

|             |                                       |
|-------------|---------------------------------------|
| 氏 名         | 土 屋 裕 弘<br>つち や みち ひろ                 |
| 学 位 の 種 類   | 薬 学 博 士                               |
| 学 位 記 番 号   | 薬 博 第 152 号                           |
| 学位授与の日付     | 昭 和 52 年 7 月 23 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 | 薬 学 研 究 科 製 薬 化 学 専 攻                 |
| 学 位 論 文 題 目 | ヘキサヒドロピリミジン類, ピリミジン類の気相合成反応<br>に関する研究 |

論文調査委員 (主査) 教授 岡田壽太郎 教授 犬伏康夫 教授 中垣正幸

### 論 文 内 容 の 要 旨

Hexahydropyrimidine類, pyrimidine 類は diazine 類の中で最も生理的に意義の深い化合物で、種々の医薬品合成における中間原料として重要である。

したがってその合成法も多種多様であるが、一般には液相で複雑な出発原料を用い煩雑な工程を経て合成されている。たとえば hexahydropyrimidine の N-alkyl 誘導体は trimethylenediamine の N あるいは N, N'-dialkyl 誘導体と aldehyde, ketone 類との縮合反応により得られている。また pyrimidine 誘導体の合成法には 1,3 二官能化合物と amidine 類の縮合反応, aminomethylone 誘導体, malon-diamide, malondiamidine を原料とする合成法等が知られている。ところがこれらの物質の気相合成法に関する報告は少なく、脂肪族 1,3-diamine と aldehyde, alcohol, 酸などを原料とする alkylpyrimidine 合成反応が報告されているにすぎない。しかしその反応条件, 反応機構などについてはほとんど検討されていない。

そこで容易に入手でき構造簡単な化合物を出発原料とし、気相合成法により hexahydropyrimidine 類, pyrimidine 類を得ることを目的として本研究に着手した。

実験はいずれも大気圧下、流通型充填層反応装置を用いて行なった。

著者は  $\text{Al}_2\text{O}_3$  触媒上、気相反応により trimethylenediamine と formaldehyde から 1-methylhexahydropyrimidine と 1,3-dimethylhexahydropyrimidine が、同様に ethyleneglycol とからは 2-methylhexahydropyrimidine が、それぞれ高収率、高選択率で生成することを見い出し、これらの反応について触媒、諸反応条件を検討し、反応機構を推定した。

次に白金族金属を担持させた  $\text{Al}_2\text{O}_3$  触媒を用いて反応を行ない、trimethylenediamine から 2-ethylpyrimidine と 2-methylpyrimidine がかなりの収率で生成することを見い出した。そこでこの反応に及ぼす触媒、諸反応条件を検討するとともに、速度論的解析からこの反応機構を明らかにした。さらに trimethylenediamine と aldehyde, alcohol, 酸, ester などとによる 2-alkylpyrimidine の気相合成反応

について触媒，諸反応条件を検討し，速度論的解析から反応機構を推定した。

これら hexahydropyrimidine 類，pyrimidine 類の気相合成反応に関する研究により，以下の知見を得た。

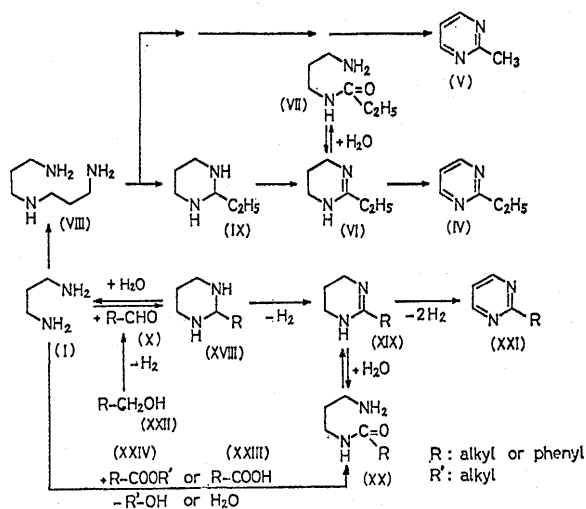
1. Trimethylenediamine と formaldehyde を Neobead 触媒上，水蒸気気流中  $200\sim 270^{\circ}$  で反応させると，一段階の反応で 1-methylhexahydropyrimidine と 1,3-dimethylhexahydropyrimidine が，反応条件（反応温度，原料モル比，接触時間）に従って，それぞれ高収率，高選択率で得られる（ $225^{\circ}$ での全収率70%）。

1-methylhexahydropyrimidine, 1,3-dimethylhexahydropyrimidine の生成は，formaldehyde と固体酸により，hexahydropyrimidine への環化とその N-methyl 化反応が逐次進行した結果によると推定する。

2. Trimethylenediamine と ethyleneglycol とを  $\text{Al}_2\text{O}_3$  触媒上（特に板谷産天然 zeolite が有効），水蒸気気流中  $270\sim 350^{\circ}$  で反応させると，2-methylhexahydropyrimidine が選択的に高収率で生成する（ $315^{\circ}$ での収率65%）。この反応は ethylene oxide を経て生じた acetaldehyde と trimethylenediamine との縮合反応の結果であると推定される。

Trimethylenediamine と glycerin との反応でも同様に 2-methylhexahydropyrimidine の生成が認められるが，ethyleneglycol を用いた時に比し低収率である。

3. 白金族金属  $\text{Al}_2\text{O}_3$  触媒上で trimethylenediamine と aldehyde, alcohol, 酸, ester とにより 2-alkylpyrimidine が生成するが，この反応結路は Chart 1. で説明できる。



(1) Trimethylenediamine を水素気流中，白金族金属  $\text{Al}_2\text{O}_3$  触媒を用いて  $290\sim 410^{\circ}$  で反応させると，trimethylenediamine の不均化，脱アミノ環化，脱水素反応が進行するため，3,3'-diaminodipropylamine (VIII), 2-ethyl (methyl) hexahydropyrimidine (IX), 2-ethyl (methyl) -1,4,5,6-tetrahydropyrimidine (VI) を経て 2-ethyl (methyl) pyrimidine (IV (V)) が最終生成物として得られる。また tetrahydro 体は  $\text{H}_2\text{O}$  により開環して N-acyltrimethylenediamine (VII) となり，両者は平衡関係にあ

る。至適反応温度 (330—350°) での 2-ethylpyrimidine (IV), 2-methylpyrimidine (V) の収率は各々 50%, 10% である。

反応温度の上昇, 固体酸強度 (Cl-の含有量), trimethylenediamine 分圧の増加が 3, 3'-diamino-dipropylamine (VIII) の脱メチルアミノ化 (cracking) を助長し, 生成比 2-methylpyrimidine (V)/2-ethylpyrimidine (IV) での値を大とする。

推定反応機構より誘導された trimethylenediamine (I) の残存率, 中間体 2-ethyl-1, 4, 5, 6-tetrahydropyrimidine (VI) と N-propionyltrimethylenediamine (VII) の収率, 2-ethylpyrimidine (IV) の収率を表わす式は, 実験結果とよく一致する。

この反応には Pt-Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒が有効であるが, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒のみを用いた場合には不安定な中間体 2-ethylhexahydropyrimidine (IX) の脱アミノ環化脱水素反応により β-picoline が選択的に生成する。

(2) Trimethylenediamine と aldehyde を水素気流中, 白金族金属 Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒を用いて 310—410° で反応させると, 脱水環化脱水素反応により 2-alkylhexahydropyrimidine (XVIII), 2-alkyl-1, 4, 5, 6-tetrahydropyrimidine (XIX) を経て, 各々相当する 2-alkylpyrimidine (XXI) が得られる。Trimethylenediamine (I) と 2-alkylhexahydropyrimidine (XVIII), N-acyltrimethylenediamine (XX) と 2-alkyl-1, 4, 5, 6-tetrahydropyrimidine (XIX) は平衡関係にある。至適反応温度 (330—370°) での 2-alkylpyrimidine (XXI) の収率は 30—50% である。

推定反応機構より誘導された 2-alkylpyrimidine (XXI) の収率を示す式は実験結果とよく一致する。

2-Alkylpyrimidine (XXI) の生成速度はアルキル基の構造と大きさの影響を受ける。

この反応において, 水蒸気に代えて非水溶媒 (benzene, または aldehyde に対応する alcohol) の蒸気, N<sub>2</sub> ガスを希釈剤として用いると, trimethylenediamine (I) と 2-alkylhexahydropyrimidine (XVIII), N-acyltrimethylenediamine (XX) と 2-alkyl-1, 4, 5, 6-tetrahydropyrimidine (XIX) の平衡が各々後者側に傾くため, 高収率で選択的に 2-alkylpyrimidine (XXI) を得ることができる。至適反応温度 (330—380°) での 2-alkylpyrimidine (XXI) の収率は 50—80% である。しかし N<sub>2</sub> ガスの場合には触媒活性が劣化する。

(3) Trimethylenediamine (I) と alcohol (XXII), 酸 (XXIII), ester (XXIV) とを水素気流中, 白金族金属 -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒上, 290—410° で反応させても, 相当する 2-alkylpyrimidine (XXI) が生成する。しかし alcohol を用いた場合には alcohol から aldehyde への脱水素速度が, また酸, ester を用いた場合には N-acyl 体 (XX) の生成速度が遅いため, trimethylenediamine (I) の不均化とそれに続く脱アミノ環化脱水素反応により 2-methylpyrimidine (V), 2-ethylpyrimidine (IV) がかなり生成し, 目的とする 2-alkylpyrimidine (XXI) の選択率が低くなる。

(4) Trimethylenediamine (I) と aldehyde (X), alcohol (XXII), 酸 (XXIII), ester (XXIV) からの 2-alkylpyrimidine (XXI) 合成における触媒, 諸反応条件, 速度論的検討より, 目的とする 2-alkylpyrimidine (XXI) の収率, 選択率, 生成速度を高めるには, trimethylenediamine (I) と aldehyde (X) を Pt-Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 触媒上, 水素気流中, 脱水素活性点への吸着が弱く被毒しない非水溶媒を希釈剤として用いて反応させることが必要である。

以上のように本研究は hexahydropyrimidine 類, pyrimidine 類を構造簡単な原料化合物から一段階で連続的に得ることができる気相合成法について, 触媒, 諸反応条件, 反応機構等を検討したものである。

これら著者の研究結果は, 医薬品合成の中間原料として重要な hexahydropyrimidine 類, pyrimidine 類の気相合成研究のみならず, amine 類および amine 類と aldehyde, alcohol, 酸, ester などとの  $\text{Al}_2\text{O}_3$  触媒, 白金族金属 - $\text{Al}_2\text{O}_3$  触媒上での挙動を研究するための基礎的知見として役立つものと考えらる。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は, アルミナ (ゼオライト) など適当な触媒を充填した反応管を加熱し, 原料気体を流通させることにより, 窒素 2 個を含む異項環化合物を合成する研究に関するものである。

含窒素原料にトリメチレンジアミンを用い, アルデヒド, アルコール, 酸, エステルを反応して, 1-メチル-, 1,3-ジメチル-ヘキサヒドロピリミジン, 2-アルキルピリミジンを合成し, 各種触媒の触媒能の比較, 最適温度, 最適反応条件を探索すると共に, 反応機構を推定した。この反応は, 脱アミノ化, 脱水, 脱水素反応が併存し, 中間体と副産物 (非環状化合物) とが平衡状態を保っていることが明らかとなったので, 反応原料に添加する水素, 水蒸気, 窒素量の調節, 或いは水蒸気を非水溶媒 (ベンゼン又は原料アルデヒドに対応するアルコール) に変換することにより, ヘキサヒドロピリミジン類, ピリミジン類の収率又は選択率を増大し, 約70~80%に高めることができた。

これら合成品は, 従来はかなり複雑な原料から多工程を経て合成されたものであるが, 本研究は比較的簡単な原料から一気 to 得る道を開いたもので, 製薬化学領域に貢献するところがある。

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。