(昭和51年5月18日受理)

N-カルボキシメチル-*N*-フェニルグリシル ヒドラジンの合成とその閉環反応

田中 竜雄*・小室 正勝*・大田 正樹*

Preparation and Cyclization of *N*-Carboxymethyl-*N*-phenylglycylhydrazines

Tatsuo TANAKA*, Masakatsu KOMURO* and Masaki OHTA*

The reactions of *N*-phenyliminodiacetic anhydride with hydrazine derivatives were carried out. The mono hydrazides thus obtained were cyclized by fusion or by heating with acetic anhydride, giving 1-amino derivatives of 4-phenyl-2,6-piperazinedione.

1. 緒 言

N-置換イミノ二酢酸無水物とアミン類との反応および生成するモノアミドの閉環による2,6-ピペラジンジオン誘導体の合成については、すでにいくつかの報告¹⁾がなされている。しかし著者らの知る限りでは、上記の酸無水物とヒドラジン類との反応の報告は見られない。本報では、*N*-フェニルイミノ二酢酸無水物(1)と各種ヒドラジンとの反応および得られたヒドラジドの脱水閉環について検討した結果を報告する。

2. 結果と考察

2.1. *N*-フェニルイミノ二酢酸無水物(1)の製法に

* 茨城大学工学部工業化学科 ()

* Department of Industrial Chemistry, Faculty of Engineering, Ibaraki University ()

ついて 原料に用いた(1)の製法は文献²⁾では *N*-フェニルイミノ二酢酸を3倍量の無水酢酸と加熱しているが、この方法では反応液がいちじるしく着色し、生成物の純度が低い。著者らは、*N*-フェニルイミノ二酢酸をほぼ等モルの無水酢酸とトルエン中で加熱することにより、ほとんど着色せずに反応が進行し、再結晶を必要としない純粋に近い(1)が92%の高収率で得られることを見いだした。

2.2. ヒドラジド類の合成反応 従来(1)とアミン類との反応ではベンゼン溶媒が用いられているが、(1)は冷時ベンゼンに溶解し難い。そこで著者らは溶解性のよいジオキサン溶媒を用いて、ヒドラジンヒドラート、アセトヒドラジド、フェニルヒドラジン、ベンゾヒドラジドおよびヒドラゾベンゼンをそれぞれ(1)と反応させた。その結果ヒドラジンヒドラートと(1)の反応では、ヒドラジンと無水物のモル比が1.1にもかかわらずヒドラジン1モルと無水物2モルとが反応した1,2-ビス(*N*-カルボキシメチル-*N*-フェニルグリシル)ヒドラジン(2a)が得られた。その他のヒドラジンと(1)との反応では、いずれも相当するモノヒドラジドが得られた。これらの反応結果を表1に示す。

2.3. ヒドラジドの脱水閉環反応 *N*-カルボキシメチル-*N*-フェニルグリシルヒドラジン(2)の分子内脱水環化反応では、ピペラジンジオン誘導体(3)またはト

Table 1 *N*-Carboxymethyl-*N*-phenylglycylhydrazines $\text{Ph-N} \begin{smallmatrix} \text{CH}_2\text{COR} \\ \text{CH}_2\text{COOH} \end{smallmatrix}$ (2a-2e)

	Hydrazide	Mp (°C) (Recryst. Solv.)	Analysis (%) Found (Calcd.)	IR (KBr) (cm ⁻¹)	Yield (%)
	R				
(2a)	$\text{-NHNHCOCH}_2\text{N-Ph}$ $\text{HOCOCH}_2\text{N-Ph}$	249~250 (DMF-H ₂ O)	C 58.29 (57.96) H 5.34 (5.35) N 13.71 (13.52)	3480, 3120 1705, 1565	86
(2b)	-NHNHCOCH_3	222~223 (H ₂ O-MeOH)	C 54.63 (54.33) H 5.79 (5.70) N 15.99 (15.84)	3480, 3180 1708, 1570	94
(2c)	-NHNHPh	166~167 (MeOH)	C 64.27 (64.20) H 5.76 (5.72) N 14.21 (14.04)	3450, 3270 1705, 1633	90
(2d)	-NHNHCOPh	198~199 (50% MeOH)	C 62.08 (62.37) H 5.21 (5.24) N 12.96 (12.84)	3480, 3180 1725, 1685 1573	92
(2e)	-N(Ph)NHPh	194~195 (EtOH)	C 70.13 (70.38) H 5.57 (5.64) N 11.25 (11.19)	3320, 1750 1710	56

生成物は、相当する (3) の化合物であった。特に (2b) の閉環では、主生成物 (3b) の他に副生成物 (3a) が収率 4% で得られた。(3a) は (2a) の閉

リアゼピン誘導体 (4) の生成が考えられる。しかし、著者らが検討した (2a)~(2d) の閉環では (4) は得られず、いずれも (3) が得られた。また (4) への閉環が予想された (2e) の場合には脱水閉環体が得られなかった。(a) 加熱融解法 それぞれのモノヒドラジドをその融点よりやや高い温度に加熱融解(10~30分間)して得られた

Table 2 Cyclization Product (3a-3g) of *N*-Carboxymethyl-*N*-phenylglycylhydrazines.

Product	R	Mp (°C) (Recryst. Solv.)	Analysis (%) Found (Calcd.)	IR (KBr) (cm ⁻¹)	Starting Material	Reaction			Yield (%)
						Method	Temp. (°C)	Time (min.)	
(3a)	$\text{-N} \begin{smallmatrix} \text{COCH}_2 \\ \text{COCH}_2 \end{smallmatrix} \text{N-Ph}$	186~188 (Acetone)	C 63.18 (63.48) H 4.79 (4.80) N 15.09 (14.81)	1745, 1720	(2a)	Δ	250	10	44
						Ac ₂ O	reflux	60	78
(3b)	-NHCOCH_3	170~172 (MeOH)	C 58.06 (58.29) H 5.23 (5.30) N 17.14 (17.00)	3200, 1752 1705, 1675 1537	(2b)	Δ	230	20	48
						Δ	170	30	53
(3c)	-NHPh	142~143 (EtOH)	C 68.47 (68.31) H 5.37 (5.38) N 15.16 (14.94)	3330, 1740 1680	(2c)	Δ	170	30	53
						Ac ₂ O	reflux	90	79
(3d)	$\text{-N(COCH}_3)_2$	80~81 (MeOH)	C 58.17 (58.12) H 5.15 (5.23) N 14.48 (14.53)	1760, 1720 1710	(2b)	Ac ₂ O	reflux	90	79
						Ac ₂ O	reflux	120	34
(3e)	$\text{-N} \begin{smallmatrix} \text{Ph} \\ \text{COCH}_3 \end{smallmatrix}$	142~143 (EtOH)	C 66.61 (66.86) H 5.36 (5.30) N 13.14 (13.00)	1750, 1705 1690	(2c)	Ac ₂ O	reflux	120	34
						Δ	200	30	64
(3f)	-NHCOPh	204~205 (Acetone)	C 65.87 (66.01) H 4.87 (4.89) N 13.71 (13.59)	3340, 1770 1720, 1700 1685	(2d)	Δ	200	30	64
						Ac ₂ O	reflux	60	77
(3g)	$\text{-N} \begin{smallmatrix} \text{COCH}_3 \\ \text{COPh} \end{smallmatrix}$	96~97 (EtOH)	C 63.87 (63.71) H 4.94 (5.05) N 12.38 (12.38)	1760, 1718 1693	(2d)	Ac ₂ O	reflux	60	77
						Ac ₂ O	reflux	60	77

環生成物であることから、種々の複雑な反応経過も考えられるが上記の副反応は、まずつぎのような不均化反応を起し、ついで脱水閉環が起ったものとも考えられる。

(b) 無水酢酸法 (2b), (2c) または (2d) を 10~20 倍の大過剰無水酢酸を用いて、還流下 1~2 時間反応させて得られた生成物は、これらヒドラジドの単なる脱水閉環体 (3b, 3c, 3f) ではなく、それらの N-アセチル置換体 (3d, 3e, 3g) であった。すなわち、このような無水酢酸閉環法では脱水閉環と共に N-アセチル化が起ることが判明した。そこで、この閉環とアセチル化がどのような順序で起るかを調べるため以下の実験を行った。

1) (2c) を 2 当量の無水酢酸とジオキサン中室温で 70 時間放置したところ、(3c) が 85% の収率で得られ、アセチル化閉環体 (3e) は得られなかった。2) (3c) を大過剰の無水酢酸中で還流下時間加熱したところ、そのアセチル化物 (3e) は得られず原料が回収された。3) (3c) を三フッ化ホウ素アセタートの存在下、過剰の無水酢酸と室温で反応させて (3e) が得られた。以上三つの実験結果から、脱水閉環後のアセチル化は触媒が存在しないとおこらないことがわかり、(2c) から (3e) が得られる反応は、つぎのような順序で進行するものと考えられる。

なお、この場合アセチル化されていない閉環体 (3c) が少量得られている。これらヒドラジドの脱水閉環結果を表 2 にまとめて示す。

3. 実験の部

1) N-フェニルイミノ二酢酸無水物 (1)

N-フェニルイミノ二酢酸 5 g (24 mmol) と無水酢酸 2.5 g (25 mmol) とを 40 ml のトルエン中で 30 分間加熱還流し、冷却後析出する白色葉状結晶を濾取、エーテルで洗浄し mp 145~148°C の (1) 4.2 g (収率 (92%)) を得た。文献値³⁾ mp 148°C。

2) 1,2-ビス (N-カルボキシメチル-N-フェニルグリシル) ヒドラジン (2a)

(1) 2.0 g を 20 ml の乾燥ジオキサンにとかし、室温でかきまぜながら 80% ヒドラジンヒドラート 0.75 g を加えると、発熱をともなって反応し白色の固体が生じた。約一時間攪拌した後、沈澱を濾取し、これを DMF-水で再結晶し mp 249~250°C の (2a) 2.3 g を得た。

以下 2) とほぼ同様な操作により、(2b), (2c), (2d) および (2e) を合成した。

3) 4,4'-ジフェニル-2,2',6,6'-テトラオキソ-1,1'-ビペラジン (3a)

(A) (2a) 3 g を金属浴上 250°C, 20~30 mmHg の減圧下 10 分間融解し、冷却後アセトンで抽出、減圧濃縮後エーテルを加えて析出する結晶を濾取し、アセトンから再結晶して mp 186~188°C の白色板状結晶 (3a) 1.2 g を得た。

(B) (2a) 0.7 g を無水酢酸 4 g に加えて 1 時間加熱還流後、反応物を氷水中にそそぎ析出する固体を濾取、アセトンから再結晶し (3a) 0.5 g を得た。

以下 (3b), (3c) および (3f) は (A) とほぼ同様な操作により合成した。なお (3b) の生成反応で (3a) が少量副生物として得られた。また (3d), (3e) および (3g) は (B) とほぼ同様な操作で合成した。なお (3e) の生成に際して少量の (3c) が副生物として得られた。

文 献

- 1) D.W. Henry, *J. Heterocycl. Chem.*, **3**, 503 (1966)
- 2) M. Sorm, J. Honzl, *Tetrahedron*, **28**, 603 (1972)
- 3) C.A. Bischoff, A. Hausdörfer, *Chem. Ber.*, **25**, 2270 (1892)