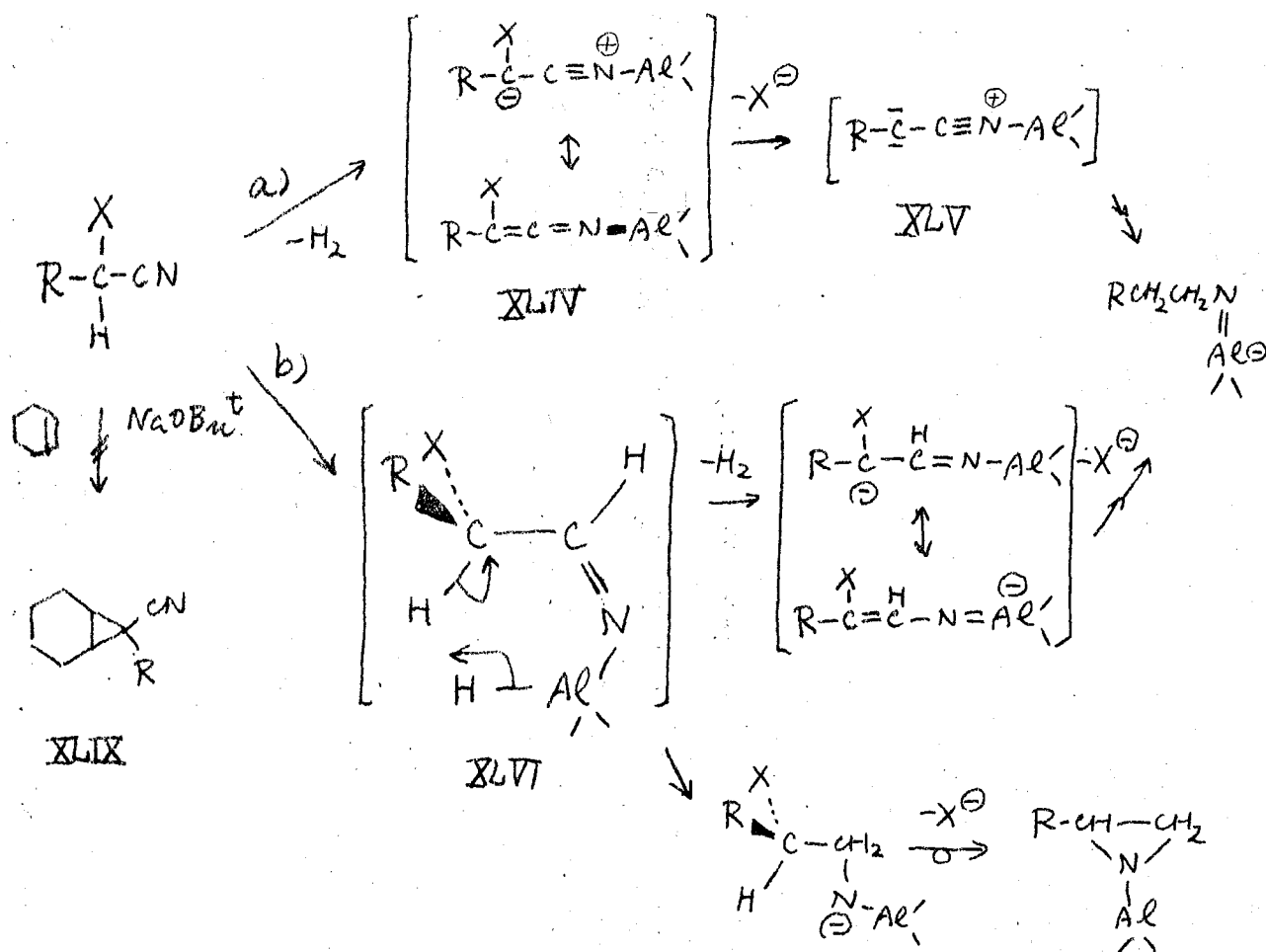
表 5. α -置換ニトリルの還元生成物生成比



R	X	生成比	
		アジリジン	一級アミン
n-Pr	Cl	100	~0
	OSO ₂ C ₆ H ₅	100	~0
	Br	43	57
i-Pr	Cl	97	3
	OSO ₂ C ₆ H ₅	100	~0
	Br	30	70
i-Bu	Br	34	66
t-Bu	OSO ₂ C ₆ H ₅	100	0

高いアジリジンと云える。したがって、少なくとも LAH 還元でのアジリジン生成では、 α -ブロムニトリルの α -位の水素は脱離していないことを示しており、 α -ブロムニトリルの LAH 還元での水素発生が、一級アミン生成と関連していることを証明している。このことは明らかにニトリルの α -位の水素の酸性度が強いものゝ故に一級アミレを生成しやめいと議論してよいことを示している。

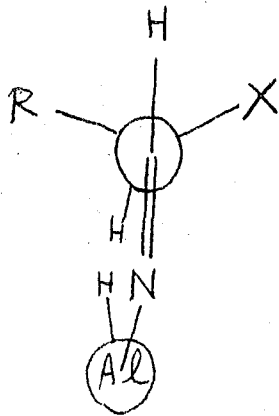
さて、グリエール試剤が活性メチレン化合物のエノールとをかいき一方、LAH も水素発生をともない同様なカルバニオン生成をおこすことが知られている。そこで、次に、一級アミンへの還元経路としてニトリルを含むカルバニオンが生成し、これが α -脱離または他の不明な経路をたどるものが考えられる。(図で経路 a)



ところで、X および R によるニトリルの α -位の水素の酸性度は、その電子的効果のみについて見れば、 $\text{Br} > \text{Cl} > \text{OSO}_2\text{CH}_3$, および $n\text{Pr} > i\text{-Pr} > n\text{-Bu}$ の順に増加するだろう。⁹⁸⁾ しかしながら表5から明らかなように、X による影響はその電子的効果により説明出来るが、R による影響は $X=\text{Br}$ の場合に明らかなように、むしろ $i\text{Pr} > n\text{Pr}$ の順に一般アミンの生成量が增加している。このことは単に電子的効果のみによりアミン生成が説明されることではないと見えよう。したがって特に立体因子を考えねばならないだろう。

LAH 還元では、特にカルボニルの還元の際に、LAH 自身による立体効果が反応を左右することは、最近良く調べられている。⁷⁵⁾ ニトリルの還元でのこうした立体因子に支配される例は余り知られていないが、(オ田部 p. 84 参照) トリフェニルアセトニトリルは LAH 還元されないという報告があり、一方トリメチルアセトニトリルは還元される。こうした立体因子は、ニトリルへの LAH 攻撃の際の、 F-strain および B-strain によるものと考えられる。さて、 α -置換ニトリルの LAH 還元でもこうした立体因子がきいているものと、特に $X=\text{Br}$ のときについて論めれば、R がよりかさ高い残基の方がカルバニオン生成がより不利にまう。即ち、 $R=i\text{Pr}$ の方が $R=n\text{Pr}$ よりもアミン生成量は少ないと思われ。これは表の結果と矛盾している。

そこで、ここではアロイドミン型の反中間体 (XLVII) が重要な役割を果たしているものと考えている。(図2経路b) 即ち、このアロイドミンの面を以てアロイドミンは、 $\text{C}=\text{N}$ -結合および X により活性化されている α -位の水素が、図のような六員環状遷移状態を経て脱離するものだろう。そして、この遷移状態と考えよにより、反応経路 a よりも、表5の結果をより良く説明できることが出来る。



XLVI

この遷移状態では、その主本配座は左図のように存在している。したがってこの配座をとりやさい R と X の組合わせと、これらの置換基による α -位水素の結性化の二つの因子が、カルバニオン生成に都合がよいわけである。R による主本効果はその高さが増えるほど、左の主本配座をとりやさい。即ち $t\text{-Bu} > i\text{-Pr} > n\text{-Pr}$ の順にかルバニオン (XLVII) 生成の度合いが増える。

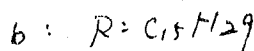
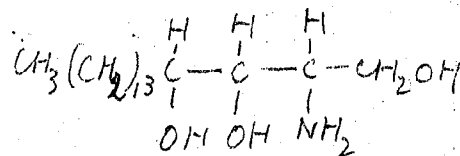
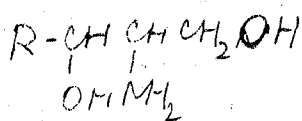
一方、X による効果は電負性にもまた主本的にも $\text{Br} > \text{Cl} > \text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ の順にかルバニオン (XLVII) 生成に有利に働いている。したがって考察が表の結果と説明出来るわけである。言い換えれば、アルドイミン誘導体 (XLVI) で競争的にカルバニオン生成と $\text{C}=\text{N}$ 結合水素化があり、各々一級アミンとアジリジンとを生成するものと考えられる。X = $\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_5$ のときは R = $t\text{-Bu}$ でもアミンが多く検出されないが、これは、ハロゲンの α -軌道共鳴によるカルバニオンの安定化に依り、スルホニルオキシ基ではその効果がないことも示しているものだろう。

さて、以上の結果、 α -位に脱離基を持つニトリルの LAH 還元では、 α -スルホニルオキシニトリルを用いた場合がアジリジン生成純度が最も高く、かつたやすく得られることがわかった。これは合成的に有益な発見であった。しかしながら、所望の目的であったアジリジンを経るアミノ化合物の主本選択的である二つのジアステロマー合成という見地からみると、 α -ブロムニトリルを用いる経路は、その LAH 還元生成物であるアジリジンとアミンの分離に不都合な異が生じてしまう。

第九節. アジリジンと合成中間体とする 2-アミノブタン-1,3,4-トリオール誘導体の合成

前節までに、 α -スルホヒドロキシニトリルの LAH 還元によるアジリジン合成法は、その反応条件が従来法よりも比較的おたやかであること、生成物の純度が高いことなどの特長を保持していることを示してきた。この方法によれば、水酸基またはその誘導体を残基に持つアジリジンの合成が可能となる。そしてアジリジン自身が多くのアミノ化合物の有益な合成中間体となりうることを考え合わせると、本法により得られるアジリジンを合成中間体として用いる例を示すことは有意義である。また、この方法がアルデヒドの変換法であることから、糖類への適用も重要な課題であり、ホリヒドロキシアミノ化合物へのアミノ基導入法として意味ある一方法になる。

以上に本章第三節で言及したように、脂質の塩基成分であるスフィンゴシン、フィトスフィンゴシンあるいはそれらの関連物質は長鎖のホリヒドロキシアミノ化合物である。⁴³⁾ 合成化学的見地からすると、これらの化合物を立体的特徴のない選択的に合成することは重要な課題である。2-アミノ-1,3-ジオール構造を持つスフィンゴシン(TVb)やヒドロスフィンゴシン(TVa)の合成が数多く行われているのに対して、^{43, 44)} フィトスフィンゴシン(V)の合成はその例ははるかに少ない。特に、*ribo*-2-アミノオクタデカン-1,3,4-トリオールであるフィトスフィンゴシンの立体的



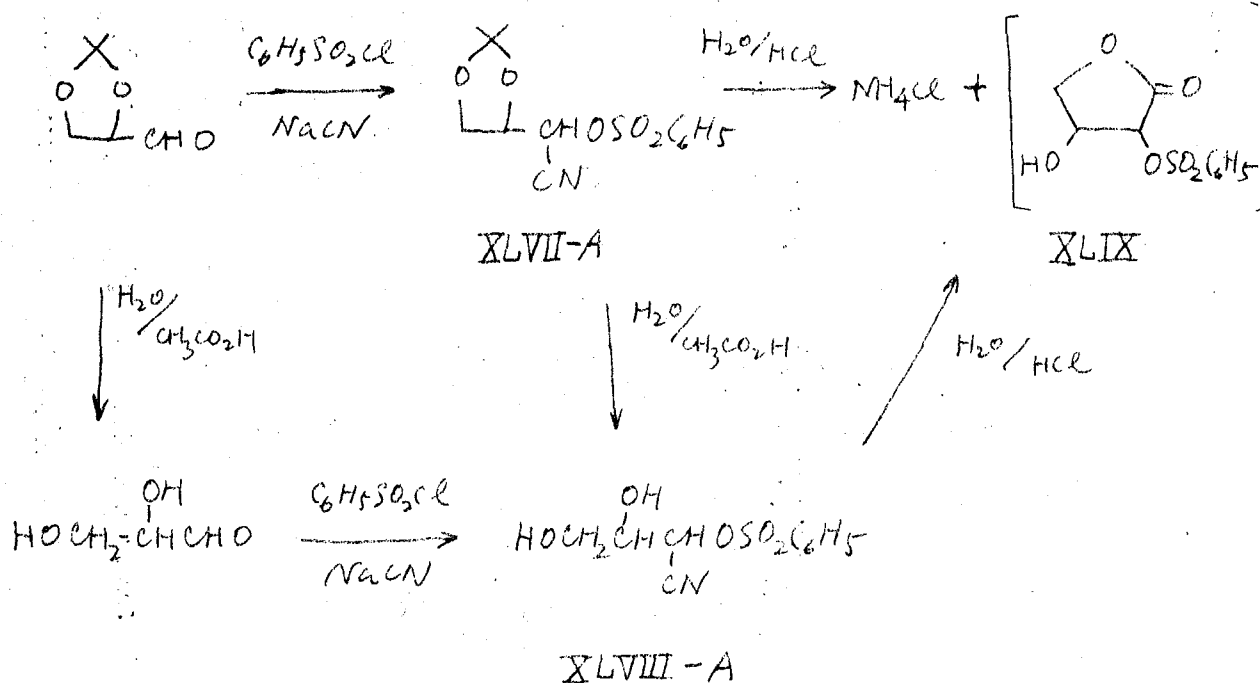
特異的合成は興味がある。すなわち Prosternik により合成されて
あり、^{99, 102, 104} また最近 Gigg により D- グルコサミンを本発原
料とした巧みなフィトスフィンゴシンの立体特異的合成が報告された。

著者は、 α -スルホニルオキシトリルを经るアジリジン合成を用い
れば、オハ部に論じた立体選択的合成の可能性とともに、このフィ
トスフィンゴシンが合成されうると考えた。そこで、その足がかりとして、
その最も簡単な誘導体である 2-アミノブタン-1,3,4-トリオール¹⁰⁵の合成
を目的として以下の実験を行なった。この場合の出発物質はグリセ
リンアルデヒドのイソプロピリデン誘導体¹⁰⁶がその目的にかなう。一方、この
アルデヒドは 酸により容易にケタール環が外れ、また塩基ではアル
ドール縮合のいずれの非常に反応条件に敏感な化合物である。¹⁰⁶ したが
って、この化合物に著者の見出したアジリジン合成法が実際に適用さ
れることを示すことが出来た。この種の化合物へアジリジン基を導入する
方法がより広く採用されよう可能性のあること、その反応条件の
確実性を詳しく検討することにした。

0,0'-イソプロピリデン-2-D-グリセリンアルデヒドは Fischer の
方法により、¹⁰⁵ ジアセトン-D-マンニトールの四酢酸鉛鉛酸塩¹⁰⁷により
得た。そして減圧蒸留で得たアルデヒドを直ちに反応せしめた。

まず、ケタール環の加水分解を防ぐ(意味で、アセトニトリルにアル
デヒドを溶解させ、これに必要量の 1/3 のシアンヒソダ¹⁰⁸を冷卻加え、更に
冷時塩化ベンゼンスルホニルをかけた。この時ほとんど発熱が見
られない。次にこのシアンヒソダの懸濁液に、残りのシアンヒソダ
の水溶液を 0°C 以下に滴下した。こうして得られた結晶は精製
後 mp. 47~49°C を示した。このものの元素分析値は 0,0'-イソプロ
ピリデン-2-ベンゼンスルホニルオキシ-3,4-ジエトキシブタノール
(XLVII A) に一致している。またその赤外スペクトルは、ケタール環

スルホン酸エステルの吸収を示しているが、本章第五章でのべたように、ニトリルの吸収は検知されていない。さて、この化合物はその二つの不斉炭素のため二つのジアステロマーの生成を考えると、分析結果により分離は成功せず、薄層クロマトグラフィーでもスポットの分離は認められなかった。



このケタールニトリル (XLVII-A) は 50% 酢酸中で加水分解され、mp. 137~139°C のジヒドロキシニトリル (XLVIII-A) になる。-オキ希塩酸による加水分解ではニトリルも加水分解されて塩化アンモニウムを生成する。この加水分解生成物の精製はまた成功していないが、その IR-スペクトルからブチロラクトン (XLIX) であろうと思われる。

イソプロピルテングリセリンアルデヒドを加水分解してグリセリンアルデヒドとした後、塩化ベンゼンスルホンとシアノヒドリンを反応せしめると、少量ながらジヒドロキシニトリル (XLVIII-A) が得られることがわかった。

さて、この反応は試薬のモル比により、生成する α -スルホニルオキシニトリル (XLVII-A) の収率が変動するだけでなく、その粗製品の融点も左右される。表6に示したように、アルデヒドのモル数が多い

表6. α -スルホニルオキシニトリル (XLVII-A) の合成

実験No.	モル比			粗製品の		反応条件
	$\text{D}-\text{O} \begin{array}{c} \text{X} \\ \text{L} \end{array} \text{CHO}$	NaCN	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{Cl}$	mp. (°C)	収率 (%)	
1	1.05	1.10	1.00	36~42	46.5	CH_3CN 中
2	1.00	1.05	1.00	90~130	41	CH_3CN 中
3	1.05	1.11	1.00	36~42	57	CH_3CN 中
4	1.12	1.12	1.00	40~50	59.5	CH_3CN 中
5	1.12	1.25	1.00	40~47	85	$\text{Na}_2\text{HPO}_4 - \text{NaH}_2\text{PO}_4^*$ - $\text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{CN}$

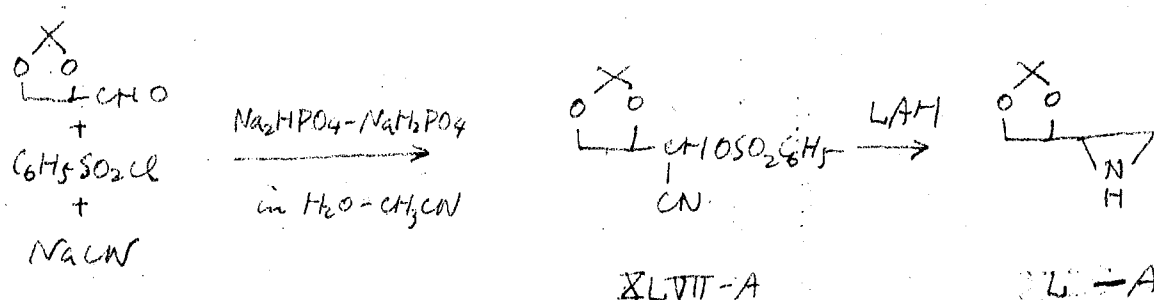
* 本文参照

と、No. 2に示されてあるように、一部ケタールが加水分解されてしまい、XLVII-AとXLVIII-Aの混合物となる。これが薄層クロマトグラフィーにより確認されている。一方、シアニドイオンが多いときには反応混合物の着色が著しく、収率も減じてしまう。しかし、いずれの場合も含水アセトニトリルのみを用いたときは、その収率は50%前後であった。この結果は、酸またはアルカリによるアルデヒドの変化に依存するものでありと考えて、その反応液のpHを中性付近に保つたの、緩衝溶液を用いることにした。緩衝剤として $\text{Na}_2\text{HPO}_4 - \text{NaH}_2\text{PO}_4$ を用いた。

はじめに、塩化ベンゼンスルホニルの加水分解による酸性への変化を調べるために、pH 7.00の上記リン酸緩衝溶液と塩化スルホニルのアセトニトリル溶液とを充分攪拌したところ、水溶液のpH

は 6.50 を示していた。 pH 7.40 の緩衝溶液であれば、上記の条件に pH 7.00 以上に保たれることがわかった。^{*} いし pH 7.40 の緩衝溶液とアセトニトリルの混合溶媒に イソプロピリデン-D-グリセリンアルデヒド^{*} を加え、更に 塩化スルホン^{*} を加え、良く攪拌しながらミアンヒソ-9 の水溶液を 0℃以下に滴下したところ、85% の高収率に粗製品 (mp. 40~47℃) の XLVII-A を得ることができた。

さて、さうして得られた ケタールニトリル (XLVII-A) を LAH で還元したところ、予想通り 55% の収率に ケタール環を保持した アジリジン (LIX-A) が合成されることがわかった。このアジリジンは $[\alpha]_D = +7.51^\circ$ を示す。また 2 つのジアステロマー混合物と思われるが、その分離はガスクロマトグラフィーにより成功している。この種の化合物は従来には極めて合成困難とされているが、本法では容易に得られる点である。



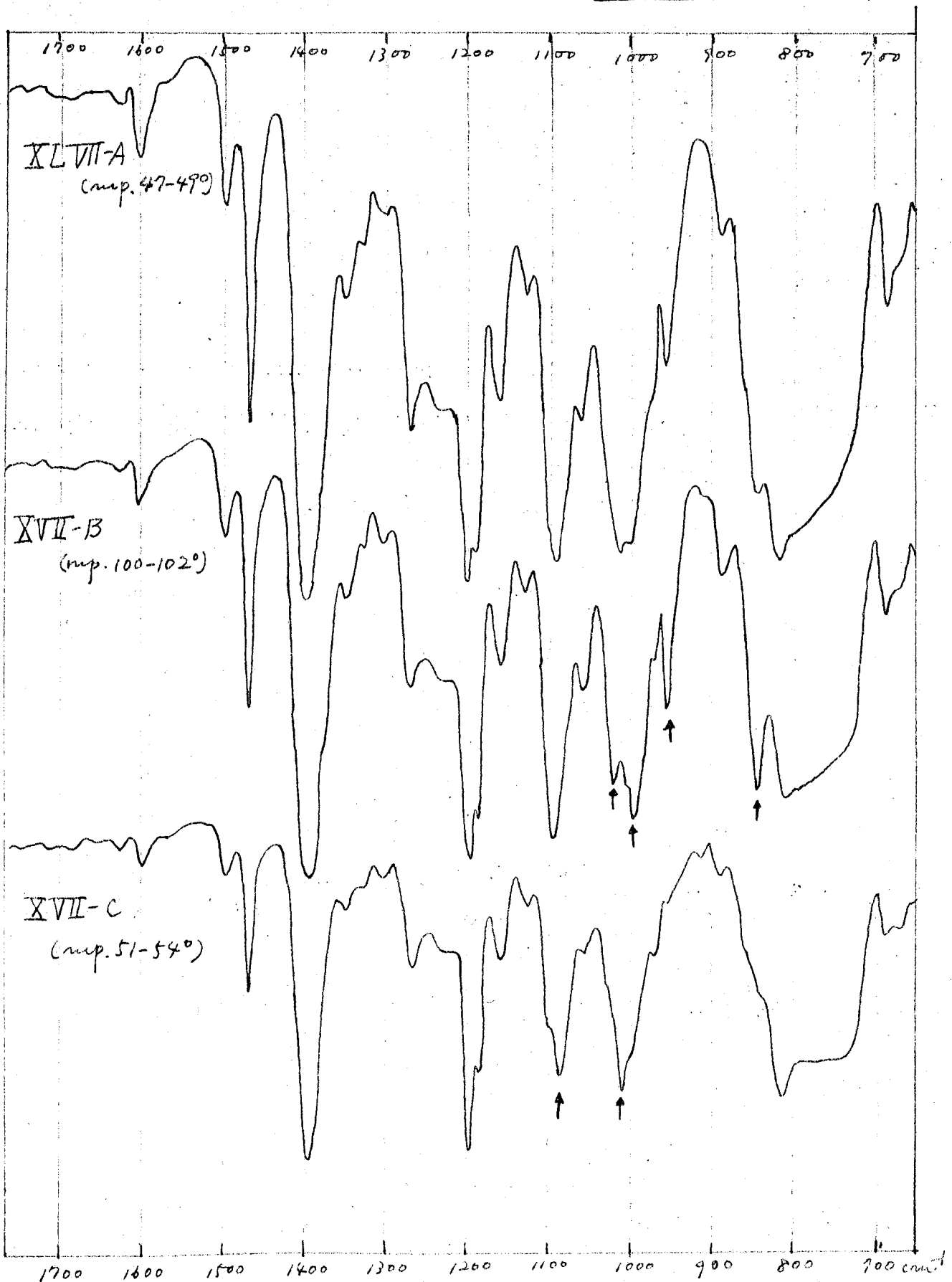
興味あることに、一部ラセミ化したイソプロピリデングリセリンアルデヒドを用いた場合は、上記と異なった結果が得られた。即ち、ジアセトン-D-マンニトールを四酢酸鉛で酸化したのち、溶媒として用いたベンゼンを常圧に加熱蒸留すると、生成したアルデヒドは極めて粘稠になる。そしてこのものは 200℃ 付近で熱分解重なり、再びアルデヒドとして析出することがわかった。この時のアルデヒドは $[\alpha]_D =$

^{*} pH 7.00 の緩衝溶液を用いる。その反応混合物は一部ジヒドロキレニトリルとなる。

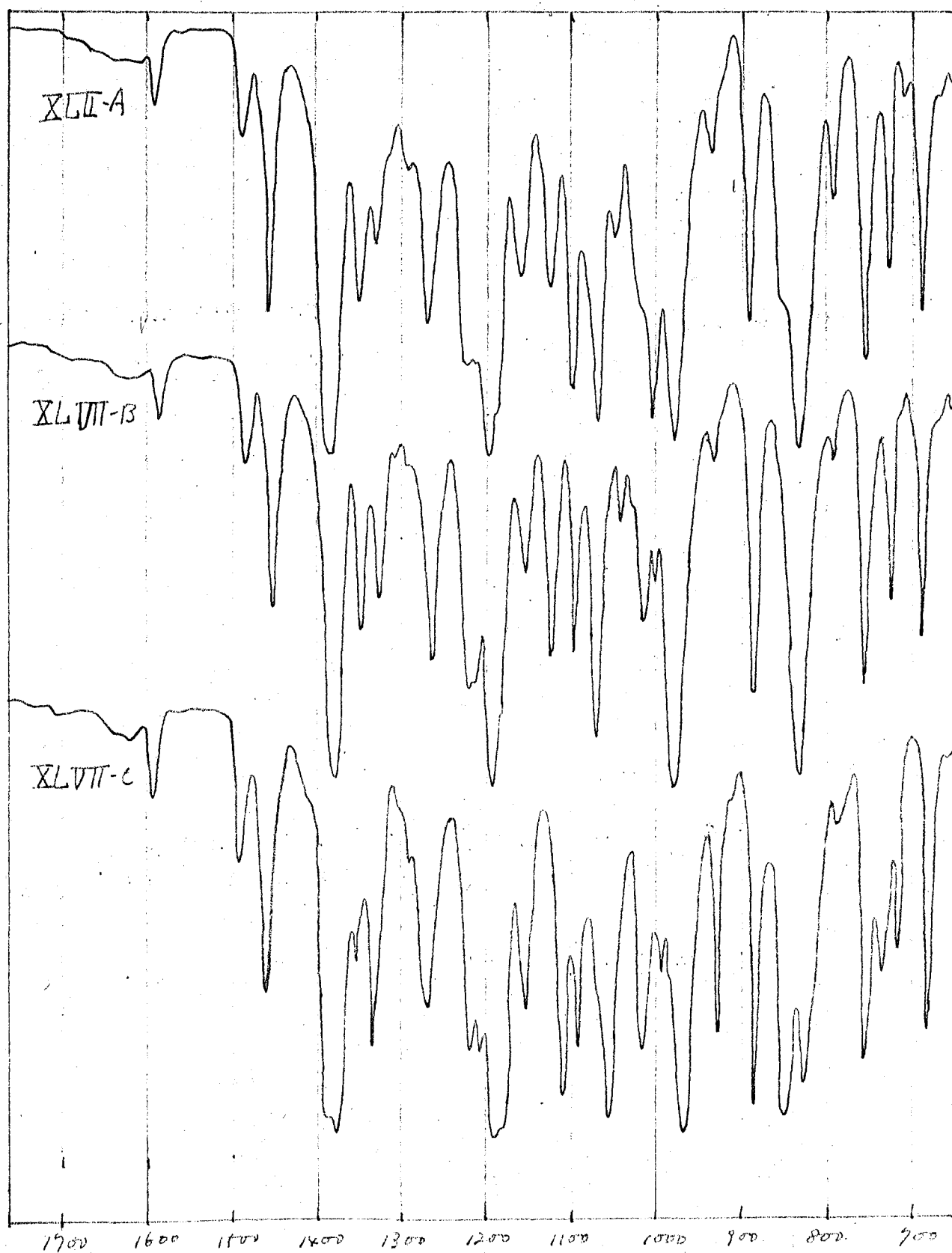
+14.6°を示し、かなりラセミ化している。このラセミ化は、イソプロピルデングリセリンアルデヒドを上記と同様の条件で、リン酸酢酸溶液を用いて塩化ベンゼンスルホニルとシアニドイオンを反応させると、収率84%で結晶が得られた。イソプロピルアルデヒドから再結晶すると、二種類の異なる融点をもつ結晶に分離されることになった。即ち、31%の収率で mp. 90~100°C のものと 53%の収率で mp. 44~50°C のものが得られる。両者ともくり返し再結晶すると、前者は mp. 100~102°C と示す一方、後者は mp. 51~54°C と示す。両者とも α -スルホニルオキシエタールニトリルに元素分析値が一致し、それらの IR-スペクトルも、エタール環、スルホン酸エステルの存在を示しており、その構造を支持している。(以後、mp. 47~49°C の結晶をエタールニトリル-A (XLVII-A), mp. 100~102°C のものをエタールニトリル-B (XLVII-B), mp. 51~54°C のものとエタールニトリル-C (XLVII-C) と用いることにする) また、エタールニトリル B も C も、それぞれ酸で加水分解されて、前者からは mp. 89~90°C の α -ベンゼンスルホニルオキシ-3,4-ジヒドロキニトリルが得られ、後者からは mp. 153~155°C の異性体を得られることがわかった。(エタールニトリルに於いて、mp. 137~139°C のジヒドロキニトリルを A (XLVIII-A), mp. 89~90°C のものを B (XLVIII-B), mp. 153~155°C のものを C (XLVIII-C) と呼ぶ)

さて、ラセミ化は、イソプロピルデングリセリンアルデヒドから生成した二つのエタールニトリル B および C の IR-スペクトルは、全く一致のみならず、クロマトグラフの中にも異なっていない。(図1) また、図2に示したように、これらの NMR-スペクトルも若干異なっている。特に、イソプロピルデングリセリン基の一方のメチル基は両者においても δ 8.70 に現われているのに対し、もう一方のメチル基は、エタールニトリル-B では δ 8.57

⑫ 1. 0,0'-イソプロピリデン-2-ベンゼンスルホニルオキシ-3,4-ジエトキシ-
ブチロニトリル (XLVII A, B および C) の クロロホルム 中の IR-スペクトル

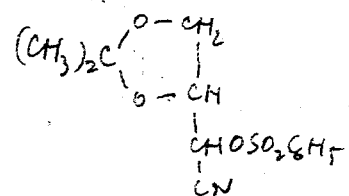


121a. 0,0'-イソプロピリデン-2-ベンゼンスルホニルオキシ-3,4-ジヒドロキネ-
7チロニトリル (XLII A, B および C) の KBr 中の IR スペクトル

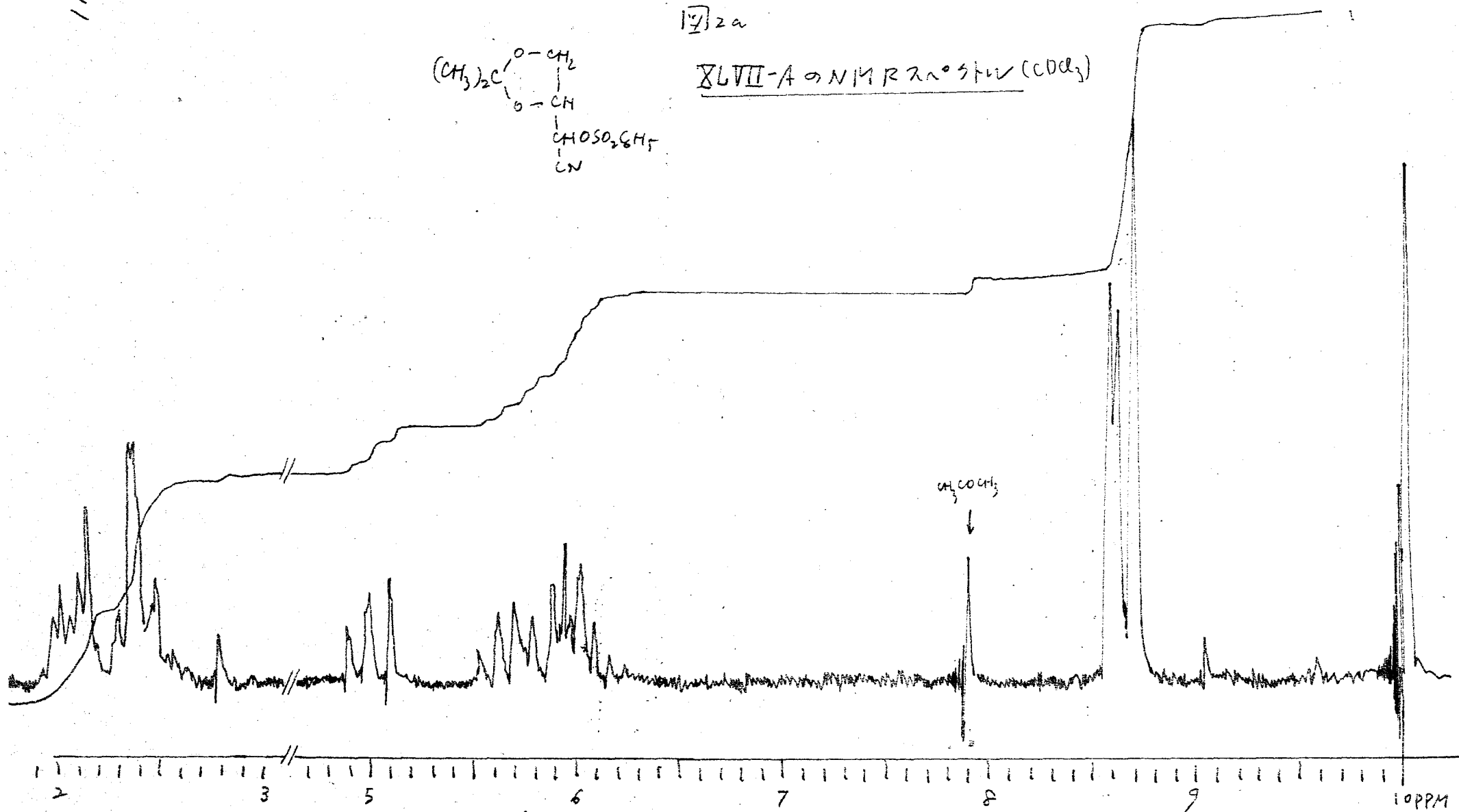


117

172a



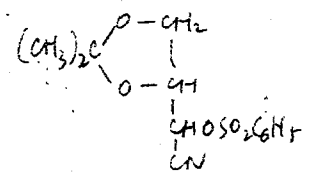
XLVII-A の NMR スペクトル (CDCl₃)



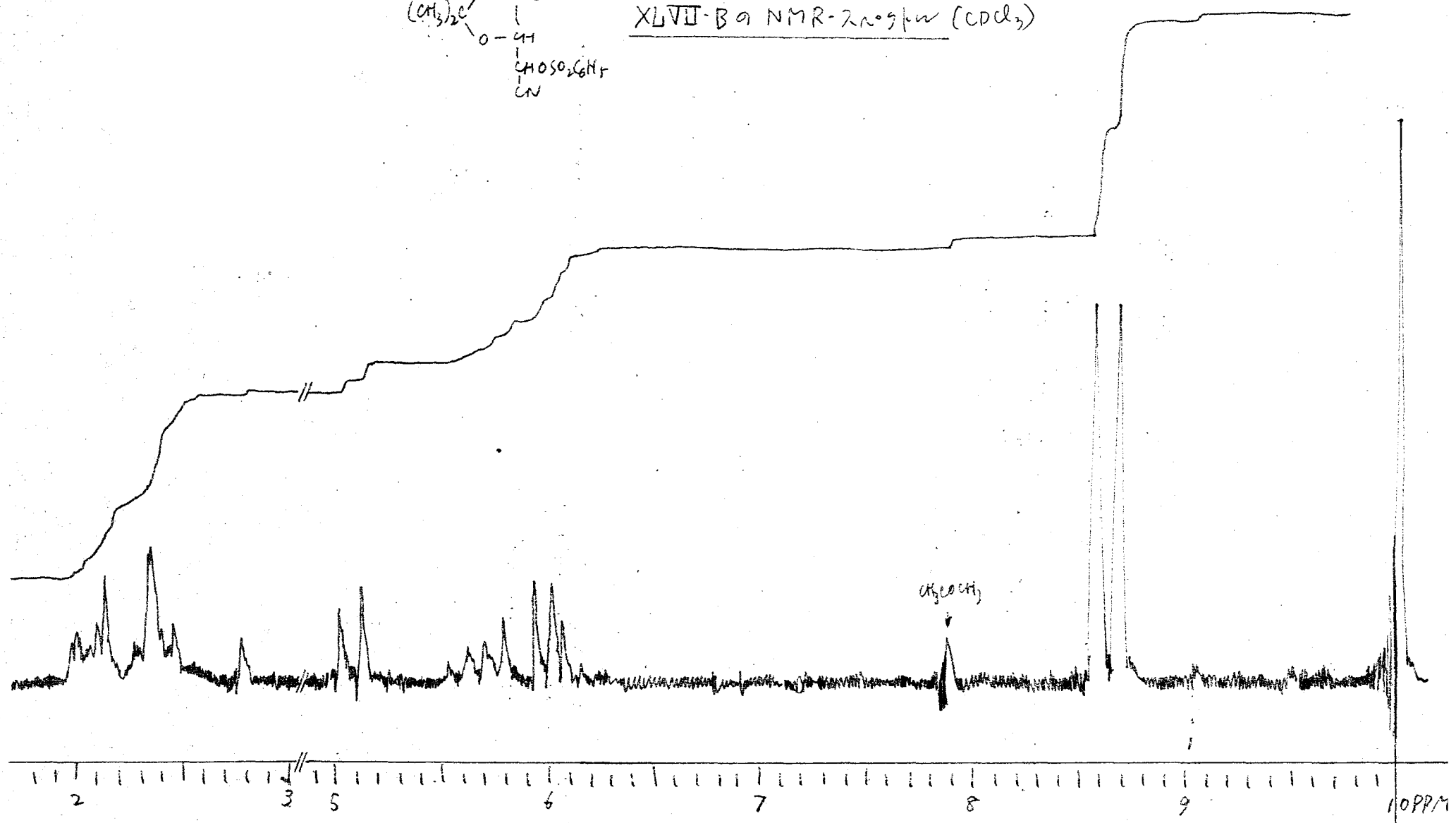
60 MC

118

2b



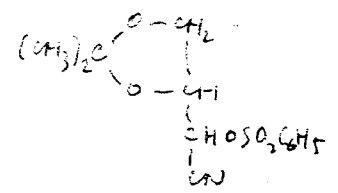
XLVII-B NMR-22091w (CDCl₃)



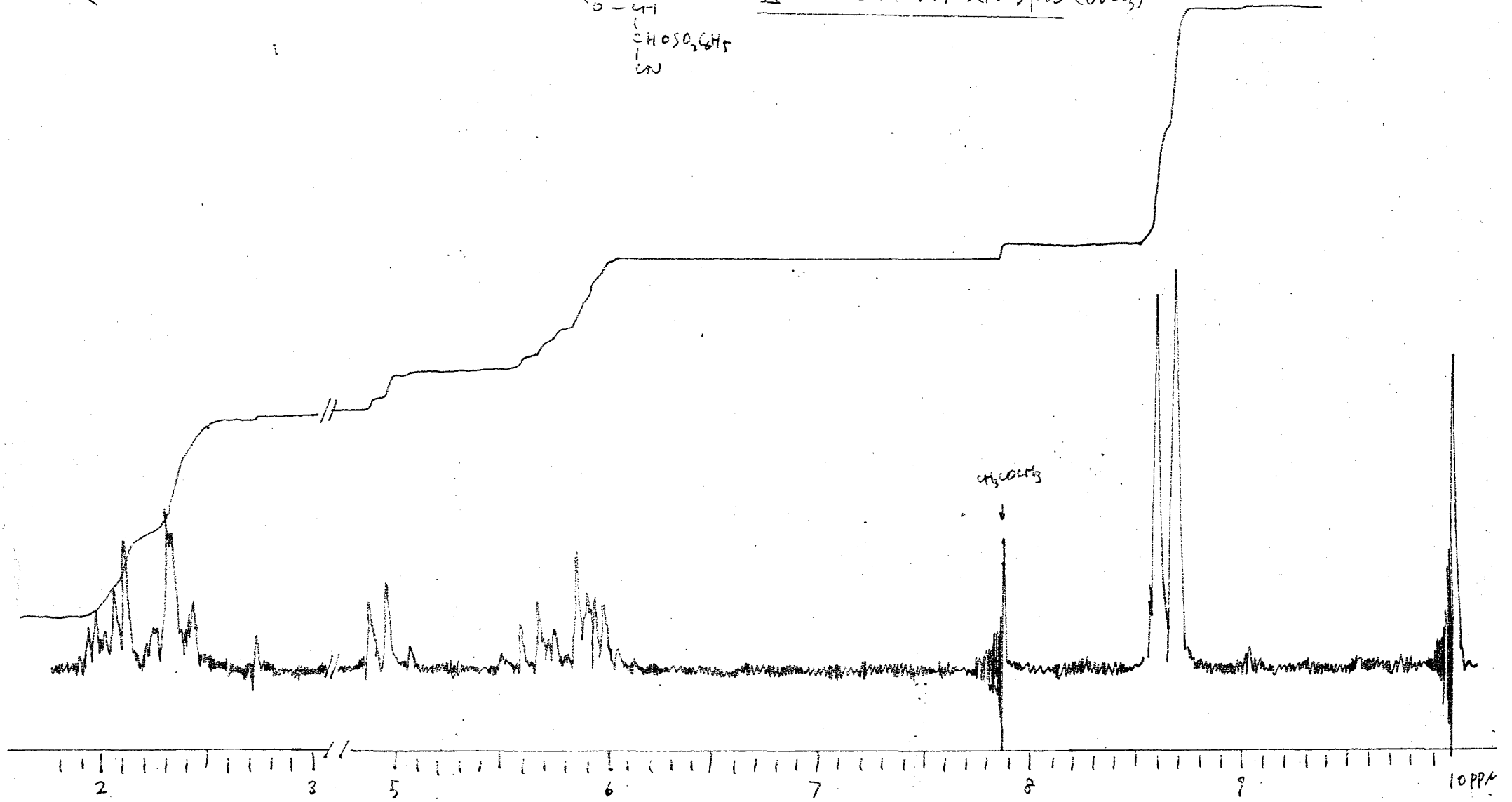
60MC

119

$1\frac{1}{2}$ 2c



XLVII-C $\rightarrow$ NMR spectrum (CDCl₃)



60 MC

に現われているが、ケタールニトリル-Cでは ϵ 8.61 にピークがある。
また、ケタールニトリル-Bの α -位のプロトンでは ϵ 5.05 に二重線として現われ、ケタールニトリル-Cでは ϵ 4.90 に現われている。

特に、IR上のスペクトルの結果から、ケタールニトリルBおよびCは、2-ベンゼンスルホニルオキシ-3,4-ジエトキシニトリルのケタールの2つのジアステレオマーであることが明らかである。また、これらの2つのケタールニトリルの旋光度は $[\alpha]_D^{25} = 0$ である。

一方、光学活性 D-グリセリンアルデヒドのインプロピリテン誘導体から得られたケタールニトリルAは、前述の様に蒸留クロマトグラフィーで容易に分離出来なかった。その IR-スペクトルは、ケタールニトリルBおよびCと同一であった。また、KBr錠剤でのその IR-スペクトルは、ケタールニトリル-Bとケタールニトリル-Cの混合物としても、かなり異なる種々の吸収を示している。しかしながら、図1に示してあるように、クロロホルム溶液での IR-スペクトルを比較してみると、3つのケタールニトリルはよく似てはいるが、 $900 \sim 1100 \text{ cm}^{-1}$ の領域でその違いが明らかに分る。即ち、ケタールニトリル-Bでは、840, 950, 985, 1020 cm^{-1} に吸収があるが、ケタールニトリル-Cではこの領域の吸収は、840, 950 cm^{-1} の吸収は極めて弱く、1005, 1080, 1095 cm^{-1} に吸収が現われている。それに対してケタールニトリル-Aは、丁度上記2つのニトリルの混合物としての吸収を示していることがわかる。更に、NMR-スペクトルにより、ケタールニトリル-Aが、BとCの混合物であることがより明らかになった。ケタールニトリル-Aの gem-メチルの一方のメチル基が ϵ 8.70 に吸収しているのに対し、もう一方の吸収は ϵ 8.61 と ϵ 8.57 とに分岐している。この後者2つの値は上記のように、ケタールニトリルBとCのそれぞれの一方のメチル基の値と同一である。また、ケタールニトリル-Aの α -位のプロトンシグナル

も、ケタールニトリル-B および C の混合物であると支持している。

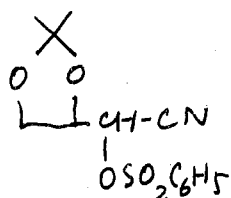
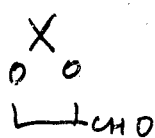
以上のスペクトルの検討から、mp. $47 \sim 49^\circ\text{C}$ のケタールニトリル A は二つのジアステレオマーの混合物であると明らかとなった。さて、ラセミ化合物は化学活性物質と物理的諸性質を異にし、吸収スペクトルにおいては、固相状態では両者は異なるが、溶液中では一致するといわれている。¹⁰⁷⁾ したがって、ラセミにしたインプロピリデングリセリンアセテートから生成したケタールニトリルは、ラセミ化合物として存在し、化学活性ケタールニトリル-A の増大と一致し、たまたまジアステレオマーへの分離結果が可能なものであらう。

さて、このようにして分離された二つのジアステレオマー (XLVIIA と B) を各々別々に LiAlH_4 で還元し、それぞれに対するケタールアジリジンを作った。ケタールニトリル-B からは $[\alpha]_D^{25} = +0.8^\circ$ のアジリジンが、ケタールニトリル-A からは $[\alpha]_D^{25} = -4.2^\circ$ のアジリジンが、各々 57%, 60% の収率で生成する。両者ともまた旋光性を示しているが、これはグリセリンアセートのラセミ化が十分すすんだためである。以上3種のケタールニトリル-A, B および C から、それぞれにアジリジンを合成したから、これらの化合物の沸點、屈折率、IR スペクトル、NMR スペクトルは非常に類似している。

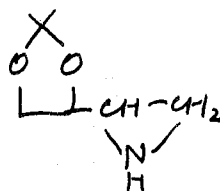
以上得られた種々の化合物の性質は系統表として表に示した。

さて、ポリヒドロキシアミノ化合物を、こうして得られたケタールアジリジン (4) の開環により合成するためには、むしろケタール環を保持したまま行なうことが望ましい。即ち、ケタール環を加水分解してジヒドロキシ体にしてからアジリジンの開環を行なえば、分子内置換反応により、テトラヒドロフラン環 (5) に組み変えることができる。したがって、酸触媒による加水分解によるケタールアジリジンの開環は、ポリヒドロキシアミノ化合物の合成には不都合と考えられる。

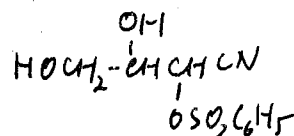
表. グリセリンアルデヒド誘導体



XLVII



L



XLVIII

$$[\alpha]_D = +64.9^\circ$$

$$b.p._{17} : 53^\circ\text{C}$$

XLVII-A

$$\text{mp. } 47 \sim 49^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]_D^{25} = -13.2^\circ$$

L-A

$$b.p._{23} : 112^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]_D = +7.5$$

$$n_D^{25} : 1.4491$$

XLVIII-A

$$\text{mp. } 137 \sim 139^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]_D = +14.6^\circ$$

$$b.p._{23} : 59 \sim 60^\circ\text{C}$$

XLVII-B

$$\text{mp. } 100 \sim 102^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]_D^{27} = \pm 0.0$$

L-B

$$b.p._{26} : 106 \sim 110^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]_D = +0.8$$

$$n_D^{25} : 1.4480$$

XLVIII-B

$$\text{mp. } 89 \sim 90^\circ\text{C}$$

XLVII-C

$$\text{mp. } 51 \sim 54^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]_D^{27} = -4.0$$

L-C

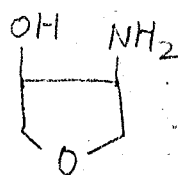
$$b.p._{28} : 107 \sim 109^\circ\text{C}$$

$$[\alpha]_D = -4.2$$

$$n_D^{25} : 1.4483$$

XLVIII-C

$$\text{mp. } 155 \sim 157^\circ\text{C}$$

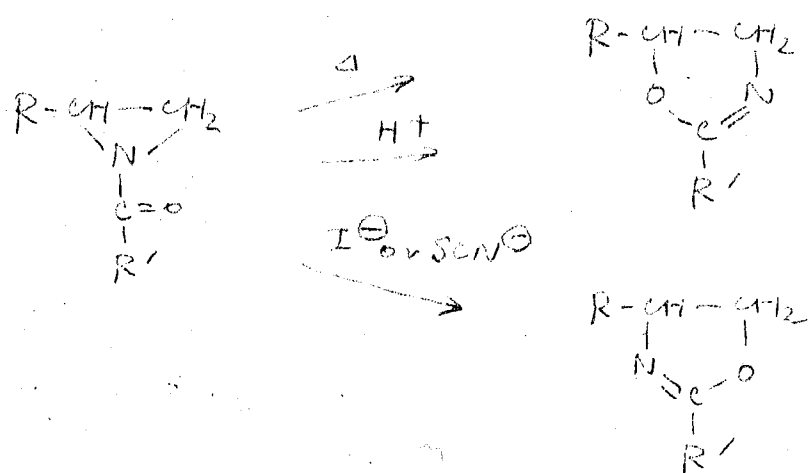


LI

一方、水酸イオンによりアジリジンを開環するといは
エポキシドと異なり極めておこりにくい。そこで
まずはじめにカルボレ酸による開環を試みた。
カルボレ酸はアジリジンと反応して、アミノアルコール
の O-アシル体を経て、N-アシル体になる。(108)

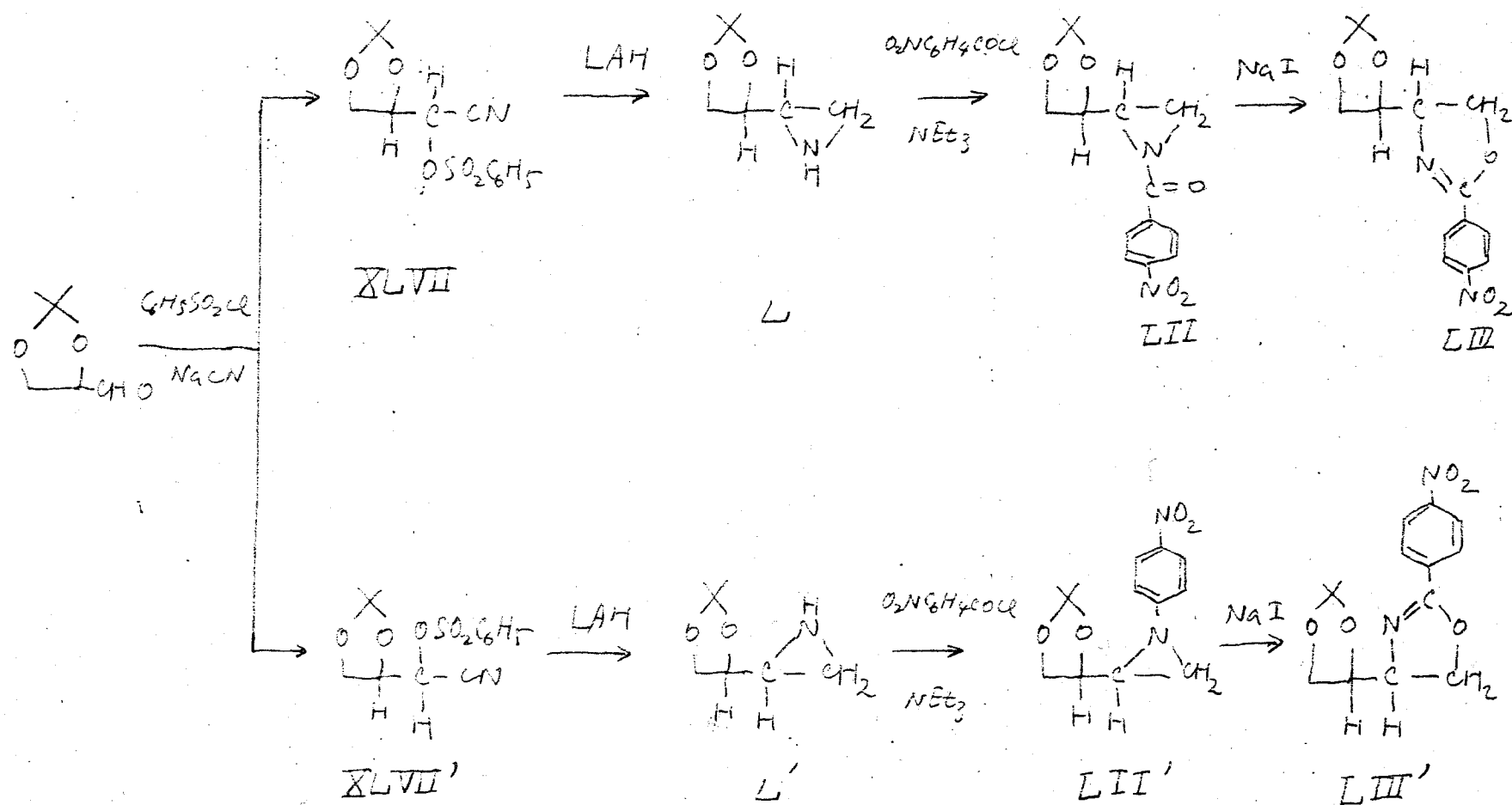
そこで、ケタールアジリジン(LI)を p-ントロ安息香酸とクロロホルム中
に熱した。精製品は単晶が得られた。

次に、N-アシルアジリジンのオキサゾリン転位を採用してアミノ
アルコール誘導体にすることにした。N-アシルアジリジンは、熱、酸、
強い求核試薬により開環転位してオキサゾリン-2 になる。2-モノ
置換アジリジンのアシル化合物は、二つのオキサゾリンのうち、その転位
条件により選択的に一方の異性体を与える。(71) Heine によれば



2-モノ置換アジリジンの N-アシル体の I^- または SCN^- の触媒
作用による転位は、4-置換オキサゾリン-2 を与える。(72, 73) 一方、

アジリジンの開環反応と同様を示すオキランでは、モノアル
キル置換エチレンオキソドの求核試薬による開環反応は、アルキ
ル基に、O, Cl, N 等の電子吸引基が入るとにより、圧倒的に
アルキル基の結合していない炭素が攻撃される。(74) これらの事実を考



2-アミノブタン-1,3,4-トリオール誘導体 (LIII) の合成経路

え合わせると、ケタールアジリジンの N -アシル誘体のヨードイオンによる転位は、4-置換オキサゾリン-2 を一方向に与える筈である。

そこでケタールニトリル- β および γ の N -アシル還元により得られたケタールアジリジン(III)を各々、 β -ニトロベンザルと化したのち、アセトレン中ヨウ化ナトリウムと反応せしめたところ、基質経通より $m.p.$ 123~124.5°C と示すものと $m.p.$ 107~110°C と示す オキサゾリン(IV β および γ) と得るに成功した。これは所期の目的の 2-アミノブタレン-1,3,4-トリオール誘導体のジアステレオマーである。またその立体構造の帰属は明白になっていない。前述したように(第八節)これらの立体異性体はケタールニトリルから三つの段階を経て立体特異的に生成しているからであり、したがってアルデヒドにアミノ基を導入する手法は結局アルデヒドにおける Cram-Prelog 則に左右される筈である。故に、2-アミノブタレン-1,3,4-トリオール誘導体の立体選択的合成が可能となり、この点については今後の立体化学的課題となる。また、2-アミノ-1,3,4-ブタレトリオールは、前述の様に、アイトスフィンジン(V)の最も簡単な誘導体であり、上記の反応式にしたがえば、この種の化合物の合成が比較的簡単になされると思う。

さて、著者の得た以上の結果は、従来合成仲間等と1/2余り注目されていなかったアジリジンが、有用なアミノ化合物合成の先駆物質となりうることを示しているわけに、合成化学的にみれば興味深く、かつ一つの問題を提起していると考えられる。

第三章 実験の部

第二章

リノ酸ジエチルエステル-シクロヘキシルアミド (I) : Toda の方法により合成した。¹⁰⁹⁾ 得られた結晶を石油エーテルに温めると融し、ドライアイス/アセトンで冷却して再結晶する。mp. $76.5 \sim 77.5^\circ\text{C}$ (文献値: mp. $101 \sim 102^\circ\text{C}$)⁴⁰⁾

分析値: C, 50.53; H, 9.20; N, 5.82%

$\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{P}$ の計算値: C, 51.05; H, 9.43; N, 5.96%

1-フェニル-2-シクロヘキシルアシエタノール (II): 10.0g のステレンオキドと 21g のシクロヘキシルアミンを混合して一晩放置後、2時間 $100 \sim 120^\circ\text{C}$ に加熱し、減圧で過剰のアミンを留去する。温かい残渣に直ちに石油エーテルを加えて結晶析出する。放冷後、冷石油エーテルで2回洗えば、mp. $90 \sim 91.5^\circ\text{C}$ の II が 14.2g 得られる。

分析値: C, 76.67; H, 9.68; N, 6.40%.

$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$ の計算値: C, 76.66; H, 9.65; N, 6.39%.

1-シクロヘキシル-2-フェニルアジリジン (III): 6.22g のトリフェニルホスフィンと 5.21g の 1-フェニル-2-シクロヘキシルアシエタノール (II) と 8.61g のトリエチルアミンを 60ml の無水アセトニトリルに加える。アシアリールを暖めて溶かしたのち、液温を 20°C に下げ、10ml のベンゼンに溶解した 3.80g の臭素を $20 \sim 30^\circ\text{C}$ で30分かけて滴下する。一晩放置後析出したアミン臭素酸塩をろぎし、ろ液にエーテルを加え、水で抽出する。エーテル溶液を無水炭酸カリウムで乾燥後、エーテルを減圧で留去する。残渣に約 70ml の *n*-ヘキサンを加えて還流し、冷却して析出したトリフェニルホスフィンオキド 3.94g

を回収する。口液を冷時減圧で約10mlに濃縮し、再び析出
 した結晶を回収し、少量の *m*-ヘキサンで数回洗う。ヘキサン溶液を
 蒸留する。150~160°/12mm の油状物 2.7g を得る。これを
 再蒸留すれば、 bp_{12} 152-153.5°C の 1-シクロヘキシル-2-フェニル
 アミン(III)が得られる。

分析値: C, 83.21; H, 9.38; N, 7.00%

$C_{14}H_{19}N$ と 12 の 計算値: C, 83.53; H, 9.51; N, 6.96%

オニ節

クロチルセオニルエーテル: 7.1g の クロチルアルデヒドと 8.4g
 の ジヒドロシオランの混合物に 濃塩酸を2滴加え、3時間攪拌し
 のち、反応混合物を 20ml の エーテルでふかし、20ml の 10% カセ
 ソールに強く攪拌しながら注ぎ込む。エーテル層を 無水炭酸ナトリウム
 で乾燥後蒸留する。 bp 86.5~88°C/16mm の クロチルセオニル
 エーテルを 12.0g 得る。 n_D^{25} : 1.4481

分析値: C, 69.27; H, 10.74%.

$C_9H_{16}O_2$ と 12 の計算値: C, 69.19; H, 10.33%.

1-メトキシカルボニルアミノ-2-ヨードシクロヘキサン: 10ml の テ
 トラヒドロフラン中の 0.82g シクロヘキセンおよび 1.95g シアン酸
 銀の混合物に、氷塩冷下 -15°~-14°C で 10ml テトラヒドロフラン
 に溶解した 2.54g の ヨウ素を攪拌しながら滴下する。滴下後 20
 分ヨウ素が消失する。氷塩浴との混合物を 1 時間室温攪拌し、
 ヨウ化銀 2.78g (97%) を回収する。口液にメタノールを加えて
 30分還流したのち濃縮し、活性炭脱色後水を加えれば、2.30g (82
 %) で 標題の化合物が得られる。

テトラヒドロフラン中における 7-クロロピラニルエーテルと ヨードイソシアナートとの反応: 2.44g の 7-クロロピラニルエーテルと 3.05g のシアン酸銀を 10ml のテトラヒドロフランに加えて、この懸濁液に -10°C 以下で攪拌しながら 20ml のテトラヒドロフランに溶かして 3.97g のヨウ素溶液を滴下する。滴下後徐々に温度を室温にあげたのち一晩放置する。ヨウ素と銀とは析出する。4.83g (97%) の液を活性炭処理したのち、30ml のテトラヒドロフラン溶液を 3 等分して次の実験を行う。

アニリンとの反応: 上で得た 10ml の液に 1.5ml のアニリンを加えて 4 時間放置後溶媒を減圧で留去する。残液にエーテルを加えて、これは mp. $146 \sim 149^{\circ}\text{C}$ の無色リン片状結晶が 0.13g 得られる。これは N-フェニル尿素と混和しても融点降下を示さず、また、IR-スペクトルにより同定された。

アンモニアとの反応: 液 10ml に乾性薬アンモニアガスと通ずると直ちに結晶が析出する。30 分後 0.38g の白色結晶を析出する。液から更に 0.30g の結晶を得る。両者を合わせてテトラヒドロフランから再結晶する。 $95 \sim 98^{\circ}\text{C}$ で半融し、 140°C で融解後約 180°C で分解する。 バイルシュタイン反応は陽性。

IR (KBr): 3420, 3230, 1665, 1110 (C-O-C) cm^{-1}

分析値: C, 38.03; H, 5.88; N, 7.39%.

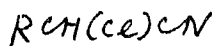
$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ と 12 の計算値: C, 35.09; H, 5.61; N, 8.18%.

ヨードイソシアナートとアニリンの反応: 1.95g のシアン酸銀のテトラヒドロフラン (10ml) 懸濁液に、2.54g のヨウ素のテトラヒドロフラン溶液を -15°C で滴下後一晩放置。無機物を除いたあと、液をテトラヒドロフランで 50ml に希釈し、その溶液の 10ml に 1ml のアニリンを加えて二日放置する。亜硫酸ソーダ水溶液で洗

い、水洗後 酢酸エチルで抽出する。橙色の溶液を炭酸カリウムで乾燥したのち溶せ果留去すれば、残渣から 0.13g の mp. 135-145°C の結晶が得られる。酢酸エチル/四塩化炭素で再結晶したものは、フェニル炭素との混和により(同定された。

お四節

シアンヒドリンのクロロシヒによる α -クロロニトリル合成⁵⁸⁾ (α -クロロイソバレイニトリル) : 110 ml の水に溶かし、亜硫酸水素ナトリウム 80g の溶液に、氷冷しながら 蒸留したばかりの 50g イソブチルアルデヒドを加え攪はん固結する。これに 120 ml の水に溶かしたシアンカリ 50g を攪拌しながら加え、しばらく攪拌を続けたのち生成したシアンヒドリンを分離し、亜硫酸水素ナトリウムで乾燥する。このシアンヒドリンを、175g の五塩化リンのベンゼン/石油エーテル(2:1) 250 ml 中の懸濁液に良くかきまわしながら氷冷下 3°C 以下で滴下する。2日放置後 反応物を氷にあげる。水層分離後ベンゼン層を炭酸水素ナトリウム液で十分洗う。水で2回洗ったのち亜硫酸マグネシウムで乾燥する。ベンゼン留去後、bp. 152-155.5°C の α -クロロイソバレイニトリル 46.3g (59%) を得る。文献値: bp. 154-155.0°C⁵⁸⁾
同様に 12 以下の α -クロロニトリルを得た。



R	bp. (文献値)	収率*	n_D^{20}
$CH_3CH_2CH_2$	158-161°C (160) ⁵⁸⁾	37%	1.4262
$CH_3(CH_2)_5$	104.5-105/16	20	1.4404
$C_6H_5CH_2$ **	126-131/15 (128-130/15) ¹¹⁰⁾	20	—

* アルデヒドに対して, ** HCN を用いた。

α -クロロニトリルの水素化アルミニウムリチウムの還元によるアジリジンの合成: (2-プロピルアジリジン): 2.50g (0.066 mol) の水素化アルミニウムリチウムを無水エーテル 25ml に懸濁させて、氷塩冷しによく攪拌し、 0°C 以下で 10ml のエーテルで希釈して 5.90g (0.0502 mol) の α -クロロバレロニトリルを滴下する。直ちに特徴的なアジリジン臭が感知される。滴下後室温でしばらく攪拌し、一晩放置する。反応混合物に約 1g の水酸化カリウムの粒を入れ、氷塩冷しで増ったエーテル 20ml を滴下したのち、おおよそ等量の水で金属コンプレックスを加水分解する。不溶物を吸引し取り、更にエーテルで十分洗う。このとき、受器は氷塩で十分冷却しておく。溶液を水酸化カリウムで乾燥したのちエーテルを 30cm の蒸留管を用いて留去し蒸留すれば、 $114\sim 118^{\circ}\text{C}$ の 2-プロピルアジリジンが 3.5g 得られる。

他の α -クロロニトリルの還元は、等量の水素化アルミニウムリチウムを用いて、2-プロピルアジリジンに準じて行なった。(表1参照)

こうして得たアジリジンは、いずれも 3200cm^{-1} に NH 吸収が一本あり、 3050cm^{-1} に三員環 C-H 吸収を示している。

1- (p-ニトロベンゾイル)-2-ベンジルアジリジン (XXIII):

20ml の無水エーテルに 0.55g の 2-ベンジルアジリジンと 1.25g のトリエチルアミンを加え、氷冷下この混合物に 10ml のエーテルに溶かした 0.77g の塩化 p-ニトロベンゾイルをゆっくり滴下する。1時間攪拌後、ベンゼンを加えて析出したアミドを溶かし、不溶のトリエチルアミン塩酸塩をとり除く。溶液を溶媒蒸留すれば、1.05g の淡黄色結晶が得られる。これを石油エーテルから再結晶する。無色粉末。mp. $86\sim 90^{\circ}\text{C}$ (文献値: mp. $85.5\sim 86.5^{\circ}\text{C}$)

分析値: N, 9.84%.

$C_{16}H_{14}N_2O_3$ の計算値: N, 9.93%.

IR (KBr): 1665 (s), 1525 (s), 1345 (s) cm^{-1} .

2-(p-ニトロフェニル)-4-ベンジルオキサゾリン-2 (XXV):

前記得た 1-(p-ニトロベンゾイル)-2-ベンジルアジリジンとジメチルスルホキシドに溶かし、エフッ酸希薄エーテラートを一滴加えて30分110~130°Cに加熱した。反応物に水を加え、析出した結晶をメタノールより再結晶する。 mp. 138~140°C

分析値: N, 9.93%.

$C_{16}H_{14}N_2O_3$ の計算値: N, 9.93%.

IR (KBr): 1645 (m), 1520 (s) cm^{-1} . N-H 吸収はない。

加圧部

α -クロロバルビロニトリルの水素化アルミニウムリチウムによる半還元
の試み: 0.45g の水素化アルミニウムリチウムを30mlのエーテルに加えて10分回流し、細粉分とする。この懸濁液と氷塩冷下30mlのエーテルに溶かした5.00gの α -クロロバルビロニトリルに少量ずつ加える。滴下後室温で10分間攪拌したのを常法により処理する。得られたエーテル液を濃縮する。

IR (液膜): 3380 (w), 1660 (m) cm^{-1} , 3000~3100 cm^{-1} 及び 1700 cm^{-1} 近くに吸収はない。

α -クロロフェニルアセトニトリルの水素化トリエトキシルアルミニウムリチウム還元: 12mlのエーテルに0.58gの水素化アルミニウムリチウムを懸濁させ、2.00gの酢酸エチルのエーテル(8ml)溶液を0°C以下で滴下した(79)のち、2.30gの α -クロロフェニルアセトニトリルのエーテル(8ml)溶液を0°C以下で攪拌下滴下

レイソカプロン酸と 31.0g の塩化チオニルを 16 時間半還流する。ベンゼンと加えて過剰の塩化チオニルを留去したのち蒸留する。収量 14.4g. bp_{28} : $71^{\circ}C$.

β - α -クロレインカプロン酸アミド: 14.4g の酸塩化物と 20ml のジオキサンに溶かし、この溶液を $0 \sim 5^{\circ}C$ で 200ml の濃アンモニア水に滴下した。更に $0^{\circ}C$ 以下で 30 分攪拌したのち析出した結晶を回収し乾燥する。10.00g. mp . $88 \sim 90^{\circ}C$. 含水メタノールから再結晶すれば、 mp . $91.0 \sim 91.5^{\circ}C$ の無色板状晶としてアミドが得られる。 $[\alpha]_D^{17} = -46.8^{\circ}$ (c 2 エタノール).

分析値: C, 48.62; H, 7.99; N, 9.66%.

$C_6H_{12}NOCl$ と 12 の計算値: C, 48.16; H, 8.09; N, 9.36%.

β - α -クロレインカプロニトリル (XXXV): (五酸化セリン):

5.0g の粉末 α -クロレインカプロン酸アミドと 7.2g の五酸化セリンを良く混合し、これを アセレータで洗うから裸火で加熱すれば、3.6g の粗クロレニトリルが留められる。再蒸留すれば、 $60.0^{\circ}C/13mm$ で沸騰する。 n_D^{20} 1.4285. $[\alpha]_D^{17} = -20.2^{\circ}$ (c 2 エタノール).

分析値: C, 54.96; H, 7.54; N, 10.41%.

$C_6H_{10}NCl$ と 12 の計算値: C, 54.76; H, 7.66; N, 10.65%.

(塩化チオニル): 3.16g の α -クロレアミドと 7.8g の塩化チオニルを混合して 50 分還流し蒸留すれば、 bp_{13} $55 \sim 70^{\circ}C$ の粗 α -クロレニトリルが 1.81g 得られる。 bp_{13} $60 \sim 61.0^{\circ}C$. n_D^{20} 1.4291. $[\alpha]_D^{17} = -19.1^{\circ}$ (c 2 エタノール).

R-2-イソブチルアジリジン (XXXVI): 2-プロピルアジリジン合成法で述べたように還えをみる。0.51g の水素化アルミニウムナトリウムと 1.75g の α -クロレインカプロニトリル ($[\alpha]_D^{17} = -20.20$) から、1.03g の標題化合物を得る。 bp $130 \sim 131^{\circ}$. n_D^{20} 1.4267,

n_D^{20} 1.4235. $[\alpha]_D^{15} = +20.6$ (c 1.828 ベンゼン).

IR (液膜): 3200(m), 3050(w), 1385, 1370(m) cm^{-1} .

S-2-イソブチルアジリジン(XXXVII): 10mlの水に溶かした L-ロイシールと 10mlの水に溶かした 5.7gの濃硫酸と混合して、油浴上 120~135°C に加熱しながら減圧下水を十分留去する。残渣に水酸化ナトリウム溶液 (10.5g/30ml水) を加え、蒸留すれば、油が水とともに留出する。油の留れが見えなくなると水を追加しながら蒸留したのち、留分の水層を水酸カリで飽和したのち、分離した油をエーテルで3回抽出する。エーテルを水酸化カリウムで乾燥する。bp. 130~134°C の S-2-イソブチルアジリジンと 3.80g 得る。 n_D^{20} : 1.4270, n_D^{20} : 1.4235 (文献値 n_D^{20} 1.4242)⁸⁴⁾ $[\alpha]_D^{17} = -26.4^\circ$ (c 1.828 ベンゼン). (文献値 $[\alpha]_D^{22} = -24.6^\circ$ (c 1.828 ベンゼン)).⁸⁴⁾

サケ節

α -ベンゼンスルホニルオキシニトリルの一般的製法: 等モルの塩化ベンゼンスルホニルと蒸留したアセトニトリルと 10%の水を含むアセトニトリルに加え、氷塩冷下 -10°C に冷却したのち、よく攪拌しながら 1.05 倍モルのシアン化カリウムまたはナトリウムの濃厚水溶液 (30~40%) を、液温を 0°C 以下に保ちながら滴下する。滴下終了後氷塩浴をのぞいて室温で 1~2 時間攪拌する。水を加えて油状物を分離させ、これを塩化メチレンで抽出し、水洗後濃水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去すれば、 α -ベンゼンスルホニルオキシニトリル (XLII) が油状物または結晶として残る。これを減圧蒸留または再結晶により精製する。

α -ベンゼンスルホニルオキシニトリルの水素化アルミニウムリチウム還元によるアジリジン合成: (α -クロロニトリル 還元参照)

α -スルホニルオキシニトリルのテトラヒドロフラン溶液を1.5倍量の水素化アルミニウムリチウムのエーテル懸濁液に、 0°C 以下で滴下する。室温に約四時間攪拌続けたのち、少量の水酸化カリウムの粒を入れ、水素化アルミニウムリチウムの水溶液を分解する。不溶物を濾し、エーテルで良く洗ったのち、ロ液と洗液を合わせて水酸化カリウムで乾燥し、蒸留すればアジリジンが得られる。それらのIR-スペクトルは α -クロロニトリルの還元で得たものと一致した。

α -アセチンイソブチロニトリル: 12.5gのイソブチルアルデヒドを常法によりシアンヒドリンとし、これを50mlの無水酢酸に溶かし、少量のp-トルエンスルホン酸を加えて一晩放置後常圧で無水酢酸と酢酸を留去する。bp₁₃ 82°C 。 n_D^{20} : 1.4115。

9.3g。

分析値: C, 60.80; H, 7.86; N, 10.45%。

$\text{C}_7\text{H}_{16}\text{NO}_2$ との計算値: C, 59.98; H, 7.19; N, 10.00%。

α -アセチンイソブチロニトリルの水素化アルミニウムリチウム還元:

3.8gの水素化アルミニウムと7.0gの α -アセチンイソブチロニトリルをエーテル中になし、常法通り処理する。2.07gの1-アミノ-3-メチルブチ-1-ル-2を得る。bp₄₄ 101°C 。 n_D^{20} : 1.4447。放置すると結晶する。

分析値: C, 59.76; H, 12.97; N, 12.78%。

$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}$ との計算値: C, 60.05; H, 13.10; N, 13.58%。

N-フェニルカルバモイル誘導体: mp. $142-144^{\circ}\text{C}$ 。

分析値: C, 64.75; H, 8.07; N, 12.58%。

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ との計算値: C, 64.84; H, 8.16; N, 12.61%。

第八節

α -クロルフェニルアセトニトリル : 3.0gの α -ベンゼンスルホニルオキシフェニルアセトニトリル (XLf) と 7.6gの塩化リチウムと 120mlの無水アセトン中で2時間還流する。水を加えてエーテルで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。bp₁₂: 113.5~116.0°C. (文献値 bp₅ 108~110°C)⁽¹²⁾ 収量 15.6g (93.6%).

クロルアセトニトリル : 2.8gの塩化リチウムと 8.8gのベンゼンスルホン酸メチルエステル (XLd) と 40mlのアセトンに溶かして直ちに結晶析出する。10分還流してから水を加えてエーテル抽出。120~126.5°Cのクロルアセトニトリル (文献値 bp 126-127°C) と 2.3g (68%) 得る。再蒸留してIR. ストロークで同定。

β -メチルクロトニトリル : 6.8gの α -ベンゼンスルホニルオキシイソブチロニトリル (XLb) と 1.8gの塩化リチウムのジメチルホルムアミド溶液を 130~140°Cで8時間攪拌しながら加熱する。水を加えてエーテル抽出。1.24gの β -メチルクロトニトリルを得る。3回ほど 142°Cで留去した。(文献値 bp 140~142°C)⁽¹³⁾

分析値: C, 73.88; H, 9.11; N, 16.50%

C₅H₇N とした計算値: C, 74.03; H, 8.70; N, 17.27%.

α -ブロムイソブチロニトリル : 15.00gの α -ベンゼンスルホニルオキシニトリルと 8.2gの臭化リチウムを10時間半 50mlのメチルエチルケトン中で還流してから上記と同様処理する。bp₁₀: 70~74°Cの粗 α -ブロムニトリルを 6.7g (66%) 得る。bp₁₀: 59~59.5°C mp: 1.4595. 分析値*: C, 38.88; H, 5.34; N, 8.57%.

C₅H₈NBr とした計算値: C, 37.06; H, 4.97; N, 8.65%.

* 計算値とよく一致しないが、ガスクロマトグラフィーにより純度は高い。

α -ブロムイソブチロニトリル : 23.9gの α -ベンゼンスルホニルオキシニトリルと12.3gの臭化リチウムを80mlのメチルエチレトン中1時間還流後、上と同じく処理する。収量 11.5g (71%)。bp₁₃ 72~73.5°C。n_D²⁰: 1.4595。

分析値: C, 37.83; H, 5.28; N, 8.27%。

C₅H₈NBrと12の計算値: C, 37.06; H, 4.97; N, 8.65%。

α -ブロム^{2,3}イソブチロニトリルの水素化アルミニウムリチウム還元: 7.94g (0.045モル)の α -ブロムイソブチロニトリルのエーテル(20ml)溶液と2.80g (0.067モル)の水素化アルミニウムリチウムのエーテル(40ml)懸濁液に0°C以下で滴下する。このとき433ml (21°C)の水素が発生する。0.018モル。滴下後常法により処理し、30cmの蒸留管を用いてエーテルを留去後 bp 100~118°Cの馏分2.67g (約64%)を得る。これ以下のガスクロマトグラフィー分析に用いた。少量の高沸臭物の生成も認められたが、その検査は行われていない。

α -ブロムイソブチロニトリルの水素化アルミニウムリチウム還元:

α -ブロムイソブチロニトリルと同様にして、7.13gの α -ブロムイソブチロニトリルと2.52gの水素化アルミニウムリチウムから、bp. 90~113°Cの還元生成物 1.90g (約52%)を得る。

α -置換ニトリルの水素化アルミニウムリチウム還元生成物のガスクロマトグラフィー分析: Carbowax 20Mを用い、カラム温度約100°C, キャリヤーガス ヘリウム 流量 約70cc/minで蒸留した還元生成物を分析した。 α -ベンゼンスルホニルオキシニトリルはアジリジンのみを与えるので、このアジリジンと標準品として用い、またアミンはそれぞれに対するニトリルまたは酸アミドのLAIH還元により合成した。同定は保持時間により行なった。なお、いずれの

場合も、アミンがアジリジンよりも先に流れた。

D-α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰ロ¹²ン酸： 31.2gのL-ロイシンと85.8gの臭化カリウムを400mlの3N硫酸に溶解し、これに、28.8gの亜硝酸ナトリウムをよく攪拌しながら徐々に-5~0℃で加える。室温で一時間の攪拌後、100mlエーテルを4回抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥後エーテルを除去。収量28g。bp₁₂: 132~135°C (文献値 = 文献本: bp₁₃: 125~131°C)。n_D²⁰: 1.4665。

D-α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰ロ¹²ン酸クロリド： 25gのD-α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰ロ¹²ン酸と40mlの塩化チオニルを3時間還流する。収量20g。bp₁₅: 75~78°C。

D-α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰ロ¹²ン酸アミド： D-α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰ロ¹²ン酸クロリドのジオキサン溶液を氷冷下濃アンモニア水に滴下し(-5~0°C)、さらに16時間氷冷下攪拌した。結晶を水-アルコールから再結晶する。mp. 117~118°C。

D-α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰ロ¹²ニトリル： 9gの粉末α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰アミドと15gの五酸化セリンを減圧で直火に加熱し、80~120°C/20mmの溜分を得る。油を再蒸留する。収量7.3g。bp₁₃: 80~81°C。n_D²⁰: 1.4605。[α]_D²⁰ = -27.4° (c 1.950 ベンゼン)。

D-α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰ロ¹²ニトリルの水素化アルミニウムリチウム還元
5.98gのD-α-β¹²ヒュイソカフ¹⁰ロ¹²ニトリルをエーテル中で常法通り、2.20gの水素化アルミニウムリチウムで還元し、bp 120~126°Cの溜分1.31gを得る。油をCarbowax 20M, 150cm X 10mmのカラムを用い、カラム温度107°C, キャリアーガス: ヘリウム, 流量70cc/minの条件下に分取ガスクロマトグラフィーを行なった。生成物は標品の保持時間と一致を確認した。粗製品の生成比は、4-メチルペンチルアミノ-2-イソブチルアジリジン = 66:34。分取後、87%の純度の2-

イソブチルアジリジンを得る。このものの旋光度は $[\alpha]_D^{20} = +25.50$ (c 1.035 ベンゼン) を示す。このアジリジン濃度は 純度 84% を補正した値である。

第九節

1,2:5,6-ジアセトン-D-マンニトール: Baerの方法で合成した。¹¹⁴⁾

mp. 118-121°C

0,0'-イソプロピリデン-D-グリセリンアルデヒド: 22.2g の四酢酸鉛を 60ml の無水ベンゼンに溶かし、氷冷して 13.1g のジアセトン-D-マンニトールを少量ずつ加えてしばらく攪拌する。不溶物は濾出し、少量のベンゼンで洗ったのを、ベンゼン溶液に無水炭酸カリウムを加えて炭酸ガスの発生を停止するまで攪拌する。不溶物を濾した後、ベンゼンを減圧で窒素気流中留去し、蒸留する。

bp₁₇ 53°C の 0,0'-イソプロピリデン-D-グリセリンアルデヒドを 7.8g 得る。(文献値 bp₂ 27°C)¹⁰⁵⁾

光学活性 2-ベンゼンスルホニルオキシ-3,4-イソプロピリデンジオキソブチロニトリル (セタールニトリル-A (XLVII-A)): a) 緩衝液を
し: 2.65g の 0,0'-イソプロピリデン-D-グリセリンアルデヒドを蒸留後直ちに 20ml のアセトニトリルに溶解し、氷塩冷して -5°C に保ったのを、0.50g のシアン化ナトリウムを加え、更に 3.42g のシアン化ナトリウムの水溶液 (5ml) を 8°C 以下で滴下後、0°C 以下にしばらく攪拌する。5ml の水を加えて反応を完結したのを、過剰の水を加え、エーテルで抽出する。エーテル層を水洗後無水炭酸カリウムで乾燥する。活性炭脱色後溶媒留去すれば、結晶が得られる。mp. 36~42°。この結晶と少量の イソプロピルアルコールに溶か

12. 徐々に氷冷すれば結晶が析出する。2.67g mp 47~49°C.

分析値: C, 52.38; H, 4.91; N, 5.05%.

C₁₅H₁₅N_{0.5}S_{0.5} の計算値: C, 52.52; H, 5.09; N, 4.71%.

TLC: R_f = 0.28, シリカゲル(東洋口紙クロマト), 展開液 = ベンゼン: エーテル(20:80).

b) リン酸緩衝液: M/20 pH 7.33 のリン酸緩衝液 30 ml (Na₂HPO₄ - NaH₂PO₄) と 20 ml のアセトリルを混合し。これを氷塩冷して 1.40g の 0,0'-イソプロピルジエー-D-グリセリンアルデヒド と 8.75g の塩化ベンゼンスルホニルを加える。よく攪拌しながら、3.01g のシアン化ナトリウムの水溶液をゆっくり 7°C 以下に滴下し、更に室温で 30 分攪拌する。水とろみ物に加之エーテルを加え。黒水炭酸カリウムで乾燥後エーテル留去すれば、結晶が得られる。これをアセトン/ドライアイスで冷結し、イソプロピルアルコールで洗う。11.32g (77%), mp. 40~47°C. イソプロピルアルコールより深冷に再結晶する。mp. 48~49.5°C. 8.77g. 粗製の結晶を溶解したときの 12 滴から mp. 38~47°C の結晶が 1.18g (8.0%) 回収された。イソプロピルアルコールから再結晶すれば mp. 45~48°C を示す。前に得た mp. 48~49.5°C のものと mp. 45~48°C のものの IR-スペクトルは完全に一致している。

$[\alpha]_D^{25} = -13.20$ (c 0.5 クロロホルム).

2-ベンゼンスルホニルオキセ-3,4-ジエトキシシクロヘキサン
(ジエトキシシクロヘキサン-A (XLVIII-A))
a) ケタールシクロヘキサン-A (XLVII-A) を 50% 酢酸中 60~70°C にしばらく加温し、その温度で減圧下濃縮すれば、結晶が得られる。これをイソブチルアルコールから再結晶する。mp. 136~139°C.

分析値: C, 46.82; H, 4.19; N, 5.63%

$C_{10}H_{11}NO_5$ の計算値: C, 46.70; H, 4.31; N, 5.45%.

IR (KBr): 3340, 3330 (OH), 1370, 1195, 1075, 1010, 730 (以上 OSO_2) cm^{-1} .

b) 5.2g の 0,0'-イソプロピリデン-2-ベンゼンスルホン酸を 10% 酢酸に溶かし一晩放置減圧濃縮する。残渣のグリセリンアルデヒドを 20ml の水に溶かし、これに 5.60g の塩化ベンゼンスルホニルのアセトリル (10ml) 溶液を加える。水冷によく攪拌しながら 5ml の水に溶かした 1.88g のニアンヒナトリウムを 30°C 以下で滴下する。滴下後直ちに水を加えれば結晶が析出する。これをイソブチルアルコールから再結晶する。0.85g. mp. 136~138°C. これは a) で得た ジヒドロキニントリル-A との混和虫により同定された。

ジヒドロキニントリル-A の加水分解: ジヒドロキニントリル-A (XLVII-A) の 0.50g を 8ml ジオキサソ / 8ml 4N 塩酸中で 30 分回流溶上加熱後減圧で溶媒留去する。残渣にジオキサソ / エーテルを加え、不溶の 0.10g の塩化アンモニウムを回収する。溶液を脱色し再び濃縮すれば 0.40g の残渣が得られる。一部結晶するか再結晶すれば得られない。シリカゲル TLC (エーテル / クロロホルム) では 2 つのスポットが現われている。

IR (液膜): 3380 (s), 1795 (s), 1760 (m), 1380 (s), 1200 (s), 1095 (m), 1050 (m) cm^{-1} . これは 7'-ヒドロキシニル (XLIX) であろう。

0,0'-イソプロピリデン-2-ベンゼンスルホン酸ニ-3,4-ジヒドロキニブチロトリルの水素化アルミニウムリチウム還元: 7.50g の 3-ヒドロキニブチロトリル-A (XLVII-A) を 30ml のテトラヒドロフラン / エーテル混合溶媒 (1:1) に溶解し、これを 0°C 以下で 1.82g の水素化アルミニウムリチウムのエーテル (50ml) 懸濁液に攪拌下滴

下ある。更に4時間室温で攪拌後常法通り処理する。2.00g (55.4%)の 2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-4-エチルペンチル)アジリジン (ケタールアジリジン-A (L-A)) を得る。 b_{p23} : 112°C. n_D^{25} : 1.4491 (1日後 n_D^{25} : 1.4495). $[\alpha]_D^{25}$: +7.51 (c 1.385 ベンゼン). カスカロマトグラフ (Carbowax 20M) での単一のピークが確認された。

分析値: C, 58.45; H, 9.05; N, 9.67%.

C₇H₁₃N₂O₂ との計算値: C, 58.72; H, 9.15; N, 9.78%.

IR (液膜): 3300 (m), 3050 (w), 1385, 1375 (s), 1220, 1070 (s) cm⁻¹.

ケタール-トリル B および C の合成: 15.2g の ジアセトン-

D-マンニトールを前述のようにベンゼン中四酢酸鉛に酸化し、不溶物は析出後炭酸カリウムを加える。炭酸がスの発生が停止したらに過し。回流のベンゼン溶液を溜液上常圧で加熱してベンゼンを留去する。残液を窒素気流中蒸留すると、少量の D-アルデヒドが流れし終えたのちに内容物を 160~200°C に加熱する。これにより再び b_{p30} : 70°C で アルデヒドが留去する。8.2g. これを再蒸留する。 b_{p23} : 59~60°C. $[\alpha]_D$: +14.6 (c 2.754 ベンゼン).

こうして得た 0.01-イソプロピルデングリセリンアルデヒド 6.50g と 7.75g の塩化ベンゼンスルホンと、前述のケタール-トリル-A 合成と全く同様に 1/20 リン酸緩衝溶液 / フォトリル 1: 加えて 2.38g の ジアンヒドナトリウムを加える。前述と全く同じく後処理を行ない、mp. 51~88°C の残液を得る。これを イソブチルアルコールで再結晶すれば 4.02g の mp. 90~100°C の結晶が析出する。この時の母液に大量の石油エーテルを加えて深冷すれば 6.95g の mp. 44~50°C の結晶が得られる。各々をくり返し イソブチルアル

2-ルから再結晶を繰り返せば、前者(7-ニトリルB)は mp. 101.5~102.5°C を示し、後者(7-ニトリルC)は mp. 52~54.5°C を示す。

7-ニトリル-B (XLVII-B): 分析値: C, 52.67; H, 5.36; N, 4.76%.

C₁₃H₁₅NO₅ と 12 の計算値: C, 52.52; H, 5.09; N, 4.71%.

$[\alpha]_D^{27} = \pm 0.0$ (c 0.5 シクロヘキサノール)

7-ニトリル-C (XLVII-C): 分析値: C, 52.65; H, 5.36; N, 4.82%.

C₁₃H₁₅NO₅ と 12 の計算値: C, 52.52; H, 5.09; N, 4.71%.

$[\alpha]_D^{27} = -4.0$ (c 0.5 シクロヘキサノール)

7-ニトリル B および C の酢酸アセチルに分解: 7-ニトリル-B (mp. 100~102°C) を 50% 酢酸アセチル中 3 時間 湯浴上で加熱し、濃縮後、結晶をイソブチルアルコール/石油エーテルから再結晶可。 mp. 89~90°.

分析値: C, 46.89; H, 4.48; N, 5.45%.

C₁₀H₁₁NO₅ と 12 の計算値: C, 46.70; H, 4.31; N, 5.45%.

IR (KBr): 3450(s), 3250(s), 1370(s), 1190, 1180(s), 970(s) cm⁻¹.
同様に 12 7-ニトリル-C (mp. 50~52°) を加水分解し、生成物をイソブチルアルコールから再結晶可。 mp. 155~157°C.

分析値: C, 46.72; H, 4.27; N, 5.77%.

C₁₀H₁₁NO₅ と 12 の計算値: C, 46.70; H, 4.31; N, 5.45%.

IR (KBr): 3450(s), 3300(s), 1375(s), 1195, 1180(s), 1000(s) cm⁻¹.

7-ニトリル A, B および C の炭酸ナトリウムで

XLVII-A	x	●	
XLVII-B	x	●	
XLVII-C	x	●	

シリカゲル(東洋クロマト); 展開液: ベンゼン: エーテル(1:4); 発色: I₂

ケタールニトリル B および C の水素化アルミニウムリチウム還元:

ケタールニトリル A と同様にして 次の結果を得た。

	bp (°C/mm)	収率	n_D^{25}	$[\alpha]_D^{20}$ (c0.5%)
ケタールアジリジン B (L-B)	106~110/26	57	1.4480	+0.8°
ケタールアジリジン C (L-C)	107~109/28	60	1.4483	-4.2°

2-(p-ニトロフェニル)-4-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサ-4-ビリジノペンチル)-

2-オキサソリン (LIII B および LIII C) の合成: LIII-B の合成:

0.80g の ケタールアジリジン-B (L-B) と 1.13g の トリエチルアミンと 30ml の 氷水エーテルに溶かし, 15ml の エーテル中の 1.10g 塩化 p-ニトロベンゾイルと 50°C 以下で滴下し, 2時間 10°C で攪拌したのち水を加え, エーテル層を分離し, 2N-ナセイン-溶液で 2回, 水で 2回洗った後乾燥する。エーテル除去後 1.4g (86%) の 1-(p-ニトロベンゾイル)アジリジン誘導体 (LII B) を得る。結晶化せず。IR (液膜): 1680 cm⁻¹。

この 1.4g 残渣を 60ml 氷水アセトンに溶解し, 7.0g のヨウ化ナトリウムを加え溶液と 20時間室温に放置する。反応物は水を加えれば結晶が析出する。収量 1.14g (70%), mp. 115~121°C。

147°C でトルエンから再結晶。淡黄色ポリス状晶。mp. 123~124.5°C。

分析値: C, 57.29; H, 5.40; N, 9.61%。

C₁₄H₁₆N₂O₅ と 12 の計算値: C, 57.53; H, 5.52; N, 9.59%。

IR (KBr): 1647(s), 1515(s), 1375, 1380(m), 1210(s), 1070(s) cm⁻¹。

LIII-C の合成: ケタールアジリジン C (L-C) から全く同様にして,

LIII-C を得る。含水エーテルから再結晶。淡黄色針状晶。mp. 107~110°C。

分析値: C, 57.27; H, 5.50; N, 9.78%。

C₁₄H₁₆N₂O₅ と 12 の計算値: C, 57.53; H, 5.52; N, 9.59%。

IR (KBr): 1650(s), 1530(s), 1375, 1380(m), 1215(s), 1070(s) cm⁻¹。

第三章 文献

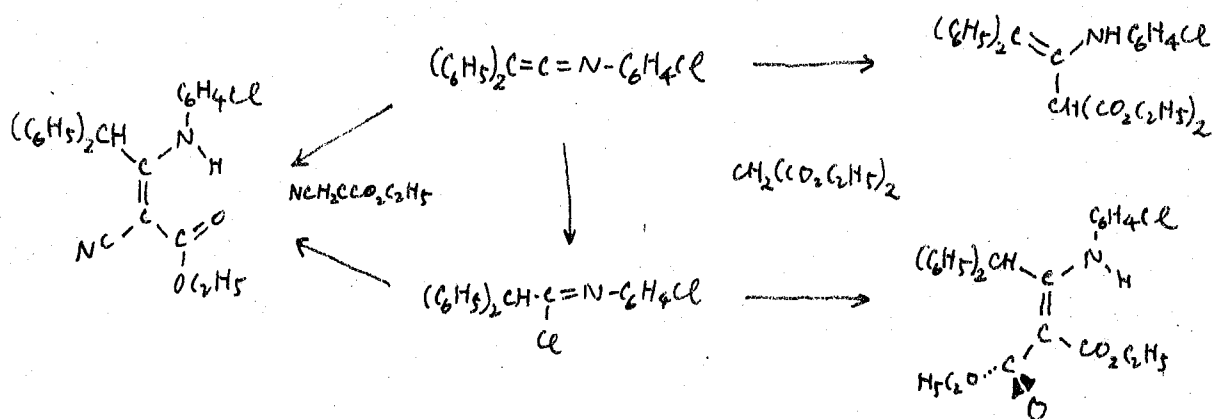
- 1) A. Rosowsky, Heterocyclic Compounds with three- and four membered Rings, Part one, Interscience, New York (1964). p.1.
- 2) P. L. Fanta, Heterocyclic Compounds with three- and four-membered Rings, Part one, Interscience, New York (1964), p. 524.
- 2a) 伊田, 化学の領域, 16, 865 (1962).
- 3) J. A. Deyrup and R. B. Greenwald, J. Am. Chem. Soc., 87, 4538 (1965).
- 4) L. Homer and A. Christmann, Angew. Chem., 75, 707 (1963).
- 5) R. A. Abramovitch and B. A. Davis, Chem. Rev., 64, 149 (1964).
- 6) W. Lwowski, J. J. Maricich, T. W. Mattingly, Jr., J. Am. Chem. Soc., 85, 1200 (1963).
- 7) J. S. McConaghy, Jr., and W. Lwowski, J. Am. Chem. Soc., 89, 2357, 4450 (1967).
- 8) ref. 2 p. 532.
- 9) a) J. L. Jones, Chem. And Ind., 1956, 1454.
- 10) O. Tsuge, S. Mataka, M. Tashiro, and F. Mashiba, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 2709 (1967).
- 11) S. Gabriel, Ber., 21, 1049, 2664 (1888).
- 12) H. Wenker, J. Am. Chem. Soc., 57, 2328 (1935).
- 13) R. Birkenbach and M. Leinhard, Ber, 63, 2544 (1930).
- 14) R. Birkenbach and M. Leinhard, Ber, 64, 961 (1931).
- 15) G. Drehfahl and K. Ponsold, ibid., 94, 519 (1960).
- 16) G. Drehfahl, K. Ponsold, and G. Koellner, J. prakt. Chem., 23, 136 (1964).
- 17) A. Hassner and Heathcock, Tetrahedron, 20, 1037 (1964).
- 18) A. Hassner and Heathcock, Tetrahedron Letters, 1964, 1125.
- 19) A. Hassner, M. E. Lober and M. Heathcock, J. Org. Chem., 32, 540 (1967).
- 20) G. L. Closs and S. J. Brois, J. Am. Chem. Soc., 82, 6068 (1962).

- 21) T. A. Foglia and D. Swern, J. Org. Chem., 31, 3625 (1966).
- 22) T. A. Foglia and D. Swern, *ibid.*, 32, 75 (1967).
- 23) A. Hassner and F. W. Fowler, Tetrahedron Letters, 1967, 1545.
- 24) F. W. Fowler, A. Hassner, and L. A. Levy, J. Am. Chem. Soc., 89, 2077 (1967).
- 25) K. Fonsold, Ber., 95, 1727 (1963); 96, 1411, 1855 (1964); 97, 3524 (1964); 98, 1009 (1965).
- 26) R. Neale, Tetrahedron Letters, 1966, 483.
- 27) K. Schrage, *ibid.*, 1966, 5795.
- 28) A. Hassner, *ibid.*, 1966, 3119.
- 29) ref. 1 p. 535.
- 30) a) E. J. Corey and M. Chaykovsky, J. Am. Chem. Soc., 84, 3782 (1962); b) H. König and Metzger, Ber., 98, 3712 (1962); c) H. Metzger and K. Seefert, Z. Naturforsch., 18b, 335 (1963); d) V. Franzen and H. J. Driessen, Tetrahedron Letters, 1962, 661.
- 31) ref. 2 p. 537.
- 32) K. Kitanohoki et al., Tetrahedron Letters, 1965, 1059.
- 33) K. Kotera, T. Okada, and S. Miyazaki, *ibid.*, 1967, 841.
- 34) 市村、大田、有機合成化学総合研究発表講演会要集 (1967), p. 67.
- 35) a) H. Wenker, J. Am. Chem. Soc., 57, 2328 (1935); b) ref. 2, p. 528.
- 36) R. Adams, Cairns, J. Am. Chem. Soc., 61, 2464 (1939).
- 37) W. Kralbe and K.-H. Schmidt, Ber., 72, 381 (1939); 74, 1892 (1941).
- 38) ref. 1, p. 316.
- 39) A. W. Johnson, Ylid Chemistry, Academic Press, New York (1966).
- 40) W.S. Wadsworth, Jr., and W. D. Emons, J. Org. Chem., 29, 2816 (1964).
- 41) C. Heathcock and A. Hassner, Angew. Chem., 75, 344 (1963).
- 42) G. Swift and D. Swern, J. Org. Chem., 31, 4226 (1966); 32, 511 (1967).
- 43) D. J. Hanahan, Lipide Chemistry, Wiley, New York (1960), p. 134.

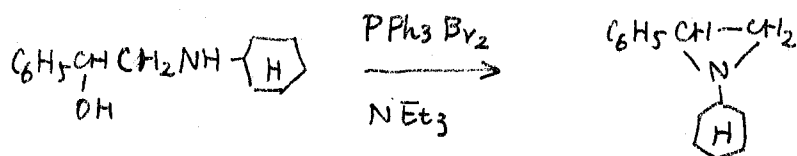
- 66) M. Mousseron and M. Canet, Bull. soc. chim. France, 1952, 247.
- 67) M. Mousseron, *ibid.*, 1951, 792.
- 68) M. Mousseron and R. Jaquier, *ibid.*, 1952, 698.
- 69) M. Mousseron R. Jaquier, M. Mousseron, M. Canet, and R. Zaidoun, Compt. rend., 235, 177 (1952).
- 70)
- 71) H. W. Heine, Angew. Chem., 74, 772 (1962).
- 72) H. W. Heine, M. E. Petter, and E. M. Nicholson, J. Am. Chem. Soc., 81, 2202 (1959).
- 73) H. W. Heine, W. G. Kenyon, and E. M. Johnson, *ibid.*, 83, 2570 (1963).
- 74) H. W. Heine and T. Newton, Tetrahedron Letters, 1967, 1859.
- 75) 小方, 酸化反応と還元反応, 東京化学同人 (1966).
- 76) *ref.* 2, p. 562.
- 77) D. J. Cram and M. J. Hatch, J. Am. Chem. Soc., 75, 33 (1953).
- 78) C. Smolinsky, J. Org. Chem., 27, 3557 (1962).
- 79) H. C. Brown and C. F. Garz, J. Am. Chem. Soc., 86, 1085 (1964).
- 80) A. Weissberger and H. Bach, Ber., 64, 1095 (1931); 65, 631 (1932).
- 81) C. K. Ingold, Mechanism and Structure in Organic Chemistry, Cornell, New York (1953), p. 306.
- 82) J. P. Greenstein and M. Winitz, Chemistry and Amino Acid, Vol. I, Wiley, New York (1961), p. 152.
- 83) 小玉, 東化説, 40, 825 (1920).
- 84) S. Tsuboyama, Bull. Chem. Soc. Japan, 35, 1004 (1962).
- 85) *ref.* 1, p. 132.
- 86) H. Hoberg, Ann., 707, 147 (1967).
- 87) J. Lichtenberger and Ch. Franze, Bull. soc. chim. France, 1948, 995.
- 88) R. M. Dadson and H. W. Turner, J. Am. Chem. Soc., 73, 4517 (1951).
- 89) E. C. Taylor, G. A. Berchtold, N. A. Goeckner, and F. G. Strohmman, J. Org. Chem., 26, 2715 (1961).
- 90) H. R. Snyder, J. M. Stewart, and R. L. Myers, J. Am. Chem. Soc., 71, 1055 (1949).

- 91) L. J. Bellamy, *The Infrared Spectra of Complex Molecules*, Wiley, New York (1958), p. 226.
- 92) ref. 56, p. 731.
- 93) a) Z. Welvart, *Compt. rend.*, 238, 2536 (1954); b) G. Levy and Z. Welvart, *ibid.*, 245, 434 (1957).
- 94) ref. 56, p. 742.
- 95) ref. 56, p. 855.
- 96) ref. 56, p. 322.
- 97) A. J. Parker, *Advances in Organic Chemistry; Methods and Results*, Vol. 5, Interscience, New York (1965), p. 28.
- 98) 岡本, 酸と塩基, 東京化学同人 (1967), p. 23.
- 99) N. Z. Stanacev and M. Prostenik, *Croat. Chem. Acta*, 29, 107 (1957); *Chem. Abstr.*, 52, 11754d (1958).
- 100) M. Prostenik and N. Z. Stanacev, *Naturwissenschaft*, 19, 447 (1956).
- 101) B. Weiss, *Biochemistry*, 4, 686 (1965).
- 102) M. Prostenik, B. M.-Orescanin, B. Ries-Lesic, and N. Z. Stanacev, *Tetrahedron*, 21, 651 (1965).
- 103) R. Gigg, C. D. Warren, J. Cunningham, *Tetrahedron Letters*, 1965, 303.
- 104) M. Prostenik and N. Gerencevic, *Ber.*, 99, 3480 (1966).
- 105) H. O. L. Fischer and L. Baer, *Helv. chim. Acta*, 17, 622 (1934).
- 106) H. O. L. Fischer and L. Baer, *ibid.*, 19, 524 (1936).
- 107) E. L. Eliel 著, 島村ら訳, 炭素化合物の立体化学, 東京化学同人 (1965), p. 53.
- 108) D. R. Powers, Jr., V. R. Schatz, and L. B. Clapp, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 907 (1956).
- 109) F. R. Atherton, H. T. Openshaw, and A. R. Todd, *J. Chem. Soc.*, 1945, 660.
- 110) A. H. Cook, J. Downer, and B. Hornung, *ibid.*, 1941, 502.
- 111) *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie*, 2, II, p. 667.
- 112) *ibid.*, 2, II, 308.
- 113) *ibid.*, 2, 433.
- 114) L. Baer, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 338 (1945).

の中で、N-(p-クロルフェニル)ジフェニルアセチンイミンは、ミアン酸エステルであり、マロン酸エステルと異なった挙動を示すことがわかった。そして、この二つのエステルにおけるニトリル基とエトキシカルボニル基の立体的かさ高さによるものとして説明した。



第三章では、アジリジンが合成中間体として活用されていることから原因の一つに、その合成法自体にあるものと考え、より温和な条件下でのアジリジン合成を検討した。まず、Wenker法の改良法としてβ-アミノアルコールは、トリエチルアミンの存在下トリフェニルホスフィンプロパミドにより、アジリジンを与えることを見出した。



次に、ホリヒドロキシアミノ化合物合成への先駆物質のアジリジンに着目し、新しいアジリジン生成法を検討した。まず、α-クロルニトリルが元素性アルミニウムリチウム還元によりアジリジンを与えることを見出し、更にこの還元剤の閉環反応がフルデン反転をともなうことを確認した。更に、アルデヒドから容易に得られるα-スルホニルオキシニト

謝 辞

本研究について、終始御指導、御鞭撻を賜わりました大田正樹教授に深謝致します。数多くの有益な御助言、御討論として戴きました加藤博博士、および其崎光夫博士に深く感謝致します。

元素分析を担当して戴いた東京工業大学有機分析教室の皆様へ感謝します。また、紫外線吸収スペクトルの測定、薬理作用に関する文献参照に御足労かけました杏林製薬株式会社へ感謝します。

有益な御助言、御激励力を戴き、実験に励み下しました大田研究室の皆様、および大田研究室の卒業生の皆様へ、心から謝意を表します。

1968年1月 市 村

発表論文

1) Synthese der neuen mesoionischen Verbindungen bei der Umsetzung von N-substituierten Thioamiden mit α -Halocarbon-säuren (japanisch), M. Ohta, H. Chosho, C. Shin und K. Ichimura, Nippon Kagaku Zasshi, 85, 440 (1964).

2) The Reaction of N-substituted Thioamides with α -Halo-nitriles, H. Chosho, K. Ichimura and M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Japan, 37, 1670 (1964).

3) Über die Reaktion zwischen N-substituierten Dithio-carbaminsäureestern und α -Chlornitrilen, K. Ichimura und M. Ohta, *ibid.*, 38, 707 (1965).

4) Die Reaktionen von 2,2-Dichloraziridinen, K. Ichimura und M. Ohta, Tetrahedron Letters, 1966, 807.

5) Eine neue Synthese von Aziridinen durch Reduktion von α -Chlornitrilen mit Lithiumaluminiumhydrid, K. Ichimura und M. Ohta, Bull. Chem. Soc. Japan, 40, 432 (1967).

6) Darstellung von Aromatischen Keteniminen aus Diphenyl-methylenarylaminen, K. Ichimura und M. Ohta, *ibid.*, 40, 1933 (1967).

7) Über die Umsetzung eines Ketenamins mit Cyanessigester und Malonester, K. Ichimura und M. Ohta, *ibid.*, 40, 2135 (1967).