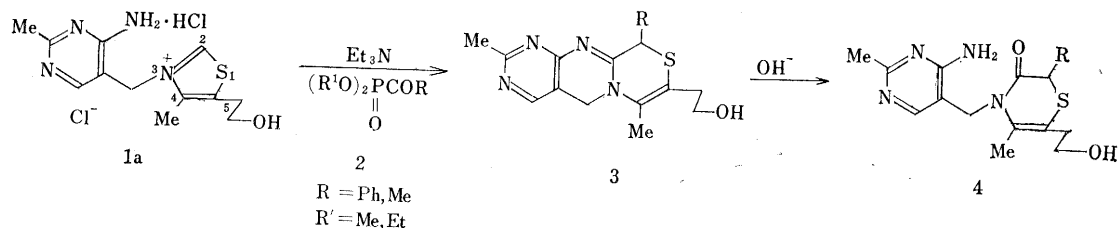


氏 名	佐 藤 久 夫 さとう ひさお
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 115 号
学位授与の日付	昭 和 48 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Azolium 化合物とDialkyl Acylphosphonates の反応に関する研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 藤 田 栄 一 教 授 犬 伏 康 夫 教 授 井 上 博 之

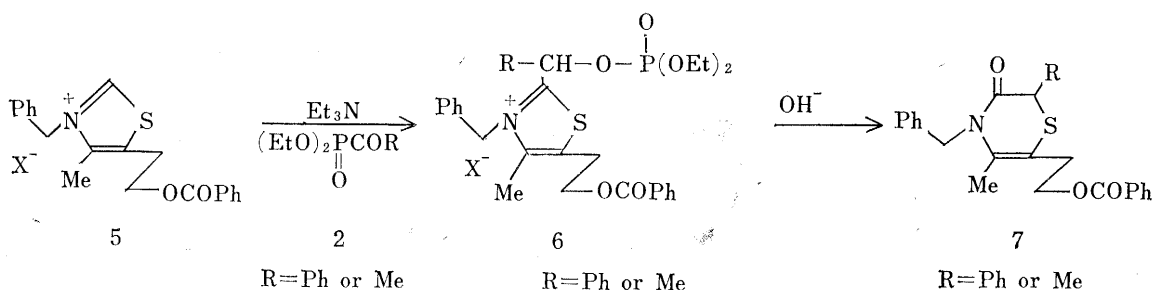
論 文 内 容 の 要 旨

Thiamine (1a) に関する化学的研究は、この物質が1935～1936年に R. R. Williams による構造決定と合成の成功以来、今日まで多くの研究者によって続けられてきた。特に米食国である我が国においては活発で、多数の優れた研究が報告されている。中でも、近年 thiamine の補酵素としての作用機作との関連において、その thiazolium 核 C₂ 位の反応性に基づく新誘導体の合成に関する研究が盛んである。その一つに、triethylamine の存在下に thiamine と dialkyl acylphosphonates (2) から thiazinethiamine (4) を好収率で生成する反応がある。この反応は thiazolium 誘導体から転位を伴って 1,4-thiazine 誘導体を生成する他に類型を見ない全く新しい反応である。

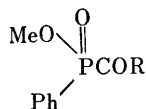


しかしながら、この新反応の機構はまだ明らかにされておらず、また他の簡単な thiazolium 誘導体への適用性および thiazolium 環上の置換基効果、更には他の azolium 化合物に対する応用の成否等反応的にもまた合成化学的にも多くの興味ある問題点が残されている。著者はこれらの諸問題について研究を行った。

まず反応機構について、モデル化合物として、thiamine に構造類似でかつ簡単な化合物 3-benzyl-4-methyl-5-(2-benzoyloxy)ethylthiazolium halides (5) を選び、これと diethyl acylphosphonates との反応から好都合に反応中間体として両者の 1:1 adduct (6) の単離に成功し、これをアルカリ処理して予期した対応する 1,4-thiazine 体 (7) を得、その機構を解明した。



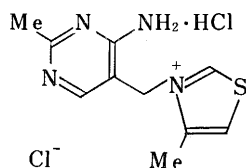
次に dialkyl acylphosphonates (2) に代る有機リン化合物として, methyl phenylacylphosphinates (8) に着目し, これと thiamine との反応を検討したところ, 収率上の遜色もなく全く同様に反応の進行することが明らかとなり, その有用性が認められた。



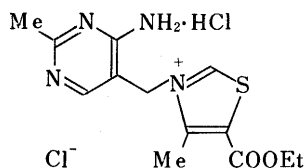
8 (R=Ph or Me)

上記新反応は, thiamine およびその関連化合物である 3-benzyl-4-methyl-5-(2-hydroxy) ethylthiazolium chloride の二者に成立すること

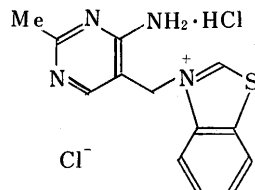
とは明らかにされているが, C_2 -非置換 thiazolium 誘導体全般に適用しうるか否かは興味のあるところである。この点を明確にするため, 3,4-dimethylthiazolium 塩, 縮環系の 3-methylbenzothiazolium 塩等の多くの簡単な thiazolium 誘導体について本反応を試み, 極めて普遍性の高い反応であることを明らかにした。またその間一部の反応成績体を別途ルートにて合成し, その構造に対する合成的裏付けを得ることに成功した。次に本反応に及ぼす thiazolium 核 C_4 , C_5 位の置換基効果について検索することは, この反応の本質をつかむ上で, またこれまで検討されていない thiazolium 核 C_2 位の反応性に及ぼす C_4 , C_5 位の置換基効果を明確にする上からも意義のあることである。そこで C_5 位無置換の 1b, C_5 位に電子吸引性の $COOEt$ 基を導入した 1c および C_4 , C_5 位に benzene 環を縮合した 1d 等の thiamine 類縁化合物について, dialkyl acylphosphonates (2) との反応を試みた結果, thiazolium 核 C_2 -carbanion の求核反応に C_4 , C_5 位の π 電子が重要な役割を果していることを明らかにした。



1b



1c



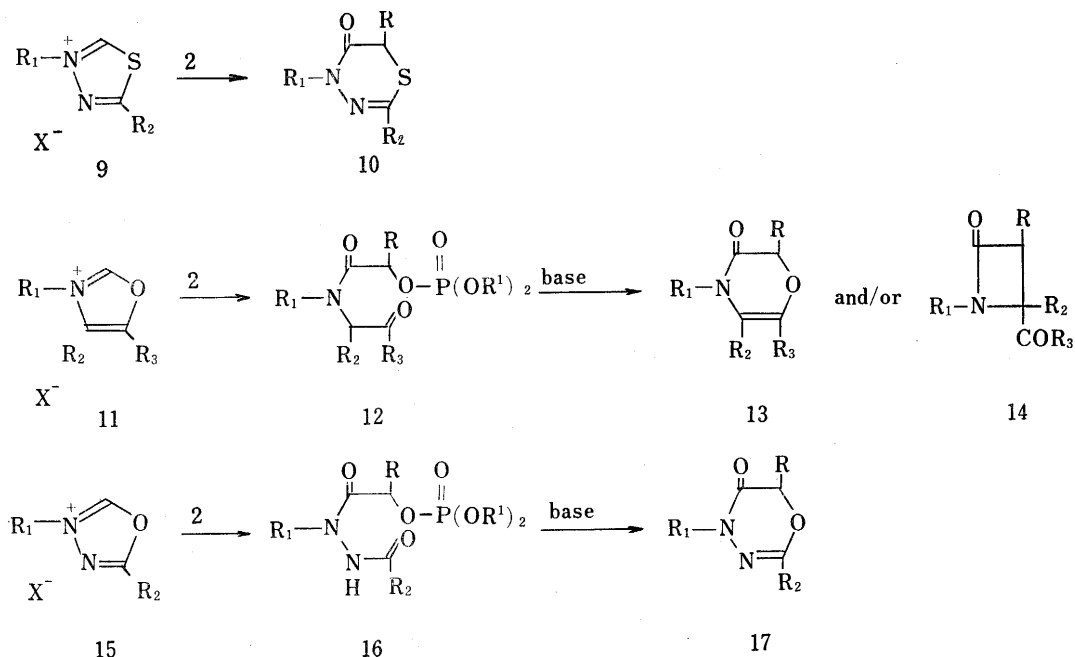
1d

本反応が, H-D 交換の容易な thiazolium 核 C_2 位に起っていることに着目すると, C_2 位に関して thiazolium 塩より H-D 交換活性の高い 1,3,4-thiadiazolium 塩 (9) についても同様の反応の進行することが期待される。そこで本反応を実施したところ, 全く予想通りの反応が進行し, 対応する 1,3,4-thiadiazine 誘導体 (10) が得られた。

同じ観点から, oxazolium 塩 (11) についても検討した。この場合対応する 1,4-oxazine 誘導体 (13) のほか

に azetidinium 誘導体(4)も得られ、反応中間体(12)の構造も含め、thiazolium 塩の反応性と対比する上で極めて興味ある知見が得られた。またその間(11)および(2)の置換基効果を検討し、反応の方向性に及ぼす要因についても明らかにした。

引き続き、1,3,4-oxadiazolium 塩(15)について本反応を試み、所期の1,3,4-oxadiazine 誘導体(17)を得ることに成功した。



以上、本反応は thiazolium 誘導体にとどまらず、1,3,4-thiadiazolium, oxazolium および 1,3,4-oxadiazolium 誘導体にも適用され得る極めて普遍性の高い反応であることを明らかにし、またこれらの反応結果から、azolium cation の環構成原子の相違に基づく反応性の差異についても有益な知見を得た。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容は、種々の thiazolium 化合物、1,3,4-thiadiazolium 化合物、oxazolium 化合物、1,3,4-oxadiazolium 化合物と、dialkyl acylphosphonates との各反応についての詳細な研究に関するものである。すなわち著者はまず thiamine と dialkyl acylphosphonates との反応から 1,4-thiazine 誘導体を生ずる新反応の反応機構を解明する目的で、thiamine のモデル化合物を用いて本反応を検討し、その機構を明らかにした。ついでその他の thiazolium 化合物を用いて同様に dialkyl acylphosphonates との反応を検討し、この反応が C-2 位非置換 thiazolium 誘導体全般に適用できることを認めた。また thiazolium の C-4 および C-5 位の置換基が C-2 位の反応性に及ぼす効果をしらべて、これを明らかにした。

著者はさらにこの反応を上述の各種 azolium 化合物の反応にまで拡張し、1,3,4-thiadiazine 誘導体、

1,4-oxazine 誘導体, azetidine 誘導体, 1,3,4-oxadiazine 誘導体などの新合成法を開拓した。これらの反応を通じて azolium 化合物の環構成ヘテロ原子の影響についての考察を行った。

これらの研究は azolium 化合物の化学ならびに azine 化合物の合成の面において、異項環化合物の化学の進歩に大きな寄与をなしたものと認められる。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。