Nitrilium Salt を經由する含窒素複素環化合物の合成 (第 3 報¹⁾) 脂環式
エーテル化合物とニトリルの Lewis Acid 存在下の反応

吉野元世
東京薬科大学²⁾

Synthesis of Nitrogen-containing Heterocyclic Compounds through
Nitrilium Salt. III.¹⁾ Reaction of Nitriles with Alicyclic
Ether Compounds in the Presence of Lewis Acid

MOTOYO YOSHINO
Tokyo College of Pharmacy²⁾

(Received March 10, 1969)

Examinations were made on the reactivity of alicyclic ether compounds and nitriles in the presence of Lewis acid. Various kinds of oxazoline and oxazines were synthesized in one step from epoxides, oxetanes, or corresponding glycols, and the reaction mechanism involved in this synthesis was discussed. The compound obtained from tetrahydrofuran was not the corresponding oxazepine but N-acylpyrrolidine.

1962 年 Oda 等によると, Lewis acid 存在下では, epoxide は重合を起こすため, ニトリルとは反応しないという報告がある.³⁾ 一方, 大木, 浜口, 吉野等は, glycol 誘導体と RCN を, SnCl₄ 存在下反応させ, nitrilium salt を經由して種々の含窒素複素環化合物を合成したが, 同時に, oxide である 2,2-dimethyltetrahydrofuran から 4-methyl-1,4-pentanediol と同様アセトニトリルと反応し, 2-methyl-3-isopropylidene-1-pyrroline (I) が得られることを見いだした.⁴⁾

以上の点から, 今回種々の oxide と RCN の Lewis acid 存在下における反応性について検討した. まず, 3 員環 oxide として損失を見込み, 2 当量の propylene oxide と 1 当量の benzonitrile および約 2 当量の SnCl₄ を用いて POCl₃⁵⁾ 中 130—140° で 3 時間半加熱させ, 27—30% の収率でほとんど単一の成績体として, 2-phenyl-4-methyl-2-oxazoline (II) を得ることができた. Oda 等は, 触媒量の SnCl₄ しか用いなかったために閉環体が捕捉できなかったものと思われる.³⁾ この反応で得られた閉環体が, oxazoline であることは, 赤外線吸収 (IR) スペクトルで -N=C-O- 基を, 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルで CH₃-CH-, O-CH₂-CH-N= のプロトンシグナルを示し, また picrate の元素分析値が C₁₀H₁₁ON·C₆H₃O₇N₃ に一致したことから明らかであり, また, II の異性体 (III) でないことは, Kay 等の方法⁶⁾ で, allylbenzamide から合成した既知物質 III と picrate

1) 第 2 報: S. Ohki, M. Yoshino, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 2151 (1969).

2) Location: 10-19, Ueno-Sakuragi-1-chome, Daito-ku, Tokyo.

3) R. Oda, M. Okano, S. Tokiura, F. Misumi, *Bull. Chem. Soc.* (Japan), **35**, 1219 (1962).

4) S. Ohki, F. Hamaguchi, T. Yanagi, M. Yoshino, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **14**, 187 (1966).

5) RCN·SnCl₄ complex を溶解する目的で用いた. glycol 類を用いた場合水酸基がクロルで置換されてもさしつかえない.

6) P. Kay, *Chem. Ber.*, **26**, 2848 (1893).

の混融で融点降下し、またガスクロマトグラフィー (VPC) でその retention time が異なることから明らかである。III はすでに種々の方法で合成されているが、^{6,7)} II を単一に合成する方法は見いだされておらず、この方法は II の有用な合成法といえる。

一方以前に、大木、浜口、吉野は、 SnCl_4 の存在下 1 級、2 級、3 級水酸基を有する aliphatic glycol に対する RCN の nucleophilic attack に関して検討したが、steric hindrance の少ない 1 級水酸基を有する炭素への攻撃が最も容易であり、2 級、3 級となるに従って反応しにくくなる傾向があるという結論を得た。⁴⁾ たとえば、IV から V への閉環反応は、a series > b series > c series の順に困難となる。そこで、原料として propylene glycol を用いれば、1 級水酸基のある炭素へ benzonitrile が攻撃し、塩基 III が選択的に得られるものと予想したが、この場合は propylene oxide と同様ほとんど II しか得られなかった。

Chart 2

もともと propylene oxide に対する求核的攻撃は, SN_2 反応により水素の多い炭素に向かって行なわれるが, 本反応では propylene oxide, propylene glycol とともに carbonium cation を攻撃する SN_1 反応によって行なわれるとみることができる (Chart 3).

Chart 3

次に、四員環 oxide として置換基を持たない oxetane を選び、反応させたところ、前記 epoxide の場合から予想されるとおり、main product として 2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine (VI) が、また by-product として II が得られ、その比率は、VPC により、約 93:7 であり、ほぼ選択的に VI が得られた。VI の構造は IR, NMR スペクトルによって、また picrate の元素分析値が $C_{19}H_{11}ON \cdot C_6H_3O_7N_3$ に一致し、かつその融

7) S. Gabriel, T. Heymann, *Chem. Ber.*, **23**, 2493 (1890); R. N. Boyd, R.C. Rittner, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2032 (1960).

点が文献値⁸⁾に一致したことから明らかであり、一方 II は propylene oxide から得たものと VPC が一致したことで確かめた。

Mechanism は、propylene oxide の場合と同様 oxide ring の開環で生じる carbonium ion へ nitrile が attack し、nitrilium salt を生じ閉環して oxazine VI が生成したと思われる。したがって前記と同様に、trimethylene glycol を用いても VI は得られるはずである。しかしながら、そのほかに、oxetane の場合と異なり脱水して allyl alcohol の形をとる場合と、trimethylene glycol が anionotropy を起こし中間に VII の形をとる場合が考えられ、II および III の生成が予想される。事実、VPC により II: III: VI=1:1.1:2.6 の割合でその生成が認められ、それぞれ既知物質と一致した。II の生成 mechanism を裏付けるため、allyl alcohol を用いて同条件で反応させた結果、VI は得られず III と II を 4—5:1 の比率で得ることができた。すなわち、trimethylene glycol から II を生成する場合 ⑥ と ⑦ の 2 つの route が可能であるが、仮に ⑥ の route のみを通るならば、allyl alcohol を用いた場合と同様に、II と III の生成比は 1:4—5 であるはずである。しかし、事実は II の収量を増し II と III は 1:1.1 の比率であった。すなわち II は、⑥ のほかに ⑦ の route

Chart 4

Chart 5

8) S. Gabriel, P. Elfeldt, *Chem. Ber.*, **24**, 3213 (1891); Y. Iwakura, A. Nabeya, T. Nishiguchi, Y. Ichikawa, *J. Org. Chem.*, **30**, 3410 (1965); J.H. Boyer, J. Hamer, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 951 (1955).

をも経て生成するものと解釈される。また allyl alcohol からの III の生成は, Kay が allylbenzamide から III を得ていることからうなづけるように, $SN1'$ あるいは $SN2'$ 反応で中間に (III') を生じる ④ の route を経ているものと思われる。なお興味のあることは allyl alcohol は, 硫酸の存在下の反応である Ritter 反応の条件では塩基性物質を与えない。

次に Triesmann 等⁹⁾ は, oxazepine 誘導体を合成するのに 4-amino-1-butanol をアセチル化して N-(ω -hydroxybutyl)acetamide とし, これを加熱する方法をとっている。著者は前記のように epoxide や oxetane から nitrilium 塩を経由して選択的に oxazoline や oxazepine を得たのに鑑み, tetrahydrofuran を原料に用いて one step で簡単に oxazepine (VII) を合成しようとした。しかし目的物である VII は得られず, nitrile として acetonitrile を用いたときは, N-acetylpyrrolidine (VIII) および N-(3-butenyl)acetamide (IX) と思われるもの, また benzonitrile を用いたときには N-benzoylpyrrolidine (X) を生成した。その構造については pyrrolidine の acyl 化¹⁰⁾ で得たおのおのの既知物質と IR, 紫外線吸収 (UV) スペクトル, VPC, 薄層クロマトグラフィー (TLC) が一致し, 化学的には, VIII および IX は HCl ガスを通じることにより pyrrolidine の塩酸塩になることから確認した。なお tetrahydrofuran は, Ritter 反応の条件では塩基性物質を与えない。また trimethylene glycol と同様の mechanism を経て, 1,4-butanediol から VII, XII, XIII, の生成が予想されたが, 実際は tetrahydrofuran と同じく VIII しか得られなかった。

次に dioxane と $C_6H_5CN \cdot SnCl_4$ complex の反応では, dioxane 自体は反応に関与せず, benzonitrile が 3 分子縮合した 2,4,6-triphenyl-1,3,5-triazine¹¹⁾ (XI) の生成を容易にさせる効果がみられた。すなわち C_6H_5CN , $SnCl_4$ を $POCl_3$ 溶媒中同条件で加熱すると, 1.2% の収率で XI を得るが dioxane 存在下では 8% と増加することがわかった。

Chart 6

9) H. G. Triesmann, *Ger.*, 920, 248, Nov. 18 (1954).

10) J.V. Braun, E. Beschke, *Chem. Ber.*, 39, 4122 (1906).

11) A.H. Cook, D.G. Jones, *J. Chem. Soc.*, 1941, 278; A. Pinner, Fr. Klein, *Chem. Ber.*, 11, 764 (1878); T.L. Cairns, A.W. Larchar, B.C. Mckusick, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5633 (1952).

以上、単環性 oxide に対するニトリルの反応性について述べたが、さらに二環性 furan 体についても検討を行なった。すでに 2-hydroxycyclohexaneethanol (XIV) あるいは 1-cyclohexeneethanol (XV) と $C_6H_5CH_2CN$, $SnCl_4$ から 2-benzyl-4,4-pentamethylene-5,6-dihydro-1,3-oxazine (XVI) が得られることを見いだした。¹⁾ 今回は、XIV を benzene 中 I_2 で脱水して得た octahydrobenzofuran (XVII)¹²⁾ を同条件で反応させたところ、tetrahydrofuran の場合と相異し XVIII の生成は認められず、XVI が得られた。これはさきに得た XVI と IR, UV スペクトルが一致し、その picrate が融点降下を起こさないことで確認した。

この生成 mechanism は Chart 7 のように、まず、oxide ring が開いて carbonium ion を生じるが、すぐに anionotropy が起こり置換基のつけ根が carbonium ion に変わり、ついで nitrile が攻撃し XVI を生成するものと思われる。

このように tetrahydrofuran 誘導体の場合、単環性と双環性、あるいは置換基の有無により反応成績体が異なるが、いずれにしても epoxide や oxetane と同様に Lewis acid の存在下 nitrile と反応して含窒素複素環化合物を生成することがわかった。

以上 epoxide, oxetane, tetrahydrofuran などの cyclic ether あるいはそれらに対応する glycol 類から、one step で各種 oxazoline, oxazine, pyrrolidine 類を合成し得ることを見いだしたが、今後本法による本系列の各種化合物を合成し、生物活性その他を検討する予定である。

実 験 の 部

$SnCl_4$ 存在下における Propylene Oxide と Benzonitrile の反応 Propylene oxide 4.0 g と $POCl_3$ 2 ml の混液へ冷却下、benzonitrile 3.5 g を加え、つぎに $SnCl_4$ 約 8 ml を徐々に加える。130° で 3 hr 加熱後、過剰の $SnCl_4$ および $POCl_3$ を減圧留去。残渣を 20% NaOH で冷却下分解し、析出する油をエーテル抽出、エーテル層を 10% HCl で抽出し、抽出液を 20% NaOH でアルカリ性としエーテル抽出、 Na_2SO_4 で乾燥、溶媒留去、残渣を減圧蒸留に付し、bp 115° (19 mmHg) の液体 2-phenyl-3-methyl-2-oxazoline II を、1.5 g (28.5%) 得。Picrate は MeOH より再結晶し mp 147—150°。Anal. Calcd. $C_{10}H_{11}ON \cdot C_6H_5O_7N_3$: C, 49.23; H, 3.62; N, 14.36. Found: C, 49.38; H, 4.06; N, 14.15. IR cm^{-1} : 1651 ($-N=C-$), 1258 ($-O-C=$). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$: 232. NMR (in $CDCl_3$) ppm: 1.34 (3H, doublet, $J=5$ cps, CH_3-CH-), 7.27—7.5, 7.90—8.05 (3H, 2H, multiplet, aromatic protons). 3.97—4.90 (3H, ABX, $-O-CH_2-CH-N$).

$SnCl_4$ 存在下における Propylene Glycol と Benzonitrile の反応 Propylene glycol 1.0 g と $POCl_3$ 1 ml の混液へ冷却時 benzonitrile 1.4 g, $SnCl_4$ 3 ml を加えて上記の方法にしたがって反応後処理する、これはガスクロマトグラフィーで少量 benzonitrile を含んでいるため、さらに 10% AcOH で抽出し 10% Na_2CO_3 でアル

12) 原料に用いた XIV は trans 体と cis 体の混合物 (1.75:1) でこれは TLC, VPC で分離不可能であるが NMR で確認される。したがってこの XIV を用いたため XVII は TLC で one spot であるにもかかわらず trans 体と cis 体の混合物であろう。cf: J. Entel, C.H. Ruof, H.C. Howard, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4152 (1951).

カリ性とした後エーテル抽出, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去後, 残渣を減圧蒸留に付し, bp 84° (3 mmHg) の II を 0.2 g (9.5%) 得. これは propylene oxide から得たものと IR, VPC で一致し, picrate と混融して融点降下を示さない.

SnCl_4 存在下における Oxetane と Benzonitrile の反応 Oxetane 0.55 g と POCl_3 0.5 ml の混液へ冷却下 benzonitrile 0.99 g, SnCl_4 2.5 ml を加え上記とまったく同様に反応, 処理し, bp $94-95^\circ$ (2 mmHg) の 2-phenyl-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine VI と II の mixture を 93:7 の割合で 0.07 g 得. Picrate は MeOH から再結晶, mp $153-155^\circ$ で VI の融点に等しい. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ON} \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7\text{N}_3$: C, 49.23; H, 3.62; N, 14.36. Found: C, 49.27; H, 3.92; N, 14.23. IR cm^{-1} : 1660 (>C=N-), 1276 (-O-C=N-). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $m\mu$ 233. NMR (in CDCl_3) ppm: 1.93 (2H, quintet, $J=5$ cps, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.08 (2H, triplet, $J=5$ cps, $-\text{CH}_2-\text{N=}$), 4.31 (2H, triplet, $J=5$ cps, $-\text{CH}_2-\text{O-}$), 7.25—7.7, 7.75—8.00 (3H, 2H, multiplet, aromatic protons).

SnCl_4 存在下における Trimethylene Glycol と Benzonitrile の反応 Trimethylene glycol 1.00 g と POCl_3 1 ml の混液へ, 冷却下 benzonitrile 1.360 g, SnCl_4 2.5 ml を加え, 同様に反応, 処理し bp $92-93^\circ$ (2 mmHg) の II と III と IV の mixture 0.213 g を 1:1.1:2.6 の割合で得. II, VI, および III は, それぞれ propylene oxide, oxetane および allylbenzamide⁵⁾ から得られたものと VPC により一致した.

SnCl_4 存在下における Allyl Alcohol と Benzonitrile の反応 Allyl alcohol 1.00 g と benzonitrile 1.78 g, SnCl_4 4 ml を用いて同様に反応, 処理し, bp 83° (3 mmHg) の II と III の mixture (II: III=1:4~5) 0.13 g を得. これは VPC により propylene oxide, allylbenzamide⁵⁾ から得たものと一致した.

SnCl_4 存在下における Tetrahydrofuran と Acetonitrile の反応 Tetrahydrofuran 2.00 g と POCl_3 1 ml の混液へ, acetonitrile 3.49 g, SnCl_4 9.8 ml を冷却下に加え, 上記と同様の方法で反応, 処理し bp $86-88^\circ$ (6 mmHg) の N-acetylpyrrolidine VIII を 0.21 g および bp 114° (6 mmHg) の N-(3-butenyl)acetamide IX を 0.52 g 得. ときにより IX しか得られぬこともある. VIII は標品と一致する. なお, IX 0.166 g の CHCl_3 溶液へ, 乾燥 HCl ガスを通じることによりしだいに oil を生じる. CHCl_3 を留去すると pyrrolidine 塩酸塩 0.09 g を得. VIII から同様, 定量的に得られ標品と一致する. また, IX 0.28 g を 200° で 1 hr 加熱後, エーテル抽出し, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒留去後減圧蒸留し, bp $86-88^\circ$ (6 mmHg) の VIII を 0.13 g (46.4%) 得. IX の IR cm^{-1} : 3335 (NH), 1652, 1564 (CONH).

SnCl_4 存在下における 1,4-Butandiol と Acetonitrile の反応 1,4-Butandiol 3.09 g と POCl_3 1 ml の混液へ冷却下 acetonitrile 4.20 g, SnCl_4 10 ml を加え, 同様に反応, 処理し bp $91-93^\circ$ (8 mmHg) の VIII 0.55 g (14.2%) を得.

SnCl_4 存在下における Tetrahydrofuran と Benzonitrile の反応 Tetrahydrofuran 2.00 g と POCl_3 1 ml の混液へ冷却下 benzonitrile 3.18 g, SnCl_4 9 ml を加え同時に反応, 処理する. 20% HCl に移行したものを, 20% NaOH でアルカリ性としエーテル抽出, Na_2SO_4 で乾燥, エーテル留去, 残渣を減圧蒸留し bp 142° (3 mmHg) の N-benzoylpyrrolidine X を 1.1 g (23%) 得, これは標品と一致する. 一方 20% HCl に移行しなかったエーテル層からは benzonitrile の他に 2,4,6-triphenyl-1,3,5-triazine XI 0.007 g が得られる.

SnCl_4 存在下における Dioxane と Benzonitrile の反応 Dioxane 2 g と POCl_3 1 ml の混液へ冷却下, benzonitrile 5 g, SnCl_4 10 ml を加えて同様に反応, 処理し 20% HCl に移行したものを, 20% NaOH でアルカリ性としエーテル抽出, Na_2SO_4 で乾燥, エーテル留去. 残渣から benzonitrile を除いた後得られる結晶を CHCl_3 で再結晶し, mp $231-232^\circ$ の 2,4,6-triphenyl-1,3,5-triazine XI を 0.354 g を得. 一方 20% HCl に移行しなかったエーテル層からも benzonitrile の他に 0.046 g の XI が得られる (total yield 8%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3$: C, 81.53; H, 4.89; N, 13.58. Found: C, 81.11; H, 4.85; N, 13.98. NMR (in CDCl_3) ppm: (7.42—7.72): (8.72—8.92) = (3:2, aromatic protons. VI と同一 pattern を示す).

SnCl_4 と Benzonitrile の反応 上記とまったく同様の条件で反応, 処理し POCl_3 中 benzonitrile 2.3 g, SnCl_4 5 ml から 0.028 g (1.2%) の XI を得. 回収 benzonitrile: 1.56 g.

Octahydrobenzofuran XVII 2-Hydroxycyclohexaneethanol XIV⁴⁾ 0.744 g の無水ベンゼン溶液へ, I_2 を少量加えて 10 hr 還流後, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で I_2 を除くために洗浄し, Na_2SO_4 で乾燥. ベンゼン留去後減圧蒸留し bp $92-94^\circ$ (5 mmHg) の XVII を 0.18 g (28%) 得. IR cm^{-1} : 1067 (C—O—C—).

SnCl_4 の存在下 XVII と Benzyl Cyanide の反応 0.169 g の XVII と POCl_3 0.5 ml の混液へ, 冷却下 benzyl cyanide 0.188 g, SnCl_4 0.2 ml を加え同様に反応, 処理し 5 mmHg で, 油浴温度, $160-170^\circ$ の粘稠な油状物質 XVIII を 0.044 g (14%) 得. これは picrate にし, 再結晶した後, 遊離塩基に戻し精製した. MeOH から再結晶した picrate は mp 152° で XIV, XV から得た塩基 XVI の picrate と混融し, 融点降下を示さず IR スペクトル, TLC も一致した.

謝辞 終わりに本研究を通じ終始御指導下さいました本学 大木貞雄教授に厚く感謝します. また, NMR スペクトルを測定していただいた本学 小野俊雄氏および元素分析を施行していただいた, 馬場芳子, 鈴木摂子, 若松昭秀の諸氏に感謝します.