

***N*-アルコキシアシルイミドイルハライド存在下
ジアミン類およびメルカプトアミン類を用いた複素環合成法の開発**
Development of synthetic methods about heterocycles
using diamines and mercaptoamines in the presence of *N*-Alkoxyacylimidoyl halides

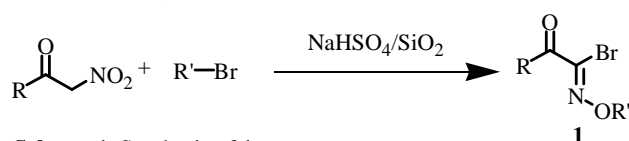
○田代憲史郎¹, 早川麻美子², 青山忠³, 大内秋比古³

*Kenshiro Tahshiro¹, Mamiko Hayakawa², Tadashi Aoyama³, Akihiko Ouchi³

Abstract : *N*-Alkoxyacylimidoyl halides which was synthesized by the reaction of α -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(1*H*)-pyrazine-*O*-methyloxime in 93 % yield.

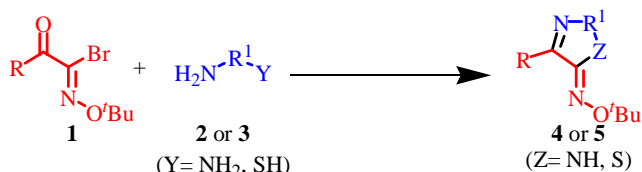
1. 緒言

N-アルコキシアシルイミドイルハライド[1]は、カルボニル基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、およびその応用例の報告は Johnson らの報告があるのみである。この報告では、塩化物の 1 が 1 種類のみ 4 段階の反応を経て合成されている^[1]。先に我々はシリカゲル担持硫酸水素ナトリウム(NaHSO₄/SiO₂)存在下、 α -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^[2](Scheme 1)。この手法は、1 を 1 段階で合成できるだけでなく、種々の α -ニトロケトン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[2]およびメルカプトアミン類[3]を用いて新規 5,6-ジヒドロピラジン誘導体[4]および 1,4-チアジン誘導体[5]の合成を検討した(Scheme 2)。4 及び 5 の部分構造を有する化合物は、抗腫瘍作用を持つことが知られている^[3]。また、これらの環の一边にベンゼン環が縮合した構造を有するキノキサリン誘導体及び 1,4-ベンゾチアジン



Scheme 2. This work (Y=NH₂, SH)

誘導体も様々な医薬品の部分構造を形成している^[4]。

2. 実験

2.1.1 とジアミン類[2]の反応

試験管にトルエン(6 mL)、1 および種々の 2 を入れ、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、洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物の単離を行った。

2.2. K₂CO₃/SiO₂ 存在下 1 とメルカプトアミン類[3]の反応

試験管にトルエン(6 mL)、K₂CO₃/SiO₂、1 および種々の 3 を入れ、ケミステーションを用いて加熱かく拌した。反応後、ろ過により担持試薬を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより生成物の単離を行った。

3. 結果・考察

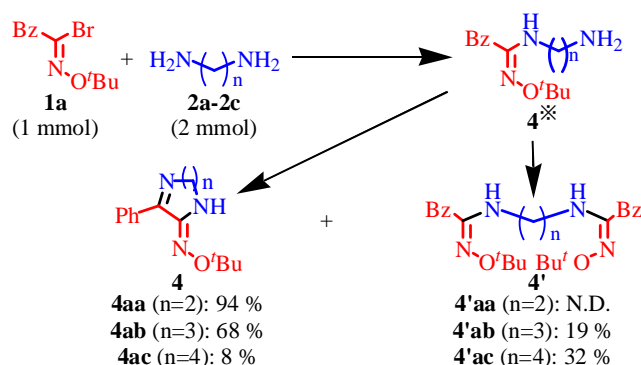
トルエン (6 mL)中、*N*-*tert*-ブトキシベンゾイルイミドイルブロミド[1a] (1 mmol)とエチレンジアミン[2a] (Table 1. The reaction of 1a and 2a

Run	2a (mmol)	Temp. (°C)	Time	Yield of 4aa ^{a)} (%)
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) Isolated yield.

1 : 日大理工・学部・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ. 2 : 日大理工・研究員・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ. 3 : 日大理工・教員・応化、College of Science and Technology, NIHON Univ.

(2 mmol)を 80 °C で 10 min かく拌したところ、3-フェニル-5,6-ジヒドロピラジン-2(1*H*)-オン *O*-(*tert*-ブチル)オキシム[**4aa**]が 64 %の収率で得られた (Table 1, Run 1). 反応時間を延ばすにつれ、**4aa** の収率が向上したが、反応時間 1 h 以上の反応では収率に大きな変化は見られなかった (Runs 2-4). また、**2a** の使用量を減少させるにつれても **4aa** の収率は低下したが(Runs 5-8), **2a** を 2 mmol 使用して反応時間を延ばすと収率の向上が見られた(Run 9). 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、**4aa** が 93 %の収率で得られた (Run 10). この条件下で **2a** のアルキル鎖を延ばしたプロパンジアミン [**2b**]およびブタンジアミン [**2c**]を用いて同様の反応を行ったところ、目的物 **4ab**, **4ac** の収率が低下し、これらの反応からは、**2a** の両末端に **1a** が反応した **4'ab**, **4'ac** が 19 %および 32 % の収率で得られた. そこで、中間体 **4***の分子内環化反応および置換反応の反応性を検討するために、**1a** (3 mmol)と **2a-2c** (1 mmol)を用いた反応を行った(Scheme 3). **2a** を用いた場合は **4'aa** が 6 %の収率で生成していたのに対して、**2b**, **2c** を用いた場合は **4'ab**, **4'ac** がそれぞれ 33 %および 37 %の収率で生成していた.

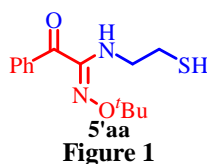


Scheme 3. The reaction of **1a** and **2a-2c**

種々の **2** および **1** を用いて同様の反応を行ったところ、24 種の新規 5,6-ジヒドロピラジン-2(1*H*)-オンおよびキノキサリン-2(1*H*)-オン *O*-(*tert*-ブチル)オキシムの合成に成功した. また、得られた **4** はすべて *Z* 体であった.

次に、**1a** と **2** を用いた反応における最適反応条件下で **1a** とアミノエタンチオール[**3a**]を用いた反応を行ったところ、目的物である 3-フェニル-5,6-ジヒドロチアジン-2(1*H*)-オン *O*-(*tert*-ブチル)オキシム[**5aa**] は生成せず、**3a** のアミノ基が **1a** のイミドイル炭素を求核攻撃した **5'aa** が得られた(Figure 1).

3a 中のメルカプト基の求核性を向上させるため、様々な塩基存在下で同様の反応を行ったところ、均一系塩基であるトリエチルア



ミンを用いた場合には、**5aa** は生成せずに **5'aa** が生成していた. 強塩基である 1,8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-7-ウンデセン(DBU)を用いた反応では、**5aa** が 23 %の収率で得られた. 一方、塩基性担持試薬を用いて反応を行ったところ、どの担持試薬を用いた場合でも収率が向上し、特にシリカゲル担持炭酸カリウム (K_2CO_3/SiO_2)を用いた場合、94 %の高収率で **5aa** が得られた. そこで、 K_2CO_3/SiO_2 を用いて反応条件の検討を行った (Table 2). K_2CO_3/SiO_2 (1 mmol/g, 1 g)を用いた反応で **3a** の使用量を減少させていくと、**5aa** の収率はわずかに低下した (Runs 2 and 3). K_2CO_3/SiO_2 の量を増加させたところ、1.5 g の使用では収率にあまり変化はなかったが、2.0 g 用いた時に大幅に収率が減少した (Runs 4 and 5). また、 K_2CO_3/SiO_2 (1 mmol/g, 1.5 g)存在下 **3a** の量を減少させても、収率はわずかに低下した (Runs 6 and 7). 次に、 K_2CO_3/SiO_2 (1.5 mmol/g, 1.0 g)を用いて **3a** の使用量を減少させていったところ、1 mmol でも **5aa** が 94 %の収率で得られた (Run 10). この条件を用いて、種々の **3** の反応を行ったところ 18 種の新規 5,6-ジヒドロ-1,4-チアジン-2(1*H*)-オンおよび 1,4-ベンゾチアジン-2(1*H*)-オン *O*-(*tert*-ブチル)オキシムの合成に成功した. また、得られた **5** もすべて *Z* 体であった.

Table 2. The reaction of **1a** and **3a**

Run	3a (mmol)	K_2CO_3/SiO_2			Yield ^{a)} (%)
		Supported ratio (mmol/g)	Amount (g)	Total Base (mmol)	
1	2.0	1.0	1.0	1.0	94
2	1.5	1.0	1.0	1.0	88
3	1.0	1.0	1.0	1.0	86
4	2.0	1.0	1.5	1.5	91
5	2.0	1.0	2.0	2.0	74
6	1.5	1.0	1.5	1.5	91
7	1.0	1.0	1.5	1.5	85
8	2.0	1.5	1.0	1.5	94
9	1.5	1.5	1.0	1.5	92
10	1.0	1.5	1.0	1.5	94

a) Isolated yield.

4. 結言

N-アルコキシアシルイミドイルハライド[**1**]とジアミン類およびメルカプトアミン類[**2**, **3**]との反応により様々な新規複素環化合物 [**4**, **5**]の合成に成功した. また、得られた化合物はすべて *Z* 体であった.

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. [3] Kumazawa E. et al., Chem. Pharm. Bull., Vol45, pp1470-1474, 1997. [4] (a) Gomtsyan A. et al., J. Med. Chem., Vol48, pp744-752, 2005. (b) Matsumoto Y. et al., Bioorg. Med. Chem., Vol, 8, pp393, 2000.