

【11】

氏 名(本 籍)	山 本 恭 裕 (東京都)
学 位 の 種 類	理 学 博 士
学 位 記 番 号	博 甲 第 11 号
学 位 授 与 年 月 日	昭和53年 3 月25日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科・専攻の名称	化学研究科 化学専攻
学 位 論 文 題 目	The Conformation Analysis and the Regiospecific Reactions of $\beta$ -Aminoenones ( $\beta$ -アミノエノン類の構造解析と位置特異反応)

論 文 の 概 要

$\beta$ -アミノエノンは、共役した3つの官能基(アミノ基, 二重結合, カルボニル基)を有する化合物であり, アミドのビニローグと考えられる。またエナミンの一種とも, エノンの一種とも考えられ, その構造および反応性は興味をもたれる。 $\beta$ -アミノエノンの構造としては, トランス-*s*-トランス, トランス-*s*-シス, シス-*s*-トランスおよびシス-*s*-シスの4つが考えられ, すでにUVおよびIRスペクトルを用いた構造とスペクトルとの関係の報告がなされている。しかしある種の $\beta$ -アミノエノン(特に鎖状のN, N-置換の $\beta$ -アミノエノン)の構造はこれらのスペクトルデータからは決めることができない。そこで著者は新しい2つの構造解析の方法を開発した。一つはNMRスペクトルにおける $\beta$ -アミノエノンのオレフィンプロトンの化学シフトと磁気異方性効果および電子密度との関係を示す式を用いる方法であり, もう一つはNMRスペクトルにおけるランタニド誘起シフト値の解析による方法である。これらの方法を用いて $\beta$ -アミノエノンの構造解析を行い, 今まで構造の不明確であった鎖状のN, N-置換 $\beta$ -アミノエノンの構造を明らかにした。

一方, 反応性に関しては $\beta$ -アミノエノンの位置特異的な反応は合成上有用であり興味深い。 $\beta$ -アミノエノンは求電子試薬および求核試薬に対して, 幾つかの可能な反応位置を有している。つまり求電子試薬に対してはカルボニル基の酸素上,  $\alpha$ -炭素上およびアミノ基の窒素上の3つの反応位置が考えられる。求核試薬に対してはカルボニル基の根元の炭素および $\beta$ -炭素上の2つの反応位置が考えられる。実際, 種々の試薬との反応においてこれらそれぞれの反応位置での反応が知られているが, 反応の位置選択性とその要因についての系統的な研究はほとんどなされていない。そこで $\beta$ -アミノエノンの位置選択性に関与する要因として,  $\beta$ -アミノエノンのアミノ基の置換基の効果を検討

した。またβ-アミノエノンの互変異性体であるβ-イミノエノールに対する反応を検討した。これらの結果、β-アミノエノンの位置特異的な反応が可能となり、β-アミノエノンからα, β-不飽和ケトンへの位置特異的な変換反応が確立された。さらにこれらの反応を利用してテルペン類の合成を試み成功した。

## 1. β-アミノエノンの構造解析

まず、β-アミノエノンの構造解析を行うにあたって、各異性体の最安定状態における座標を知る必要がある。そこでかなり複雑な分子の最安定状態の座標を比較的簡単に求めるために、一般に非共役系分子に於て用いられ、よい結果を与えることが知られている経験的力場法 (FF法) をβ-アミノエノンのようなヘテロ共役系分子に使用できるように改良を行った。共役系の場合にもそれぞれの力の関数の形はほとんど変わらないと考え、基本的な共役分子の実測値より導いた新たなパラメータを使うことにより、容易に複雑なヘテロ共役分子の最安定状態における座標を精度よく求めることができるようになった。得られた座標を用いて以下の構造解析を行った。

まず百数十種のβ-アミノエノンのNMRデータを検討したところ、β-アミノエノンのオレフィン水素の化学シフト値とその構造とに何らかの関係があることが予想された。オレフィン水素の化学シフト値は次式により計算できる。

$$\delta = \delta_0 - \Delta\delta_{s, \text{truc}} - \Delta\delta_{ar} + K(q - q_0) \quad \text{--- 式 (1)}$$

ここで $\delta_0$ は標準物質 (シス-*s*-シス体) の化学シフト値、 $\Delta\delta_{s, \text{truc}}$ は各基の磁気異方性シフト値の合計、 $\Delta\delta_{ar}$ はフェニル基による磁気異方性シフト値、 $q$ は試料のHückel-*w*法による電子密度である。まず構造の固定したβ-アミノエノンについて、この式(1)を用いて電子密度に対する化学シフトの変化を求め各構造の標準物質の構造に対する補正值を求めた。この値を用い、構造の不明確な鎖状のN, N-二置換β-アミノエノンについて式(1)より各々の可能な構造に対する化学シフトの計算値を求め、実測値と比較することにより、構造を決定することができた。これにより得られた構造は優先している構造であり、β-アミノエノンの場合には*s*-シスと*s*-トランス構造が共存していることが考えられる。そこでこれらの詳細を検討するためにランタニド試薬による誘起シフト値を用いる構造解析を行った。ランタニド試薬による誘起シフト値はMcConellの式で表わせるが2つの異性体が共存する場合には式(2)で示すことができると考えた。

$$\Delta\delta^{cal} = \Delta\chi \{ WG^{s-cis} + (1-W)G^{s-trans} \} \quad \text{--- 式 (2)}$$

$$G_i = (3 \cos^2 \theta_i - 1) / r_i^3$$

ここで $W$ は*s*-シス体の存在比、 $G_i$ はプロトン*i*の位置因子である。ここでβ-アミノエノンに配位したランタニド試薬の空間配置および $W$ の値を任意に変化させ、Hamilton agreement factor (A.F.) を用いて最も実測の値に合う空間配置と*s*-シス存在比を求めた。

$$A.F. = \{ \sum (\Delta\delta_i^{obs} - \Delta\delta_i^{cal})^2 / \sum (\Delta\delta_i^{obs})^2 \}^{1/2}$$

この方法により、鎖状のN, N-二置換β-アミノエノンでは*s*-シス体と*s*-トランス体の比がほぼ9:1であることがわかった。この結果は*s*-シス体のエントロピーが*s*-トランス体より小さいことを考慮に入ればメシチルオキシサイドについてAllingerらが求めた値とよく一致しており、信

頼性がある。以上の2つの構造解析の方法により、NMRを用いて $\beta$ -アミノエノンの構造を容易に決めることができるようになった。

## 2. 位置特異的反応

i) 求電子試薬に対する反応性は MINDO/2 法の計算によれば、速度論的には酸素上での反応性が一番大きく、次いで窒素上での反応が優先し、 $\alpha$ -炭素が最も反応しにくいことが予想される。一般にアルキル化、アシル化などの反応では $\alpha$ -炭素上に反応する例が多く知られているが、これはC-置換体が熱力学的に安定なためと考えられる。そこで反応温度を低下させればN-およびO-置換体が得られることが予想される。

N, モノ置換 $\beta$ -アミノエノンのアシル化反応に於ては、常温以下ではC-アシル体のみが得られることが知られている。そこで反応温度を下げ温和な条件でアシル化反応を行ったところ、N-アシル体のみが生成した。このN-アシル体はシフト試薬を用いた解析によりシス型の構造を有することが明らかとなった。今までに鎖状の二置換 $\beta$ -アミノエノンのシス体が単離された報告はなく、これが初めての例である。

次に酸素との親和力の大きいケイ素及びリン化合物との反応によりO-置換体である $\beta$ -イミノエノレートの単離を試みた。トリメチルシリルクロライドとの反応では $\beta$ -イミノエノレート体は得られず $\beta$ -アミノエノンの自己縮合反応が起こり、N-無置換 $\beta$ -アミノエノンではピリジン誘導体をN, N-二置換 $\beta$ -アミノエノンではアセトフェノン誘導体を与えた。N-モノ置換 $\beta$ -アミノエノンでは、窒素上の置換基のかさだかさによってピリジン誘導体およびアセトフェノン誘導体を種々の割合で与えた。非対称 $\beta$ -アミノエノンを用い自己縮合反応の機構を明らかにした。オキシ塩化リンとの反応においてもイミノエノール体を単離することはできなかったが、アミンを用いて捕捉することができた。この反応はアミノエノンの官能基を逆転させることに使用できる。

ii) 求核試薬との反応では Hückel 法による求核試薬に対する Superdelocalizability ( $S_D^N$ ) の値から、 $\beta$ -アミノエノンのアミノ基に電子吸引性の置換基を導入することにより、カルボニル基の根元の炭素への求核試薬の攻撃が起こりやすくなることが予想された。N-無置換およびN-アルキル置換 $\beta$ -アミノエノンはアミン等の求核試薬により $\beta$ -炭素上での反応が位置特異的に起こることがわかった。そこでアミノ基に電子吸引性の置換基を導入して反応を行ったところ、カルボニル基の根元の炭素への反応のみが位置特異的に起こった。

これらの位置特異的な反応を利用することにより、 $\beta$ -アミノエノンを任意に $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンに導くことが可能となった。つまりアミン交換反応により得られる、N, N-ジアルキル $\beta$ -アミノエノンはグリニャール試薬と $\beta$ -炭素上で反応し、 $\beta$ -アルキル $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンを与えるが、一方N-アシル, N-アルキル $\beta$ -アミノエノンとグリニャール試薬との反応ではカルボニル基の根元の炭素上で反応が起こり前者から得られたものとは置換基の位置の異なる $\beta$ -アルキル $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンを与える。またN-アシル $\beta$ -アミノエノンの水素化ホウ素ナトリウム還元によって元来 $\beta$ -アミノエノンのアミノ基のあった側にカルボニル基のある $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンを得ることができる。一方N, N-ジアルキル $\beta$ -アミノエノンと水素化ホウ素ナトリウム-塩化第二鉄系より

得られた $\beta$ -アミノアルコールは酸化することにより元来 $\beta$ -アミノエノンのカルボニル基のあった方にカルボニル基のある $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンに変換することができる。

このような位置特異的変換反応を利用してテルペン類の合成を試みた。 $\alpha$ -ターメロン、ジヒドロ- $\alpha$ -ターメロン、 $\alpha$ -ターメロン、ターゲトン及び $\alpha$ -クルクミンの合成を行った。

## 審 査 の 要 旨

本論文は、 $\beta$ -アミノエノン類の立体構造を解析する方法を述べるとともに、 $\beta$ -アミノエノンをを用いる位置特異反応を見出し、それを発展させて $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンの位置特異的な一般合成法を確立するものである。

$\beta$ -アミノエノンは分子中に共役したアミノ基、二重結合、カルボニル基をもち、構造上ならびに合成上興味のある化合物である。構造上、 $\beta$ -アミノエノンには、トランス- $s$ -ートランス、トランス- $s$ -シス、シス- $s$ -ートランス、シス- $s$ -シスの4種の立体異性が可能であるが、本論文では、それらの安定構造を計算と核磁気共鳴スペクトルの測定値とから解析する方法を考案した。

また、 $\beta$ -アミノエノンは反応点として、アミノ基、二重結合、カルボニル基をもつので、求電子試薬または求核試薬を作用させると、選択的に反応が起ることが期待される。反応条件を種々検討した結果、 $\beta$ -アミノエノンの一連の位置特異反応を見出し、それらを用いて、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ケトンの合成、さらにはテルペン類の合成を行った。次にその結果を述べる。

(1)  $\beta$ -アミノエノン類の立体構造解析 経験的力場法を $\beta$ -アミノエノン類に適用できるように改良し、実用的な計算式を提出した。この式は、 $\beta$ -アミノエノンのオレフィンプロトンの化学シフト値を、標準物質としてシス- $s$ -シス体の化学シフトをとり、このに補正項を加えて表わす。補正項の中に各基の磁気異方性シフト値および電子密度を考慮するようにした。この式による計算値と、実測値の比較から4種の立体異性体のどれに最も近いかを定めることができる。

さらに精度を期するため、核磁気共鳴におけるランタニド試薬による誘起シフト値の測定値を計算値と比較する方法を考案した。この計算は、ランタニドの空間配置および $\beta$ -アミノエノンの立体構造を変化させながら、計算値と実測値が一致するように $s$ -シス体と $s$ -ートランス体の比を決めるもので、この方法により、鎖状のN、N-ジ置換 $\beta$ -アミノエノンの $s$ -シス構造を初めて明かにすることができた。

(2)  $\beta$ -アミノエノンの位置特異反応  $\beta$ -アミノエノンは求電子試薬との反応で、炭素上に反応が起ることから知られているが、低温で反応を進めることにより窒素上に反応させることができた。たとえば、低温でアシル化を行い、 $s$ -シス型のN-アシル体を合成単離した。鎖状のジ置換 $\beta$ -アミノエノンの $s$ -シス体が単離されたのはこれが初めてである。

トリメチルシリルクロドとの反応では、N上の置換基によって生成物が異なり、無置換の場合はピリジン誘導体が得られ、ジ置換の場合はアセトフェノン誘導体が得られ、モノ置換の場合はピリジン

誘導体とアセトフェノン誘導体の混合物を得た。オキシ塩化リンとアミンを用いる反応では、アミノエノンの官能基を逆転させることができた。

求核試薬との反応では、N—無置換およびN—アルキル置換体は $\beta$ 炭素上に位置特異的に反応が起ることがわかった。さらにアミノ基に電子吸引性基を導入すると、カルボニル炭素上に反応が起った。これらの諸反応を用いると $\alpha$ 、 $\beta$ —不飽和ケトンの合成ができる。

このような位置特異反応を利用して、ターメロン、ターゲトン、クルクミンなどのテルペン類を合成した。

二重結合とアミノ基から成るエナミンや、二重結合とカルボニル基から成るエノンが合成単位として広く利用されているのに比較して、この両者から成ると考えられる $\beta$ —アミノエノンについては注目こそされていたが、系統的な研究は非常に少ない。著者は、この点に着眼し、理論と実験の両面からよくこの複雑でしかも基礎的な化合物の本性を明快にするとともに、合成上の多くの新方法を確立した。その中にはすでに定評のある国際的な単行本に紹介されているものもあり、また、関連分野での論文に引用されているものも多い。また、立体構造の解析の方法は、計算機を利用できる実用的な方法で、ヘテロ原子を含む類似の共役系の計算に役立つものである。

このように、本論文の成果は、有機合成化学に新分野を拓くとともに、構造有機化学における貢献をなすもので、高く評価される。

上記の論文審査と最終試験の結果に基づき、著者は理学博士の学位を受けるのに十分な資格があるものと認める。

昭和53年2月17日

主査	筑波大学教授	理学博士	表	美	守
副査	筑波大学教授	理学博士	大	饗	茂
副査	筑波大学教授	理学博士	安	藤	亘
副査	筑波大学教授	理学博士	柿	澤	寛