

N-14

## N-アルコキシアシルイミドイルハライドを用いた新規複素環化合物の合成 Synthesis of Novel Heterocyclic Compounds using N-Alkoxyacylimidoyl Halides

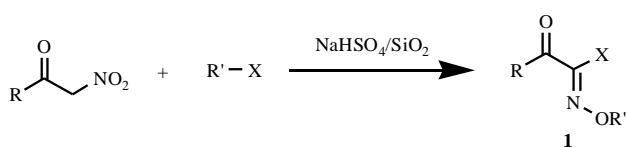
○田代憲史郎<sup>1</sup>, 早川麻美子<sup>2</sup>, 青山忠<sup>2</sup>, 大内秋比古<sup>2</sup>\*Kenshiro Tahshiro<sup>1</sup>, Mamiko Hayakawa<sup>2</sup>, Tadashi Aoyama<sup>2</sup>, Akihiko Ouchi<sup>2</sup>

Abstract : N-Alkoxyacylimidoyl halides which was synthesized by the reaction of  $\alpha$ -nitro ketone and alkyl halides in the presence of acid have been expected as precursor of hetero cycles, because it contains multi reaction sites in its molecular. We tried to the synthesis of novel hetero cycles by using diamines and amino thiols. For instance, a mixture of N-tert-butoxybenzoylimidoyl bromides and ethylene diamine in toluene was stirred for 1 hour at reflux in order to obtain 3-phenyl-5,6-dihydro-2(1H)-pyrazinone-O-methyloxime in 93 % yield.

### 1. 緒言

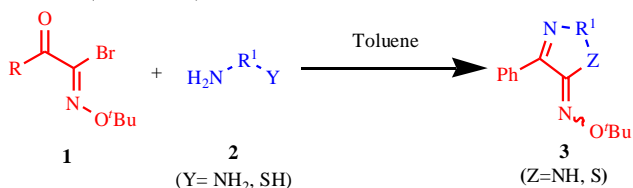
N-アルコキシアシルイミドイルハライド[1]はカルボニル炭素とハロゲンが結合したイミドイル炭素を分子内に有し、求電子的な反応点が複数存在することから、アミンやチオール類を用いたヘテロ環化合物の合成への利用が期待できる。現在までに 1 の合成法及びその応用例の報告は Johnson らの報告しかない。この報告では、1 は塩化物 1 種類の合成例のみであり、4 段階の反応を経て合成されている。

先に、我々はシリカゲル担持硫酸水素ナトリウム (NaHSO<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>) 存在下、 $\alpha$ -ニトロケトン類とハロゲン化アルキルを用いて 1 の簡便な合成法を報告した (Scheme 1)<sup>2</sup>。本手法では、1 を 1 段階で合成できるだけでなく、種々の  $\alpha$ -ニトロケトン及びハロゲン化アルキルを用いることができ、多様な 1 の合成が可能である。



Scheme 1. Synthesis of 1

本研究では、複数の反応点を有する 1 とジアミン類、アミノチオール類[2]を用いて現在までに報告例のない新規ピラジノン誘導体及びチアジン誘導体の合成を検討した (Scheme 2)。



Scheme 2. This work

### 2. 実験

トルエン(6 mL)中、N-アルコキシアシルイミドイルハライド[1]と種々の求核剤[2]をケミステーションを用いて加熱かく拌した。反応後、10 wt % NaOH 溶液を加え、生成物の抽出を行った後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離を行った。

### 3. 結果・考察

N-tert-ブトキシベンゾイルイミドイルブロミド[1a]とエチレンジアミン[2a]の反応をモデル反応として、反応条件の検討を行った (Table 1)。

Table 1. Optimization for the synthesis of 3a

Run <sup>a)</sup>	Amount of 2a (mmol)	Temp. (°C)	Time	Yield of 3a <sup>b)</sup> (%)
1	4.0	80	10 min	64
2	4.0	80	30 min	77
3	4.0	80	1 h	82
4	4.0	80	8 h	81
5	2.5	80	1 h	72
6	2.0	80	1 h	69
7	1.5	80	1 h	65
8	1.0	80	1 h	44
9	2.0	80	3 h	82
10	2.0	reflux	1 h	93

a) A mixture of 1a (1 mmol) and 2a was stirred in Toluene (6 mL).

b) Isolated Yield.


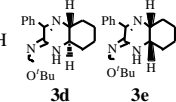


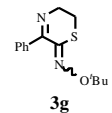

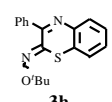
トルエン溶媒 (6 mL) 中、1a (1 mmol) と 2a (4 mmol) を 80 °C で 10 min かく拌したところ、3a が 64 % の収率

1 : 日大理工・学部・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ. 2 : 日大理工・教員・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ.

で得られた(**Run 1**). 反応時間を延ばすにつれ, **3a** の収率が向上したが, 反応時間 1 h 以降では収率に大きな変化は見られなかった(**Runs 2-4**). **2a** の使用量を減少させて反応を行うと, **3a** の収率は低下したが(**Runs 5-7**), 反応時間を延ばすと収率は向上した(**Run 8**). しかし, 反応系内から微量の未反応の **1a** が GC により確認された. そこで, **1a** を完全に消費させるために, 還流条件下で反応を行ったところ, 1 h で **1a** が完全に消費され, **3a** が 93 % の収率で得られた(**Run 9**).

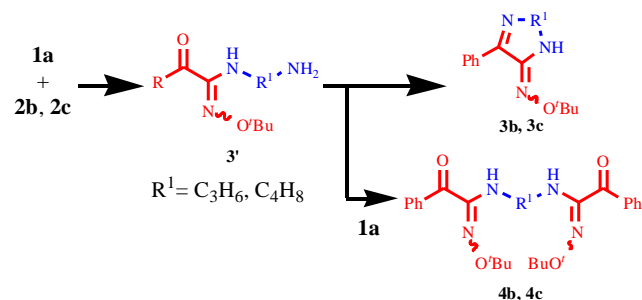
この条件を用いて, **1a** とアルキルジアミン類及びアミノチオール類(**2b-2f**)の反応を行った(**Table 2**).

**Table 2.** The reaction of **1a** and **2**

Run	<b>2</b>		<b>3</b>		Yield <sup>a)</sup> (%)	
	R <sup>1</sup>	Y	Z	Structure		
1	<b>2a</b>	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	-NH <sub>2</sub>	NH	<b>3a</b>	93
2	<b>2b</b>	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -	-NH <sub>2</sub>	NH	<b>3b</b>	68
3	<b>2c</b>	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -	-NH <sub>2</sub>	NH	<b>3c</b>	8
4 <sup>b)</sup>	<b>2e</b> (trans) <b>2f</b> (cis)		-NH <sub>2</sub>	NH		38( <b>3d</b> ) 54( <b>3e</b> ) 92( <b>3d+3e</b> )
5	<b>2e</b>		-NH <sub>2</sub>	NH	<b>3d</b>	83
6	<b>2f</b>		-NH <sub>2</sub>	NH	<b>3f</b>	26(89 <sup>c)</sup> )
7 <sup>d)</sup>	<b>2g</b>	-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	-SH	S		81
8 <sup>d)</sup>	<b>2h</b>		-SH	S		quant <sup>c)</sup>

a) Isolated yield. b) Mixture of cis and trans isomer. c) 24 h.  
d) Used NaOH/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as catalyst

アルキルジアミン類(**2a-2c**)を用いた反応において, **2a** を用いた反応では, 93 % の収率で目的物が得られた(**Run 1**). 一方, プロパンジアミン[**2b**]及びブタンジアミン[**2c**]を用いた反応では, 目的物の収率が低下し, これらの反応からは, 末端のアミノ基がそれぞれ **1a** と反応した化合物 **4b, 4c** が 10 % 及び 13 % の収率で得られた(**Runs 2 and 3, Scheme 3**). **3** はアミノ基と **1** のイミドイル炭素が反応した後に, **3'** が生成し, **3'** 中のアミノ基がカルボニル炭素へ求核的に攻撃して環化することで生成する. **2b** 及び **2c** を用いた反応では, 生成する **3b, 3c** の角ひずみが大きくなることから, 分子内環化反応が進行しづらくなり, **3'** のアミノ基は系内に存在する **1a** と反応することで, **4b, 4c** が生成すると考えられる. 1,2-シクロヘキサンジアミン[**2d, 2e**]を用いた反応でも同様



**Scheme 3.** Proposed reaction mechanism for the synthesis of **3** and **4** に高収率で **3d, 3e** が得られたが, アミノ基の立体配置によって収率に違いが生じていた(**Runs 4 and 5**). *o*-フェニレンジアミン[**2f**]を用いた反応では目的物が 26 % しか生成していなかったが, 反応時間を 24 h に延長することで, 収率が 89 % まで向上した(**Runs 6**). 分子内にアミノ基とメルカプト基を有するアミノエタンチオール[**2g**]を用いた反応では目的物の生成は確認できなかった. この反応では, メルカプト基の求核性が低いことが考えられた. そこで, トルエン中, **1a** とオクタンチオールを用いた反応を行ったが, 反応は進行しなかった. メルカプト基の求核性を向上させることを目的として, アルミナ担持水酸化ナトリウム(NaOH/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)存在下で同様の反応を行ったところ, **1a** のイミドイル炭素にメルカ



**Figure 1**

た *N*-tert-ブトキシ-(ベンゾイルホルムイミドイル)オクチルスルフィドの生成が確認された (**Figure 1**). そこで, NaOH/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 存在下で **1a** と **2g** を反応させたところ, 81 % の収率でチアジン骨格を有する **3g** が得られた(**Run 7**). また, **1a** と 2-アミノベンゼンチオール[**2h**]を用いた反応では 24 h で, ほぼ定量的にベンゾチアジン骨格を有する **3h** が得られた(**Run 8**).

#### 4. 結言

*N*-アルコキシアシルイミドイルハライド[**1**]とジアミン類及びアミノチオール類[**2**]との反応により新規ピラジノン誘導体, キノキサリン誘導体及びチアジン誘導体[**3**]の合成に成功した. アルキルジアミン類を用いた反応では **2** の炭素数が増えるほど, 目的物の収率が低下し, 系内の **1a** と反応した **4b, 4c** が生成していた. また, アミノチオール類[**2g, 2h**]との反応では, アルミナ担持水酸化ナトリウム(NaOH/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)を用いることで, チアジン誘導体の合成に成功した.

#### 5. 参考文献

- [1] J. E. Johnson et al., *J. Heterocyclic Chem.*, Vol.23, pp1861-1868, 1986.
- [2] T. Aoyama et al., *Synlett*, Vol.28, pp 489-493, 2017.