含窒素共役系の反応 (第 3 報¹⁾) 共役 Schiff Base とジフェニルケテンとの反応²⁾

坂本正徳, 富松祥郎

明治薬科大学³⁾

Reaction of Conjugated Systems containing Nitrogen. III.¹⁾ Reaction
of Conjugated Schiff Base with Diphenyl Ketene²⁾

MASANORI SAKAMOTO and YOSHIO TOMIMATSU

Meiji College of Pharmacy³⁾

(Received May 25, 1970)

The adduct obtained from the reaction of diphenyl ketene (IIa) with the conjugated Schiff base, diacetyl dianil (I), is not a pyrazine derivative (IIIa) as proposed by Pfeleger, *et al.*,⁸⁾ but is 1,3,3-triphenyl-4-methyl-4-(1-anilidene ethyl)-2-azetidinone (Va), whose catalytic reduction gave 1,3,3-triphenyl-4-methyl-4-(1-anilinoethyl)-2-azetidinone (VIa). Similarly, the reaction of I with phenyl ketene (IIb) afforded 1,3-diphenyl-4-methyl-4-(1-anilidene ethyl)-2-azetidinone (Vb). The evidence for this structure assignment is described.

Further, reaction between six kinds of conjugated Schiff base with IIa was carried out, and four of these, *i.e.*, N-(9-phenanthridinyl)-methylene phenethylamine (VII), bis(4-methoxyanilino)glyoxal (IX), 2,3-diphenyl-5,6-dihydropyrazine (XI), and cinnamylidene aniline (XIII), afforded the corresponding azetidinone derivatives (VIII, X, XII, and XIVa). On the other hand, isoquinoline derivatives (XVI and XVIII) gave the Michael-type adducts (XVII and XIX).

ケテン誘導体の Schiff base への環状付加は一般に β -ラクタムを与える⁴⁾ が, imidazole, benzoxazole など⁵⁾ とジフェニルケテン (IIa) との反応では piperidinedione 誘導体を与える。また N-benzylidene ethylamine⁶⁾ および isoquinoline, phenanthridine など複素環化合物⁷⁾ は複素環塩基の C=N 結合へジメチルケテン 2 モルが環状付加し oxazine 誘導体を与えることが知られている。しかし共役 Schiff base たとえば diacetyl dianil (I) は IIa およびフェニルケテン (IIb) と反応し, それぞれ対応する pyrazine 誘導体 (IIIa および IIIb) を得たと Pfeleger ら⁸⁾ は報告し, その後多くの成書⁹⁾ に引用されているが構造証明には触れていない。また最近加藤ら¹⁰⁾ は含窒素共役エナミンとケテンとの Diels-Alder 型付加を報告している。

これらの事実に基づき著者らは芳香環に含まれているが比較的二重結合性の高い phenanthridine 環の C=N 結合に Schiff base を共役させた N-(9-phenanthridinyl)-methylene phenethylamine (VII¹⁾) およびそのほか数種の共役 Schiff base を選び II との反応を試み若干の知見を得たので報告する。

1) 第 2 報: 坂本正徳, 富松祥郎, 薬誌, 90, 1339 (1970).

2) 日本薬学会第 89 年会で一部発表, 日本薬学会第 89 年々会講演要旨集, 名古屋, 1969 年 4 月, p. 292.

3) Location: 35-23, Nozawa 1-chome, Setagaya-ku, Tokyo.

4) J.C. Sheehan, E.J. Corey, "Organic Reactions," Vol. 9, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1957, pp. 388-408; H. Ulrich, "Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes," Academic Press, New York and London, 1967, p. 75.

5) R.D. Kimbrough, Jr., *J. Org. Chem.*, 29, 1242 (1964).

6) J.C. Martin, V.A. Hoyle, Jr., K.C. Brannock, *Tetrahedron Letters*, 1965, 3589.

7) R.N. Pratt, G.A. Taylor, S.A. Proctor, *J. Chem. Soc.*, (C), 1967, 1569.

8) R. Pfeleger, A. Jäger, *Chem. Ber.*, 90, 2460 (1957).

9) M.L. Tamayo, J.L. Soto, "1,4-Cycloaddition Reactions," ed. by J. Hamer, Academic Press, New York and London, 1967, p. 189; H. Ulrich, "Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes," Academic Press, New York and London, 1967, p. 100.

10) 加藤鉄三, 千葉卓男, 薬誌, 89, 1464 (1969).

Chart 1

まず VII 1 モルと IIa 2 モルを酢酸エチル中で 50° 1 時間攪拌すると mp $190\text{--}191^\circ$ の無色針状晶を得た。元素分析値は VII と IIa の 1:1 付加体 ($\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{ON}_2$) に一致し、赤外線吸収 (IR) スペクトルに VII で示した $\nu_{\text{C=N}}$ による 1645 cm^{-1} の吸収は消失し、あらたに 1758 cm^{-1} に 4 員環 β -ラクタムによると思われる吸収¹¹⁾ を示す。核磁気共鳴吸収 (NMR) スペクトルは $1.7\text{--}3.6\tau$ (23H) に芳香核プロトン、 4.12τ に $>\text{CH-N}<$ による singlet のシグナルを示すことより付加体の構造は 1-phenethyl-3,3-diphenyl-4-(9-phenanthridinyl)-2-azetidinone (VIII) であることを決定した (Chart 1)。

そこで I と II との 1,4-付加反応に疑問を感じ追試検討を加えた。報告⁸⁾ にしたがって I と IIa を酢酸エチル中、3 時間加熱還流すると mp $192\text{--}193^\circ$ (文献値 187°) の無色針状晶を得た。元素分析値および分子量測定の結果から I と IIa の 1:1 付加体 ($\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{ON}_2$) に一致する。本物質の NMR スペクトルは 8.68 および 8.30τ に 2 個のメチルプロトンによるシグナル、 $2.1\text{--}3.35\tau$ (20H) 付近にベンゼン環に基因するシグナルを示している。IR スペクトルは 1658 cm^{-1} に $\nu_{\text{C=N}}$ による吸収、 1747 cm^{-1} に 4 員環 β -ラクタムに由来すると思われる吸収¹¹⁾ を示す。これらの事実より本物質の構造は IIIa ではなく 1,3,3-triphenyl-4-methyl-4-(1-anilideneethyl)-2-azetidinone (Va) と推定する。

つぎに本物質の構造が Va であることを決定するために接触還元反応を試みた。Va を酢酸中酸化白金触媒で接触還元すると 1 モル当量の水素を吸収する。その物質の IR スペクトルは $\nu_{\text{C=N}}$ による 1658 cm^{-1} の吸収は消失し、あらたに 3340 cm^{-1} に $\nu_{\text{N-H}}$ による吸収を示す。また NMR スペクトルは 9.04τ にメチルプロトンによる doublet のシグナル、 8.41τ にメチルプロトンによる singlet のシグナル、 6.0τ 付近に NH プロトンによる broad なシグナルを示す。すなわち一方のメチルプロトンのみ doublet に割れ、あらたに NH 基の吸収が現わ

11) H. Bestian, H. Biener, K. Clauss, H. Heyn, *Liebigs Ann. Chem.*, **718**, 94 (1968); C.W. Bird, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3016; R. Huisgen, B.A. Davis, M. Morikawa, *Angew. Chem. Internat. Edition*, **7**, 826 (1968).

また glyoxal dianil 誘導体 (IX) と IIa との反応でも 1,2-付加体 (X) を得た。著者らは先に 2,3-diphenyl-5,6-dihydropyrazine (XI) とフマル酸エチルとの Diels-Alder 反応を報告¹²⁾ したが, XI と IIa との付加体は 4 員環 β -ラクタム (IR $\nu_{C=O}$ 1760 cm^{-1}) による吸収¹¹⁾ を示すことから XII 式が推定される。また cinnamylidene aniline (XIII) と IIa との反応では反応成績体として 1,2-付加体 (XIVa)¹³⁾ を, XIII と IIb との反応では XVb を得たと報告⁸⁾ しているが著者らは追試検討を加えたところ, このものの構造が XIVa および XIVb であることを確認した。なお Vb, X, XIVa および XIVb の構造はおおの IR スペクトルにおいて 1750 cm^{-1} 付近に 4 員環 β -ラクタムによる吸収¹¹⁾, およびスチレン型の UV スペクトル¹⁴⁾ を示し, NMR スペクトルは各構造を支持することから決定した (Chart 2)。

$$\begin{array}{c}
 \text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 + \text{IIa} \longrightarrow \text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}=\text{CH}-\underset{\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ | \\ \text{C}-\text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{array}}{\text{CH}}-\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3 \\
 \text{IX} \qquad \qquad \qquad \text{X}
 \end{array}$$

- 12) 坂本正徳, 富松祥郎, 薬誌, **90**, 544 (1970).
- 13) H. Staudinger, *Liebigs Ann. Chem.*, **356**, 51 (1907).
- 14) R.N. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 1818 (1943).
- 15) J.M. Kliegman, R.K. Barnes, *Tetrahedron Letters*, **1969**, 1953

きるが, IIa および IIb との反応では炭素系共役ジエンの場合¹⁶⁾と同様 1,2-付加が優先することがわかった。

つぎに 1,1'-biisoquinoline 誘導体 (XVI) と IIa との反応を試みた。XVI と IIa を無水ベンゼン中, 30 時間加熱還流すると融点 225—227° の無色板状晶を得た。マスマスペクトル (M^+ 574) および元素分析より両者等モルの付加体 ($C_{36}H_{34}O_5N_2$) に一致し, その UV スペクトル (Fig. 1) は母核の isoquinoline 類の吸収によく類似し,¹⁷⁾ IR スペクトルはアミドカルボニルに基づく吸収を 1632 cm^{-1} に示す。

またマスマスペクトルにおいて $(C_6H_5)_2CH$ -基の脱離したことに基因する m/e 407 イオン, つづく CO 基の脱離による m/e 379 イオンのピークを示す。上記の吸収スペクトルは Michael 型付加体 (XVII) の生成を証明するものである。1-Methyl-3,4-dihydroisoquinoline (XVIII) と IIa との反応でも環状付加は起こらず Michael 型付加体 (XIX) を得たにとどまった。

実験の部¹⁸⁾

N-(9-Phenanthridinyl)-methylene phenethylamine (VII) と Diphenyl Ketene との反応

VII¹⁾ 0.77 g を 20 ml AcOEt に溶解し, diphenyl ketene¹⁹⁾ 1.1 g を加え 1 hr 50° で攪拌したのち一夜放置する。Benzene を留去し, 残渣を少量の EtOH で洗浄し EtOH より再結晶すると無色針状晶として 1-phenethyl-3,3-diphenyl-4-(9-phenanthridinyl)-2-azetidinone (VIII) 0.65 g (52%) を得る。mp 190—191°. Anal. Calcd. $C_{36}H_{28}ON_2$: C, 85.68; H, 5.59; N, 5.55. Found: C, 85.73; H, 5.86; N, 5.59. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1758, 1600, 1578, 1492, 1443, 1404, 759, 698. NMR τ : 4.12 (1H, singlet, $>CH-N<$), 1.7—3.6 (23H, multiplet, ArH).

Diacetyl Dianil (I) と Diphenyl Ketene との反応 Pfleger らの方法⁸⁾に従い I 3 g を AcOEt 75 ml に溶解し, diphenyl ketene 2.5 g を加え 3 hr 水浴上還流したのち, 5 日間冷所に放置したが結晶を析出しないので AcOEt を減圧で留去, 残渣を少量の EtOH にて洗浄, EtOH より再結晶すると 1,3,3-triphenyl-4-methyl-4-(1-anilidene ethyl)-2-azetidinone (Va) 1.65 g (30%) を得る。無色針状晶, mp 192—193° (187°⁸⁾). Anal. Calcd. $C_{30}H_{26}ON_2$: C, 83.69; H, 6.09; N, 6.51; mol. wt., 430.52. Found: C, 83.56; H, 6.19; N, 6.58; mol. wt., 433. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1747, 1658, 1597, 1497, 770, 695. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 224 (4.47), 252.5 (4.28). NMR τ : 8.68, 8.30 (各 3H, singlet, CH_3), 2.10—3.35 (20H, multiplet, ArH).

Va の接触還元 Va 1 g を AcOH 20 ml に溶解し, PtO_2 0.2 g を触媒として常圧接触還元を行なう。3 hr で理論量 (1mole eq.) の水素を吸収して止み, ついで触媒を汙取, 少量の AcOH で洗浄, 汙液と洗液を合せて減圧下, 40° 以下で溶媒留去, 残渣を benzene 80 ml に溶解し Satd. Na_2CO_3 , ついで水洗, Na_2SO_4 乾燥, 溶媒留去, 少量の ether にて洗浄, EtOH より再結晶すると無色結晶性粉末として 1,3,3-triphenyl-4-methyl-4-(1-anilinoethyl)-2-azetidinone (VIa) 0.42 g (41.9%) を得る。mp 177—178°. Anal. Calcd. $C_{30}H_{28}ON_2$: C, 83.30; H, 6.53; N, 6.48. Found: C, 83.26; H, 6.74; N, 6.62. IR $\nu_{\max}^{Nujol}$ cm^{-1} : ν_{N-H} 3340, $\nu_{C=O}$ 1739. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 245.5 (4.35). NMR τ : 9.04 (3H, doublet, $J=6$ cps, CH_3), 8.41 (3H, singlet, CH_3), 6.0 付近 (1H, broad singlet, NH).

Diacetyl Dianil (I) と Phenyl Ketene との反応 I 3 g を用い Pfleger らの方法⁸⁾に従い 1,3-diphenyl-4-methyl-4-(1-anilidene ethyl)-2-azetidinone (Vb) を得る。生成物を EtOH から再結晶, 無色プリズム晶, mp 122° (122°⁸⁾), 0.85 g (19%). Anal. Calcd. $C_{24}H_{22}ON_2$: C, 81.32; H, 6.26; N, 7.90. Found: C, 80.80; H, 6.43; N, 7.80. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1744, 1670, 1596, 1495. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 252.5 (4.36). NMR τ : 8.66, 7.78 (各 3H, singlet, CH_3), 5.33 (1H, singlet, $>CH-CO$), 2.38—3.65 (15H, multiplet, ArH).

Fig. 1. Ultraviolet Absorption Spectra of XVII in EtOH

16) R. Huisgen, P. Otto, *Chem. Ber.*, **102**, 3475 (1969).

17) M. Murayama, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **6**, 186 (1958).

18) 融点は柳本微量融点測定器にて測定し, すべて未補正。NMR は日本電子製装置を用い特記しない場合は $CDCl_3$ 中で測定した。Mass 測定は日立 RMU-6E を用い, 分子量測定は日立 115 形分子量測定装置を用い, 蒸気圧平衡方式により測定した。

19) L.I. Smith, H.H. Hoehn, "Organic Syntheses," Coll. Vol. III, ed. by E.C. Horning, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1955, p. 356.

Glyoxal *p*-Methoxyaniline Schiff Base (IX) と Diphenyl Ketene との反応 IX 2.7 g を AcOEt 70 ml に溶解し, diphenyl ketene 2 g を加え 10 分間水浴上還流したのち 2 日間冷所に放置. 析出した結晶を濾取, EtOH より再結晶し 1-anisyl-3,3-diphenyl-4-anisidine-methyl-2-azetidinone (X) 1.32 g (28.4%) を得る. mp 184—185°. 無色結晶性粉末. *Anal.* Calcd. $C_{30}H_{26}O_3N_2$: C, 77.90; H, 5.67; N, 6.06; mol. wt., 462.52. Found: C, 77.83; H, 5.91; N, 6.23; mol. wt., 465. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1744, 1600, 1579, 1506, 832. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 259.5 (4.41). NMR τ : 6.22 (6H, singlet, $2 \times OCH_3$), 4.55 (1H, doublet, $J=7.5$ cps, azetidinone 核 4 位の H).

2,3-Diphenyl-5,6-dihydropyrazine (XI) と Diphenyl Ketene との反応 XI 4.8 g を AcOEt 80 ml に溶解し, diphenyl ketene 4 g を加え 50° 1 hr 攪拌したのち冷却すると結晶析出. 濾取. EtOH より再結晶して 5,6,7,7-tetraphenyl-8-one-1,4-diazabicyclo (4,2,0) octane-8-one (XII) 3.85 g (43.8%) を得る. mp 169—170°. 無色プリズム晶. *Anal.* Calcd. $C_{30}H_{24}ON_2$: C, 84.08; H, 5.65; N, 6.54; mol. wt., 428.51. Found: C, 84.17; H, 5.73; N, 6.63; mol. wt., 431. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1760, 1600, 1574, 1495.

Cinnamylidene Aniline (XIII) と Diphenyl Ketene との反応 XIII 1 g を AcOEt 30 ml に溶解し, diphenyl ketene 2 g を加え 7 hr 水浴上還流したのち溶媒を留去, EtOH より再結晶して 1,3,3-triphenyl-4-cinnamyl-2-azetidinone (XIVa) 0.92 g (46%) を得る. 無色板状晶, mp 175—176° (171—172°²⁰). *Anal.* Calcd. $C_{29}H_{23}ON$: C, 86.75; H, 5.78; N, 3.49. Found: C, 86.92; H, 6.19; N, 3.52. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 3050, 3020, 1750, 1599, 1495, 750, 692. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 254 (4.58). NMR τ : 4.725 (1H, doublet, $J=9$ cps, $>CH-N<$), 4.5 (1H, triplet, $J=9$ cps, $C_6H_5CH=CH-$), 4.175 (1H, doublet, $J=9$ cps, $C_6H_5CH=CH-$).

Cinnamylidene Aniline (XIII) と Phenyl Ketene との反応 XIII 2 g を用い Pfleger らの方法⁹⁾ に従い 1,3-diphenyl-4-cinnamyl-2-azetidinone (XIVb) を得る. 生成物を isopropyl alcohol から再結晶, 無色板状晶, mp 107° (107°²⁰). 0.91 g (29%). *Anal.* Calcd. $C_{23}H_{19}ON$: C, 84.89; H, 5.89; N, 4.30. Found: C, 85.44, H, 5.80; N, 4.42. IR $\nu_{\max}^{NaJOl}$ cm^{-1} : 1740 ($C=O$). UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 252 (4.61). NMR τ : 5.68 (1H, ABMX-系の A 部分, doublet, $J_{AB}=2.5$ cps, $-CH-CO-$), 5.36 (1H, ABMX-系の B 部分, quartet, $J_{AB}=2.5$ cps, $J_{BM}=8.5$ cps, $-CH-N-$), 3.57 (1H, ABMX-系の M 部分, $J_{BM}=8.5$ cps, $J_{MX}=17$ cps, $C_6H_5-CH=CH-$), 3.12 (1H, $J_{MX}=17$ cps, $C_6H_5CH=CH-$), 2.38—2.95 (15H, multiplet, ArH).

6,6',7,7'-Tetramethoxy-3,3',4,4'-tetrahydro-1,1'-biisoquinoline (XVI) と Diphenyl Ketene との反応 XVI²⁰⁾ 0.95 g を無水ベンゼン 50 ml に溶解し, diphenyl ketene 0.5 g を加え, 30 hr 還流したのち溶媒留去, EtOH から再結晶して 6,6',7,7'-tetramethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-diphenylacetyl-biisoquinoline (XVII) 0.37 g (25.7%) を得る. mp 225—227°. Mass Spectrum m/e : 574 (M^+), 407 ($M^+-CH(C_6H_5)_2$), 379 ($M^+-COCH(C_6H_5)_2$), 28 (CO). *Anal.* Calcd. $C_{36}H_{34}O_5N_2$: C, 75.24; H, 5.96; N, 4.88. Found: C, 74.97; H, 6.23; N, 5.13. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1632, 1562, 1509, 749, 697. NMR τ : 6.31, 6.18, 6.14, 5.93 (各 3H, singlet, CH_3), 4.67 (1H, singlet, $-CH-N-$).

1-Methyl-3,4-dihydroisoquinoline (XVIII) と Diphenyl Ketene との反応 XVIII²¹⁾ 1.45 g を 20 ml AcOEt に溶解し, diphenyl ketene 4 g を加え, 5 hr 還流したのち溶媒留去, 残渣を少量の ether で洗い, EtOH より再結晶すると無色プリズム晶として 1-diphenylacetonyl-3,4-dihydroisoquinoline (XIX) 1.65 g (48.6%) を得る. mp 205—207°. *Anal.* Calcd. $C_{24}H_{21}ON$: C, 84.92; H, 6.24; N, 4.13. Found: C, 85.02; H, 5.87; N, 4.17. IR $\nu_{\max}^{KBr}$ cm^{-1} : 1712, 1632, 1598, 1488. UV $\lambda_{\max}^{EtOH}$ $m\mu$ (log ϵ): 238 (4.45), 304 (3.88). NMR τ : 6.99 (2H, triplet, $J=7$ cps, CH_2-CH_2-N), 6.15 (2H, triplet, $J=7$ cps, $-CH_2-N$), 3.77 (1H, singlet, $-CH(C_6H_5)_2$).

謝辞 終わりにあたりマススペクトル測定の便宜をはかっていただいた千葉大薬学部 久保陽徳博士, NMR スペクトル測定の便宜をはかっていただいた東京理大薬学部 山川浩司教授, 元素分析および IR, UV スペクトルの測定をされた中外製薬総合研究所分析技術課の諸氏, ならびに本学分析センター 氏家妙美氏に深謝します.

20) 松尾市郎, 高橋 通, 大木貞雄, 薬誌, 83, 518 (1963).

21) M.L. Tamayo, R. Madroñero, G.G. Muñoz, *Chem. Ber.*, 93, 289 (1960).