

氏 名	矢 内 原 千 鶴 子 や ない はら ち づ こ
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 39 号
学位授与の日付	昭 和 41 年 6 月 21 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	バルビツール酸およびその誘導体とギ酸のトリエチルアミン 塩との反応についての研究
論文調査委員	(主 査) 教 授 上尾庄次郎 教 授 富田真雄 教 授 井上博之

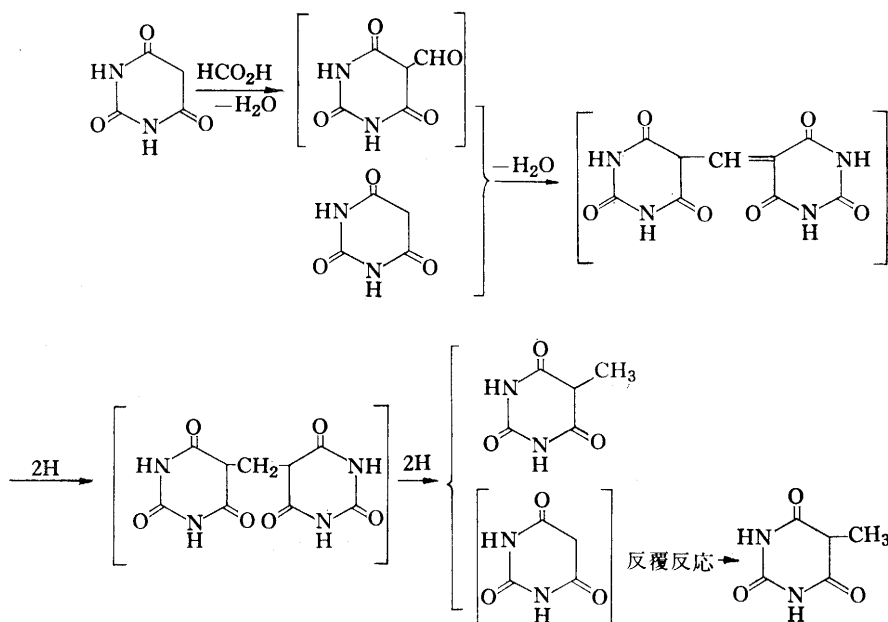
論 文 内 容 の 要 旨

従来バルビツール酸およびその N-メチル誘導体とギ酸関係化合物との間の反応については、ギ酸、ギ酸アミド、ギ酸アンモニウム、オルトギ酸エステルなどの試薬との反応が知られており、これらの場合、5 位に縮合が起り一次生成物としての5-アミノメチレンまたは5-エトキシメチレン体が得られる場合もあり、また条件によっては更に反応が進んだ 5,5'-メチリデインビスバルビツール酸が主生成物となる場合もある。

著者は、関屋らの試薬、ギ酸のトリエチルアミン塩（液体物質、 $5\text{HCOOH} \cdot 2\text{NEt}_3$, $\text{bp}_{15} 95^\circ\text{C}$ ）を使用し、これとバルビツール酸およびその誘導体（1-メチルバルビツール酸、1,3-ジメチルバルビツール酸、および2-チオバルビツール酸）との加熱反応を行ない、この場合においては、前記の場合と異って、相当する5-メチル体が好収率で生成する新しい事実を見出すことができた。

この特異な反応においても、中間過程において既知の前記の反応のように 5, 5'-メチリデインビスバルビツール酸が生成することが、反応液の黄変過程で中断した場合その物質が高収率で得られることから確められ、また 5, 5'-メチリデインビスバルビツール酸およびその誘導体（1-メチル、1,3-ジメチルおよび2-チオバルビツール酸誘導体）がギ酸のトリエチルアミン塩と反応して5-メチル体となる事実が実験的に確められた。すなわち、メチリデイン結合 ($-\text{CH}=\text{CH}-$) がギ酸のトリエチルアミン塩と反応して二個のメチル体を生ずるもので興味ある新反応といえよう。このようなギ酸のトリエチルアミン塩による特異な反応が、如何なる過程を経て起るかということを問題として研究を進め、著者はその過程が、メチリデイン結合 ($-\text{CH}=\text{CH}-$) の飽和化からメチレン結合 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) になり、更に還元分裂によってメチル体となることを、各段階の実証的な証明によって確立した。すなわち、バルビツール酸を原料とした場合の過程を示せば次の通りである。

このような炭素—炭素二重結合の飽和化、および炭素—炭素単結合の還元分解は、他のギ酸関係試薬（ギ酸、ギ酸アンモニウム等）によっては実現しえないもので、ギ酸のトリエチルアミン塩（一般には脂肪



族第三級アミン塩：5 $\text{HCOOH} \cdot 2 \text{NR}_3$) を反応試薬とした場合に特有なものであるばかりでなく、またこのような試薬によってもたらされるギ酸の新しい還元反応ということができる。

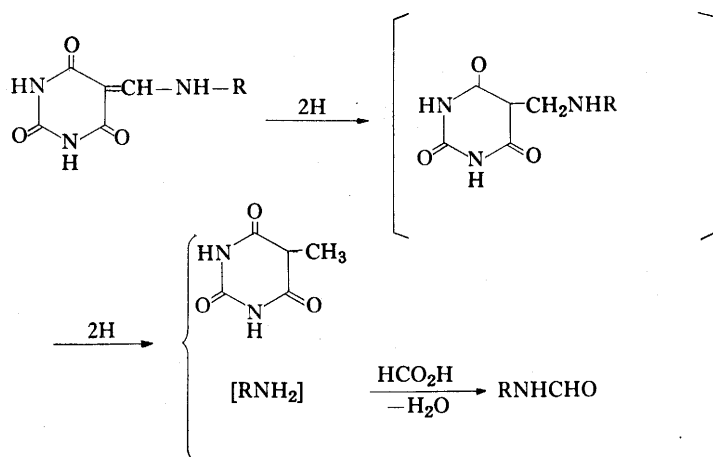
著者は、この反応過程の研究につながって、このような反応をバルビツール酸、およびその誘導体の5位に結合をもつ他の各種の誘導体について拡張し、実現することができた。この事実はまた上記の反応過程を裏付けるものである。

すなわち、炭素—炭素不飽和化合物については、5位にメチリデイン結合をもつ各種の誘導体（ベンジリデン、o-, m-, p- ニトロベンジリデン、o-, p- メトキシベンジリデン、p- ジメチルアミノベンジリデン、フェネチリデン、シンナミリデンバルビツール酸、およびその N- メチル誘導体）についてギ酸のトリエチルアミン塩との加熱反応を行い、比較的緩和な反応条件によって5位のメチリデイン結合のみが選択的に高収率で飽和化されることが明らかにされた。

このような実験例では、炭素—炭素結合の還元分裂までは進行しなかったが、著者は活性メチレン同志で結合したメチレン誘導体については還元分裂まで進むものと想定し、バルビツール酸の5位とインドールの3位がメチリデイン基で結合した 5-(3-インドリルメチレン) バルビツール酸を別に合成し、これを対象としてギ酸のトリエチルアミン塩との反応を行った。この反応においては、部分的な加水分解も併行するが、予想通りメチリデイン結合からメチレン結合を経て還元分解がおり、インドールと5-メチルバルビツール酸を生成することが明らかにされた。

著者は更に5位にアシルまたはアルキルアミノメチレンのついたバルビツール酸およびその誘導体（アミノメチレン、アニリノメチレン、p- ニトロアニリノメチレン、p- メトキシアニリノメチレン、ベンジルアミノメチレン、フェネチルアミノメチレン、シクロヘキシルアミノメチレンバルビツール酸、およびその N- メチル誘導体）を合成し、これらを対象としてもギ酸のトリエチルアミン塩との加熱反応を行っ

た。これらの反応においても、活性メチレン間のメチリデイン結合と同様に、二重結合の飽和化に続いて、炭素—窒素単結合の還元分裂がおこり、5-メチルバルビツール酸誘導体とフォルムアミド誘導体とが得られることが明らかにされた。



関屋らは既にアゾメチン ($-\text{CH}=\text{N}-$) の飽和化および N-アミドメチル化合物 ($-\text{CON}-\text{CH}_2-\text{N}<$) のアミン窒素とメチレン間の還元分裂がギ酸の第三級アミン塩によって起ることを報告しているが、以上に記したバルビツール酸誘導体の諸反応は、同種の反応、すなわち飽和化および還元分裂がこのような炭素—窒素間ばかりでなく、バルビツール酸のような強い活性メチレン炭素については炭素—炭素間においても起るという新しい事実を著者が見出したもので、興味ある進展であるといえることができる。

論文審査の結果の要旨

本論文はバルビツール酸およびその誘導体のギ酸トリエチルアミン塩による還元反応に関するものである。まず著者は5位に置換基をもたないバルビツール酸誘導体を本試薬と反応させるとき特異的に5-メチル体が好収率でえられることを明かにし、さらにその反応の中間過程を詳細に吟味し、この反応がギ酸またはギ酸アンモニウム等との反応とは生成物が異なる理由を明かにした。つぎに本論文はバルビツール酸の5位にアルキリデン置換があるときはその二重結合のみが本試薬により選択的に還元を受けて飽和するがその他の位置にある二重結合、ニトロ基、ハロゲン基等には何等変化を与えないことを明かにした。その他本論文は本試薬が5位にアリルまたはアルキルアミノメチレン基を有するバルビツール酸類に対してはその側鎖の炭素窒素結合を還元的に開裂させて5-メチル誘導体にする作用を有することを証明した。

本論文はバルビツール酸誘導体に対する新しい反応を開拓したものであり、薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。