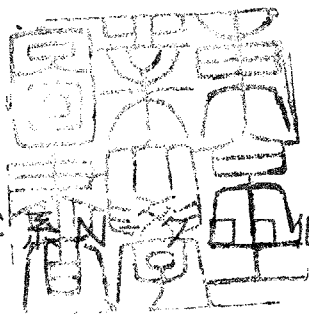


論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	シアナミド系N-クロロ化合物の合成的研究
Title(English)	
著者(和文)	淵上壽雄
Author(English)	TOSHIO FUCHIGAMI
出典(和文)	学位:工学博士, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第675号, 授与年月日:1974年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:
Citation(English)	Degree:Doctor of Engineering, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第675号, Conferred date:1974/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:
学位種別(和文)	博士論文
Type(English)	Doctoral Thesis



シアナミド系N-アロキド化合物の合成的研究

洲上壽雄

東京 大学	357274
----------	--------

目 次

	page
緒論 序の論文概要	1
第1章 N-クロロアミン類の合成	13
第1節 緒言	
第2節 研究結果の概要と考察	14
(1) N-アルキルアミン類の合成	
(2) N-クロロアミン類の合成	
(3) N-クロロアミンの構造	
第3節 実験の部	23
第4節 総括	25
第2章 N-クロロアミン類の転位反応	26
第1節 緒言	
第2節 研究結果の概要と考察	26
(1) N-クロロアミンとアルカリとの反応	
(i) ナトリウムアルコキシドとの反応	
(ii) 含水メタノール中での苛性ソーダとの反応	
(iii) 転位反応の機構についての考察	
(2) N-クロロアミンと酸化銀との反応	38
(i) カルボジイミドの生成	

	(ii) 転位反応の機構	
オ3節	実験の部	42
オ4節	総括	47
オ3章	N-クロロ化合物を用いる Δ^4 -1,2,4-チアジアゾリン類 (TDZ) の合成	48
オ1節	緒言	
オ2節	研究結果の概要と考察	49
(1)	N-クロロアミジン類とシアナミドジチオ炭酸メチルエステルカリウム塩 [I] との反応—TDZの合成	
(2)	N-クロロアミジンとアルコキシチオカルボニルシアナミドカリウム塩 _{II, III} との反応	
(3)	グアニジン, O-アルキルイソ尿素の N-クロロ化と [II] および [III] との反応	61
(4)	S-N 結合の形成および脱イオウ反応に対する考察	
(5)	TDZ の基礎的性状	70
(i)	塩基度	
(ii)	硫化水素による還元 (S-トリアジンの生成)	
(iii)	アルカリに対する挙動	
(iv)	銅塩について	
(v)	UVスペクトル	

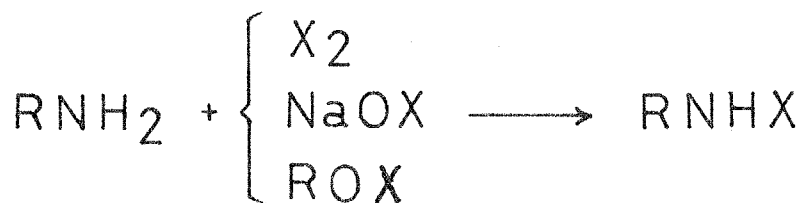
オ3節	実験の部	76
オ4節	総括	96
オ4章	Δ^4 -1,2,4-チアジアゾリン誘導体の反応 (特に活性基能基を有するTDZについて)	97
オ1節	緒言	
オ2節	研究結果の概要と考察	98
(1)	N-0-メチルイミドイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ [I]の反応性	
(i)	酸の作用	
(ii)	アミン類との縮合反応 (N-アミジノ-TDZの合成)	
(2)	N-0-メチルイミドイル-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ [II]の反応性	102
(i)	酸の作用	
(ii)	アミンとの反応	
(3)	N-アミジノ-TDZからの縮合ヘテロ環化合物 合成の試み	
オ3節	実験の部	111
オ4節	総括	116
オ5章	N-イミドイルスルファルイミン(新レリ 型のスルファルイミン)の合成と反応	117

オ1節	緒言	
オ2節	研究結果の概要と考察	118
(1)	N-ベンズイミドイル-S,S-ジメチルスル フィルイミンの合成とその基礎的性状	
(i)	スルフィルイミンの合成	
(ii)	スルフィルイミンの基礎的性状	
(2)	スルフィルイミンの構造	123
(3)	アシル誘導体の合成とその熱分解による 1,2,4-オキサジアゾール類の合成	
(i)	アシル誘導体の合成	
(ii)	アシル誘導体からの1,2,4-オキサジアゾール 類の合成	
(4)	カルボジイミド, シアナミドとの反応	133
(5)	N-ハロ結合を有するスルフィルイミンの 合成とロタン酸カリウムとの反応	
(i)	N-クロロスルフィルイミンの合成	
(ii)	N-クロロスルフィルイミンとロタン酸カリウムとの反応	
オ3節	実験の部	140
オ4節	総括	145
オ5章	シアナミド系アシル誘導体のN-クロロ化合 物からの1,2,4-オキサジアゾール類の合成	147

オ1節	緒言	
オ2節	研究結果の概要と考察	148
(1)	アミン, O-アルキルイソ尿素, グアニジン類のベンゾイル化	
(2)	ベンゾイル体のN-クロル化及びアルカリの作用による1,2,4-オキサジアゾール類の合成	151
(3)	反応機構についての考察	
オ3節	実験の部	158
オ4節	総括	162
	本論文の総括	163
	謝辞	164
	文献	165

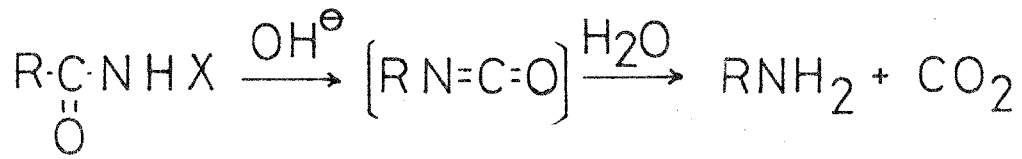
緒論ならびに論文概要

N -ハロ化合物^{*}はアミノ化合物とハロゲン、次亜ハロゲンアルカリ、次亜ハロゲンアルキルなどとの反応によって合成され、古くからハロゲン化剤、酸化剤、殺菌剤などとして利用されており、また窒素とハロゲンが共に強よい電子陰性原子であるためから、一般に不安定で取り扱いが困難なため従来の研究対象は限られ、主に酸アミドタイプのものが多し。そのなかには、ホフマン転位のように良く知られた反応もあり、これを応用したものとして、フタルイミドハライドからのアントラニル酸合成、 N -クロル尿素からのヒドラジン合成などは実用的に有用な反応である。しかしながら、 N -ハロ化合物の性状、応用に對する検討はまだ散発的であり、基体の構造と性状、反応性、新規合成分野への応用など一連の系統的な研究は殆んど行われていない。

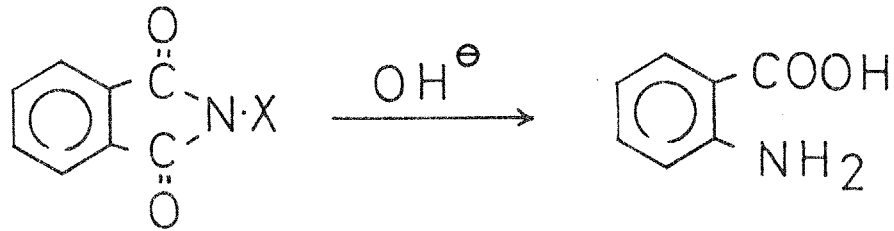
◎ N -ハロ化合物の合成

* N - F 化合物は、他のハロゲン化合物と異なる挙動を示すため本論文では、これを除く。

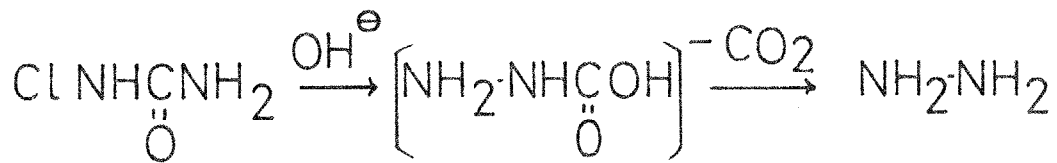
◎ ホフマン転位



◎ アントラニル酸合成



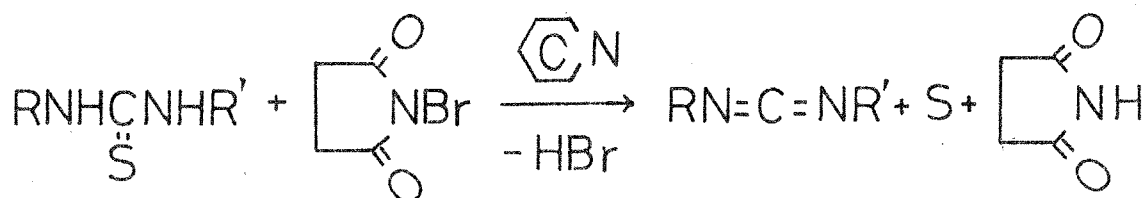
◎ ヒドラジン合成



一般に N-ハロゲン結合は C-ハロゲン結合と異なり、その断裂様式が複雑である。たとえば C-ハロ化合物では加水分解により一般にアルコールを生成するが、N-ハロ化合物ではプロトンとの交換反応により元のアミンを生成する。これはハロゲンの電気陰性度が窒素のそれとほぼ同程度乃至それより小さいためと考えられ、ハロゲンがいわゆるホジイタイプハロゲンとして次亜ハロゲン酸と同じ酸化状態にあることを示している。従って N-ハロ化合物においては、その基体の構造、反応対象および反応

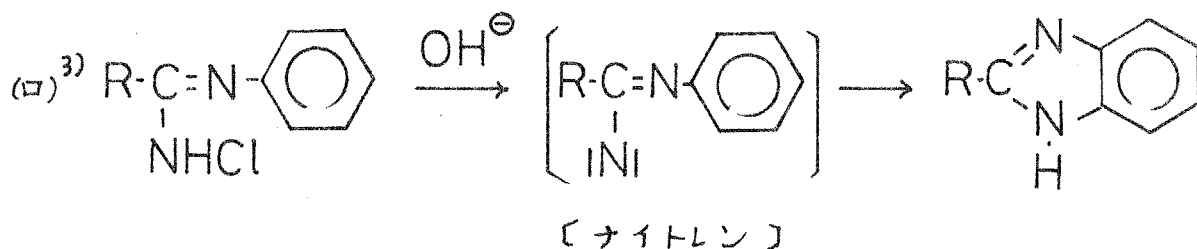
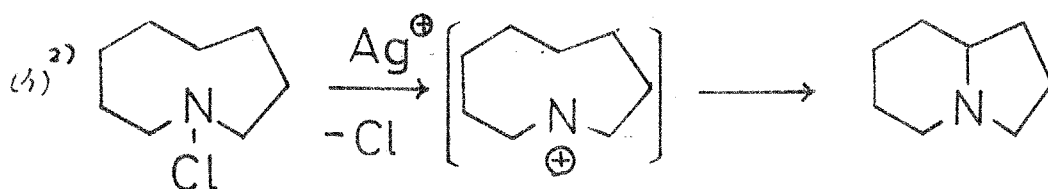
条件を選択することによって、ハロゲンカチオン、ラジカルあるいはアニオンとして選択的に離脱させることが可能であり、その結果として種々の電子状態の窒素原子をもつ活性な中間種を期待することができると最近 N-ハロ化合物の反応について興味ある~~興~~ 2, 3 の報告がある。これを上記の観念から分類すれば次のようである。

a) ハロゲンがカチオンとして脱離する場合¹⁾



b) ハロゲンがラジカルとして脱離する場合

c) ハロゲンがアニオンとして脱離する場合



これらのうち特に c) のハロゲンがアニオンとして脱離する反応は、全体を通じて窒素の緩酸化反応と見なし得るもので、ニトロニウムカチオンあるいはナイトレンのよ

うな活性の中何種を經由する反応の形式として有用であると考えられるが、これについての系統的な研究は行われていない。

筆者は、以上の観測から 基体として特に同一分子内にアミノ基、イミノ基、イミドエーテル基、ニトリル基などの官能基を2つ以上有するシアナミド系アミノ誘導体を選び、そのN-クロロ化合物を合成し、その反応性を利用して新しい多含窒素化合物の合成分野を開発しようとした。

基体としてアミノ系化合物を選んだ理由は、そのN-ハロ化合物が構造的に奇記N-ハロ酸アミド類似の転位反応ならびに他官能基による特異な付加反応を期待しうること、これら反応に際し $-N=C-N=$ 結合を骨格とする新しいテトラ環化合物の合成が可能であり、かつ、その基体構造と反応性向との関連を明らかにし得ると考えたためである。

本研究ではまずアミノ、グアニジン、イソ尿素、ウレタン誘導体などシアナミド系アミノ化合物のN-クロロ化合物を合成し、N-クロル化法の適否、構造、性状を明らかにした。ついでこれらN-クロロアミノ化合物のN-クロル結合断裂に伴う転位反応について検討し、脱ハロゲン機構を考察し、反応性向について基礎的知見を得た。つぎに、ここに得たN-クロルアミノ化合物の合成的な

用を目的とし、数種の新しいヘテロ環化合物の合成を試み、その合成法の確立、反応機構の解明を計った。まずこの種酸化反応に特異な反応性を示すイオウ化合物に着目し、シアナミドチオ炭酸およびジチオ炭酸エステル塩との反応を行ない、新しいチアジアゾリン環化合物を合成するとともに N-ハロ化合物の反応性について多くの興味ある知見を得た。N-クロロアミジン体とチオエーテルとの反応では安定なスルファルイミンを収得し、その反応性を利用するオキサジアゾール環化合物の合成法を見出した。またこの反応はナイトレン中間体を経由するものと考え、このことから N-クロロアシルアミジンを原料とするオキサ^{ジア}ゾール環化合物の新しい合成法を見出した。なおこれらヘテロ環化合物についてはその化学的性状を検討し、多くの知見を得た。

本論文はこれらの結果をまとめたもので 6 章より成る。

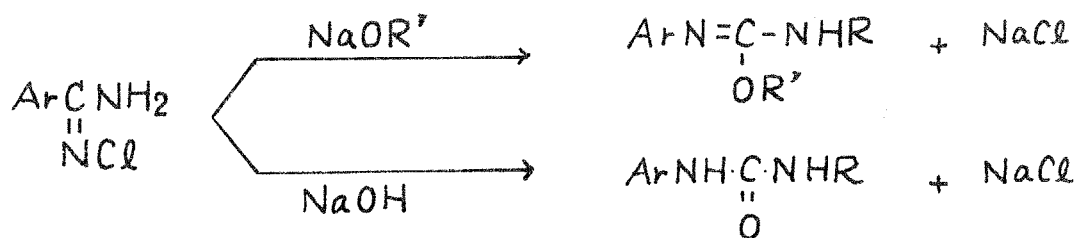
第 1 章では、研究対象の基本的構造としてアミジン化合物、特に N-アルキル置換体を選びその N-クロロ体の合成法を確立し、その構造を明らかにした。⁴⁾ まずアミジンの N-クロル化としては次亜塩素酸ソーダ法が適し、好収率に N-クロロ体を合成しえた。



このN-クロロアミジンの構造としては、速度論、置換反応、スペクトルデータより主にクロロイミノ型をとっているものと推定した。

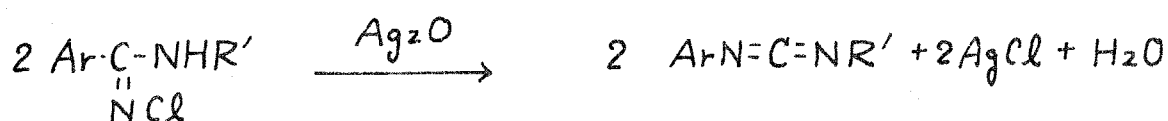
本章では先に得たN-クロロアミジンの基礎的な性状を明らかにする目的で脱ハロゲン反応について検討を加えた。これはその構造上、酸アミドに対比して極めて興味あるものである。そこで筆着は各種脱塩酸剤との反応を行い脱ハロゲンの様式と転位反応、N-クロロ体の構造と反応性向との関連を明らかにした。⁴⁾

すなわち、N-アルキルクロロアミジンは、アルカリ(アルコキシド、苛性ソーダ)によって、まずNHプロトンが引き抜かれ、ついで塩素イオンが脱離しアリル基がC→Nに転位するHofmann型の転位反応が起り、O-アルキルイソ尿素あるいは尿素体を与える。しかし、N,N-ジ置換体(NHプロトンのないもの)の場合には、このような転位反応は生起されない。



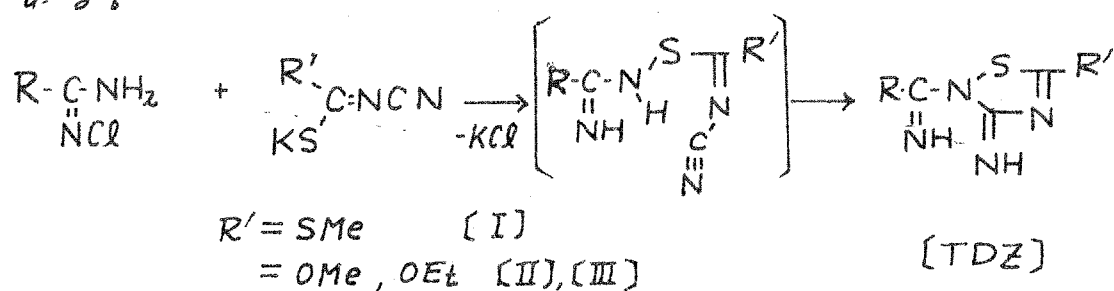
また、ハロゲンと親和性の強い銀イオンでは塩素アニオンを直接引き抜きニトレンウムカチオンが生成し、アリル基

が C → N に転位する Beckmann 型の転位反応が起リカルボジイミドを与えることを見出した。



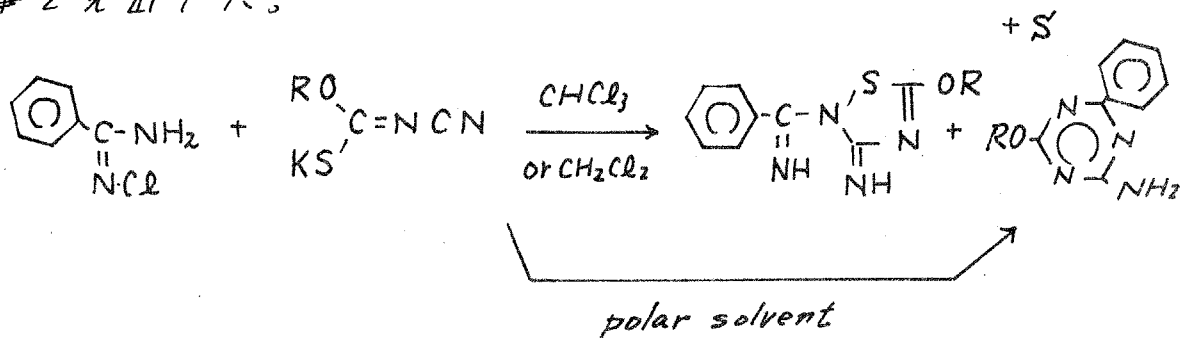
3 章では、N-クロルアミジンの合成的応用としての新規テアジアゾリン環化合物の合成を検討した。⁵⁾

筆着は酸化還元に対し特異な反応を示すイオウ化合物に着目し、シアナミドから容易に合成でき、興味ある反応性の期待されるシアナミドテオ炭酸塩を選ば、これと N-クロアミジンとの反応により新規テラ環化合物 (Δ⁴1,2,4-テアジアゾリン誘導体 — 以下 TDZ と略称) の合成を試みた。TDZ はこれまでにほとんど合成例がなく、その化学的性状についてもほとんど知られていなかったものである。



反応は両者を不活性溶媒中で低温で攪拌するだけで進行し、一挙に TDZ が好収率に得られ、またアミジン類似体である O-アルキルイソ尿素、およびグアニジンの N-クロル体を用いても同様に反応する TDZ が得られる。この反応は TDZ の簡易合成法として有用である。

このうち、*N*-クロロベンズアミジンとアルコキシチオカルボニルシアナミド塩〔II, III〕との反応では T D Z の生成とともにイオウの脱離が認められ *S*-トリアジンが副生した。またアセトン、アセトニトリル、酢酸エチルなどの極性溶媒中では、この脱イオウ反応が主反応となる事を見出した。

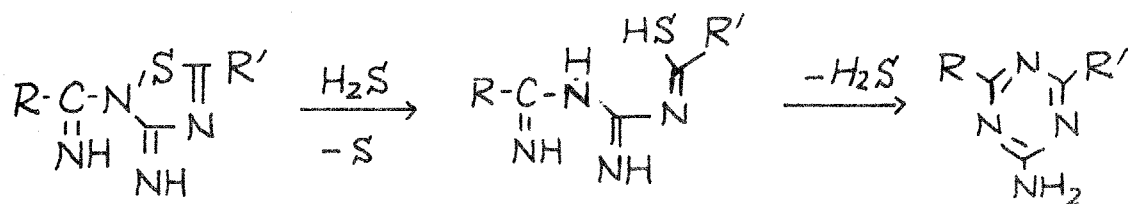


この反応は、*N*-ハロゲン結合の複雑な崩裂様式を示すものであり、*N*-ハロアミジノ体の反応性に對して極めて重要な示唆を与えるものと考え、筆者はこの反応の機構について検討した。

その結果、反応は大部分、チオラーチアニオンの *N*-Cl の窒素上への求核置換反応 ($\text{S}_{\text{N}}2$) で進行し *S*-*N* 結合が形成されるものと考えられるが、*N*-クロロベンズアミジンと〔II〕あるいは〔III〕との反応では、フェニル基が電子吸引基のために塩素がカチオンとして離脱し、これがイオウを酸化するためにイオウが脱離するものと考えられ、また、これが極性溶媒の分極効果により促進されるものと考えた。また上記の脱イオウが〔I〕との反応では生じされ

たのは、途中に想定されるスルホニウムカチオンが相隣り合うイオウとの3p軌道共鳴により安定化されるためであろうと推論した。(本文中 p-69 参照)

得られた新規環状化合物の性状を検討した結果、TDエは還元が弱く、例えば硫化水素によって容易に開環しS-トリアジンに再閉環する事を見出した。



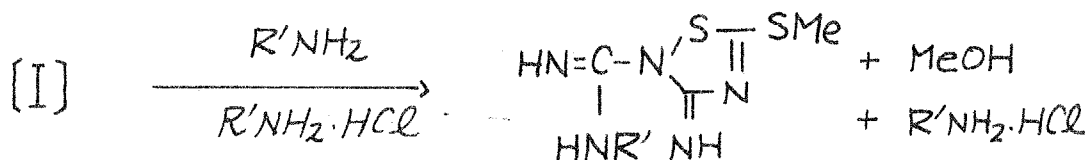
またアルカリの作用によっても開環する事が認められた。

このように環が容易に切断されるのは、TDエが芳香族性に欠けるためであると考えられる。

第4章では、第3章で合成したTDエのうち 2-O-メチルイミドイル-TDエがいわゆる活性なイミドエーテル基を持っている事に着目し、このものとアミン類との縮合反応によりヌ-アミノ-TDエ誘導体の合成を行なった。⁶⁾

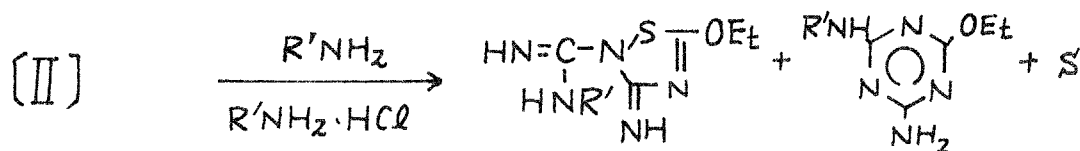


反応はアミン塩と遊離物両者の共存下で始めて進行し、[I]からアミノ体を好収率に合成し得た。



このアミジン化においては、酸根およびアミン遊離物がそれぞれ触媒的に働いているものと考えた。

これに対し [II] の場合には [I] と同条件下で TDZ の閉環が併発すること、

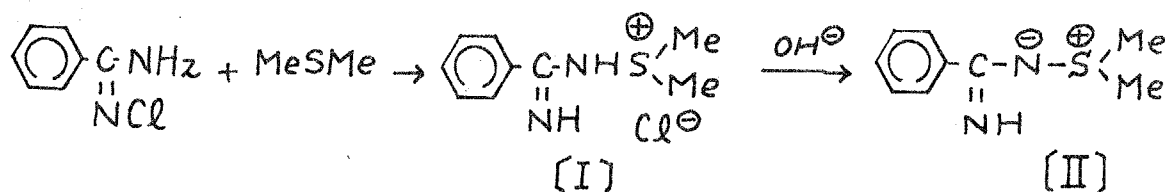


また遊離アミンだけとの反応によっても TDZ は閉環し、
 S-トリアジンを与えることを見出した。

この閉環反応は遊離アミンにより TDZ の C-S 結合が
 開裂し、脱イオウの後、S-トリアジンに再閉環するもの
 と推論した。

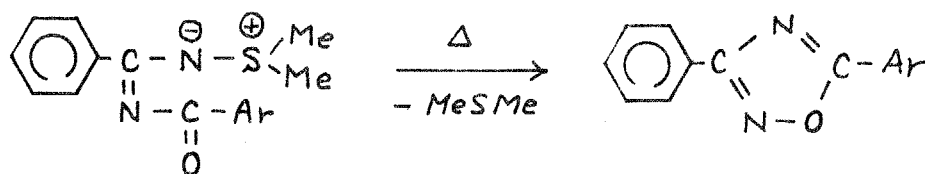
このように 5 位の置換基の違いにより TDZ 環の安定性に
 差があることは興味ある事実であるが [I] にはイオウの
 3d 軌道共鳴効果がその安定性に寄与しているものと考え
 られる。

第 5 章では これまで研究対象にしてきたチオール塩
 の代わりにチオエーテルを用い、これと N-クロロアミジ
 ンとの反応により中間にスルホニウム塩を経る新しい型の
 スルファイルイミンの合成を行ない、その性状を明らかにした。⁷⁾

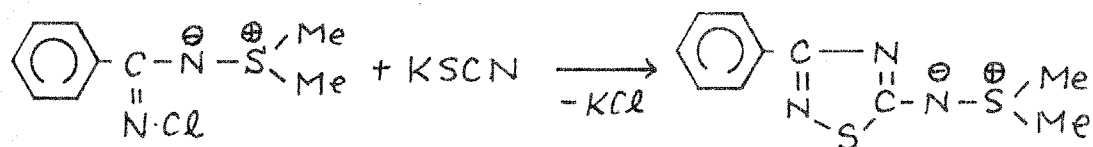


またこのスルフィリイミンについてイリド結合の特殊性を利用してヘテロ環化合物の合成を行った。

すなわち、(II)より容易に得られるアシル誘導体の熱分解により分子内環化が起り、1,2,4-オキサジアゾール類が生成することを見出し、スルフィドを脱離基とするヘテロ環の新合成法を開發した。⁷⁾



また、スルフィリイミンのN-ハロ化合物を合成し、これと求核試剤であるロタン酸カリウムとの反応を試みた結果スルフィドが転位しヘテロ環を有するスルフィリイミンが生成することを見出した。

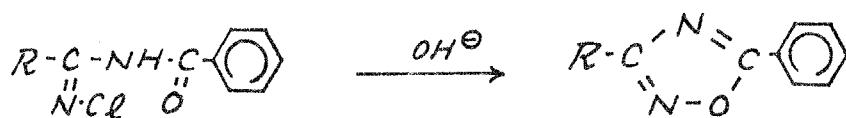


また、上記スルフィリイミンの構造について、そのスペクトルデータを基に考察した結果、アミジノ骨格の共鳴効果がスルフィリイミンの安定性に寄与していることが明らかとなった。

第6章は、1,2,4-オキサゾール類の合成に関するものである。⁸⁾ 第章でアシルアミジン骨格を有するスルフィリイミンが1,2,4-オキサジアゾールを与え、その際、スルフィドの脱離によるナイトレン中間体経由がその生成機構

の1つとして考えられた。

筆者は、オ2章での Hofmann 転位 にみられたハロゲンの脱離様式に着目し、アシルアミジン類の N-クロロ体を原料とする 1,2,4-オキサジアゾール類の簡便な合成法を見出した。またこの反応はグアニジンおよび O-アルキルイソ尿素誘導体にも適用でき相応する 1,2,4-オキサジアゾール類を収得した。⁸⁾



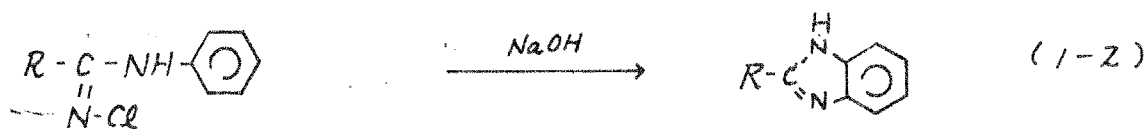
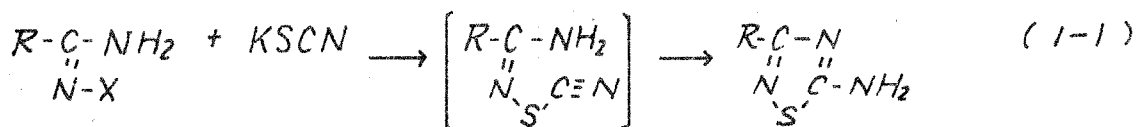
これは、操作が簡便で反応時間が極めて短くかつ生成物がほぼ純品として得られる実が特長である。

反応は中間に生成するナイトレンを経て分子内環化したものと考えられ、この種の N-クロロ体がナイトレン発生源として有用であることを明らかにした。

第1章 N-クロロアミジン類の合成

第1節 緒言

N-ハロアミジンは、古くは1920年に Bougault や Robin によって合成された化合物⁹⁾であるにもかかわらずその後、長い間、顧みられなかつたが、1953年以降、散発的にいくつかの報告がなされており、その主なものを挙げれば、次の2つの反応が注目されよう。



前者は、アミノテアジアゾール類の簡便な合成法¹⁰⁾であり、後者は、Grenda ら³⁾によって見出された興味ある反応で、その後、いくつかの類似反応が報告されており、最近春木ら¹¹⁾によりナイトレン中間体を経る反応機構が提案されている。しかしながら、これらのN-ハロアミジンの性状、構造と反応性向との関連などを吟味した系統的な研究は、行われていない。

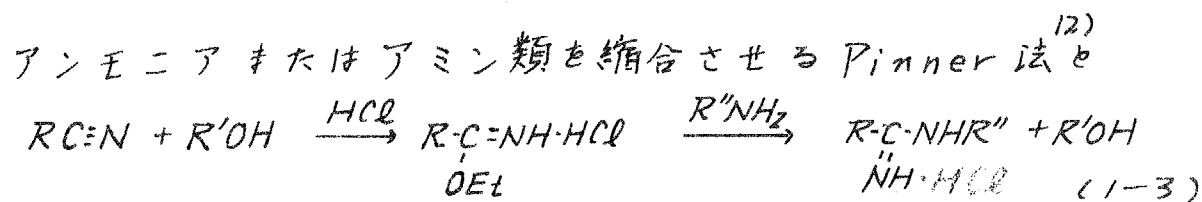
これらの事から、ここでは、従来ほとんど検討されてい
ない N -アルキル置換ベンズアミジンを中心対象として、
 N -クロロ化を行い、その基礎的性状 および N -クロロの
位置について検討した。また、これらの構造と反応性向と
の関連を明らかにしようとしたが この事については、
オ2章で述べる事にする。

オ2節 研究結果の概要と考察

(1) N -アルキルアミジン類の合成

原料のアミジン類としては、 N -クロロ体が比較的、
安定で実験上取り扱い易い事を考慮し、分子量の大きなベ
ンズアミジン、 p -トルアミジン および フェニルアセトアミ
ジンを選んだ。また N -クロロ化合物の反応性を検討す
るため、その構造として N -モノ置換体、 N,N -ジ置換
体、 N,N' -ジ置換体の3種類を合成する事とした。

アミジン類の合成には、各種の方法が知られているが
なかでも ニトリルを出発原料としアルコール（通常当モ
ル）存在下、酸触媒（通常塩酸）を用い非水状態で、低
温下に（ 0°C ～室温）反応させて得られるイミデート塩に



アミドよりイミドクロライドを経る、これとアミン類とを縮合させる方法が最も一般的である。



前者は、イミデートの安定性に問題があるが芳香族のものでは比較的安定でかつ脂肪族アミンとは定量的に反応し、N-脂肪族アミン置換アミジン類の合成法として便利であるが芳香族アミンとは反応せずまた、その反応基から考えられるようにN,N'-ジ置換体の製造には不適である。後者は、芳香族イミドクロライドの合成が簡単かつ定量的なためN-芳香族アミン置換アミジンおよびN,N'-ジ置換体の合成法として良いが脂肪族イミドクロライドの製造に難点があり、脂肪族アミジンの合成には適さない。


筆者は、以上の特長を考慮し、N-メチル-N'-フェニルベンズアミジン⁽¹³⁾については、イミドクロライドを用い、他のアミジンについてはPinner法を用いて原料のN-アルキルアミジン類を定量的に合成する事ができた。

表1-1に合成結果を示す。

Table 1-1

Preparation of Amidines

1-2

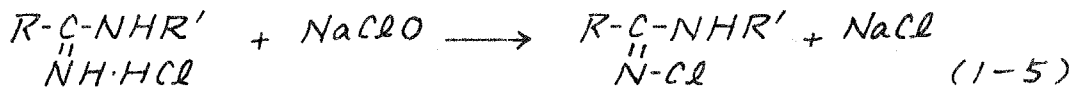
Amidine	Yield %	Mp °C	Anal (Calcd)(%)		
			C	H	N
$\text{Ph}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NH}_2$ " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	89	78~82 (74~82) ¹²⁾			
$\text{Ph}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NHMe}$ " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	100	225 (223) ¹⁷⁾			
$\text{Ph}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NHEt}$ " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	81	162~164 (161) ¹⁴⁾			
$\text{Ph}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NHisoPr}$ " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	92	232~233	60.34 (60.28)	7.72 (7.59)	14.09 (14.06)
$\text{Ph}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NHBzI}$ " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	89	230~232 (222~225) ¹⁵⁾			
$\text{Ph}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NMe}_2$ " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	100	258~260 (255~256) ¹⁶⁾			
$\text{Ph}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{N}$  " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	95	215 (204~207) ¹¹⁾			
$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NHMe}$ " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	88	209~211	58.61 (58.54)	7.11 (7.10)	15.13 (15.17)
$\text{PhCH}_2-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NMe}_2$ " $\text{NH}\cdot\text{HCl}$	100	213~215	60.23 (60.45)	7.86 (7.61)	14.12 (14.10)
$\text{Ph}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{NHMe}$ " N Ph	93	132~133 (134) ¹³⁾			

(2) N-クロルアミジン類の合成

アミジンのN-クロル化については、古くは Bougault や Robin によりアミジン塩酸塩に次亜塩素酸ソーダを作用させて、N-クロル体を得たとの報告がありました。最近ではアミジン遊離物にt-ブチルハイポクロライトを作用させて合成している例もみられる。

筆者は Goerdel¹⁰⁾の方法を検討した結果、N-アルキルアミジンのN-クロル化物が有機溶媒(エーテル、ベンゼン、四塩化炭素など)によく溶解する事に着目し、生成して行く不安定なN-クロル体を有機溶媒を用いて反応系外に出す方法を取り、安価な市販の次亜塩素酸ソーダ(有効塩素10%)をやや過剰に用いてアミジン塩より直接N-クロル体を合成する事を試みた。

すなわち、アミジン塩酸塩を水に溶解し、大量のエーテルを加え、2乃至3寒剤で5°C以下に冷却し、激しく攪拌しながらこれに次亜塩素酸ソーダを滴下した。滴下と同時に白濁しN-クロル化物が析出するがやがてエーテル層に溶解する。5分後、エーテル層を分り取り、芒硝で低温下に乾燥後、エーテルを室温以下で留去する事により目的とするN-アルキルクロルアミジン類を好収率に合成する事ができた。



合成結果を表1-2に、またこれらのN-クロロ化物のIRスペクトルを2,3示す。


これらのN-クロロ化合物は、いずれも低融点の結晶または液体であり結晶となるものは、エーテル-石油エーテルで再沈精製したが、液体については得られた液体をそのまま沃素滴定した結果、活性塩素含有量が計算値と良く一致し、ほぼ純品と考えられる。

N-アルキル置換基の種類はN-クロル化の収率に著るしい影響を及ぼさないが、ただN,N-ペンタメチレンジアミンの場合には例外で純品として32%の低収率でのみ収得する事ができた*。

* 再結晶後の口液にイミノ基のIR吸収を若干示す液体が多量残る。これは沃素を遊離するが活性塩素の含有量は計算値より低く、2日室温放置した結果、まとのアミン塩酸塩に変化した。

Table 1-2

Preparation of N-Chloroamidines

N-Chloroamidine No.	Yield %	Mp °C	Appearance	Cl Anal (Calcd%)
1 — Ph-C-NH ₂ NCl	92	74	colorless needles	22.84 (22.93)
2 — Ph-C-NHMe NCl	91	69.5 ~70	colorless needles	21.01 (21.02)
3 — Ph-C-NHEt NCl	96	—	light yellowish liquid	19.63 (19.41)
4 — Ph-C-NHisoPr NCl	87	49 ~49.5	colorless needles	17.94 (18.03)
5 — Ph-C-NHBz ₁ NCl	70	54.5 ~55	colorless needles	14.24 (14.49)
6 — p-CH ₃ C ₆ H ₄ -C-NHMe NCl	85	98 ~99	colorless needles	19.30 (19.41)
7 — Ph-C-NMe ₂ NCl	87	—	light yellowish liquid	18.86 (19.41)
8 — Ph-C-N  NCl	32	83	colorless needles	15.92 (15.92)
9 — Ph-C-NClMe NPh	90	61 ~61.5	yellowish plates	14.05 (14.49)
10 — PhCH ₂ -C-NMe ₂ NCl	87	61	colorless granular form	17.97 (18.03)

N-クロルアミジン類のIRスペクトル

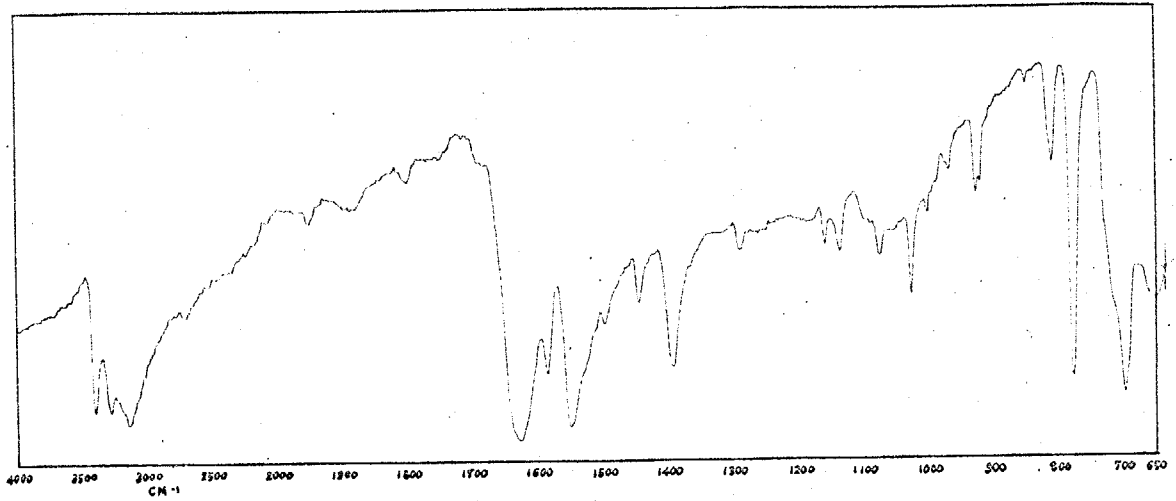


Fig 1-1 N-Chlorobenzamide

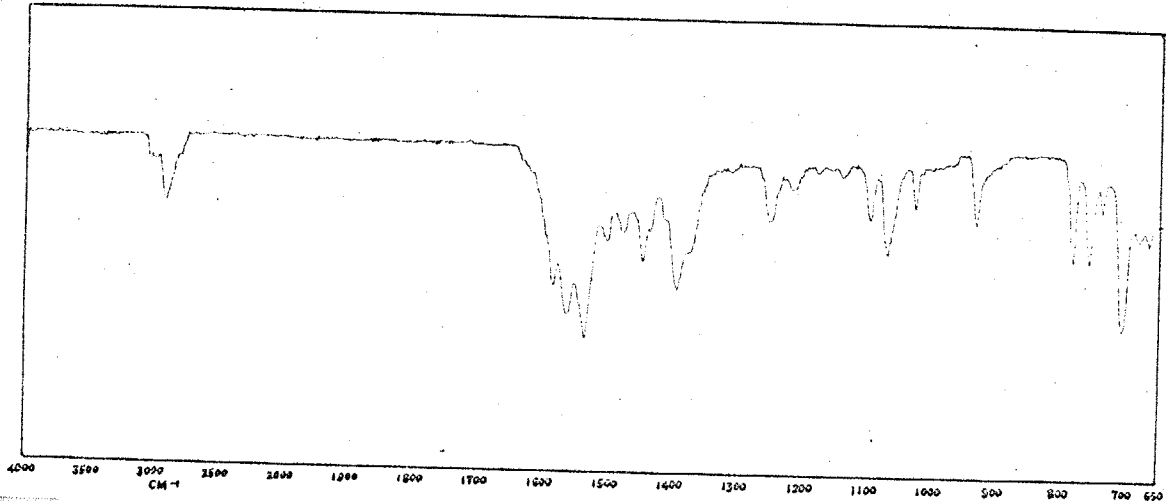


Fig 1-2 N-Chloro-N'-ethylbenzamide

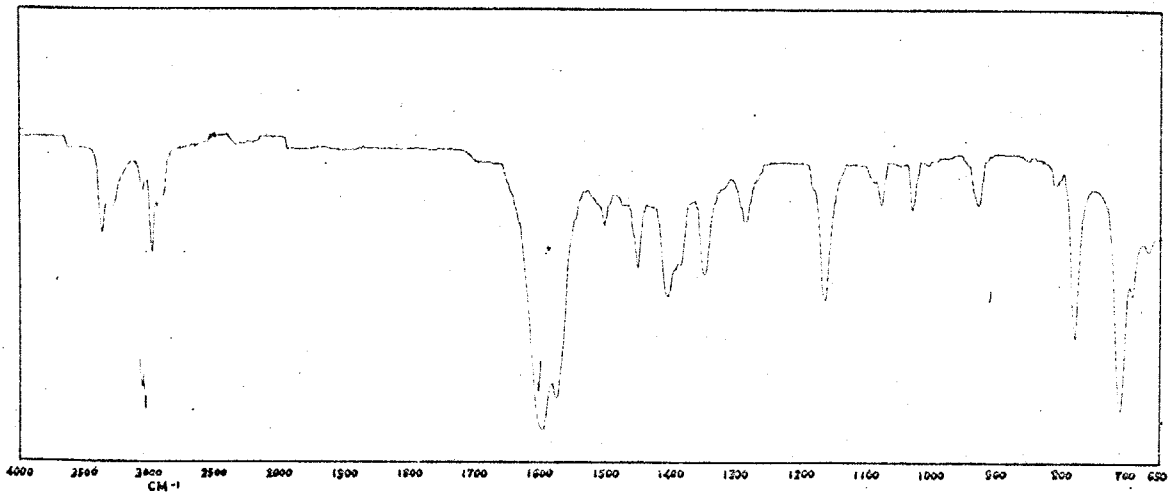
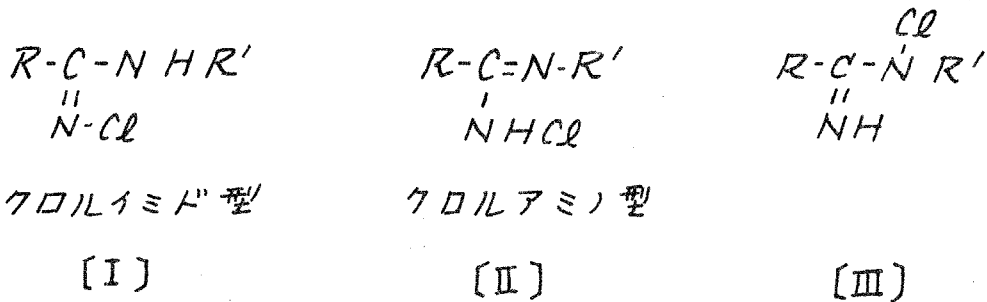


Fig 1-3 N-Chloro-N,N'-dimethylbenzamide

(3) N-クロロアミジンの構造

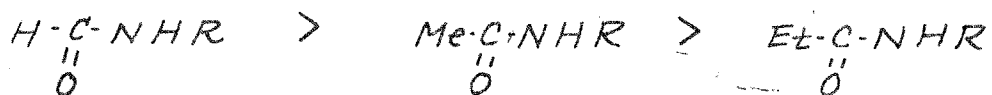
本実験で得られた N-クロロ化合物のうち、N-モノアルキル置換体については、次の3つの構造が可能であるが



次のような事実より [I] の構造をとっているものと考えられる。

a) 速度論的見地からの考察

Thomson¹⁸⁾によれば、次亜塩素酸ソーダによる酸アミドの N-クロル化の速度は、著るしい置換基効果を受け、その順序は



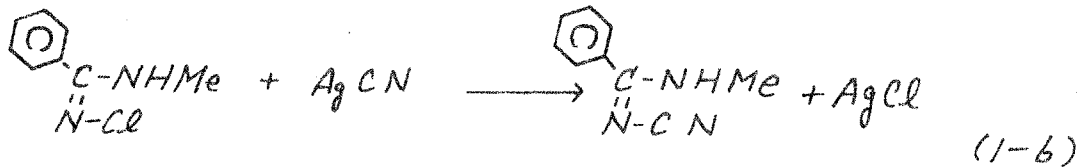
となり置換基が電子供与性でないもの程、反応速度は大きい事がわかる。これをアミジンの場合に単純に適用すれば、電子密度の低い窒素原子と（すなわち無置換の窒素）に N-クロル化がしやすいと考えられる。

(b) NMR スペクトルよりの考察¹⁹⁾

N-メチルベンズアミジンのN-クロロ化物を $CDCl_3$ 中で測定した結果、メチル基が2重線に分れる事が Heising によって報告されており [I] の構造が妥当であると考えられる。

(c) 置換反応よりの考察

N-ブロムメチルベンズアミジンとシアン化銀より、シアノベンズアミジンが生成するが、この反応において、シアノ基は、無置換窒素上にはいりメチル置換された窒素上にははいらなるとされている。²⁰⁾



以上の事より考えて、塩素原子は無置換の窒素に結合しており、しかも主にクロロイミノ型構造 [I] を取っているものと推定した。

オノ節 実験の部

(1) 原料アミジン類の製造

Pinner 法によるイミデート類の合成

支取品のニトリルをそのまま使用し乾燥塩化水素ガスを吹き込み合成した。

イミデート	Mp (°C)	文献値
$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}(\text{OEt})=\text{NH}\cdot\text{HCl}$	94.5 ~103	
$\text{Me-C}_6\text{H}_4\text{-C}(\text{OEt})=\text{NH}\cdot\text{HCl}$	155 ~160	161 ²¹⁾
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{-C}(\text{OEt})=\text{NH}\cdot\text{HCl}$	76 ~87	85 ²²⁾

アミジン類の合成

イミデート塩酸塩に 室温または氷水冷下にて アミンを水中もしくはアルコール中で反応させて合成した。

合成結果は 表 1-1 を参照。

また N-メチル-N'-フェニルベンズアミジンは、N-フェニルベンズイミドイルクロライドにエーテル中メチルアミン水溶液を反応させて合成した。

(2)

 N -700アミン類の合成

市販の次亜塩素酸ソーダ水溶液 (10%有効塩素含有) を用いた。

次にその1例を示す。

 N -700- N' -メチルベンズアミンの合成

N -メチルベンズアミン塩酸塩 (3.41g, 0.02mol) を水-エーテルの混合溶媒に溶解し、寒剤で冷却し、攪拌下で次亜塩素酸ソーダ (0.024mol) をゆっくり滴下する。激しい発熱があり (温度は 5°C 以下に保つ) N -700体が析出し白濁するが、すぐに液は透明となる。5分後に攪拌を止め、エーテル層を分り取る。さらにエーテルで2回抽出し (10ml \times 2) 芒硝で乾燥 (要冷却) し、エーテルを室温で減圧留去すれば白色結晶が得られる。

収量 3.06g 収率 91% Mp 69°C

これをエーテル-石油エーテルより再沈殿精製し、

無色針状晶の純品を得た。Mp $69.5\sim 70^{\circ}\text{C}$

他の N -700体も上記とほぼ同様にして合成した。

合成結果は表 1-2 を参照されたい。

第4節 総括

各種の *N*-アルキルアミジン類を主に Pinner 法によつて合成すると共に、これらの *N*-クロル化には 次亜塩素酸ソーダが適しており、好収率に *N*-クロロ化合物が得られる事がわかった。

得られた *N*-クロロアミジン類は比較的安定で、沃素濃度による活性塩素含有量を計算値と良く一致した。

従つて、*N*-クロロアミジンの構造を、速度論、NMR スペクトルデータ および 置換反応より考察し、*N*-クロロ体は主に クロロイミノ型をとっているものと推定した。

オ又章 N -クロロアミジン類の転位反応

オ1節 緒言

オ1章で得られた N -アルキルクロルアミジンについて各種の脱塩酸剤との反応を行い、 N -クロロ体の構造と反応性向との関連を明らかにしようとした。

オ章で推論したように N -クロロアミジンがクロロイミノ型構造をとっているものと考えられる事から、ハロゲンの脱離様式によりホフマン型とベックマン型の転位反応が起るものと期待された。

本章では、これらの転位反応の機構についても考察を行つた。

オ2節 研究結果の概要と考察

(1) N -クロロアミジンとアルカリとの反応

(i) ナトリウムアルコキシドとの反応

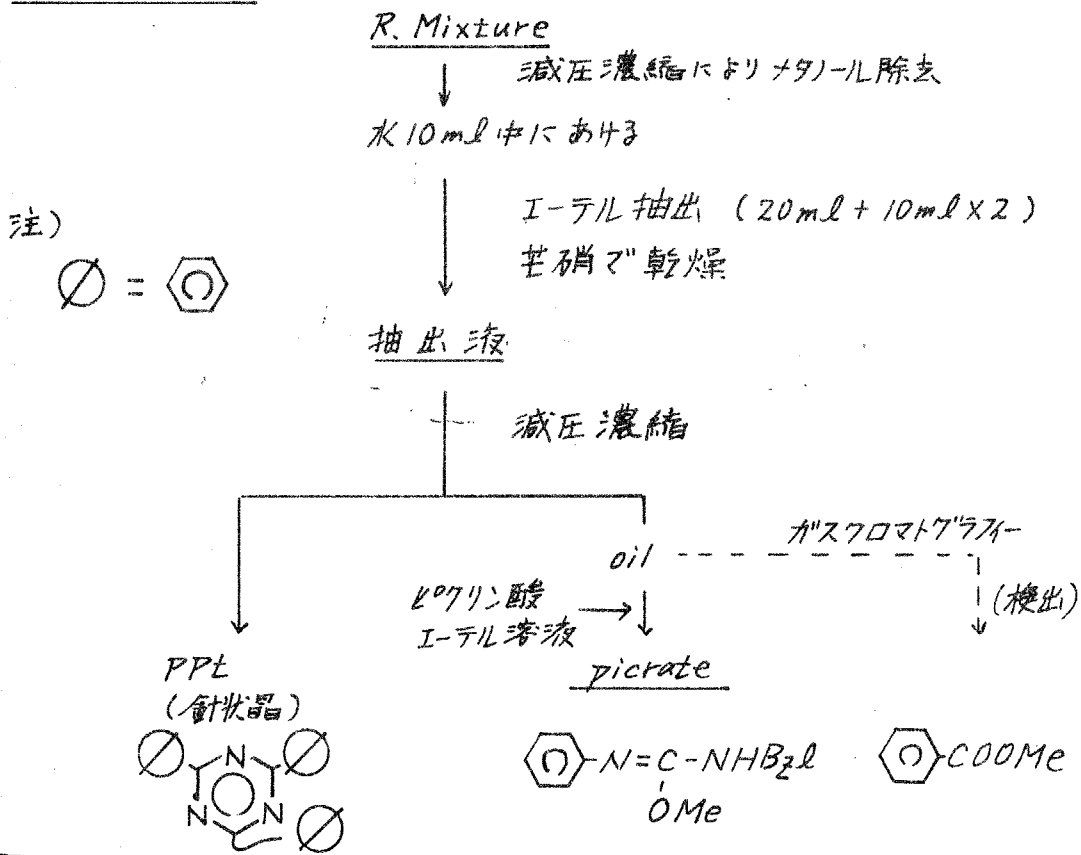
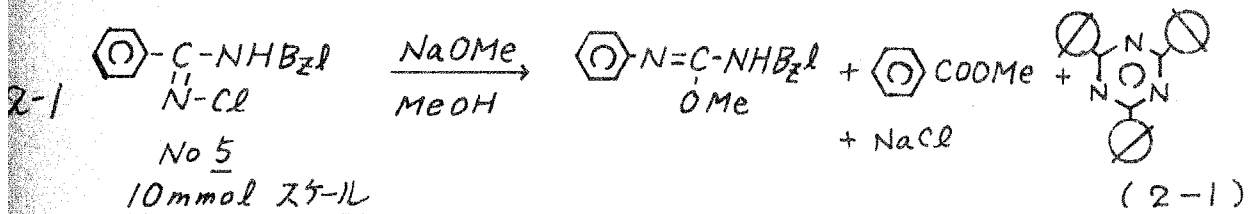
(O -アルキルイソ尿素体の生成)

ナトリウムアルコキシドとして主にメトキシドを用い、必要に応じて エトキシド、イソプロポキシド および

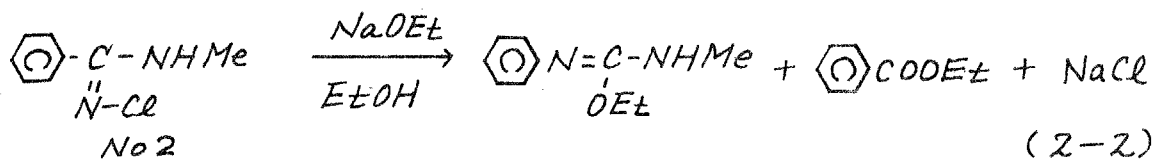
t-ブトキシドを用いた。

N-クロロ体をナトリウムアルコキシド (約1.2倍モル) のアルコール溶液に室温^{*}、攪拌下に分割投入しその後、昇温し 60°C (メトキシドの場合は沸騰) で反応させた。尚、活性塩素の消失時をもって反応の終点とした。

この反応で得られる生成物は、いずれも油状物で、主に O-アルキルイソ尿素と安息香酸エステルとから成る混合物であるが、前者の単離精製が困難なため、以下のような処理を行った。次に実施例を示す。



* t-ブトキシドの場合は溶解度が悪いので、室温下では結晶が析出する。そこで 60°C に加温して N-クロル体を投入した。



25 mmol スケール

R. Mixture

↓ No 5 に同じ

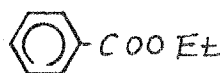
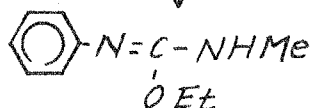
エーテル抽出液

↓ 減圧蒸留

Bp 80~88 °C / 3~40 mmHg

蒸留物 (oil)

← 分取用ガスクロマトグラフィー
(Silicone H.V.)



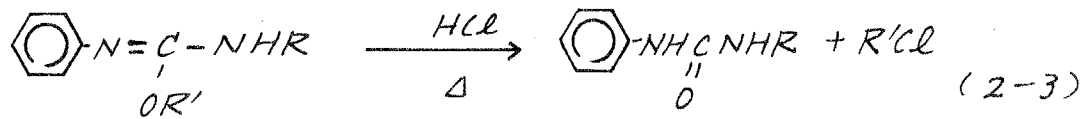
ピクリン酸
エーテル溶液 → ↓

Picrate

N-ベンジル体の場合を除いては、O-アルキルイソ尿素 (6) が反応混合物より直接ピクレートとして単離されなかったため分別蒸留を試みたが O-アルキルイソ尿素を単離精製する事はできなかった。そこで分取用ガスクロマトグラフィー (シリコン H.V.) を用いて分取を行った。

この反応で得られた O-アルキルイソ尿素類は、すべて新規化合物であり 次のような事に基づき同定を行った。

(a) 酸加水分解により相応する尿素を与える事



(b) 遊離物とピクレート の元素分析値

(c) 別途合成品 (相応するカルボジイミドとアルコールから合成) との IR スペクトル および ガスクロマトグラフィーの保持時間の比較

反応結果を表 2-1 に, O-アルキルイソ尿素類の物理的性質を表 2-2 に示す。

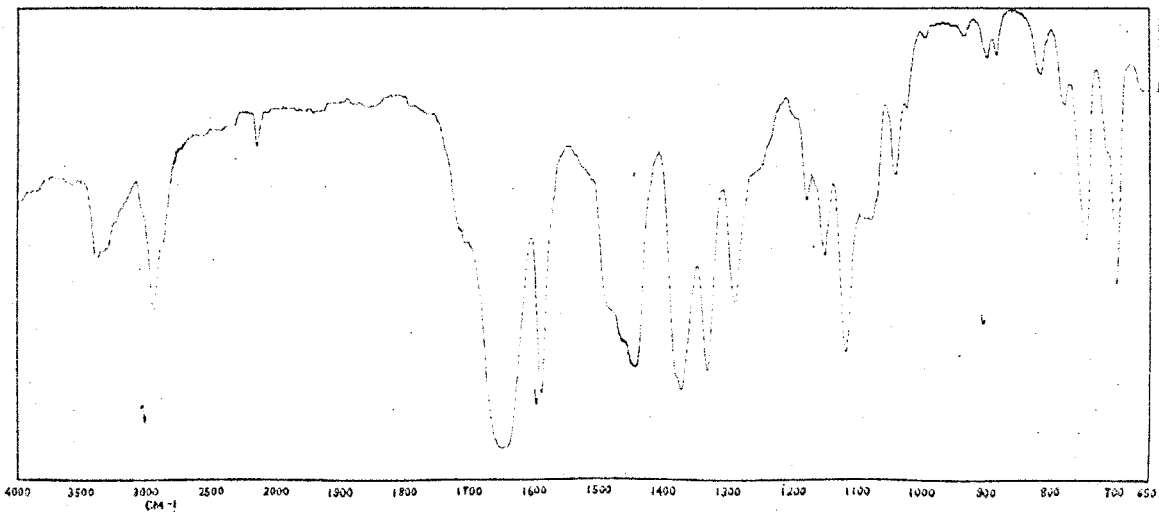


Fig 2-1 O-Methyl-N-ethyl-N'-phenylisourea
の IR スペクトル

表 2-1 から明らかなように, N-モノ置換体からはフェニル基の転位した O-アルキルイソ尿素が得られたが, N,N-ジ置換体の場合には, 塩ブトキシドのような強塩基を作用させても活性塩素は消失せず, 反応液を濃縮して得られる残留液は IR スペクトルにおいてほとんど原料の N

2-4

Table 2-2

Analytical Data of O-Alkylisourea



O-Alkylisourea R ³ R ⁴	Bp ^{a)} (°C/mmHg)	Free base			Mp (°C)	Picrate		
		C	H	N		Anal(Calcd)(%) C	H	N
Me Me	135~196 / 31	65.89 (65.83)	7.52 (7.37)	17.01 (17.06)	—	—	—	—
Me Et	110 / 32	67.31 (67.39)	7.81 (7.92)	15.60 (15.72)	124 ~ 125	47.27 (47.18)	4.30 (4.21)	17.26 (17.19)
Me iso-Pr	110~120 / 19	68.48 (68.72)	8.39 (8.39)	14.60 (14.52)	142 (decomp) / 43	48.54 (48.46)	4.37 (4.55)	16.61 (16.62)
Et Me	87~88 / 23	66.66 (67.39)	8.10 (7.92)	15.84 (15.72)	—	—	—	—
iso-Pr Me	57~60 / 2	68.89 (68.72)	8.47 (8.39)	14.12 (14.52)	—	—	—	—
Bz1 Me	—	—	—	—	148 ~ 149	53.76 (53.73)	4.12 (4.18)	14.90 (14.92)
Bz1 Et	—	—	—	—	88 ~ 92	52.70 (52.73)	4.55 (4.63)	13.93 (13.97)

a) Boiling point of authentic sample

b) Monohydrate

- フロロ体の吸収を示した。

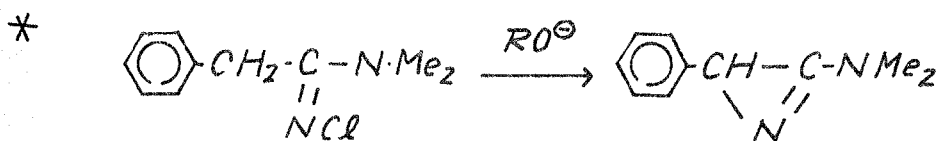
α -メチレン基を有する N,N -ジメチルフェニルアセトアミジンからは、Feber 転位^{*23)}が起るものと期待されたが、活性塩素の消失はみたものの、転位生成物は得られなかった。

(ii) 含水メタノール中での苛性ソーダとの反応

(尿素体の生成)

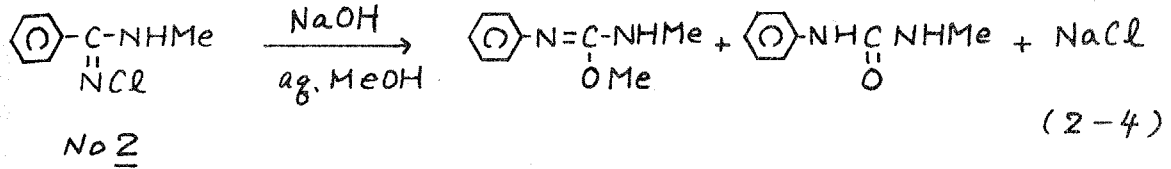
第1章で示したようにアミジン塩酸塩より N -フロロ化物が好収率に得られる事より N -フロロ体を単離精製する事なく、そのまま反応に用い、加熱時に均一反応となるように反応溶媒としては、一応 50% 含水メタノールに統一して反応を行った。また反応機構解明のため ジオキサン-水の混合溶媒 あるいは水のみでの反応も検討した。次に反応操作 および様相を略記する。

原料のアミジン塩酸塩を適当量の水に溶解し、寒剤で 5°C 以下に冷却下、攪拌しながら次亜塩素酸ソーダを滴下すると、 N -フロロ体が析出する。5分後に全体の系が 50% の含水メタノール溶液となるように適当量の水を



タノールに苛性ソーダ1.2倍モルを溶解させたものを加えて昇温し、加熱還流し、活性塩素消失後次に示すような分離操作を行った。

2-5

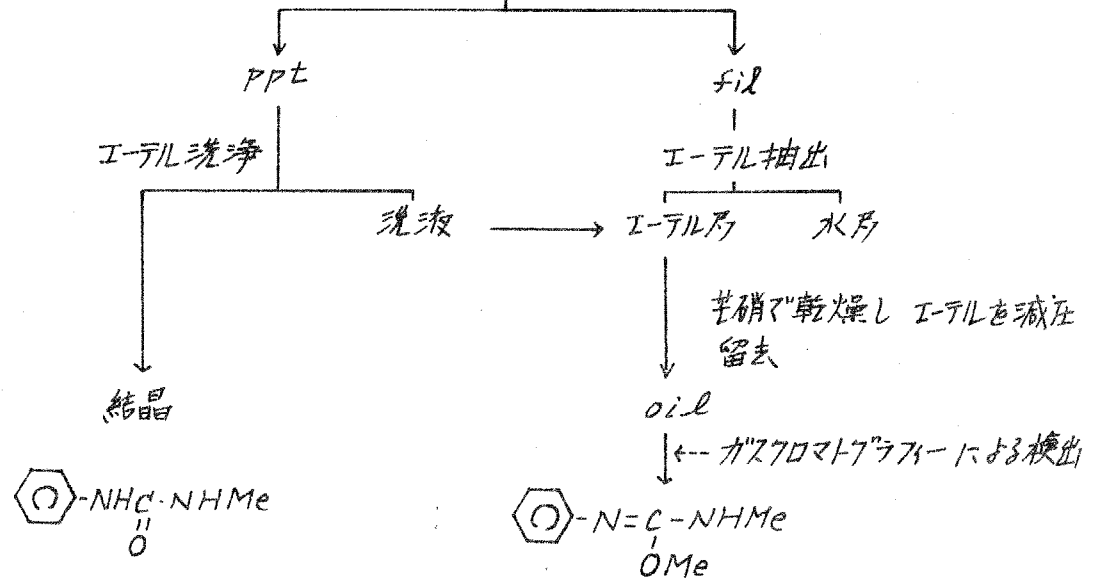


10 mmol スケール

R. Mixture

実施例

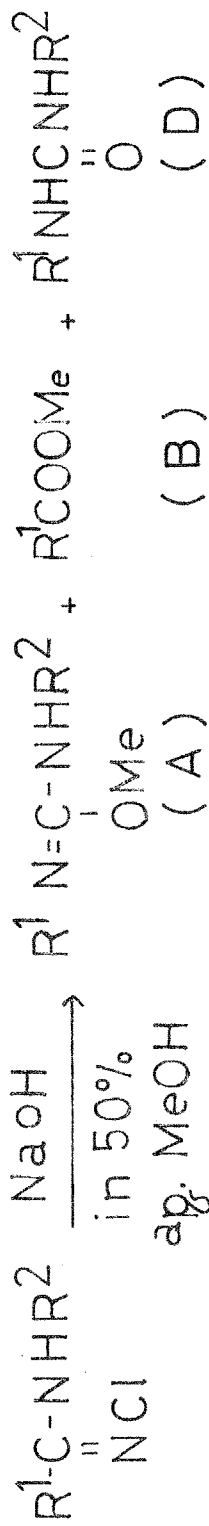
減圧濃縮し、タノールを完全に除去する。



本反応では *N*-モノアルキル置換体よりアリル基の転位した尿素誘導体を得たが同時に油状物がわずかながら副生した。この油状物は IR スペクトルおよびガスクロマトグラフィーの保持時間の比較、さらにはこのものが塩酸加水分解により尿素体を与える事から先の反応で得られたものと同じく、*O*-アルキルイソ尿素体である事がわかった。結果を表 2-3 に示す。

2-6

Table 2-3



No	N-Chloroamidine		Solvent	R. Time (hr)	Products (Yield %)				
	R ¹	R ²			(A)	(B)	(D)	(E) ^{a)} (F) ^{b)}	
1	Ph	H	50% ag. MeOH	10.0	—	—	—	65	9 ^{c)}
2	Ph	Me	50% ag. MeOH	2.5	3	—	23	—	—
			50% ag. Dioxane	10.0	—	—	24	—	—
3	Ph	Et	50% ag. MeOH	2.5	35	7	—	—	—
			H ₂ O	4.0	—	—	31	—	—
4	Ph	iso-Pr	50% ag. MeOH	3.0	18	6	—	—	—
5	Ph	BzI	50% ag. MeOH	6.0	3	3	10	4	—
6	p-CH ₃ C ₆ H ₄	Me	H ₂ O	12.0	—	—	17	—	—

a) R'CONH₂b) R'-N^{Na}C=N

c) Yield of phenylurea

表より急水メタノール中では、ほとんどのN-クロロアミジンがイソ尿素体を与えるのに対し、メタノールが共存しない場合は尿素体のみを与える事がわかる。

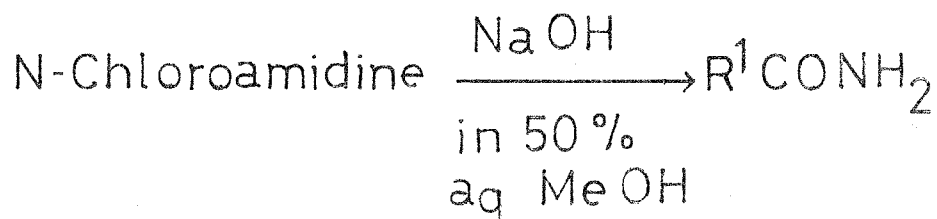
無置換体であるN-クロロベンズアミジンからは、反応液の減圧濃縮により析出する大量のベンズアミドの結晶を別した残液を減圧乾涸し、残留物を熱エタノールで浸出し、溶媒を減圧留去して白色結晶を得た。このものはIRスペクトルにシアノ基の強い吸収を 2200cm^{-1} 付近に示し、またフェニル基の吸収(モノ置換体)がみられる事と水に良く溶解する事よりフェニルシアナミドのナトリウム塩であろうと推定し、2N-塩酸による加水を行、た結果、予想通りフェニル尿素を収得確認する事ができた。

次にN,N-ジ置換クロロアミジンの結果を表2-4に示す。この場合には転位は起らず単に加水分解生成物のみが単離確認された。

* 一般にモノ置換シアナミドは非常に不安定なものとされてゐるが、この場合には、シアナミドのナトリウム塩として安定化したものと考えられる。しかしながら過剰のアルカリ溶液中で10時間を加熱還流しても加水分解を受けない事実は、大変興味深い。

2-7

Table 2-4



<u>N-Chloroamidine</u> No	<u>R¹</u>	<u>R.Time</u> (hr)	<u>Product</u> (Yield %)
<u>7</u>	Ph	3.0	31
<u>8</u>	Ph	6.0	42
<u>9</u>	Ph	3.0	— a)
<u>10</u>	B _z I	2.0	19

a) The structure has not been established yet.

(iii) 転位反応の機構 についての考察

表 2-1 から明らかのように アルコキシドイオンの塩基度が 活性塩素の消失速度に大きく影響し、下に示すように 強塩基のものが程、反応時間は短い。



NH プロトンのない N-クロル体の場合には アルコキシドを作用させても 活性塩素は消失せず また 含水メタノール中での反応では 転位が起らない。(表 2-1, 2-4)

以上の事実により、この転位反応は、アルコキシドイオン

または、水酸イオンによる NH プロトンの引き抜きによって開始されるものと考えられ、生成するアニオンより塩素イオンが離脱し、それと同時にアシル基が窒素原子上に転位しカルボジイミド中間体が生成する。こうして生成したカルボジイミドに水またはアルコールが付加し尿素体あるいは O-アルキルイソ尿素体を与えたものと考えられ、ホフマン型の転位反応であると推定した。(Fig 2-2 参照)

尚、副生物である安息香酸エステルおよびシアフェニンは Fig 2-3 に示すような経路で生成するものと推定した。

Fig 2-2 Mechanism of Rearrangement

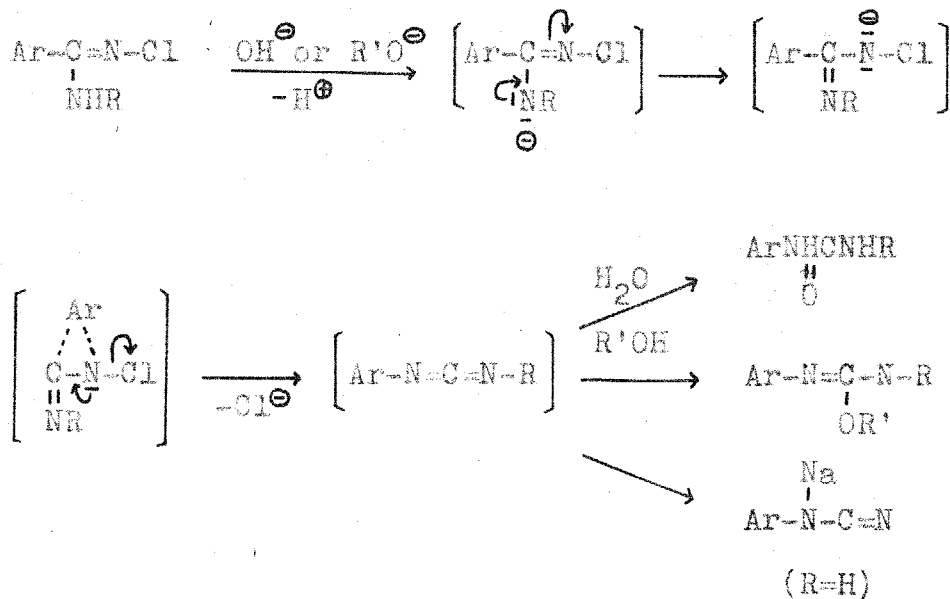
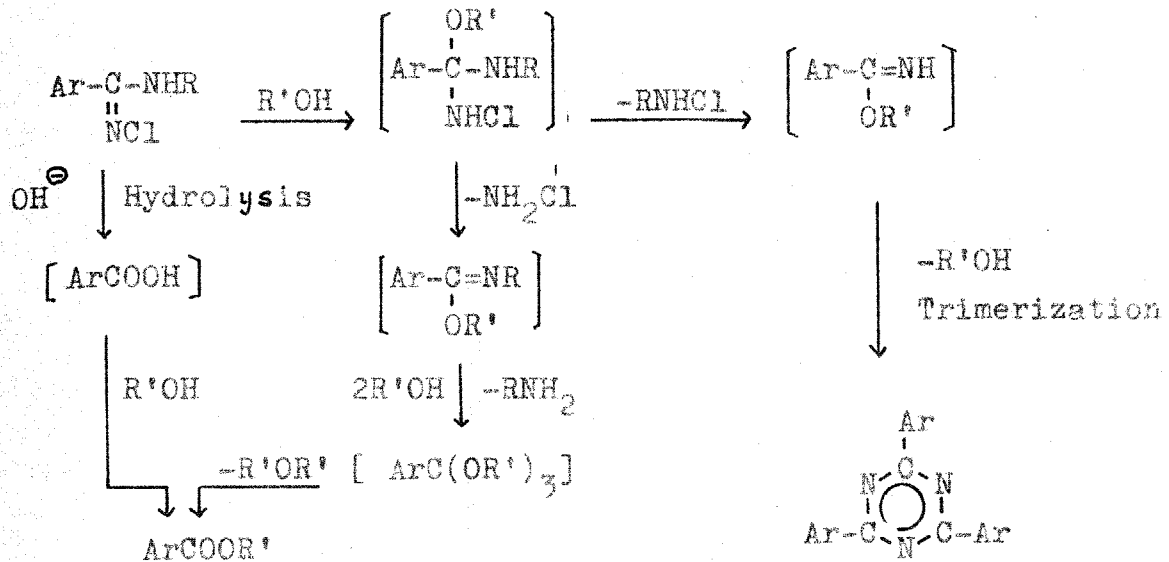


Fig 2-3 Mechanisms



(2) N-クロロアミジンと酸化銀との反応

(i) カルボジイミドの生成

銀イオンはハロゲンとの親和性が強より事から最近、Gassman によって N-ハロ化合物に銀イオンを作用させ、直接ハロゲンの引き抜きを行い途中に生成する不安定中間体、ニトロニウムカチオンについて検討がなされ、興味ある反応が報告されている。²⁴⁾²⁵⁾

筆者は、N-クロロアミジンに酸化銀を作用させ、塩素イオンの直接引き抜きを試みた結果、フェニル基が転位し、カルボジイミドが生成する事がわかった。

N-クロロ体をリグロイン中、酸化銀と加熱還流する

と比較的短時間で活性塩素は消失する。不溶物を除去し、溶媒を減圧留去して得られる油状物は、IRスペクトルにカルボジミドの特性吸収 ($-N=C=N-$ 2150cm^{-1}) を示した。このうち N -エチル体と N -イソプロピル体は蒸留精製でき*、カルボジミドを純品として収得したが、 N -ベンジル体の場合は、カルボジミドの沸點が高い上に、副生物が多い事もあるため蒸留精製が困難なため相応する尿素へ誘導した。

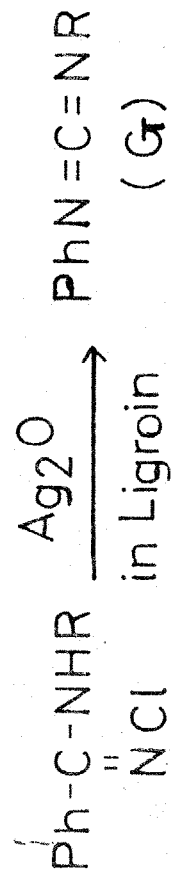
N -メチル体からは強く着色したタール状物が生成し、カルボジミドは得られなかった。無置換体である N -クロロベンズアミジンの場合には、先に、アルカリとの反応で得られたシアナミドナトリウム塩に相応する銀塩が生成したが、未反応の酸化銀や塩化銀との分離が困難なため塩酸による加水分解を行いフェニル尿素へ誘導し、確認した。結果を表 2-5 に示す。

(ii) 転位反応の機構

第1章で考察したように N -クロロアルキルアミジンがクロロイミノ型構造をとっているものとするれば、塩素原子が陰イオンで引き抜かれた場合には、ベックマン転位の

* しガシガシから多量の蒸留残渣が存在し収率は良くない。

Table 2-5



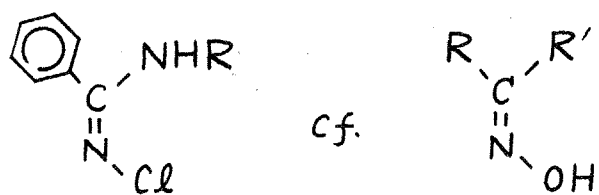
2-10

R	R. Time (hr)	Product	Bp (°C/mmHg) (Ref.)	Yield %	Anal (Calcd %)		
					C	H	N
H	2.0	H ^{a)}	—	10 ^{b)}	—	—	—
Me	0.3	dark tarry oil	—	—	—	—	—
Et	0.3	G	38~42	4	28	—	19.07 (19.16)
iso-Pr	0.3	G	75~80 (111~112/14) ²⁶⁾	2	35	74.09 (74.94)	17.18 (17.48)
BzI	0.3	G	—	33 ^{b)}	—	—	—

a) $\text{PhN}^{\text{Ag}}\text{C}=\text{N}$ b) Yield of the corresponding urea.

c) This could not be distilled because of a by-product.

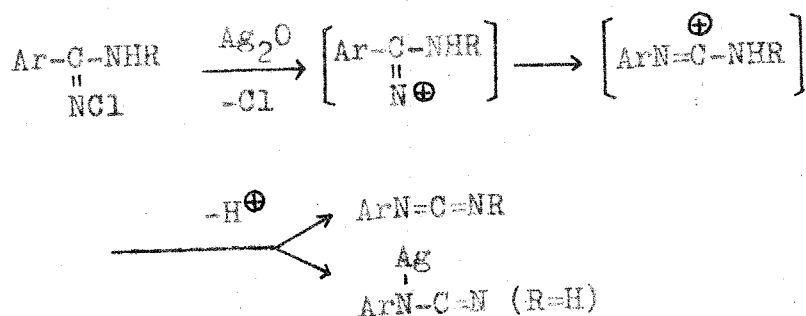
起る可能性がある事。



また N-アルキル 置換体は無置換体に比べ活性塩素の消失が早い事はアルキル基の +I 効果のため、塩素が陰イオンとして離脱しやすいためと考えられる。

これらの臭より、この反応では、酸化銀による塩素イオンの直接引き抜きが起ったものと考えられ、反応は、下式のようなニトロニウムカチオン中間体を経て進行するいわゆるベックマン型の転位であると推定した。

Fig 2-4 Mechanism of Rearrangement



オ3節 実験の部

(1)-(i)

N-7ロルアミジン類とナトリウムアルコキシドとの反応

(4) N-ベンジル-N'-クロルベンズアミジン(5)とメタノール中、ナトリウムメトキシドとの反応

ナトリウムメトキシドの溶液〔金属ナトリウム(0.28g, 0.012g原子)と無水メタノールより調整〕に攪拌下、2.45g, 0.01molのN-7ロル体(5)を加えた。混合物を2時間半加熱還流すれば活性塩素が消失し、塩化ナトリウムが沈殿した。溶媒を減圧留去し、残留物を水10ml中における。油層をエーテル抽出(20ml + 10ml × 2)L、芒硝で乾燥。エーテルを減圧留去して少量の針状結晶と黄色油状物を得た。結晶はシ3フェニンマありベンゼンより再結晶すればMp 230~235°Cを示す。収量 0.04g(1%)

黄色油状物のエーテル溶液にピコリン酸のエーテル溶液を加え、N-ベンジル-N'-フェニル-O-メチルイソ尿素をピコレートとして収得した。収率 33% Mp 148~149°C (メタノール)

上記のエーテル溶液をガスクロマトグラフィーにかけ、

安息香酸メチルエステルを確認した。

(ii)

N-クロル-N'-メチルベンズアミジン(2)とエタノール中、ナトリウムエトキシドとの反応

N-クロル体(2), (4.22g, 0.025mol)とナトリウムエトキシド

(金属ナトリウム (0.69g, 0.03g原子) と 無水エタノール 25ml より調整) を 60°C で 0.7 時間攪拌した。

先と同様に処理して 油状物を得、これを減圧蒸留した。

bp 80~88°C / 3~40mmHg 収量 2.86g

これを分取用ガスクロマトグラフィー (Silicone H.V.)

にかサマ N-メチル-N'-フェニル-O-エチルイソ尿素と安息香酸エチルエステルを収得した。

尚、イソ尿素の同定用サンプルは Forman ²⁷⁾ の方法に従って合成した。

他の N-クロルアミジン類についても同様の操作を行った。

1)-(ii)

N-クロルアミジン類と含水メタノール中 苛性ソーダとの反応

(A) N-クロル-N'-メチルベンズアミジンと 50% aq. メタノール中、苛性ソーダとの反応

N-メチルベンズアミジン塩酸塩 (1.71g, 0.01mol)

の水溶液 (12ml) に 5°C 以下で 次亜塩素酸ソーダ

(0.012mol) を滴下した。この時、N-クロル化物が

析出する。攪拌 5 分後、苛性ソーダ (0.48g, 0.012mol)

の aq. メタノール溶液 (水-メタノール, 5-25ml) を加え、

2.5 時間 加熱還流する。

反応液より減圧留去によりメタノールを除去すれば、

結晶が析出する。エーテル洗浄して N-メチル-N'-フェニル尿素を収得した。0.34g (23%) Mp 149°C
 ag. メタノールより再結して純品を得た。Mp 149~150°C
 このものは同定用サンプルと混融しても融点降下を示さない。洗液と反応液からのエーテル抽出液を合し、芒硝で乾燥後、glc により N-メチル-N'-フェニル-O-メチルイソ尿素を^{定量}確認した。

(10) N-クロル-N'-メチルベンズアミジンと 50% ag. ジオキサン
 中、苛性ソーダとの反応 (0.01mol)
 N-メチルベンズアミジン塩酸塩[✓]を上記と同様に処理して得られる N-クロル体を 50% ag. ジオキサン (50ml) 中で 10 時間加熱還流した。反応液からジオキサンを減圧留去すれば N-メチル-N'-フェニル尿素が結晶として析出する。収量 0.36g (24%) Mp 149°C

(11) N-クロル-N'-エチルベンズアミジンと 50% ag. メタノール
 中、苛性ソーダとの反応 (0.01MOL)
 N-エチルベンズアミジン塩酸塩[^]を上記と同様に処理して油状物を収得した。glc より N-エチル-N'-フェニル-O-メチルイソ尿素 (35%) と安息香酸メチルエステル (7%) を確認した。

(E) N -クロルベンズアミジンと 50% aq. ナタノール中、

苛性ソーダとの反応

(0.02 mol)

ベンズアミジン塩酸塩より 上記と同様に処理して得られる

N -クロル体を 10 時間加熱還流した。反応溶液より

ナタノールを減圧留去すれば ベンズアミド (2.12 g,

65%) が析出する。これを分別し、母液を減圧乾涸し、

残留物を熱エタノール (29 ml) で浸出する。浸出液を、減

圧濃縮し 結晶 (フェニルシアナミドナトリウム塩) を得

る。このものは、IR に シア) 基の吸収 (2200cm^{-1}) に示

す。このものを 2 N -塩酸 (6 ml) と 40 分加熱還流

し、冷却後 苛性ソーダ水溶液で中和すれば フェニル尿素

が析出する。収量 0.24 g, (9%) Mp $146\sim 148^\circ\text{C}$

他の N -クロル体も同様の操作を行った。

(2)-(i)

N -クロルアミジンと酸化銀との反応

(1) N -クロル- N' -イソプロピルベンズアミジンと酸化銀と

の反応

N -クロル体 (11.80 g, 0.06 mol) と 酸化銀 (30 g, 0.13

mol) を無水リグロイン (60 ml) 中に懸濁させ約 20 分

間、加熱還流する。不溶物を分別し、母液を減圧蒸留し

bp $75\sim 80^\circ\text{C}/2\text{mmHg}$ の留分を得た。収量 3.37 g (35%)

このものは、 N -イソプロピル- N' -フェニルカルボジイミ

ドであり同定用サンプルとIRスペクトルが一致した。

尚、同定用サンプルは N -イソプロピル- N' -フェニルチオ尿素と酸化銀より合成した。

(10) N -クロルベンズアミジンと酸化銀との反応

N -クロル体 (3.09g, 0.02mol) と酸化銀 (10g, 0.043 mol) とを無水リグロイン (50ml) 中で2時間、加熱還流する。不溶物をろ取する。このものはIRにシアノ基の吸収 (2200cm^{-1}) を示す。このものを N -塩酸中で加熱し、不溶物をろ別する。ろ液を冷却すればフェニル尿素が結晶として析出する。収量 0.26g (10%) M_p 147°C

オ 3 節 総括

N-アルキルアミジンのN-クロロ体について各種の脱塩酸剤との反応を行い、N-クロロ体の構造と反応性向との関連を明らかにした。

まず、アルカリに対する反応性向を検討し、N-クロロ体とナトリウムアルコキシド-アルコール溶液との反応により主としてO-アルキルイソ尿素体を、含水メタノール中、苛性ソーダとの反応により尿素体およびO-アルキルイソ尿素体をそれぞれ収得した。

次にN-クロロ体と酸化銀との反応によりカルボジイミドを得た。

脱塩酸剤とN-クロロアミジンの構造から考えて、前者、2つの反応はホフマン型の転位であり、また後者の反応はバツフマン型の転位であると推論した。

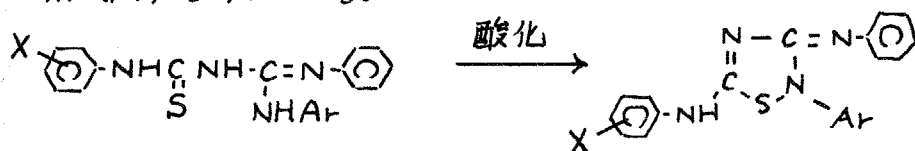
オ3章 N-クロロ化合物を用いる Δ^4 -1,2,4- チアジアゾリン類(TDZ)の合成

オ1節 緒言

1,2,4-チアジアゾール誘導体は、古くは Wöhler²⁸⁾ (1821年)の頃から知られており、染料、医薬、農薬とその他の用途は多岐に渡り重要な化合物である。しかしながら1,2,4-チアジアゾリン誘導体についての合成例は、これまで比較的少なく、特に4,5位に不飽和結合を有する Δ^4 -1,2,4-チアジアゾリン(以下TDZと略称する)についてはほとんど知られておらず、環の性状および反応性については不明な点が多い。

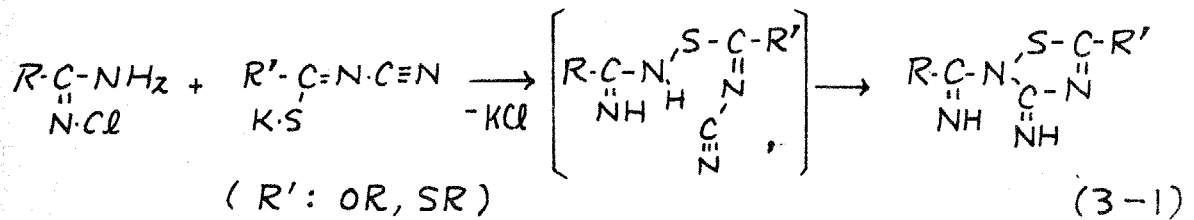
筆者は、この環がS-N結合を有している事に着目し、チオール塩とN-ハロ化合物よりS-N結合を形成させ、隣りて閉環させる方法によりこのものを合成しようとした。チオール塩としては、シアナミドと2硫化炭素より容易に得られるシアナミドチオ炭酸塩を用いた。このものは分子内に

* わずかに Kurzer の報告があり、彼らは下式により2,3のTDZ誘導体を得た。²⁹⁾



シアノ基およびメルカプト基 あるいはアルコキシ基を有し、特異な反応性の期待される原料である。

筆者は、このものに、1,2章でその性状を明らかにした N-クロロアミジン を使用させたところ、2,3の例を除いて、S-N 結合の形成と同時に閉環が起り、一挙に TDZ 誘導体が得られる事を見出した。



さらにグアニジンや O-アルキルイソ尿素の N-クロロ体を用いて TDZ の合成を行うとともに得られた新規環状化合物の基礎的性状を明らかにした。

またこれらの反応を通して S-N 結合形成の機構についても検討を加えた。

オズ節 研究結果の概要と考察

(1) N-クロロアミジン類とシアナミドジテオ炭酸メチルエステルカリウム塩 [I] との反応 TDZ の合成

原料の N-クロロアミジン類は 1 章で述べた方法により合成した。結果を表 3-1 に示す。



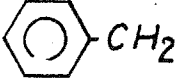
[I] は、Timmons³⁰⁾ によって合成された興味ある化合物であるが、合成法が煩雑なため、最近葉山によって苛性カリ

* 脱イウ反応が起り S-トリアジン誘導体を与える場合がある。

Table 3-1

$R-C-NH_2$
"||
N-Cl

Preparation of *N*-Chloroamidines

R	Yield (%)	Mp (°C)	Active Cl (Calcd %)
	92	74	22.84 (22.93)
Me- 	75	96~98	20.80 (21.04)
 -CH ₂	73	65~66 (68) ¹⁰⁾	20.90 (21.04)
Me	58	oil	38.02 (38.32)

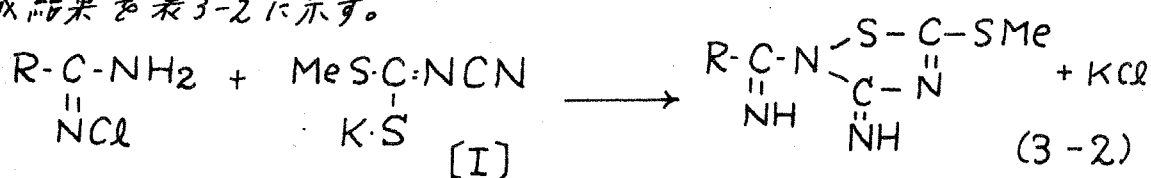
存在下、トリチオ炭酸ジメチルエステルとシアナミドよりこのものを合成する改良法が見出され³¹⁾る。

筆者は、この [I] と *N*-クロロアミジンとの反応を検討した。

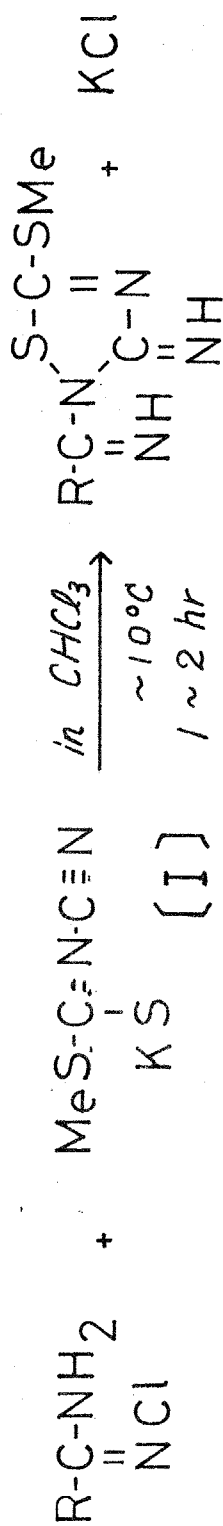
すなわち、[I] をクロロホルムに懸濁させ 10°C 以下に冷却、攪拌しながら *N*-クロロアミジンのクロロホルム溶液を滴下した。滴下と同時に少しはやや遅れて激しい発熱があり反応は懸濁状態のまますすむが、約2時間後に活性塩素の消失を見た。



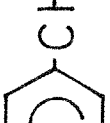
*
不溶物 (KCl) をろ別し、母液を減圧乾留して得られる結晶を少量の清媒 (アセトンまたはメタノール) で洗浄して生成物を得た。また洗液に塩化第二銅のメタノール溶液を加え銅塩として生成物を分離収得した。

合成結果を表3-2に示す。



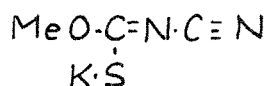
* ベンズアミジンの場合には生成物も一部析出する。

Table 3-2 Δ^4 -12 β -Thiadiazoline

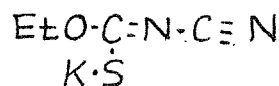
R	Yield %	Free Base		Picrate	
		MP(°C)	Anal(Calcd %) C H N	MP(°C)	Anal(Calcd %) C H N
	64	138~139	47.68 3.87 22.56 (47.98) (4.03) (22.38)	192~194 (dp)	40.08 2.62 19.89 (40.09) (2.73) (20.46)
Me- 	58	181~182	49.78 4.51 21.19 (49.98) (4.58) (21.19)	204~205 (dp)	41.53 2.94 19.57 (41.39) (3.06) (19.87)
 -CH ₂	57	148~149 (dp)	49.80 4.45 20.85 (49.98) (4.58) (21.19)	183~185 (dp)	41.55 2.95 19.52 (41.39) (3.06) (19.87)
Me	58	155~158	31.32 4.22 29.59 (31.90) (4.28) (29.76)	—	—

(2) *N*-クロロアミジンとアルコキシチオカルボニルシアナミドカリウム塩との反応

シアナミドジチオ炭酸メチルエステルカリウム塩 [I] に類似した構造を有するものとして、メトキシチオカルボニルシアナミドカリウム塩 [II] とエトキシチオカルボニルシアナミドカリウム塩 [III]³²⁾ を用い、*N*-クロロアミジンとの反応を行い TDZ の合成を試みた。

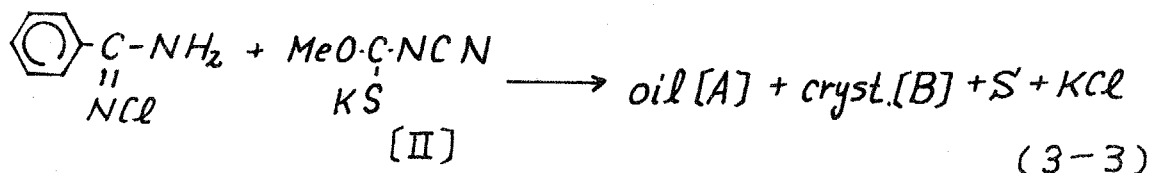


[II]



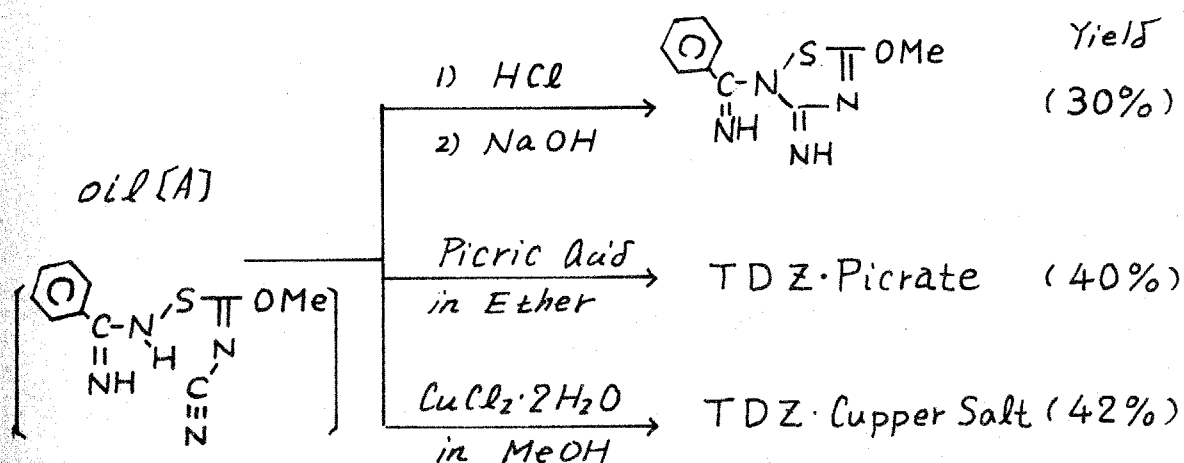
[III]

まず [II] と *N*-クロロベンズアミジンとを [I] の場合と同様に反応させたところ相応する TDZ は、直接得る事はできなかった。反応液を水中にあけ有機層を分り取り、溶媒を減圧留去して油状物を得た。このものを室温で5日放置する事により少量の結晶 (B) の析出をみた。酢エタを加えてさらに結晶化させ [B] を別し、口液を減圧濃縮して油状物 (A) を得た。また結晶 (B) の再結時および油状物 (A) をエーテルあるいはメタノールに溶解する際に少量のイオウが分離された。



(A)は IR スペクトルにシアノ基の強よい吸収を示す事から TDZ に閉環する等の鎖状中間体とみて酸による閉環を試みた。

酸として塩酸(鉍酸), ピクリン酸(有機酸) および塩化水素銅(ルイス酸)を用いて処理したところ予想通り TDZ を相成する塩*として得る事ができた。



次に [B] 物質は イオウを含まない事, IR において s-トリアジンに特有の吸収が 830 cm^{-1} 付近にみられる事 および元素分析値より 2-アミノ-4-メトキシ-6-フェニル-s-トリアジンである事がわかった。

次に反転溶媒をジクロルメタンに代えて行ったところ油状物は生成せず TDZ と s-トリアジンよりなる混合物を結晶として与えた。これより再結晶および銅塩形成により TDZ を単離し、母液より s-トリアジンを収得した。

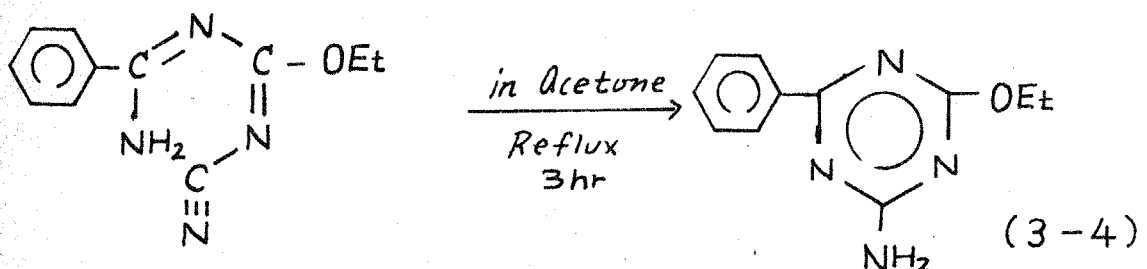
(TDZ 収率 43% ; s-トリアジン 10%)

* 塩酸処理の場合はアルカリで中和して遊り物として収得した。

次にエトキシ体〔Ⅲ〕を用いて、ジクロルメタン中で
N-クロロベンズアミジンと反応させたところ、シアノ基
 のIR吸収を示す物質〔C〕を含有するTDZが得られた。
 そこで分別再結晶によりTDZを精製収得し、また母液
 から *S*-トリアジン^{*}を収得した。

次にこの反応を極性の大きな溶媒中で行ったところ、反
 応の様相が大幅に異なり、先程の副反応である脱イオウが主反応となり
 TDZは得られないう事がわかった。すなわち、溶媒として、酢酸
 エチルやアセトニトリルを使用した場合には、*S*-トリアジン
 を与え、アセトン中では、シアノ基の強よりIR吸収を示す生成
 物を与えた。後者は、先程の〔C〕と同じIRスペクトルを示す事
 がわかった。

〔C〕物質はアセトン中での加熱還流により *S*-トリアジ
 ンを与える事、および元素分析値よりトリアジンへの鎖
 状中間体²⁾がある事がわかった。



〔C〕	元素分析 ()内、計算値
Mp 125~126°C	C H N
(エタ)ールより)	60.93 5.58 25.41
	(61.10)(5.59)(25.91)

* 〔C〕が処理中に *S*-トリアジンへ変化したものと考えられる。

一般にシアナミド誘導体ではCN交互結合鎖が6ヶ以上のものは不安定で容易に環化してトリアジン環を形成する事が知られており、本反応でこのような鎖状中間体が容易にかつ高収率に得られた事は興味深い。これは低温で反応が容易に進行するため収得できたものと考えられる。

また、この形のイミドエーテル体は、これまで知られていない*。

極性溶媒がイオウの脱離を促進する事がわかったのでN-クロロアセトアミジンを用いて[III]との反応をアセトニトリル中で行ったところ、イオウの脱離は認められず、低収率ながらTDZをヒュレートとして収得した。次に[I]とN-クロロベンズアミジンとの反応をアセトニトリル中で行った結果、活性塩素の消失時間が非常に短くなり、かつ収率が向上し、またイオウの脱離も起らない事から[I]からのTDZ合成にはアセトニトリルが適した溶媒である事がわかった。

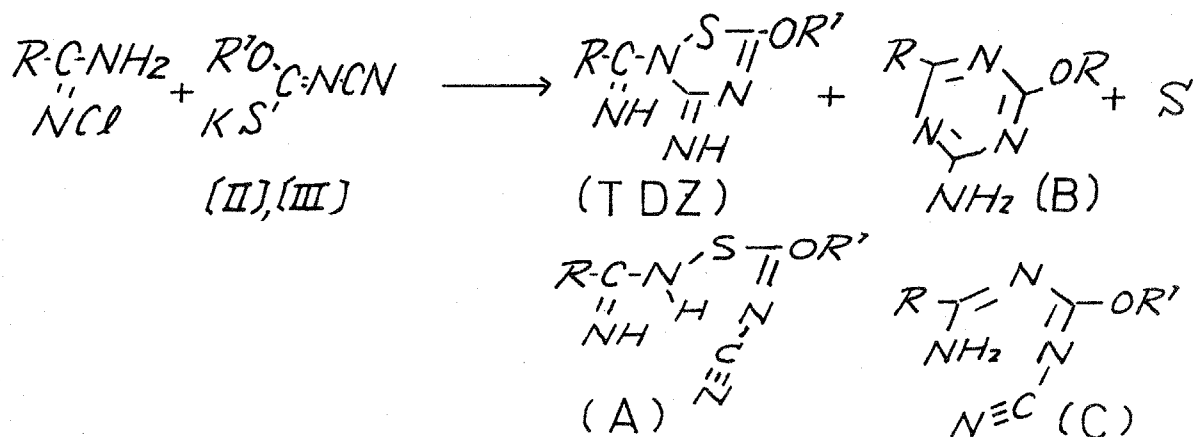
以上の結果をまとめて表3-3に示す。








*ただ、これに類似したものとして、当研究室においてチオ

イミドエーテル体
$$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NHC}=\text{N}-\text{CN} \\ \parallel \quad | \\ \text{NH} \quad \text{SMe} \end{array}$$
 が鎖状のまま単離され

た例がある。³²⁾

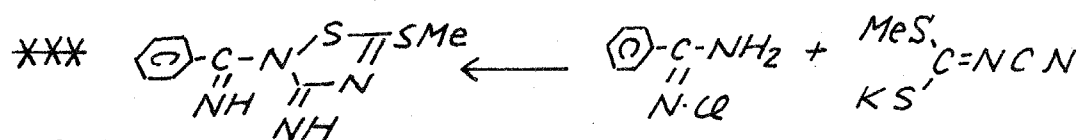
Table 3-3



R	R'	Solvent	R.Temp (°C)	R.Time (min)	Products (%)				
					TDZ	A	B	C	S
	Me	CHCl ₃	10~15	(60) [*]		42 ^{**}	14		⊕
	Me	CH ₂ Cl ₂	~8	(60)	43		10		⊕
	Et	CH ₂ Cl ₂	5~10 R.Temp	(40) 20	47			18	⊕
	Et	AcOEt	~5 R.Temp	(60) 30			62		⊕
	Et	MeCN	~5 R.Temp	(15) 20			78		⊕
	Et	Me ₂ C=O	5~10 R.Temp	(40) 20				98	⊕
Me	Et	MeCN	~5 Reflux	270 10	38				⊖
	—	MeCN	5~10 R.Temp	(20) 30	76 ^{***}				⊖

* Active Cl disappeared.

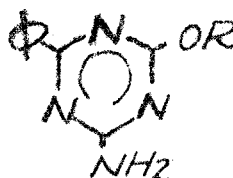
** Yield of Copper Salt



3-6

Table 3-5

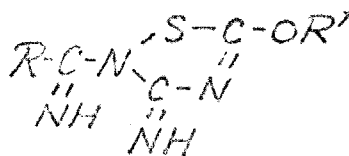
S-Triazine



R	Free Base Anal			Picrate Anal				
	MP (°C)	C	H	N	MP (°C)	C	H	N
Me	161~4	57.10 (56.86)	5.07 (5.25)	26.63 (26.53)*	—	—	—	—
Et	155~8	59.94 (61.10)	5.54 (5.59)	25.14 (25.91)	193~5	45.66 (45.85)	3.30 (3.40)	22.04 (22.02)

* $C_{10}H_{10}N_4O \cdot \frac{1}{2}H_2O$

Table 3-4

 Δ^4 -1,2,4-Thiadiazoline

R	R'	Free Base Anal			Picrate Anal				
		MP (°C)	C	H	N	MP (°C)	C	H	N
	Me	124~8	51.08 (51.27)	4.32 (4.30)	23.51 (22.91)	183~5	41.91 (41.47)	2.64 (2.33)	21.29 (21.16)
	Et	132~5	52.31 (53.21)	4.70 (4.87)	22.38 (22.56)	193~5	42.98 (42.77)	3.08 (3.19)	20.02 (20.54)
Me	Et	80~81	36.76 (36.91)	5.39 (5.68)	28.29 (28.70)*	148~9	34.53 (34.70)	3.15 (3.15)	23.65 (23.61)

* $C_6H_{10}N_4SO \cdot \frac{1}{2}H_2O$; S content 16.75% (16.42%)

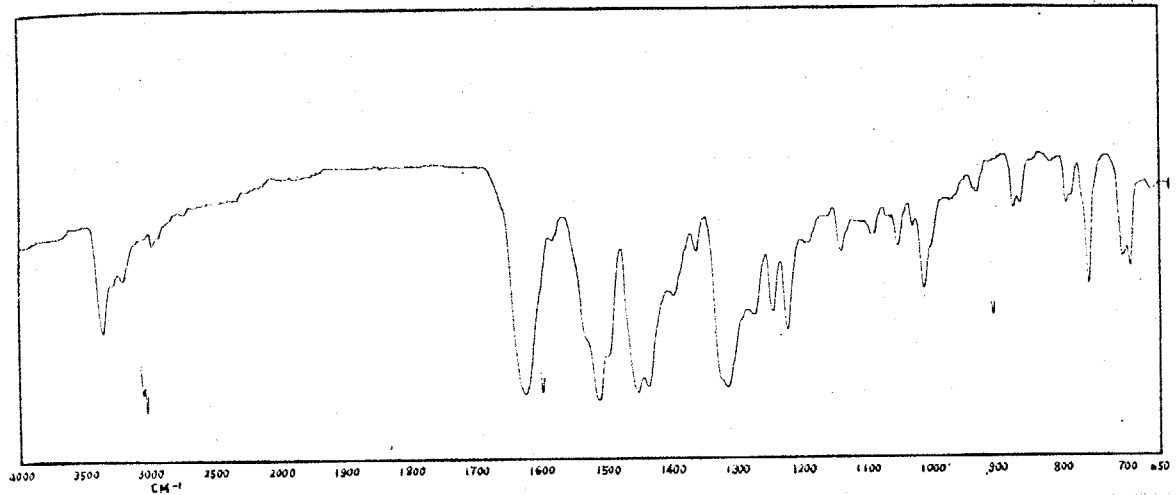


Fig 3-2. 2-ベンズイミドイル-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ のIRスペクトル

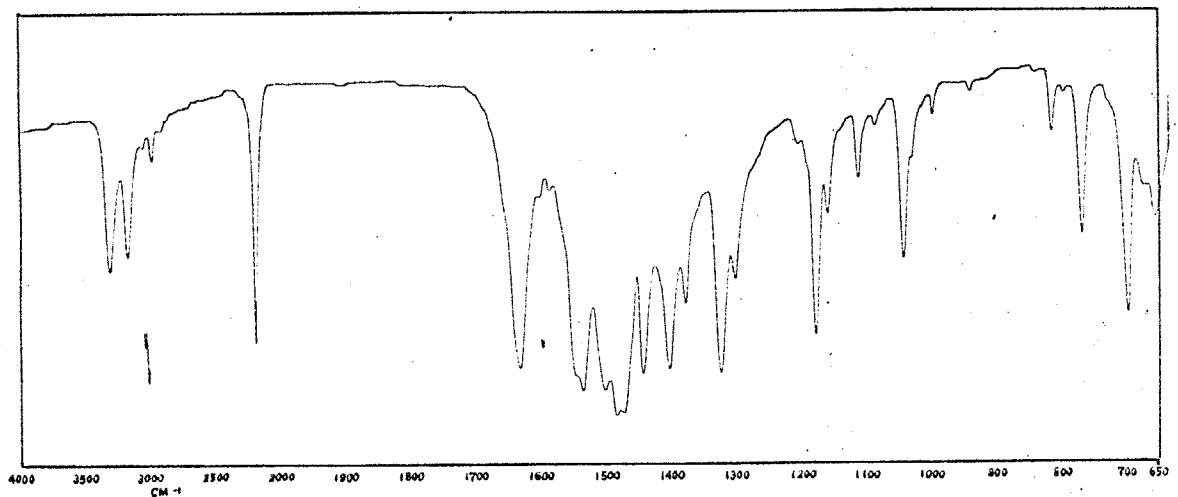


Fig 3-3
N-ベンズイミドイル-N'-シアロ-O-エチルイソ尿素のIRスペクトル

以上、述べてきたようにチオ体 [I] と N-クロロアミジンからは低温で容易に TDZ が得られ操作が簡単で、TDZ の簡便な合成法となるが アルコキシ体 [II], [III] と N-クロロベンズアミジンとからは 脱イオウ反応が併発して S-トリアジンが副生し、TDZ の収率が低下する。これ、反応溶媒によっては、副反応が主反応となる事から、S-トリアジン

あるいはその閉環系の鎖状中自体の一合成法として、注目されよう。

アミジンの置換基により反応性向が異なる事(ただしアルコキシ体[II, III]にのみみられる)は興味ある事実であり、上記のTDZ合成が他のアミジンに類似した構造を有するグアニジンやO-アルキルイソ尿素のN-クロロ体にも適用できるかどうか検討した。

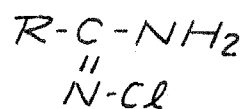
(3) グアニジン, O-アルキルイソ尿素のN-クロロ体と [I] および [III] との反応

原料のN-クロロ体は、グアニジン炭酸塩, O-メチルイソ尿素塩酸塩に次亜塩素酸ソーダを作用させて合成した。

合成結果を表3-6に示す。

Table 3-6

N-Chlorocompds



R	Yield (%)	Mp (°C)*	Cl Anal (calcd %)
MeO-	82	oil (30~31) ³³⁾	32.25 (32.67)
H ₂ N-	48	57(dp) (57) ³⁴⁾	37.80 (37.97)

このうち、N-クロログアニジンは Heising³⁴⁾ によって初めて合成されたものであるが非常に不安定で、室温以

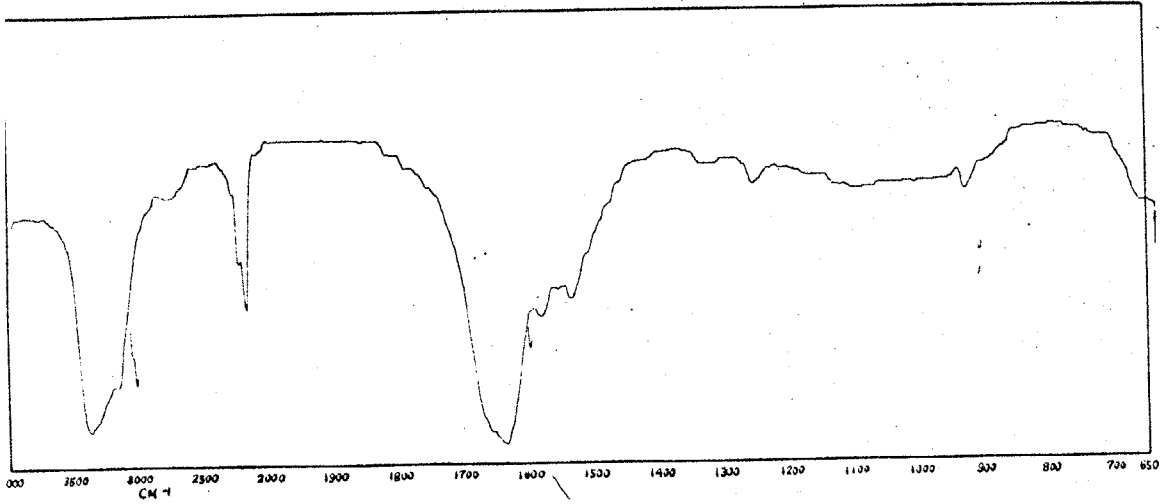
N-クロル体のIRスペクトル

Fig 3-4 N-クロルグアニジン

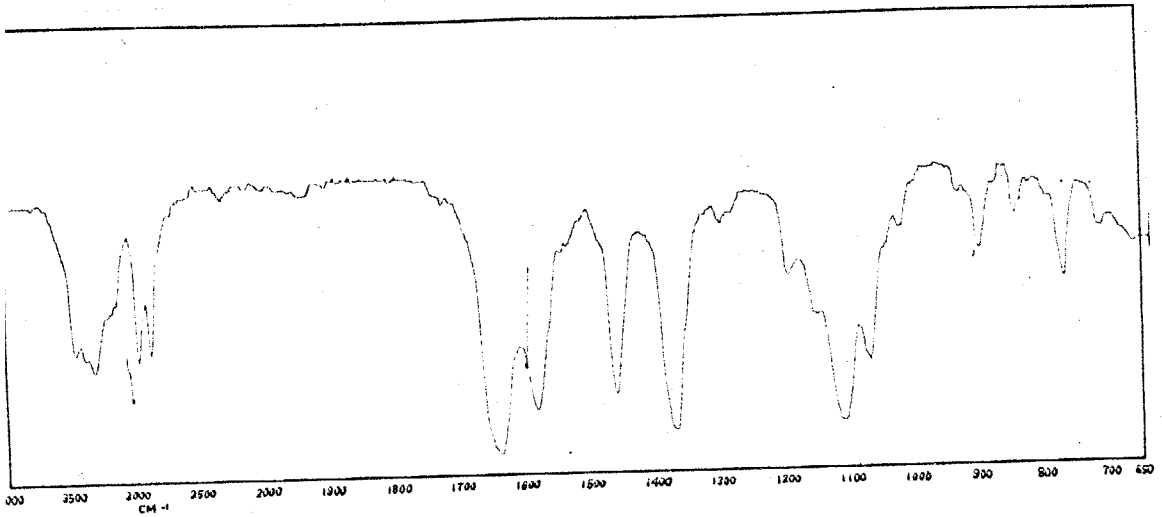


Fig 3-5 N-クロル-O-メチルイソ尿素

上に放置すると白煙を吹いて分解し、湿気を絶った冷暗所でも長時間の保存にはもたないため、合成後ただちに使用に供した。

反応は クロロホルムあるいはアセトニトリルに [I] あるいは [III] を懸濁させ $5^{\circ}\text{C} \sim 10^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却、攪拌しながら N -クロロ体をゆっくり加えた。激しい発熱がありやがてすぐに温度は下降した。1時間から2時間攪拌後溶媒を減圧留去し、残留結晶を水洗して未反応原料および無機塩を除去して目的とする TDZ をほぼ純品として収得した。合成結果を表 3-7 に示す。

表からわかるように、反応溶媒としては、アセトニトリルが適しており、反応時間の短縮、収率の大幅な高とが認められた。またこの系統の N -クロロ体は、[I] の場合はもちろんの事、[III] との反応においても脱イオウ反応は、生起されず、先の N -クロロベンズアミジン^{の場合} を除いて、アルコキシ体 [III] も TDZ の^{良い} 合成原料となりうる事が明らかになった。

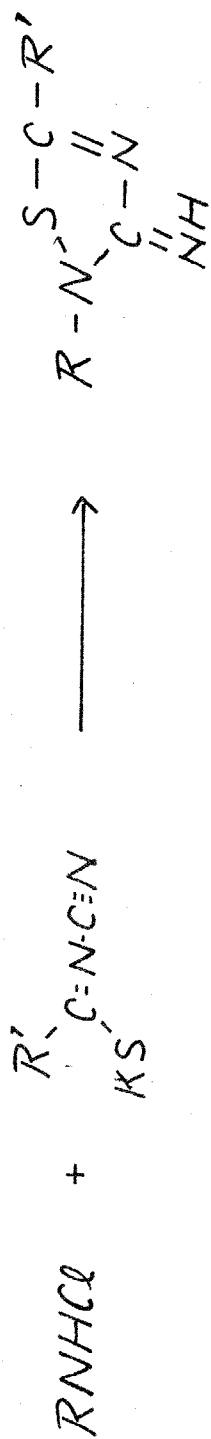
(4) S-N 結合の形成および脱イオウ反応に対する 考察

(1) (2) (3) で得られた結果を要約すれば次のようになる。

Table 3-7

Preparation of 4¹-1,2,4-Thiadiazolines

3-8



R	R'	Solvent	R.Temp (°C)	R.Time (min)	Yield (%)	Free Base		Picrate	
						Mp (°C)	(calcd %) C H N	Mp (°C)	(calcd %) C H N
HN=C- OMe	SMe	CH ₂ Cl ₂	~5	120	63	112~5	29.43 3.96 27.55 (29.40) (3.95) (27.43)	29.78 2.74 22.96 (30.49) (2.56) (22.63)	143~5
				120	79				
H ₂ N-C- NH	SMe	CH ₂ Cl ₂	~10	120	55	225~8	25.55 3.72 37.08 (25.39) (3.73) (37.00)	28.78 2.41 27.14 (28.71) (2.41) (26.78)	230 (dp)
				60	91				
HN=C- OMe	OEt	MeCN	~5	100	80	143	34.66 4.99 27.40 (35.63) (4.98) (27.70)	33.32 2.97 22.78 (33.42) (3.04) (22.73)	137
				60	60				
H ₂ N-C- NH	OEt	MeCN	~10	60	60	~180	32.12 4.99 37.31 (32.08) (4.85) (37.41)	31.77 2.93 26.80 (31.74) (2.91) (26.92)	228
				60	60				

TDZ 類の IR スペクトル

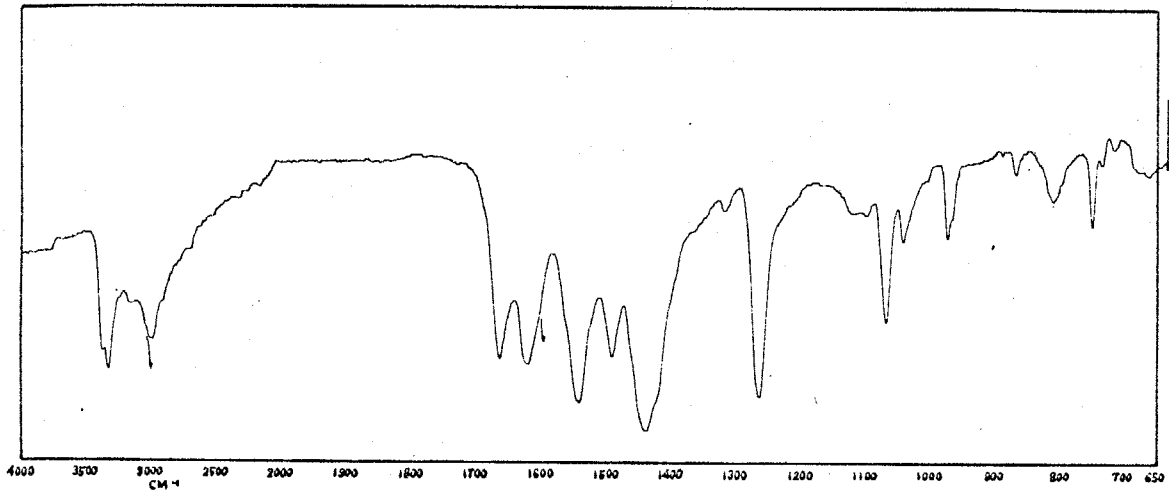


Fig 3-6 2-アミノ-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ

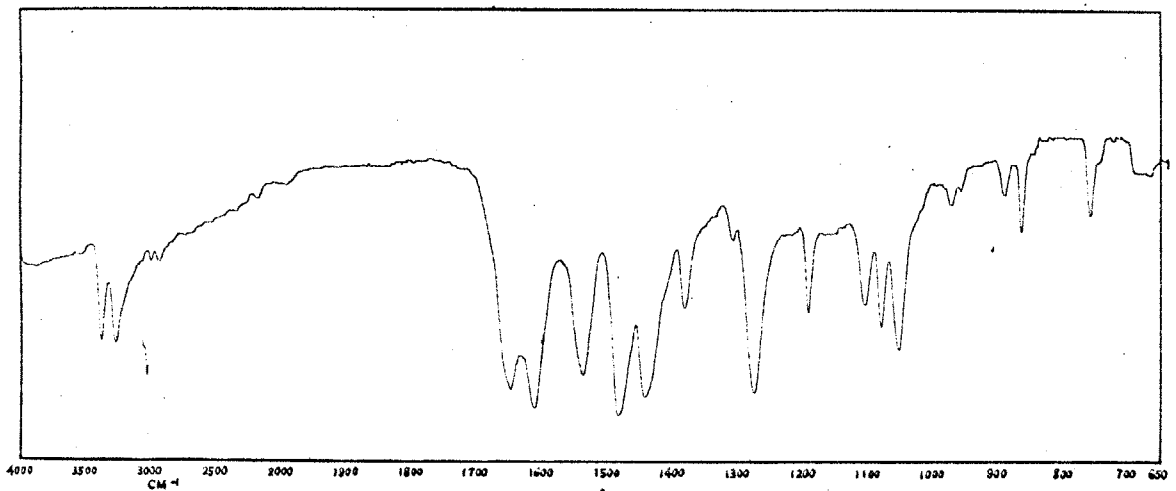


Fig 3-7 2-O-メチルイミドイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ

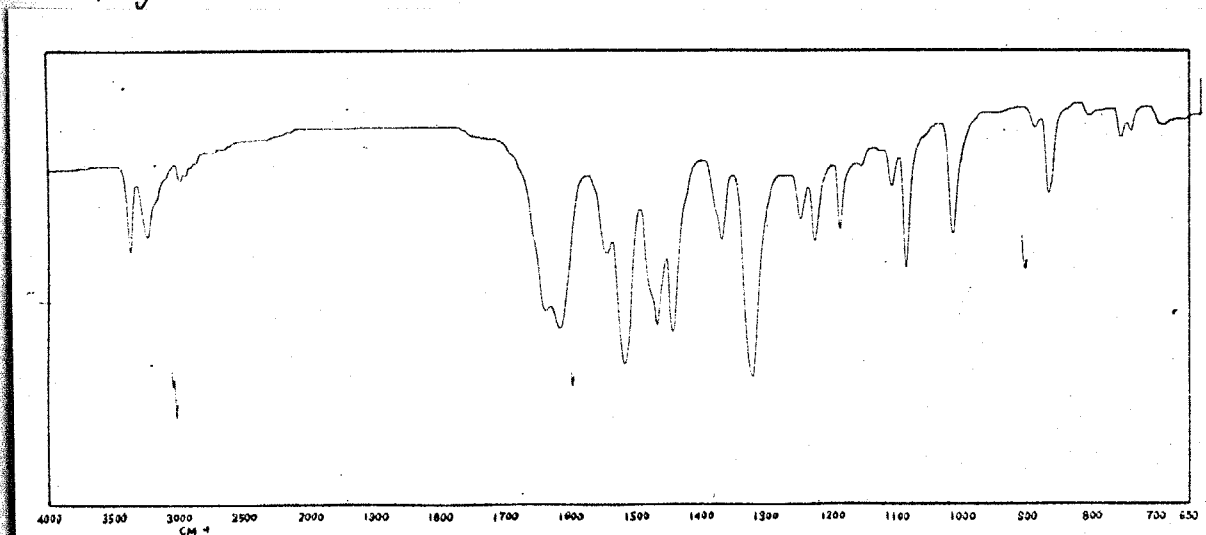


Fig 3-8 2-O-メチルイミドイル-3-イミノ-5-エチルチオ-TDZ

(i) [I] との反応においていかなる N-クロロ体をもってしても脱イオウは起らない。

(ii) [II] や [III] との反応では、N-クロロベンズアミジンの場合だけ脱イオウが起る。

そして 溶媒が極性の小さいもの (クロロホルム、ジクロルメタン) の時 S-N 結合の形成の他に、脱イオウが併発し、極性溶媒 (酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン) 中では専ら脱イオウ反応のみ起る。

(iii) アセトアミジン、イソ尿素、グアニジンの N-クロロ体と [III] との反応で 極性溶媒 (アセトニトリル) を使用しても脱イオウは生起されない。

(ii), (iii) の事実を N-クロロ体の構造に照らして換言すれば、「アミジン骨格を有する N-クロロ体と [II] あるいは [III] との反応で、その置換基が電子供与性のものの場合には、S-N 結合が形成され、脱イオウは起らず、電子吸引^性基の場合 (フェニル基) には、脱イオウ反応が併発する」といえよう。

以上の解釈に基づき反応の経路を推定してみた。

(Mechanism の表参照)

まず、経路(a)はテオラートアニオンのN-Clの塩素に攻撃であり、いわゆるS_N2型の置換反応であって置換基Rが電子供与性のもの程、塩素はアニオンとして離脱しやすくなり、S-N結合の形成が促進されるであらう。そして、この反応様式からは脱イオウが起らない事は明らかである。

次に経路(b)であるがこれはN-クロロ体から塩素がカチオンとして飛び出し、イオウを酸化する様式である。一般にN-ハロ化合物には酸化作用があり酸化されやすい基質に対しては容易に酸化反応が起る。(イオウ, リンの化合物)^{ex.}経路(b)でイオウ上に正電荷が残り、この中間体[B]のイオウをアニオンが攻撃すればS-N結合が形成され、経路(a)と同じ、TD区への鎖状中間体[A]ができる事になり、また、[B]よりイオウが脱離してできるカルボニウムカチオンにアニオンが反応すれば、トリアジンへの鎖状中間体[C]が生成することになる。

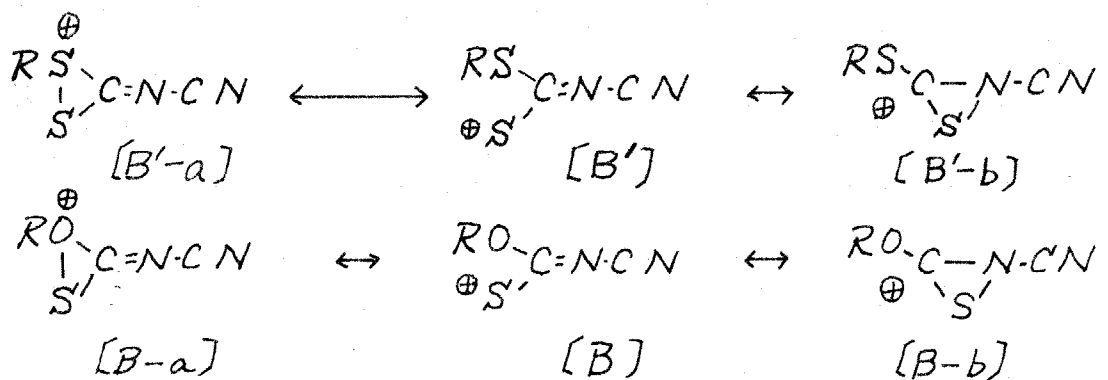
また、溶媒の効果は経路(b₂)において著しく表われるものと考えられる。これは、一般に極性溶媒は、分子の分極を促進する事が知られており、中間体[B]を溶媒和するよう^が形でC-Sの分極を増大させ、イオウの脱離が促進されるものと解釈できよう。

このように考えれば、電子吸引性基のついたN-クロロ

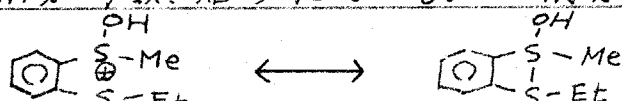
1
 ベンズアミジンでは、塩素がカチオンとして出やすく、ほとんどの経路(b)を取り、また、電子供与性基のついたN-クロル体では、専ら経路(a)を経て反応が進行するものと推定される。

それでは、[I]との反応では、何故、脱イオウ反応が生起されないのでしょうか。

N-クロルベンズアミジンと[I]との反応が先に述べたように主に酸化反応を経て進むものと考えれば、中間体は[B']で表わされる。しかしながら、[B']は[B]に比べ、下に示す[B'-a]のような、互いにβ位に存在するイオウの3p-3p軌道の重なりによる共鳴効果^{* 35)}によりスルホニウムカチオンが安定化され、脱イオウは起らずS-N結合形成が専ら進行するものと考えられる。また[B]の場合、相対する[B-a]は2p-3p overlap³⁵⁾であり、しかも炭素原子1個を隔てているため、この方向の寄与は小さいと思われる。



* 3p軌道ではなく3d軌道の関与したものであるが、これに類似した例が多数知られている。例えば³⁶⁾



(5) TDZの基礎的性状

(i) 塩基度

得られたTDZはすべて安定な化合物であり、一酸塩基が水に難溶性の塩を形成する。その塩基度はいずれも出発原料（N-クロル化等の遊離アミジン、グアニジン、O-メチルイソ尿素）より低下する。例えば2-アミジノ-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ $\text{H}_2\text{NC}-\text{N}(\text{NH})=\text{N}-\text{SMe}$ は、N,N-ジ置換グアニジンとみなされるにも関わらず、その塩基度はアンモニウムよりも低い。また2-カルバモイル-TDZはアルカリ水溶液に熱時溶解する事より、このヘテロ環はかなりの電子吸引性を有するといえる。

(ii) 硫化水素による還元（S-トリアジンの生成）

TDZは、その構造から明らかのようにいわゆる芳香族性に欠けており、S-N結合は還元に対して弱い事が予想される。そこで弱い条件下での還元を試みた。すなわち、TDZとして代表的な4種を選りアルコールに熱時溶解させ硫化水素を吹き込んだ。反応液は黄変し、次第にイオウが析出した。しばらく室温放置して、遊離イオウを分別し、溶液より溶媒を減圧留去して、生成物を得た。このものは、元素分析値、IRスペクトルより、

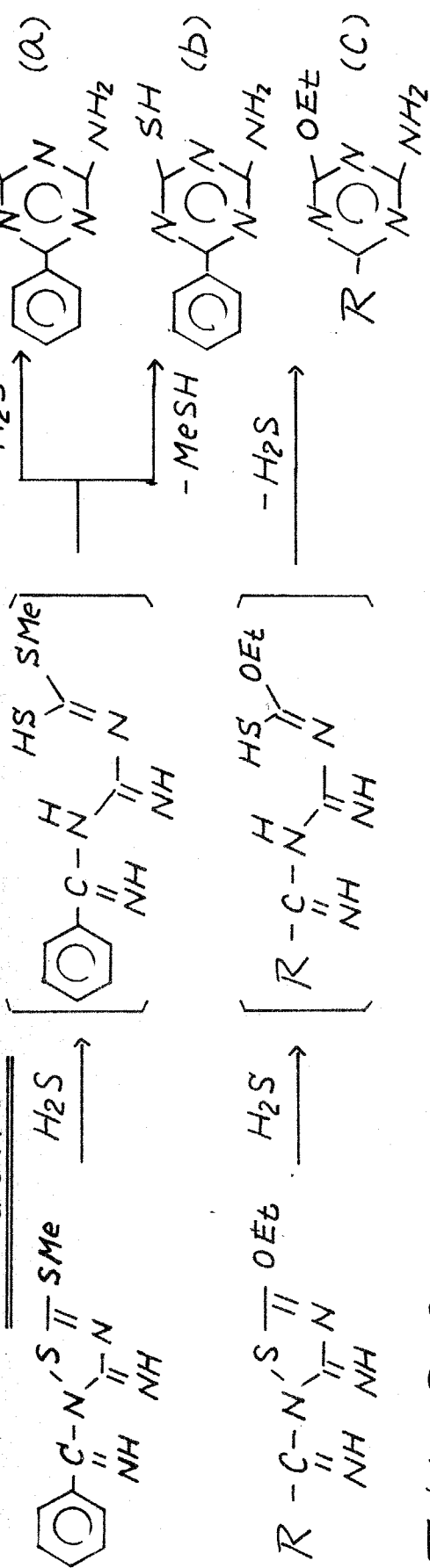

Reduction

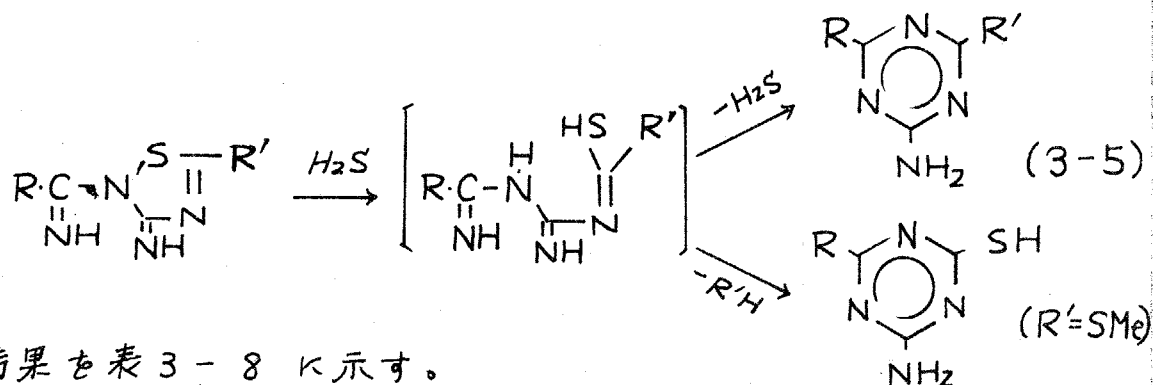
Table 3-8

s-Triazine	R	Yield (%)	MP (°C) (Lef.)	Anal (Calcd %)		
				C	H	N
a	—	66	170~175 (170~1) ³⁷⁾	55.04 (55.03)	4.50 (4.62)	25.52 (25.67)
b	—	22	278(dp) (282~3) ³⁷⁾	53.06 (52.92)	3.96 (3.95)	27.23 (27.42)
c		91	155~158	—	—	—
	MeO	92	102~103	41.92 (42.35)	6.03 (5.92)	32.62 (32.92)
	NH ₂	100	182 (182) ³⁸⁾	—	—	—

S-トリアジン誘導体である事がわかった。

5-メチルチオ-TDZ からは2種のトリアジンがまた、

5-エトキシ-TDZ からはただ1種のトリアジンが収得され
た。



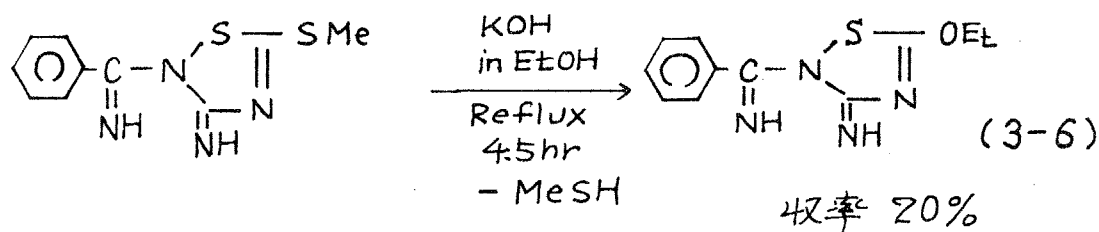
結果を表3-8に示す。

反応は、予想した通りまず S-N 結合が還元切断され、途中に鎖状中間体が形成され、これより脱硫化水素あるいは、脱チオールが起り S-トリアジンに再閉環したものと考えられる。

本反応で脱りのしやすさが $\text{H}_2\text{S} > \text{MeSH} \gg \text{EtOH}$ の順にはっきり表われており興味深い。

(iii) アルカリに対する挙動

TDZのアルカリに対する挙動を調べる目的で、構造の比較的単純な 2-ベンズイミドイル-3-イミド-5-メチルチオ-TDZ を選り、まずアルコール中でアルカリを作用させた。



反応は常温では進行せず、エタノール還流下でメタンチオールが脱離し、反応液より、5位のメチルチオ基が、エトキシ基で置換された化合物を低収率ながら収得した。

次に、この反応を含水メタノール中で行ったところ、加熱還流下でTDZはメタンチオールを発生しながら次第に溶解した。反応液からエタノールを減圧留去し、塩酸で中和すると結晶が析出した。このものは、イオウを含まず、元素分析値、同定用サンプルとのIRスペクトルの比較により 2-アミノ-4-ヒドロキシ-5-トリアジン誘導体である事がわかった。結果を表3-9に示す。

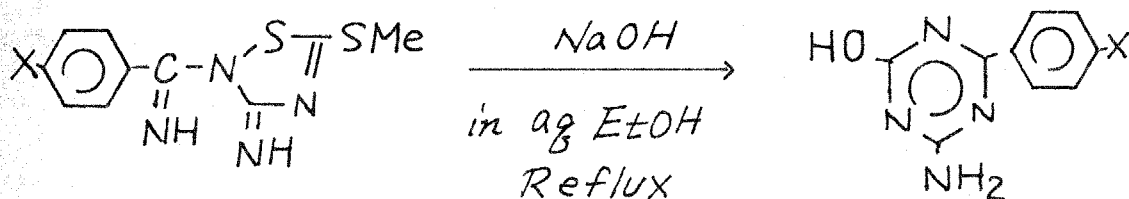
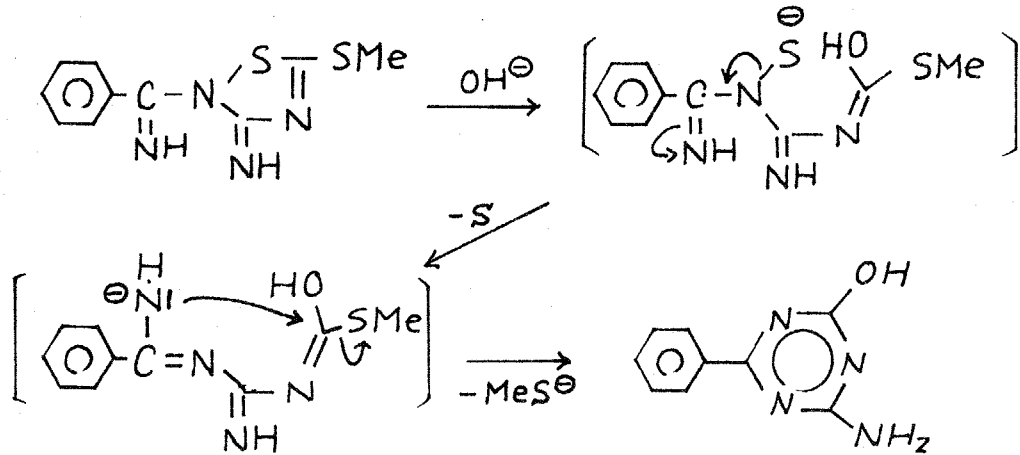


Table 3-9

X	R. Time (hr)	Yield (%)	Mp (°C)*	Free Base (Calcd %)			Mp (°C)	Picrate (Calcd %)		
				C	H	N		C	H	N
H	1.5	85	(dp) 327	57.53	4.24	30.09	278	43.27	2.62	23.52
			~328 (320~)							
Me	6.0	64	320	59.03	4.91	27.72	(dp)	44.11	3.02	22.53
			(dp)				59.40			

* Lef.

反を付4章で述べる事と関連しているが、概ね、次のような機構で進むものと考えられる。



(iv) 銅塩について

先にも触れたがこれらのTDZは一部を除いて難溶性の銅塩を形成する。色は青又は緑でその組成はTDZと塩化銅(II)銅 (モル比 1:1) に水が1分子なりし2分子付加したものであるがその構造は不明である。

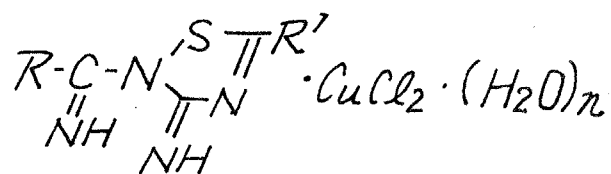
これらの物理的性状を表3-10に示す。


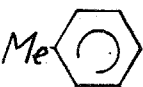
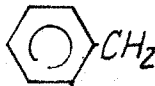


(v) UVスペクトル

TDZ類のUVスペクトルを表3-11にまとめて示す。

Table 3-10

Copper Salt



R	R'	Dp	Color	n	N Anal (calcd %)
	SMe	246	Yellowish Green	1	13.89 (13.89)
	SMe	253	Green	1	13.40 (13.47)
	SMe	172~4	Dark Blue	2	12.86 (12.91)
	OMe	266	Green	1	14.46 (14.48)
	OEt	270	Blue	2	13.46 (13.40)

3-14

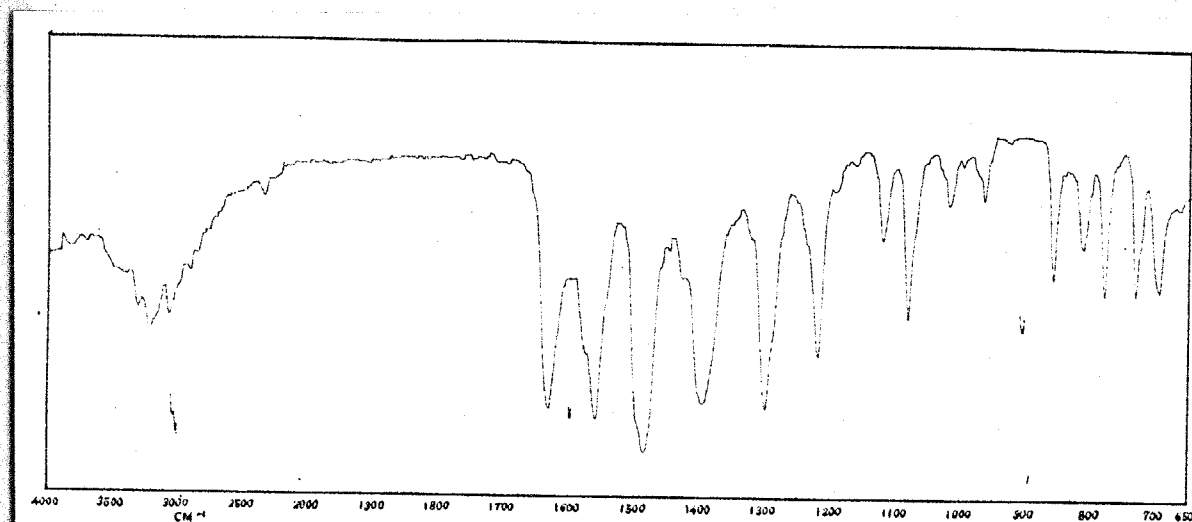


Fig 3-9 2-ylsylimidazole-3-yl)-5-methyl-2-thiothiazole の銅塩

IR スペクトル

第3節 実験の部

(1) N-クロルアミジンの合成

(a) N-クロル-*p*-トルアミジン

p-トルアミジン塩酸塩 (7.14g, 0.04 mol) を水 60ml に溶解し 5°C 以下で攪拌しながら 次亜塩素酸ソーダ (0.04 mol) を滴下し、析出結晶を分別した。 5.05g (75%)

エーテル～石油エーテルより再結晶 Mp 96～98°C

(b) N-クロルフェナセトアミジン

(a)と同様にして N-クロル体を収得、73% Mp 65～66°C
(エーテル～石油エーテル)

(c) N-クロルアセトアミジン

アセトアミジン塩酸塩 (4.73g, 0.05 mol) を水-エーテル混合溶媒 (20ml - 50ml) に溶解し 5°C 以下で攪拌しながら 次亜塩素酸ソーダ (0.05 mol) を滴下する。エーテルを分り取り、さらにエーテルで抽出 (10ml × 2) し、抽出液を合し、芒硝で乾燥後、エーテルを減圧留去して N-クロル体を得る。 収量 2.67g (58%)

(2) シアナミドジテオ炭酸メチルエステルカリウム塩^(I)の合成

シアナミド (8.40g, 20 mmol) を含む水-アセトン混合溶液 (60ml - 30ml) に苛性カリ (22.40g, 40 mmol) を加え 5°C 以下に冷却し、攪拌しながら 二硫化炭素 (15.2g, 20 mmol) をゆっくり滴下する。

滴下終了後、室温で1.5時間攪拌する。再び5℃以下に冷却し、ヨウ化メチル(28.4g, 20mmol)を滴下し、その後、室温で2時間攪拌する。溶媒を完全乾固し、残留物をエタノール80mlで熱抽出し、エタノールを減圧留去して結晶を得る。収量24g(71%)

エタノールより再結晶して結晶を得る。Mp 213~214℃
(文. 214~216℃)

ヨウ化メチルの代わりにジメチル硫酸を用いても得られ
収率は58~68%であった。

また巢山らの方法³¹⁾あるいはTimmonらの方法³⁰⁾を用いても同様に合成できる。

(11) Δ^4 -1,2,4-テアジアズリン類(以下TDZと略記)の合成

(a) エ-ベンズイミドイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZの合成

[I](10.20g, 0.06mol)を CHCl_3 (90ml)に懸濁させ

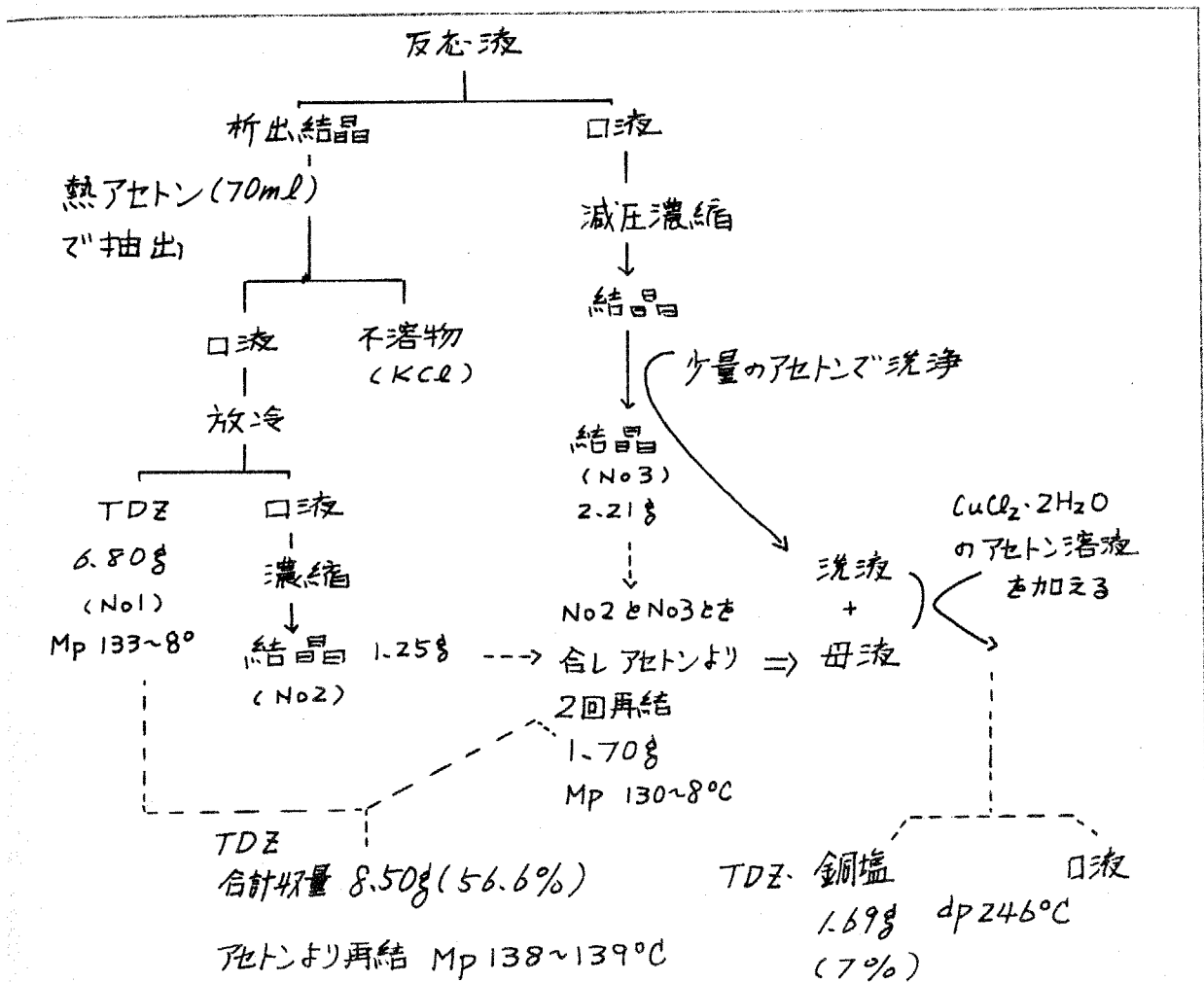
冷却0℃付近で攪拌しながらN-クロルベンズイミジン

(9.27g, 0.06mol)の CHCl_3 (90ml)溶液を20分で

滴下する。滴下終了後、10℃以下で1時間40分攪拌した。

途中より反応液は黄味を帯び、生成物が一部析出する。

以下にその後の処理法を図示する。

(b) 2-*p*-トルイミドイル-(3-イミ)-5-メチルチオ-TDZの合成

[I] (5.95g, 0.035 mol) を CHCl₃ (55ml) に懸濁させ、50℃以下に冷却、攪拌しながら *N*-クロル-*p*-トルアミン (5.90g, 0.035 mol) の CHCl₃ 溶液 (55ml) をゆっくり滴下する。約2時間後に活性塩素が消失する。不溶物(KCl) を別し、□液より溶媒を減圧留去して粘稠な結晶を得る。これを少量のアセトンで洗浄し、TDZを得る。4.90g (53%) Mp 175~80℃ アセトンより再結晶 Mp 181~20℃ 洗液に塩化銅(II)のメタノール溶液を投じ、TDZを銅塩と

して収得する。 0.70g (5%) d_p 253°C

(C) 2-フェニルアセトイミドイル-3-イミ)-5-メチルチオ-TDZの合成

[I] (5.95g, 0.035 mol) の $CHCl_3$ 懸濁液 (45ml) に冷却 5°C 以下で、攪拌しながら N-70ルフェナセトアミジン (5.90g, 0.035 mol) の $CHCl_3$ 溶液 (45ml) を滴下し、1時間50分攪拌する。不溶物を分別し、口液を減圧濃縮し、得られる結晶を少量のメタノールで洗浄する

TDZ 4.85g (51%) M_p 144~146°C

$CHCl_3$ ~ アセトン より再結晶して M_p 148~149°C

洗液に塩化オ2銅のメタノール溶液を加えて TDZ を銅塩として収得する。 0.90g (6%) d_p 172~174°C

(d) 2-アセトイミドイル-3-イミ)-5-メチルチオ-TDZの合成

[I] (6.80g, 0.04 mol) の $CHCl_3$ 懸濁液 (40ml) 中に、10°C 以下に冷却 攪拌しながら N-70ルアセトアミジン (3.70g, 0.04^{mol}) $CHCl_3$ 溶液 (60ml) をゆっくり滴下する。滴下終了後 約 3 時間攪拌し、不溶物を分別し、口液を減圧濃縮して得られる結晶をエーテルで良く洗浄し、未反応の N-70ル体を除去して TDZ を得た。

収量 4.36g (58%) M_p 155~158°C (熱水)

2) *N*-クロルアミジンとアルコキシチオカルボニルシアナミド
カリウム塩との反応

a) メトキシチオカルボニルシアナミドカリウム塩 [II] の合成
巢山³²⁾の方法にならハメテルキサントゲン酸メチルエステル
(bp 73~74°C/38mmHg) を用ハエタノール中、苛性カリ
存在下にシアナミドを反応させテ合成した。このものは
構造不明の不純物を多量に含んでおりエタノールより
2回再結して目的物を得た。 収率 40% Mp 192~5°C
(発泡)

元素分析	C	H	N
(Calcd %)	23.30	1.96	18.14
	(23.36)	(1.96)	(18.16)

b) エトキシチオカルボニルシアナミドカリウム塩 [III] の合成
巢山³²⁾の方法により合成した。 収率 70% Mp 230~232°C
(又 232~233°C)

0) メトキシチオカルボニルシアナミドカリウム塩 [II] と

N-クロルベンズアミジンとの反応 (CHCl₃中での反応)

(A) TDZ のピクリン酸による閉環

[II] (4.62g, 0.03 mol) を CHCl₃ 40ml に懸濁 冷却、
攪拌しながら *N*-クロル体 (4.62g, 0.03 mol) の CHCl₃ 溶液
(20ml) を 10°C 以下で滴下、15°C 以下で1時間、攪拌
し、反応液を水 25ml 中に注ぐ。有機層を分り取り、
CHCl₃ で抽出 (5ml x 2) し、抽出液を合し、芒硝で乾燥

する。 溶媒をほとんど減圧留去し、室温で5日放置する。
 S-トリアジンが結晶として析出する。少量の酢酸エチル
 を加え、さらに結晶化させて口別する。口液、洗液を合し、完全
 に溶媒を減圧留去して油状物[A]を得る。[A]をエーテル
 に溶解(このときイオウを口別)し、これに、ピコリン酸のエーテル
 飽和溶液を加え、目的とする TDZ をピコレートとして収得する。

2-アミノ-4-メキシ-6-フェニル-S-トリアジン

収量 0.83g (13%)

Mp 161~164°C (メタノールより再結晶...このとき少量のイオウ
 を分離)

2-ベンズイミドイル-3-イミノ-5-メキシ-TDZ・ピコレート

収量 5.53g (40%) Mp 183~185°C (熱水)

(b) TDZの塩化銅による閉環

(a)と同スケールで同様に反応させ S-トリアジン 0.80g (13%)

と油状物[A]を得た。[A]をメタノールに溶解し、(このとき
 少量のイオウを分離) 塩化オ2銅のメタノール溶液を
 加えれば TDZが銅塩として析出する。

2-ベンズイミドイル-3-イミノ-5-メキシ-TDZ・銅塩

収量 4.83g (42%) Dp 266°C

(c) TDZの塩酸による閉環

(a)と同スケールで同様に反応させ、S-トリアジン 0.71g (12%)

と油状物[A]を得た。油状物を少量のメタノールに溶解させ
 (このとき、少量のイオウを別)、2N-塩酸 15ml を加え、
 室温で 20分間放置し、フェノールフタレイン指示薬を用い、2N-
 苛性ソーダで中和後、メタノールをほぼ完全に減圧留去する。
 析出する油状物をしばらく放置すれば結晶化する。

2-ベンズイミドイル-3-イミ)-5-メトキシ-TDZ 遊離物

収量 2.11g (30%) Mp 124~128°C (アセトン~水)

メトキシチオカルボニルシアナミドカリウム塩[II]と

N-クロルベンズアミジンとの反応 (CH_2Cl_2 中での反応)

(IV) (9.24g, 0.06 mol) の CH_2Cl_2 懸濁液 (80ml) 中に

攪拌冷却下 N-クロル体 (9.27g, 0.06 mol) の CH_2Cl_2 溶液 (

20ml) を 10°C 以下で滴下する。滴下途中より激しい発

熱があり温度が上昇するがすぐに下降する。1時間攪拌後

水 50ml 中に注ぐ。有機層を分り取り、 CH_2Cl_2 で抽出

(10ml) し、抽出液を合し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧留去

して、粘稠な飴状物を得る。このものに酢酸エチルを加

えガラス棒でこすり結晶化させ TDZ を得る。3.67g

母液を濃縮し、少量のアセトンを加えてさらに結晶化し、

TDZ (1.38g) を得る。上記で収得した TDZ をメタノール

より再結晶し (このとき少量のイオウを分離) 純品を得た。

TDZ. 3.40g (24%) Mp 124~128°C

口液と再結晶時の母液を合し、濃縮し、メタノール溶液とし、塩化オズ銅のメタノール溶液を加え、TDZを銅塩として、収得する。4.40g, 19% Dp 266°C

口液より過剰の塩化オズ銅を除去し、スタートリジン(1.20g, 10%)を得る。

○各種溶媒中でのエトキシテオカルボニルシアナミドカリウム塩〔Ⅲ〕とN-クロルベンズアミジンとの反応

(a) シクロヘキサン中での反応

〔Ⅲ〕(10.08g, 0.06mol)を CH_2Cl_2 (60ml)に懸濁させ、冷却、攪拌しながらN-クロル体(9.27g, 0.06mol)の CH_2Cl_2 溶液(60ml)を 10°C 以下でゆっくり滴下する。約1時間攪拌後、反応液を水30ml中に注ぎ有機層を分り取る。(このときイオウが分離されてくる)

さらに CH_2Cl_2 (70ml x 2)で抽出し、抽出液を合し、芒硝で乾燥後、減圧濃縮し、油状物を収得する。このものに少量の酢酸エチルを加え、ガラス棒でこすり結晶化、口別し、口液にシクロヘキサンを加えてさらに少量の結晶を得る。これらの結晶を合し、熱エタノールより再結晶して、TDZを得る。

2-ベンズイミドイル-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ遊り物

収量 6.16g, 41% MP 132~133°C

再結晶液に塩化銅の銅のエタノール溶液を加え、TDZを銅塩として析出させ収得した。

2-ベンズイミドイル-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ・銅塩

収量 6% Dp 270°C

銅塩口別後の口液より過剰の塩化銅を除去して、s-トリアジンを収得した。

2-アミノ-4-エトキシ-6-フェニル-s-トリアジン

収量 2.34g, 18% Mp 155~158°C (エタノール)

(b) 酢酸エチル中での反応

[III] (3.36g, 0.02mol)の酢酸エチル懸濁液(20ml)に、冷却攪拌しながらN-クロルベンズアミジン(3.09g, 0.02mol)の酢酸エチル溶液(20ml)を5°C以下で滴下する。

滴下と同時にイオウが遊りし、反応液は黄白色となる。

1時間攪拌した後、30分間室温で攪拌し、不溶結晶を

口別する。結晶を水洗し、無機塩を除去して、結晶を

得る。先の口液を減圧濃縮して得られる鉛状物にエーテ

ルを加え結晶化させ口別する。結晶を合し、エタノールより

再結晶してs-トリアジン (2.20g, 51%) ^{Mp 155~170°C} を収得する。

口液および再結後の母液を合し、これにクロリン酸のエーテ

ル飽和溶液を加えs-トリアジンをクロレートとして収得する。

エタノールより再結晶して0.55g (11%) dp 193°C

2-アミノ-4-エトキシ-6-フェニル-5-トリアジンの合計収率 62%

(c) アセトニトリル中での反応

(b)と同様にして [III] (2.52g, 0.015 mol) と N-クロル体 (2.32g, 0.015 mol) とを アセトニトリル 30ml 中, 5°C 以下で反応させた。N-クロル体 滴下と同時にイオウが析出し、15分後に、活性塩素が消失する。その後、室温で 20分間、攪拌し、不溶結晶 (KCl + S) を分別し、母液を減圧濃縮し、残留結晶をエーテル洗浄し、5-トリアジン (2.37g, 73%) ^{Mp 153~6°C} を収得する。洗液にピクリン酸の飽和エーテル溶液を加え、5-トリアジンをピクレートとして収得。メタノール~水より再結晶する。

0.37g, (5%) mp 193°C; 5-トリアジン 合計収率 78%

(d) アセトン中での反応

N-ベンズイミドイル-N'-シア) - O-エチルイソ尿素の合成

(b)と同様にして、[III] (2.86g, 0.017 mol) と N-クロル体 (2.63g, 0.017 mol) とを アセトン 34ml 中, 5~10°C で反応させた。N-クロル体 滴下と同時にイオウが析出する。40分間攪拌後、室温で 20 反応させ、不溶物を分別し、母液を減圧乾燥し、多量の石油エーテルおよび少量のエーテルを加え洗浄し、結晶を分別する。収量、3.60g (98%) Mp = 120°C

エタノールより再結晶 Mp 125~126°C (明瞭でない)

これをアセトン中で ^{3時間} 加熱還流して、2-アミノ-4-エトキシ-6-

フェニル-S-トリアジン を 収得した。 収率 定量的

○ [Ⅳ] と N-クロルアセトアミジンとの反応 — TDZの合成

- [Ⅲ] (8.40g, 0.05 mol) をアセトニトリル 60ml に 懸濁させ、冷却攪拌しながら N-クロル体 (4.63g, 0.05 mol) のアセトニトリル溶液を 5°C 以下で添加。 3 時間攪拌後、10 分間だけ加熱還流する。 反応液は赤褐色に強よく着色する。 不溶結晶を別出し、口液を減圧濃縮して粘稠な赤褐色の油状物を得る。 此れを水 50ml に ^{熱時}溶解し、活性炭処理する。 口液にピクリン酸の飽和水溶液を加え、ピクレートとして、目的とする TDZ を収得した。 収量 7.93g (38%) Mp 144~148°C

2-アセトイミドイル-3-イミ-5-イキレ-TDZ-ピクレート

Mp 148~149°C (熱水)

○ TDZ 遊離物への誘導

上記で収得したピクレートを濃塩酸に浸し、ピクレートを分解する。 遊離するピクリン酸を別出し、口液を苛性ソーダでフェニルフタレインを指示薬として中和し、水を完全に減圧留去し、残留物を冷水で洗淨し NaCl を除去して、TDZ 遊離物を収得した。

2-アセトイミドイル-3-イミ-5-イキシ-TDZ 遊離物

Mp 80~81°C (CH₂Cl₂ ~ 石油エーテル)

アセトニトリル中でのシアナミドジテオ炭酸メチルエステルカリウム
塩 [I] と *N*-クロルベンズアミジンの反応 — TDZ の合成

[I] (3.40g, 0.02 mol) をアセトニトリル 20ml に懸濁攪拌しながら *N*-クロル体 (3.09g, 0.02 mol) のアセトニトリル溶液 (20ml) を 10°C 以下で滴下した。活性塩素は、20分後に消失する。その後、室温で30分間攪拌し、溶媒を減圧留去する。残留物を水洗し、不溶結晶を収得する。

2-ベンズイミドイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ 遊離物

収量 3.70g (76%) mp 129~135°C
Mp 138~139°C (アセトン)

(3)

N-クロルグアニジンの合成

グアニジン炭酸塩 (9.00g, 0.10 mol) を水 30ml に懸濁させ、寒剤で冷却し、攪拌しながら 3°C 以下で次亜塩素酸ソーダ (0.10 mol) を滴下する。約 $\frac{2}{3}$ 滴下すると *N*-クロル体と炭酸ソーダの析出をみる。反応液は、黄褐色になる。析出結晶を口別し、冷水 (0°C) 中にあり攪拌し、不溶結晶を低温で口別、石油エーテルで良く洗浄し、水を良くきる。五酸燐を用い低温で真空乾燥する。

収量 4.50g (48%) DP 57°C

N-7ロル-O-メチルイソ尿素の合成

O-メチルイソ尿素・塩酸塩 (11.06g, 0.10 mol) を水 20ml に溶解し、冷却攪拌しながら、5°C以下で次亜塩素酸ソーダ (0.10 mol) を滴下する。滴下終了後、エーテル 60ml を加え、塩化ナトリウムを大量に加えて飽和させ、エーテル層を分り取る。さらにエーテルで抽出 (20ml × 2) し、抽出液を合し、芒硝で乾燥後、エーテルを除去して、N-7ロル体を収得した。収量 8.87g, 収率 82% oil

TDZ 類の合成

(a) 2-O-メチルイミドイル-3-イミ-5-メチルチオ-TDZ

シアナミドジチオ炭酸メチルエステルカリウム塩 [I], (10.20g, 0.06 mol) を CH_2Cl_2 55ml に懸濁させ、冷却攪拌しながら N-7ロル-O-メチルイソ尿素 (5.97g, 0.055 mol) の CH_2Cl_2 溶液を 5°C以下で滴下する。2時間攪拌後 20分間加熱還流し、不溶物を分別し、母液を減圧濃縮し得られる結晶をエーテルで良く洗浄する。

TDZ 収量 7.10g, (63%) Mp 110~112°C

メタノールより再結晶して純品を得た。Mp 112~115°C

上記の反応を アセトニトリル中で同様に行い、収率の向上をみた。0.03 mol スケール アセトニトリル 45ml 使用, 収率 79%, Mp 114°C
反応時間 2時間

b) 2-O-メチルイミドイル-3-イミノ-5-イトキシ-TDZ

イトキシテオカルボニルシアナミドカリウム塩〔Ⅲ〕,
 (6.72g, 0.04 mol) をアセトニトリル 40 ml に懸濁させ、冷却
 攪拌しながら N-クロル-O-メチルイソ尿素のアセトニトリ
 ル溶液 20 ml を 5°C 以下で滴下する。滴下と同時に発熱
 がある。1 時間 45 分 攪拌し、濾紙を減圧留去し、得られ
 る結晶を水洗して無機塩を除去して TDZ を得る。

収量 6.45 g (80%) Mp 138~143 °C

エタノールより再結晶 Mp 143 °C

c) 2-アミジ)-3-イミノ-5-メチルテオ-TDZ

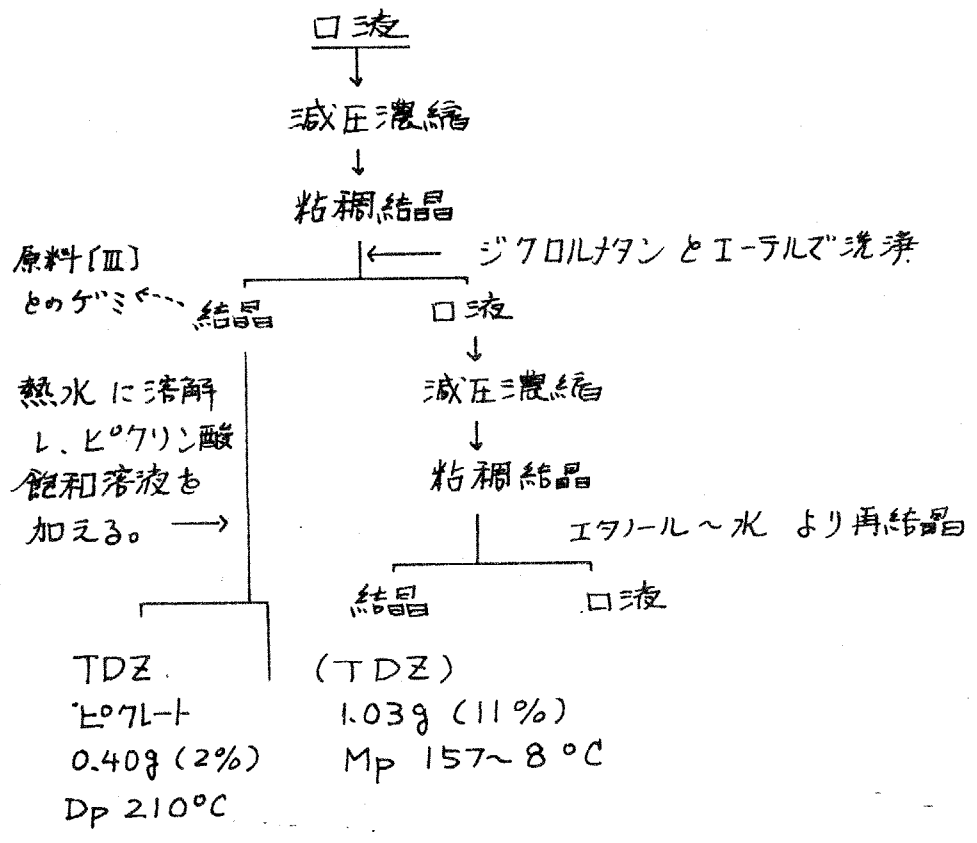
[I] (2.38g, 14 mmol) をアセトニトリル 30 ml に懸濁させ、
 0°C 付近に冷却、攪拌しながら N-クロルグアニジン (1.31g,
 14 mmol) を 5 分間で分割添加する。激しい発熱があるた
 め少量ずつ加える。加え終わったら 10°C 以下で 攪拌。
 不溶結晶をろ別し、良く水洗し、エーテル、アセトンで洗淨
 して TDZ を収得する。 収量 2.41g (91%) Dp 214~5°C

DMF より再結晶 Dp 225~228 °C

上記の反応を CH₂Cl₂ で行って 55% の収率で TDZ
 を収得した。 60 mmol スケール, CH₂Cl₂ 160 ml 使用
 反応時間 2 時間 Dp 223~224 °C

d) 2-アミジノ-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ

[Ⅲ], (8.40g, 0.05 mol) をアセトニトリル 80ml に懸濁させ
 -3°C 付近で N-クロルゲンアニジン (4.68g, 0.05 mol) を
 分割添加する。激しい発熱がある。10°C 以下で1時間
 攪拌し、不溶結晶を分別し、この結晶を良く水洗して、
 無機塩を除去して TDZ (4.42g, 47%, Mp 167~8°C)
 を収得した。反応口液は次のような処理をして、残りの
 TDZ を収得した。



TDZ 合計収率 60%

遊離物 Mp 177~180°C (エタノール~水)

ピロクリン酸 Mp 228°C (Dp) (熱水)

(5)

O T D Z 類 に対する 硫化水素の作用 — 還元閉環および閉環

(a) 2-ベンズイミドイル-3-イミ)-5-メチルチオ-TDZ と硫化水素との反応

TDZ (2.00 g, 8 mmol) を エタノール~70% 水 (40-40 ml) に 温時溶解し、硫化水素を吹き込む。吹き込むと同時に 結晶の析出をみる。密栓をして 1 時間室温放置し、不溶結晶 (P-1, 0.16 g, Dp 271°C) を分別し、口液を減圧乾固し、得られる黄色結晶を 5% アンモニア水 20 ml 中に加えよくかきまぜ、不溶結晶を分別する。

口液を 3N-酢酸で中和して析出する結晶 (P-1, 0.20 g, Dp 272°C) を分別収得する。アンモニア不溶物を熱エタノール 25 ml で浸出し、不溶物 (何物) を口過する。口液を攪冷し、析出する結晶 (P-2, 1.15 g, Mp 169~70°C) を収得する。

P-1 2-3(3)-4-メチルチオ-6-フェニル-5-トリアジン

収量 0.36 g, (22%) Dp 278°C (DMF~H₂O)

P-2 2-3(3)-4-メチルチオ-6-フェニル-5-トリアジン

収量 1.15 g, (66%) Mp 170~172°C

(b) 2-ベンズイミドイル-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ

と硫化水素との反応

TDZ (2.23 g, 9 mmol) をエタノール~クロロホルム (15 ~ 20 ml) に温時溶解し 硫化水素を吹き込む。溶液は黄変し、ヤガマイオウが析出する。そのまま30分間室温放置する。反応液よりイオウを分別し、口液を減圧乾涸して黄色結晶を得る。これをエタノールより再結晶して 5-トリアジン を収得する。

2-3ミ)-4-エトキシ-6-フェニル-5-トリアジン

1.76 g (91%) Mp 154~157°C

(c) 2-O-メチルイミドイル-3-イミ)-5-イトキシ-TDZ と硫化水素との反応

TDZ (1.01g, 5mmol) を エタノール 15ml に 熱時 溶解し、

硫化水素を吹き込む。途中よりイオウが析出する。

吹き込みを止めて、そのまま 30分程 室温放置し、口剤し

エタノールを減圧留去して結晶を得る。収量 0.78g (92%)

熱水より再結晶して純品を得る。Mp 102~103°C

(明瞭でない)

(d) 2-アミジ)-3-イミ)-5-イトキシ-TDZ と硫化水素との反応

TDZ (0.94g, 5mmol) を エタノール 20ml に ^{熱時}溶解し、

硫化水素を吹き込む。すぐにイオウが析出する。

密栓をして、1時間、室温放置して、イオウを口剤し、

口液よりエタノールを減圧留去して得られる結晶をエーテ

ルで洗浄して生成物を得る。収量 0.75g

洗液を放置し、析出する少量の結晶を得る。0.03g

合計収量. 0.78g (100%) Mp 176°C

熱水より再結晶して Mp 182°C

このものは、同定用サンプルと混融しても融点降下を

示さない。(2,4-ジアミ)-6-イトキシ-5-トリアジン)

(5)-(iii) TDZのアルカリに対する挙動

- a) アルコール中での 2-ベンズイミドイル-3-イミ)-5-メチルチオ-TDZ
と苛性カリウムとの反応

TDZ (2.50g, 10mmol) をエタノール 20ml 中で苛性
カリ (0.28g, 5mmol) と 4時間30分 加熱還流した。

メルカプタンが生成し

1時間以上加熱すると不溶物が析出する。反応液より

不溶物 (構造不明) を口別し。口液を減圧濃縮して、油状
物を得る。CHCl₃ を加えて不溶物を口過し。口液を減圧

乾溜し。残留する油状物に少量のエーテルを加えガラス棒
でこすって結晶化させ口別する。0.54g, Mp 117~20°C

エタノールより2回再結晶して 2-ベンズイミドイル-3-イミ)-5-
エトキレ-TDZ を収得する。0.23g, (9.3%)

先くエーテル口液にピコリン酸のエーテル飽和溶液を加えて

TDZ をピコレートとして収得し。メタノールより再結晶
する。0.51g (10.7%) DP 193~195°C

5-エトキレ-TDZ 合計収率 20%

- b) 含水アルコール中での 2-ベンズイミドイル-3-イミ)-5-メチルチオ
-TDZ と苛性ソーダとの反応

TDZ (2.50g, 10mmol) をエタノール 30ml と 3N-
苛性ソーダ 30ml (90mmol) 中に懸濁させ 1.5時間、

加熱還流する。加熱と同時に TDZ は溶解し、メルカプ

タンの発生が抑える。反応液よりエタノールを完全に減圧
 留去し、フェニルフルテンを指示薬として、3N-塩酸で
 中和する。析出する結晶を口別する。得られた結晶を
 DMF-メタノールより再結晶して、2-アミノ-4-ヒドロキシ
 -フェニル-S-トリアジンを得た。収量 1.60g (85%)
 Dp 327~328°C

c) 2-p-ヒルイミドイル-3-イミ)-5-メチルチオ-TDZ と含水アルコール中
 苛性ソーダとの反応

TDZ (2.64g, 10mmol) を エタノール 30ml ~ 3N-
 苛性ソーダ 30ml (90mmol) 中で加熱還流した。

6時間後、微量の不溶物を口過し、口液よりエタノールを
 除去して上記と同様 3N-塩酸で中和し、析出する結晶を
 口別する。DMF-水より再結晶して 2-アミノ-4-
 ヒドロキシ-6-アチル-TDZ を獲得する。収量 1.30g
 (64%)
 Dp 327~329°C

カ4節 総括

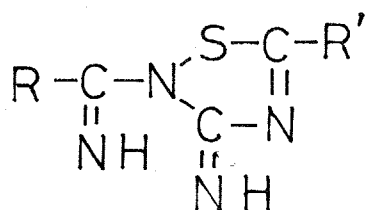
アミジン骨格を有するN-クロル体。(アミジン, グア
ニジン, O-アルキルイソ尿素)とシアナミド^{チオ}炭酸塩との反応
により、これまでほとんど知られていない $\Delta^4-1,2,4-$
チアジアゾリン誘導体(TDZ)を好収率に合成できた。

ただこのうち、N-クロルベンズアミジンとアルコキ
シチオカルボニルシアナミドカリウム塩との反応では、T
DZの生成とともに脱イオウ反応が併発する事、また、極
性溶媒中で後者の反応が主反応となる事を見出した。






得られたTDZの基礎的性状を検討した結果、TDZ
は還元が弱く崩壊し、S-トリアジンに再閉環する事、
また、アルカリの作用によっても崩壊する事が明らかとな
った。さらにS-N結合の形成および脱イオウの
機構について、N-クロル体とシアナミドチオ炭酸塩との
構造上の関連で明らかになった。

Table 3-11 UV Spectra

3-15



(Solvent: H₂O)

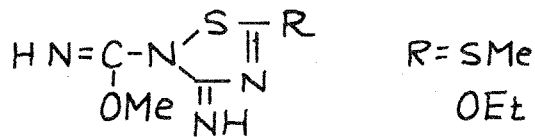
R	R	λ_{max} (ϵ_{max}) ($m\mu$)
	SMe	256 (32000)
	SMe	263 (35000)
	SMe	247 (28000)
Me	SMe	243 (23000)
	OMe	278 (12500)
	OEt	278 (12000)
Me	OEt	271 (9100) *
MeO	SMe	249 (20000)
MeO	OEt	263 (7600) *
NH ₂	SMe	228 (16000) 276 (7500) 240 (15000)
NH ₂	OEt	267 (7100) *

* Solvent: MeOH

第4章 Δ^4 -1,2,4-テアジアゾリン誘導体の反応
(特に活性官能基を有するTDZについて)

第1節 緒言

本章で合成したTDZのうち、2-O-メチルイミドイル-
TDZは、2,5位にイミドエーテル基あるいは、チオイミ
ドエーテル基を有するヘテロ環化合物である。一般にイ
ミドエーテル基はアミン類と縮合してアミジン誘導体を与え
る場合が多い。



そこで、筆者は、このものとアミン類との反応により
アミジノ基を有するTDZおよび5位アミノ置換TDZの
合成を計ろうとした。種々、反応条件を検討した結果、
R=SMe体の場合には、アミン塩酸塩と遊離物、両者の
共存下にエタノール中で加熱還流する事により、アミジノ
体 $\text{HN}=\text{C}-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{S} \text{---} \text{SMe} \\ \text{||} \\ \text{NHR} \end{array} \text{NH}$ を好収率に収得する事ができた。
また、5位のチオイミドエーテル基はアミノ
置換されず、全く不活性である事がわかった。

しかしながら R=OEt体の場合には、R=SMe体と同じ
反応条件下でTDZの開環が併発し XXXXXXXXXX、目的
とするアミジノ体を収率良く得る事はできなかった。

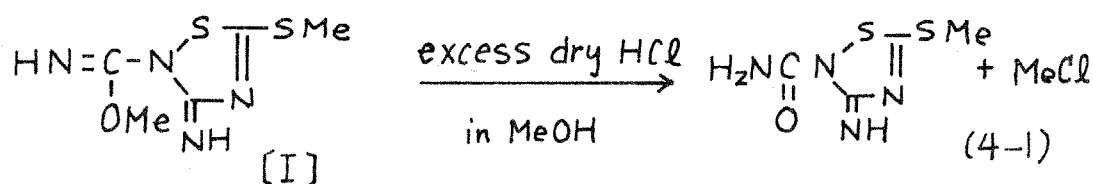
この興味ある閉環反応について、その機構を考察するとともに、アミジノ体からの縮合ヘテロ環化合物の合成を試みた。

おまけ 研究結果の概要と考察

(1) 2-O-メチルイミドイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ [I]の反応性

(i) 酸の作用

[I]をメタノールに温時溶解し、50°Cで過剰の塩化水素ガスを吹き込むと結晶が析出した。

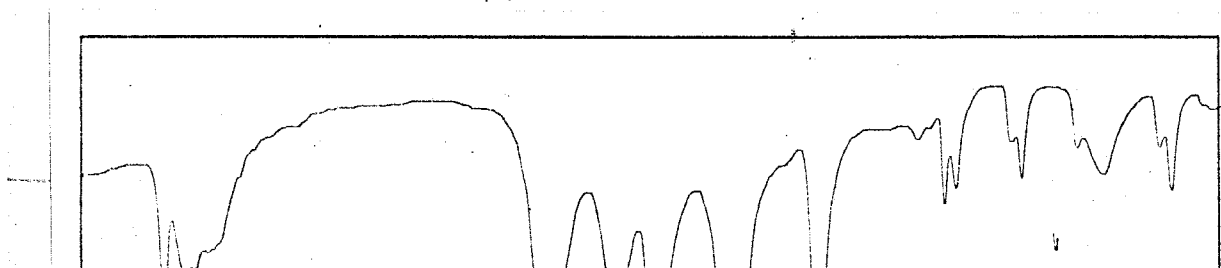


このものは、ピフレートを作らず、ほとんどの有機溶媒に難溶であるが、アルカリ水溶液には、熱時可溶であること、およびその元素分析値より、2-カルバモイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZである事がわかった。

これは、DMFより再結晶でき、237~238°Cで分解する。

収率	84%	元素分析値	C	H	N (%)
			25.60	3.15	29.34
		()内は計算値	(25.25)	(3.18)	(29.45)

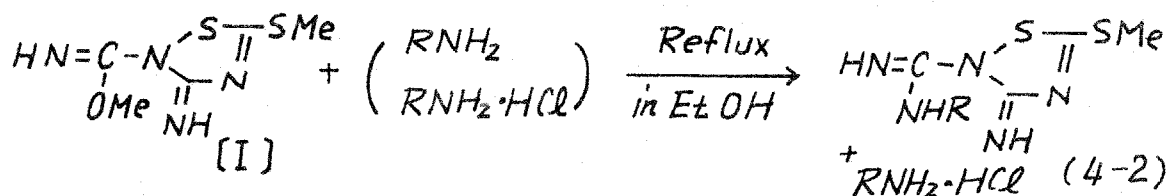
Fig 4-1 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{S}-\text{SMe} \\ \diagdown \text{N} \\ \text{O} \end{array} \text{NH}$ IR spectrum.



(ii) アミン類との縮合反応 (2-アミジ)-TDZ の合成

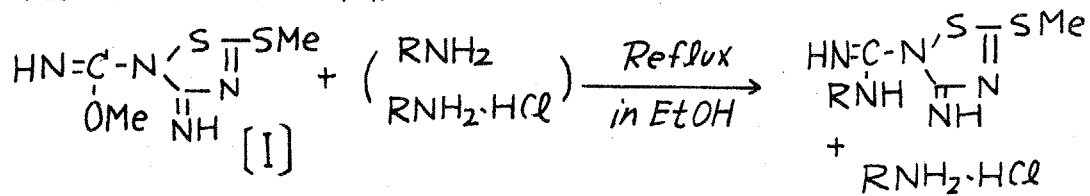
[I] は、アミン遊離物およびアミン塩酸塩のどちらか一方だけとでは、沸点的の高いアミルアルコール中で加熱還流しても反応せず原料を回収した。そこで両者共存下での反応を試みた。

すなわち、アミン遊離物とアミン塩酸塩を2:1の割合で共存させ、エタノール中で3~4時間、加熱還流し、反応液を放冷したところアミジ)体の結晶が析出し、この母液を減圧乾涸して得られる残留物を水洗およびエーテルで洗浄してアミンを除去してさらに少量のアミジ)体を収得した。



求核性に富むアルキルアミンとの反応ではアミジ)体が好収率に得られ、求核性のやや劣るベンジルアミンの場合には収率が若干低下した。またアンモニアとは反応せず、アニリンの場合には、アミジン化が起らずに、先の反応で得られたカルバモイル体を収得した。これは恐らく [I] がアニリンより塩基性が強いため、塩酸を奪い、加熱下にメチルクロリドを放出してカルバモイル体に変化したものと考えられる。以上の反応を通じて、5位の

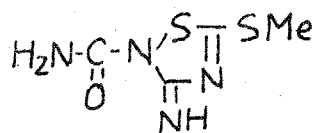
4-2 Table 4-1 Amidination



R	Free Amine*	Amine Salt*	R. Time (hr)	Yield (%)
H	2	1	4.0	0
Me	2	1	4.0	80
Et	1	0	4.0	0
	0	1	4.0	0
Bzl	2	1	4.0	97
	1	0	2.5**	0
⬡	2	1	3.0	75
	2	1	3.0	80***

* molar ratio

** amyl alcohol

Table 4-2
Analytical Data

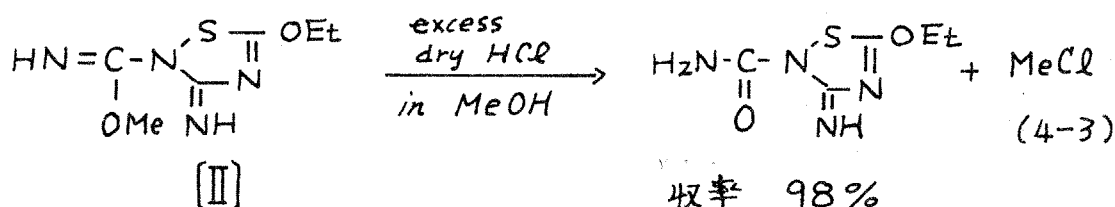
R	Free Base (Calcd %)			Picrate (Calcd %)				
	MP (°C)	C	H	N	MP (°C)	C	H	N
Me	183~4	29.10 (29.54)	4.65 (4.46)	34.40 (34.45)	196~7	30.18 (30.56)	2.81 (2.80)	25.90 (25.91)
Et	165~6	33.36 (33.16)	5.11 (5.10)	31.89 (32.23)	170~2	32.53 (32.29)	3.07 (3.16)	24.91 (25.10)
Bzl	167~9	47.10 (47.29)	4.71 (4.69)	25.06 (25.07)	148~153 (dp)	40.10 (40.16)	3.03 (3.17)	22.04 (22.06)

(2) 2-O-メチルイミドイル-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ

の反応性

(i) 酸の作用

[I]と同様、[II] をメタノールに溶解し、50°Cに加熱しながら過剰の塩化水素ガスを吹き込みカルバモイル体を得た。このものはほとんどの有機溶媒に難溶であるがDMFより再結晶可能である。



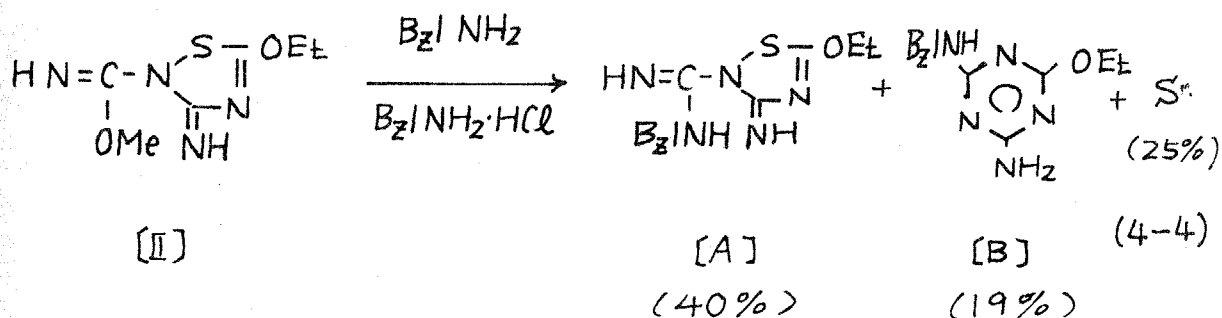
収率 98%

Dp > 300°C

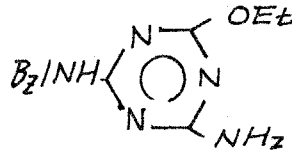
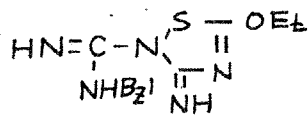
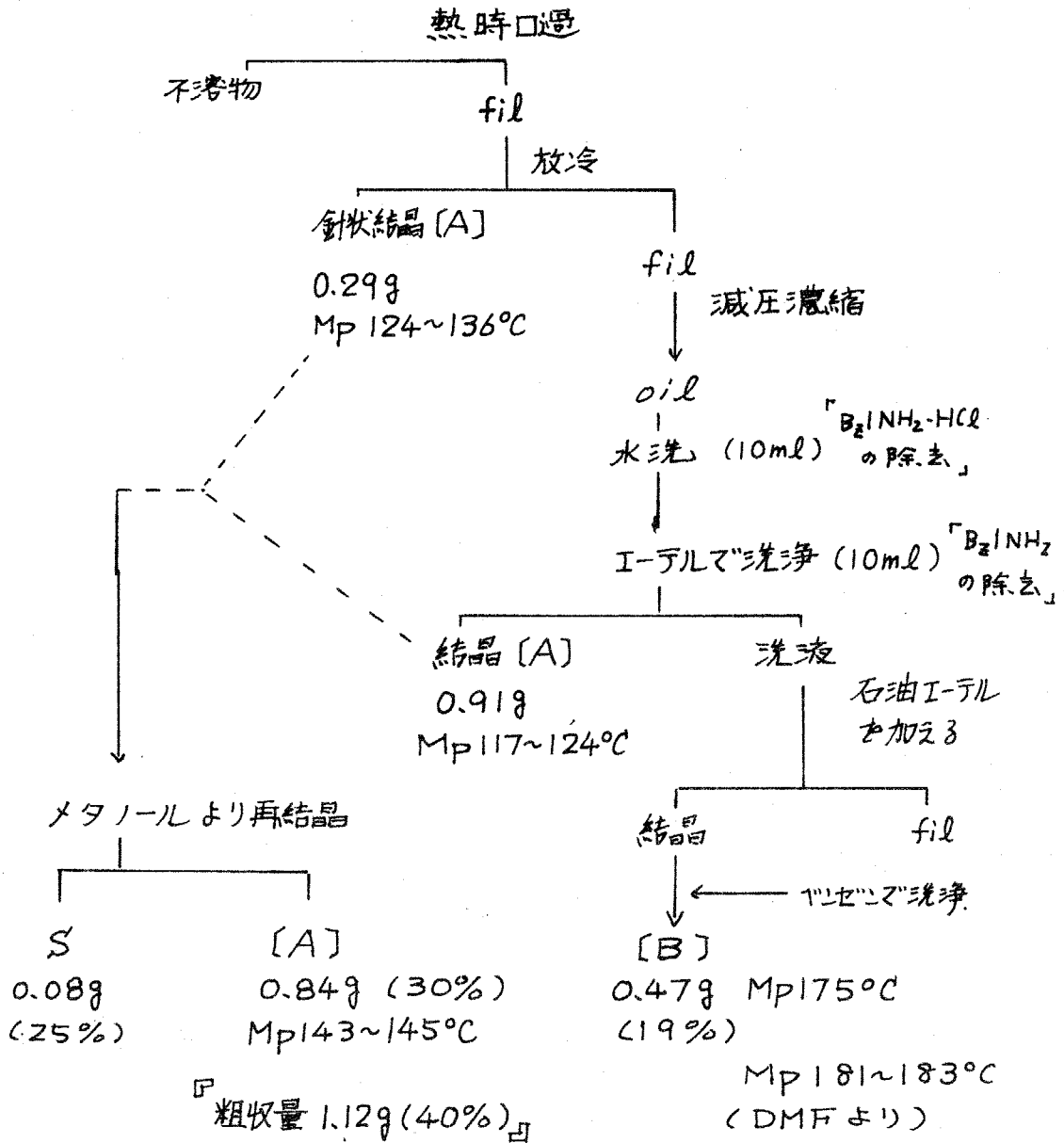
元素分析 C H N (%)
 ()内は計算値 31.54 3.98 29.45
 (31.91)(4.28)(29.77)

(ii) アミンとの反応

[I]の場合と同様に、アミン遊離物とアミン塩酸塩とを2:1 (モル比)の割合で共存させエタノール中で加熱還流し下記に示すような分離操作を行って2種の生成物と少量のイオウを収得した。



R. Mixture (10 mmol スケール)



元素分析値	C	H	N (%)
()内は計算値	52.21	5.53	25.30
	(51.97)	(5.45)	(25.25)

C	H	N (%)	Mass No
58.61	6.26	27.45	245 (P)
(58.76)	(6.16)	(28.55)	M.W. (245)

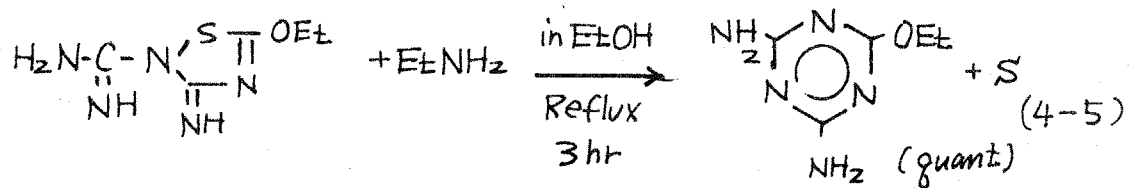
E^o7L-ト Mp 174~6°C

C	H	N (%)	(水)
46.16	3.86	23.35	
(45.57)	(3.82)	(23.62)	

このうち、イオウを含む生成物は、元素分析値、および IR スペクトルより 2-N-ベンジルアミジノ-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ [A] であり、もう一方の生成物は、イオウを全く含まず、元素分析値、IR スペクトル、マススペクトルより、2-アミノ-4-ベンジルアミノ-6-エトキシ-S-トリアジン [B] である事が判明した。

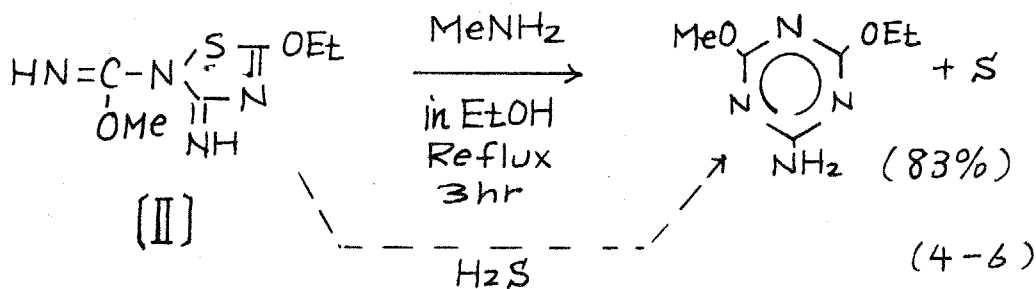
生成物の構造より [A] は (i)-ii の場合と同様、イミドエーテル基とアミンとの縮合生成物であり [B] は [A] よりただ単にイオウのみが脱離した形になっている。

筆者は、一旦生成するアミジノ体 [A] がアミン遊離物の何らかの作用を受けて開環し、S-トリアジン [B] を与えたものと考え、アミジノ体とアミン遊離物のみの反応を検討した。

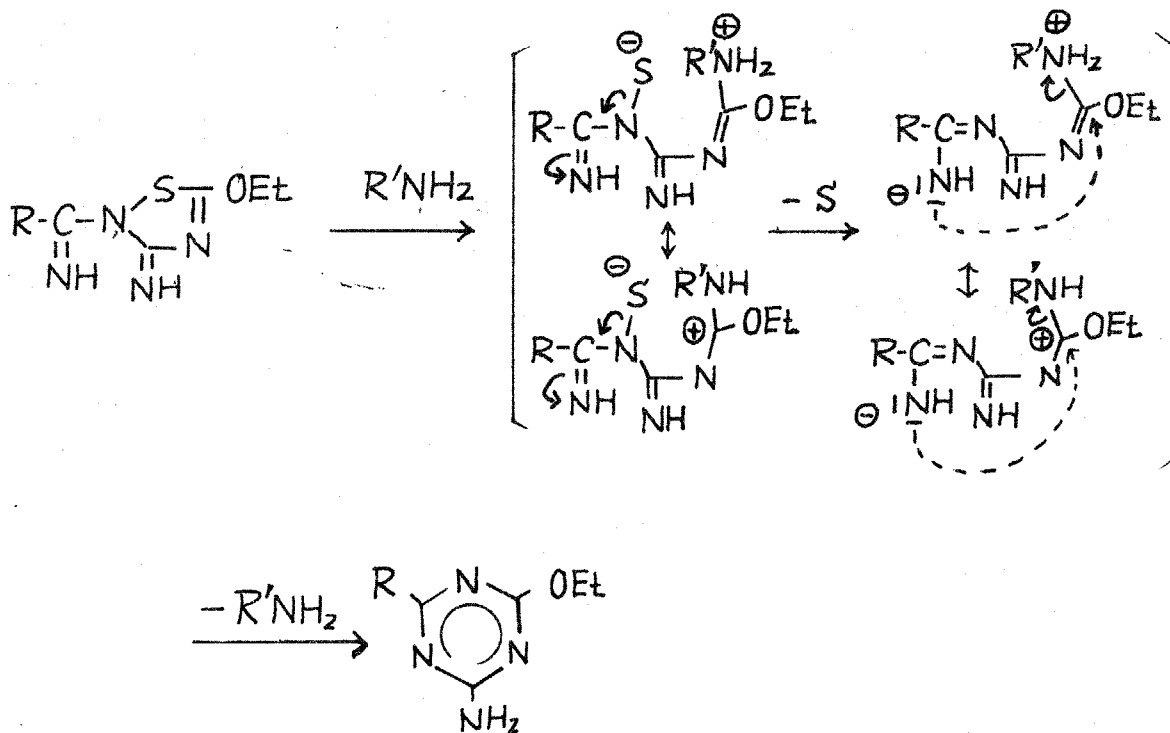


アミジノ体とエチルアミンとをエタノール中で加熱還流するとイオウが析出した。イオウを分別した口液を減圧乾燥して得られる結晶は、アミジノ体に硫化水素を作用させて得られるものと同じ、S-トリアジンである事がわかり、予想したように、アミジノ体は、アミン遊離物の作用を受け、開環が起り、S-トリアジンを与える事が判明した。

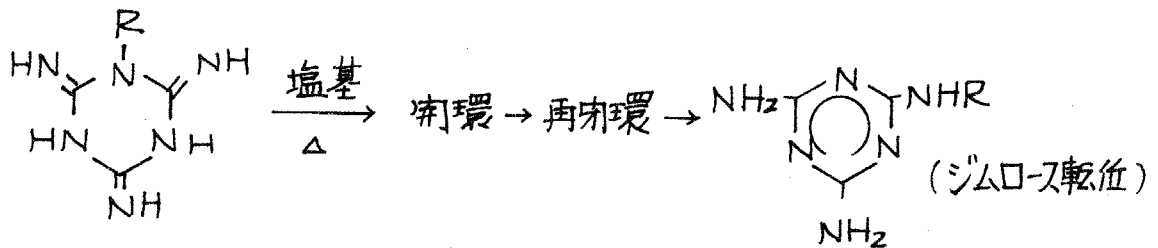
そこで先程の [II] とアミン遊離物との反応を試みた結果、ここでもただ単に開環し、イオウが脱離し、再閉環したと思われる s-トリアジンが得られた。



以上の結果、アミン遊離物は、反応に関与するが、生成物中には取り込まれない事より この閉環反応は 次のような経路で進むものと考えられる。

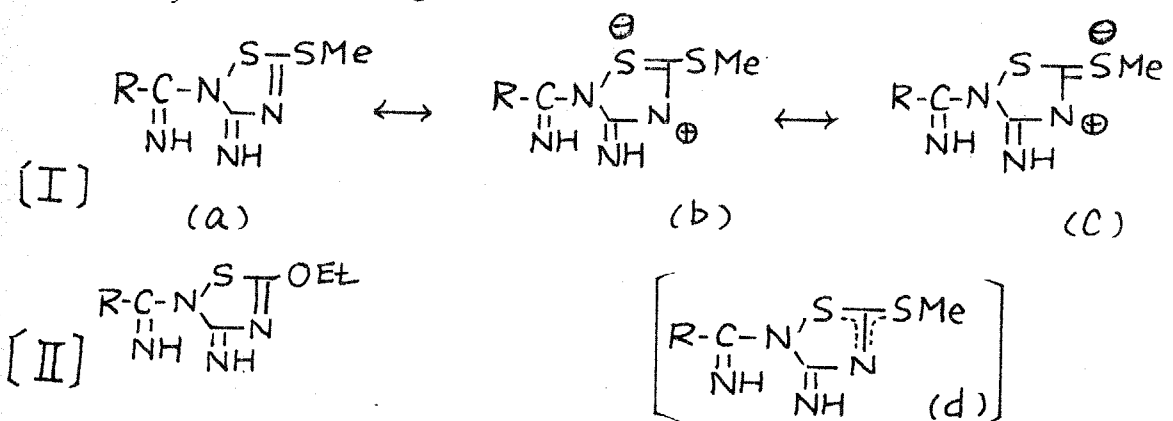


これに類似したものとして、ジムロース転位⁴⁰⁾がある。
これは、イソメラミンからノルマルメラミンへの転位反応
であり、このとき、塩基が触媒となって、C-N結合が切
れ、トリアジンに再閉環するものとされている。



またジムロース転位は熱によっても起りうる⁴¹⁾が、筆者の合
成したTDZ [II]は熱に対し全く安定で、融点より50°C
以上高い温度に加熱してみたが、転位は生起されず、原料
を回収した。

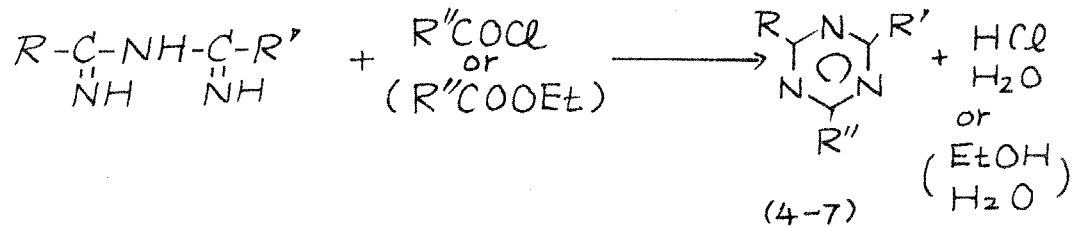
TDZの5位の置換基 (MeS-, EtO-) により、このよ
うに環の安定性に差がある事は当初予想されなかった。
これは、[I]の型のTDZ環には、下式に示すような3d軌
道共鳴安定化があり、全体として(d)のような形をとっ
ているものと思われ、そのため、C-S結合が強化されてい
るものと考えられよう*。



* [II]の型のものには(c)の寄与がない。

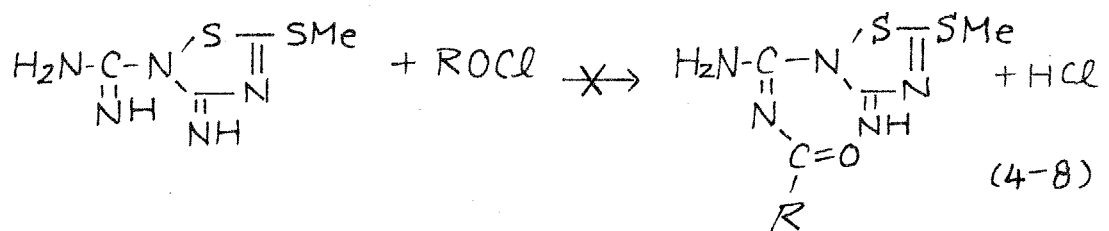
(3) 2-アミジノ-TDZ からの縮合ヘテロ環化合物合成の試み

一体に 1,3,5-トリアザペンタジエン系化合物は、酸クロリドやエステル作用により 5-トリアジン環を形成する事が知られている。このうち、特にビグアニド、イミドイルグアニジン、イミドイルアミジンについては、反応は定量的に進行する。^{* 39) 42)}



筆者が合成した TDZ は、その構造より上記の合成反応が適用できるものと期待された。

しかしながら、上記の反応は進行せず原料を回収した。これは 3 章でも触れたように TDZ 環がかなりの電子吸引性を有しているために求核性がありアシル化が進行しないものと思われる。

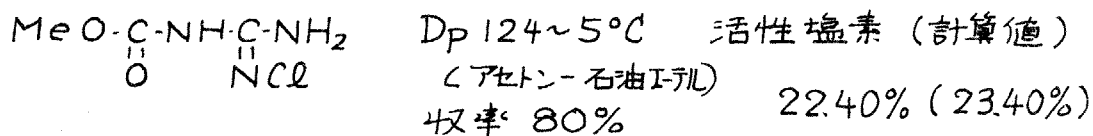


そこで、初めからアシル基（本研究ではエステル基）を有するグアニルウレタンの N-クロロ体を用いて TDZ

* すなわち 強塩基のもの程、反応しやすい。

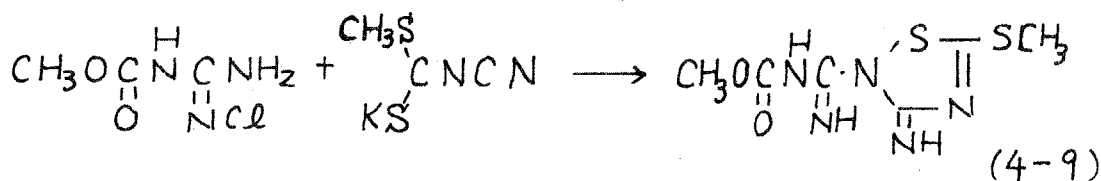
を合成し、このものより、縮合ヘテロ環を得ようとした。

まず N-クロロ体は、常法に従って グアニルウレタンの硝酸塩に水中、懸濁下 低温で攪拌しながら次亜塩素酸ソーダを作用させ析出結晶を分別して収得した。



このものは安定な化合物であり、半年間、室温放置してもほとんど分解せず使用に供せり。

次に、この N-クロロ体を用い、シアナミドジチオ炭酸メチルエステルカリウム塩との反応を行った。反応は炭酸塩をアセトニトリルに懸濁させ攪拌しながら 15°C 以下で N-クロロ体を分割添加した。N-クロロ体を加えると同時に発熱が認められた。両者ともアセトニトリルに難溶のため、反応は懸濁状態のまま進行する。1時間攪拌後、不溶結晶を分別し、水洗して無機塩を除去し、エーテルで良く洗浄して目的とする TDZ を収得した。(収率 85%) 生成物の構造は IR、NMR スペクトル、元素分析値に基づき決定した。



2-N-カルボメトキシアミジノ-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ

Dp 190°C (酞酸エチル-DMF, 2:1)

元素分析値

	C	H	N
	28.80	3.67	28.57
(計算値)	(29.14)	(3.67)	(28.32)

NMR シグナル 2.65 (s) 3.60 (s)
 TMS: DMSO-d₆ (-SCH₃) (-OCH₃)
 90MHz (PPM)

— I R spectra —

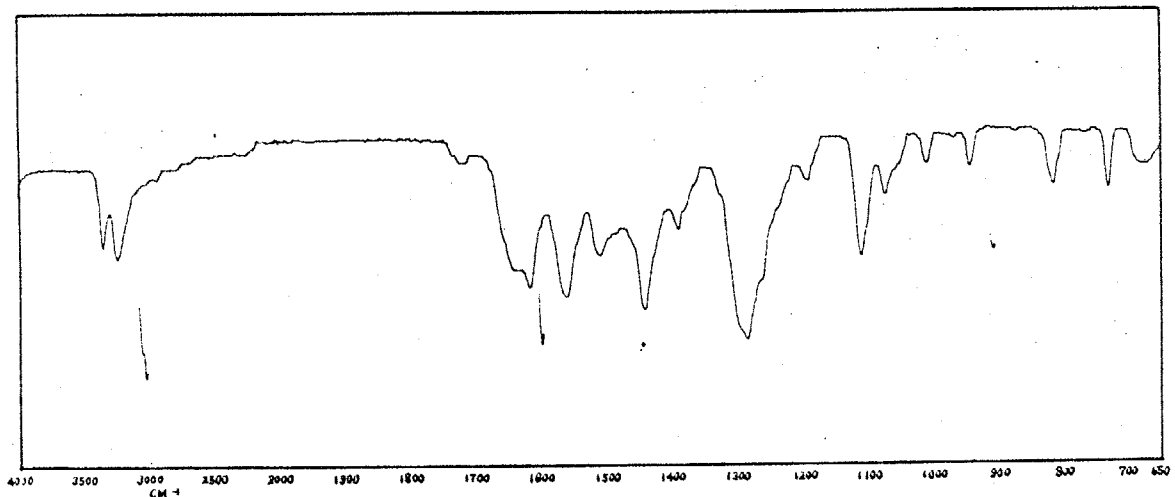


Fig 4-2 2-N-Carbomethoxyamidino-3-imino-5-methylthio-TDZ

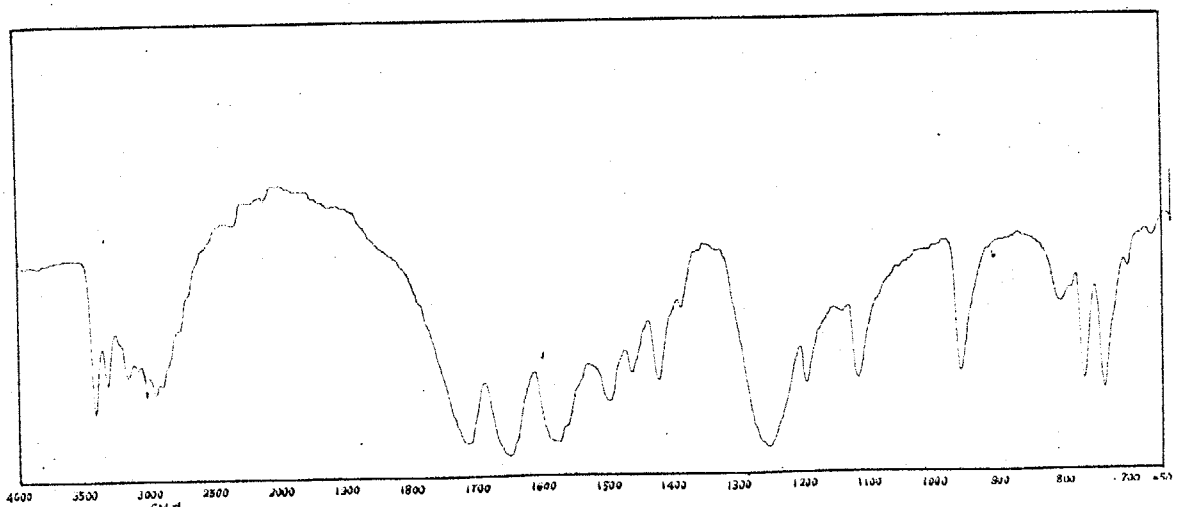
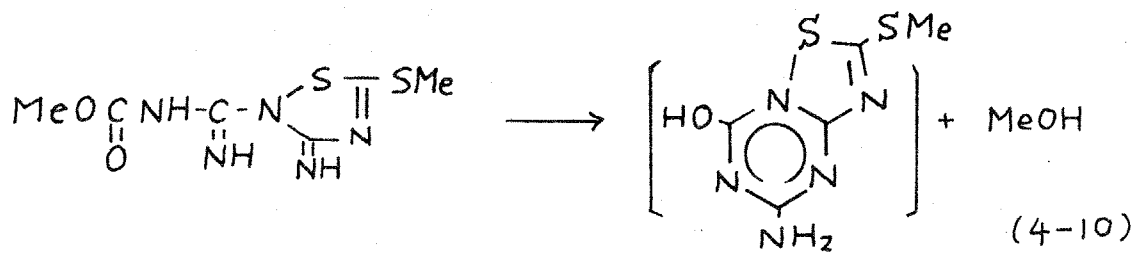


Fig 4-3 N-Carbomethoxy-N-chloroguanidine

次にこのものより、縮合環化合物を得るために、まず溶媒を用いず、そのまま加熱を試みたが 190°C で分解が起り目的物は得られなかった。そこで分解を避けるため溶媒中での加熱を試みた。溶媒として DMF を用い、加熱してゆくと、沸騰付近で一旦溶解し、ついで結晶の析出を見た。このものは原料と IR スペクトルは異なりまた非常に難溶性である事から、構造としては縮合環の可能性はあるが精製が困難で元素分析の結果から、はっきりと構造は断定できなかった。



第3節 実験の部

(I)-(i)

2-O-メチルイミドイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ と乾燥塩化水素との反応 — 2-カルバモイル-TDZの合成

TDZ (2.04g, 10 mmol) をメタノール 20ml に温時溶解させ 50°C に加温攪拌しながら乾燥塩化水素ガスを吹き込む。途中より白色結晶の析出をみる。2時間後、析出結晶をろ別 (1.34g, Dp 232~7°C) 母液を減圧乾固し残留物を少量のメタノール, アセトンで洗浄し、さらに 0.25g の結晶を収得する。合計収量 1.59g (84%)

DMF より再結晶して Dp 237~238°C
(澄澄)

2-カルバモイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ

(I)-(ii)

2-O-メチルイミドイル-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ [I] と各種アミンとの反応

(a) メチルアミンとの反応

[I] (2.04g, 10mmol) と 40% メチルアミン水溶液 (20mmol), メチルアミン塩酸塩 (0.68g, 10mmol) とをエタノール 25ml 中で 4 時間加熱還流する。冷却後、析出する結晶 (1.45g, Mp 170~4°C) をろ別し、母液を減圧濃縮し、残留結晶を水洗し、アミン塩酸塩を除去すればさらに目的物が 0.20g, 得られる, Mp 170~4°C。

2-N-メチルアミジノ-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ

合計収量 1.65g (81%) Mp 183~184°C (メタノール)

(b) エチルアミンとの反応

(a)と同様に反応させて処理し、97%の収率で 2-N-エチルアミ-

ノ-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ を収得した。Mp 163~6°C

エタノールより再結晶 Mp 165~166°C

(c) ベンジルアミンとの反応

(a)と同様に反応させて処理し、75%の収率で 2-N-ベンジルアミジ

ノ-3-イミノ-5-メチルチオ-TDZ を収得した。Mp 158~63°C
反応時間3時間

エタノール~DMF (6:1) より再結晶 Mp 167~169°C

(d) アーリンとの反応

(a)と同様に反応させたが原料のTDZを回収した。

(2)-(i)

2-O-メチルイミドイル-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ と乾燥塩化水素との

反応 —— 2-カルバモイル-TDZ の合成

TDZ (2.02g, 10mmol) をメタノール 30ml に温時溶解

し、50°C 付近に加熱しながら乾燥塩化水素ガスを吹き入

す。40分間攪拌したら、少量の不溶物を熱時口別し、口液

を減圧乾涸して残留物をエーテルで良く洗浄する。

2-カルバモイル-3-イミノ-5-エトキシ-TDZ 収量 1.84g (98%) Dp > 300°C
 (DMF-19)-ルより↑

(2)-(ii)

2-O-メチルイミドグレル-3-イミ)-5-エトキシ-TDZ [II] とアミン類との反応

(a) ベンジルアミンおよび塩酸塩共存下での反応

[II], (2.02g, 10 mmol) と ベンジルアミン (1.07g, 20 mmol),

ベンジルアミン塩酸塩 (1.44g, 10 mmol) と エタノール

25ml 中で 3 時間加熱還流した。反応液を熱時口過して

構造不明の不溶物を除去する。口液を放冷して析出する

結晶 (P-1, 0.29g Mp 124~6°C) を口別し。口液を減圧濃

縮して得られる油状物を水洗し、さらにエーテルで^{10ml}洗浄し

て、原料のベンジルアミンを除去すれば結晶が得られる。

(P-1, 0.91g, Mp 117~24°C) エーテル洗液に石油エ

ーテルを加えて結晶 (P-2, 0.47g, Mp 175°C) を析出させ

口取した。

結晶 P-1 を含む、エタノールより再結晶して (このときイオウ

が 0.08g 分離された) 2-N-ベンジルアミジノ)-3-イミ)-5-

エトキシ-TDZ を針状結晶として収得した。

粗収量 1.12g (40%) 精製収量 0.84g (30%)
Mp 143~145°C

P-2, 2-ベンジルアミノ)-4-エトキシ-6-フェニル-5-トリアジン

粗収量 0.47g (19%) Mp 181~183°C (DMF)

(b) メチルアミン遊離物との反応

[II], (1.01g, 5 mmol) と 40% メチルアミン水溶液 (20 mmol)

とをエタノール 15 ml 中で 3 時間、加熱還流した。反応液を
 放冷し、析出結晶（イオウと構造不明物）を口過し、口液を
 減圧乾固して結晶を得た。 0.65 g (83%) Mp 90°C

2-アミ)-4-エトキシ-6-メトキシ-5-トリアジン Mp 102~103°C
 (熱水より)

○
 (c) 2-アミジ)-3-イミ)-5-エトキシ-TDZ と エチルアミン遊離物

との反応

TDZ (1.87 g, 10 mmol) と、^{70%}エチルアミン水溶液 (40 mmol)

とをエタノール 25 ml 中で 3 時間加熱還流した。反応液
 を放冷し、イオウを口別し、口液を減圧濃縮して得られた
 結晶をエーテルで洗浄して、2,4-ジアミ)-6-エトキシ-5-
 トリアジン (1.55 g, Mp 176°C) を収得した。収率 100%

熱水より再結晶して Mp 181~182°C

(iii)

a) N-クロルグアニルウレタンの合成

グアニルウレタン (11.70 g, 65 mmol) を水 65 ml に懸濁させ
 0°C 付近に冷却、攪拌しながら 次亜塩素酸ソーダ (65 mmol)
 を滴下する。2°C 以下でかき混ぜれば 反応液は 平々黄味

を帯が N-クロル体 が析出する。 N-クロル体を別L。
石油エーテルで良く洗い乾燥(真空)する。

収量 7.84g (80%) Dp 124~125°C (アセトン-石油エーテル)
(融点)

b)

N-クロルグアニルウレタン と シアミドジチオ炭酸メチルエステル
カリウム塩 [I] との反応

2-N-カルボトキシアミジ)-3-イミ)-5-メチルチオ-TDZ の合成

[I] (2.72g, 16mmol) をアセトニトリル 30ml に懸濁し、

攪拌しながら 15°C 以下で N-クロル体 (2.42g, 16mmol)

を分割添加した。 N-クロル体 を加える と同時に加熱を

みる。 1時間かき混ぜ 最後の 5分間 加熱を流す。

冷却後、不溶結晶を別L、水洗し 無機塩を除去し、

エーテルで洗浄して 目的の TDZ を得た。

収量 3.33g (85%) Dp 190°C

(酢酸エチル-DMF ~ 2:1)

このものは、

DMF 沸点下で 変化し、高縮合物 (構造は不明であるが

縮合環かと思われ) を与える。

オ4節 総括

活性なイミドエーテル基を有するTDZとアミンとの縮合反応により各種のN-N-置換アミノ-TDZの合成を行い性状を明らかにした。この反応はアミン塩酸塩および遊離物両者の共存下で、アルコール中で加熱還流することによって初めて反応が進行し目的を達成することができた。

また5位がエトキシ置換されたTDZはアミンにより容易に閉環し5-トリアジンに再閉環する事を見出し、イソメラミンにみられるジムロース型の転位に類似した機構を経てゆくものと推論した。これに対して、5位がメチルチオ基で置換されたTDZはアミンに対し安定であり、これはイオウの3d軌道共鳴安定化によるものと考えた。

第5章. N-イミドイルスルフィイミン(新しい型 のスルフィイミン)の合成と反応

第1節 緒言

筆者は先に N-ハロ化合物と分子内にシアノ基を有するチオール塩とから S-N 結合を有するヘテロ環 ($\Delta^{4-1,2}$, 4-チアジアゾリン) 化合物の合成について報告した。

ここでは、N-ハロ化合物とチオエーテルとの反応を検討し、中間にスルホニウム塩を経るシアナミド系スルフィイミンの合成を行い、その多官能性とイリド結合の特殊性を勘案し、このものからのヘテロ環合成を含む新しい合成反応を開発しようとした。

スルフィイミンは、概して窒素上の負電荷が何らかの要因で分散、非局在化しうるもの程安定であり、窒素上に電子吸引基のついたスルフィイミンが比較的良く知られている。^{*43)}

筆者はこれまで研究対象としてきたアミジンが、その

*すなわち、N-アシル体がそれだ。なかでも N-スルホニル誘導体が多い。これは合成の簡便さと結晶性の良さによるものでスルフィド類の確認法の1手段ともなっている。

構造上、共鳴安定化が期待できることに着目し、アミジン骨格を有する従来全く知られていない新しい型の安定スルフィルイミンの合成を行った。またその反応性を明らかにしてゆく過程でアシル誘導体の熱分解により、分子内環化が起り、1,2,4-オキサジアゾール類が生成することを見出し、スルフィドを脱離基とするヘテロ環の新合成法を開発した。

また上記スルフィルイミンの構造について、そのスペクトルデータをもとに若干の考察を加えた。

オス節 研究結果の概要と考察

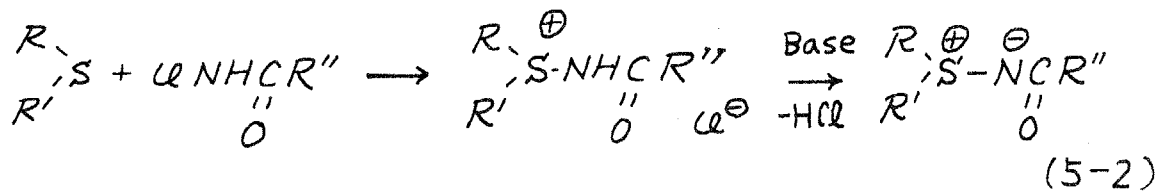
(1) N-ベンズイミドイル-S,S-ジメチルスルフィルイミンの合成とその基礎的性状

(i) スルフィルイミンの合成

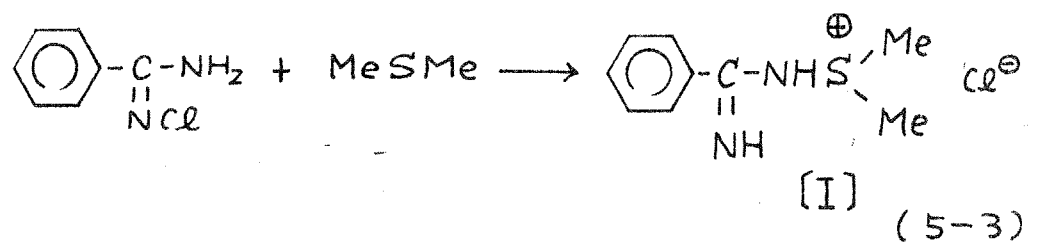
スルフィルイミンの合成⁴³⁾⁴⁴⁾としては、N-ハロ化合物を用いるもの、スルホキシドあるいはアジドを出発原料とするものなどが知られている。

このうち、N-ハロ化合物を原料とする方法は、クロラミンTのようにスルフィドと反応して直接スルフィルイミンを与える場合(式5-1)には簡便で収率も良好であるが、式5-2に示すように中間にスルホニウム塩を経て合成する

ものはオニウム塩の形成に問題があり、スルフィドの置換基 R 、 R' が電子供与基で N -クロル体の置換基 R'' が電子吸引基である事が必要である。



筆者は以上の真を勘案し、立体障害が少なく、カフイオウ上の電子密度の高いジメチルスルフィドを用い、 N -クロロベンズアミジンとの反応を各種の溶媒中で行い、スルフィルイミンへの中間体であるスルホニウム塩の合成の最適条件を搜した。

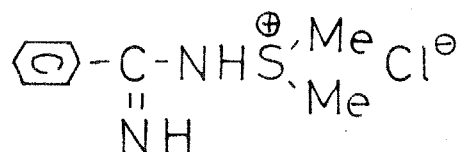


反応は各種の溶媒にジメチルスルフィドを溶解させ冷却攪拌下に 15°C 以下で N -クロロ体の溶液をゆっくり滴下した。反応結果を表5-1に示す。

エーテル中では粘糊状油状物が生成し、活性塩素は消失しない。この油状物をアセトニトリルで結晶化させるとほぼ純品のスルホニウム塩が得られたが収率は良くない。

Table 5-1

Preparation of Sulfonium salt



20 mmol scale, Temp < 15 °C

No	Solvent (ml)	R Time(hr)*	Salt (%)
1	ether (20)	2.0 (-)	52
2	CH ₂ Cl ₂ (20)	1.5 (1.0)	62
3	CH ₃ CN (20)	1.0 (0.3)	72
4	CH ₃ CN (10)	1.0 (0.3)	76 ~ 84

* () Active chlorine disappeared.

Analytical Data

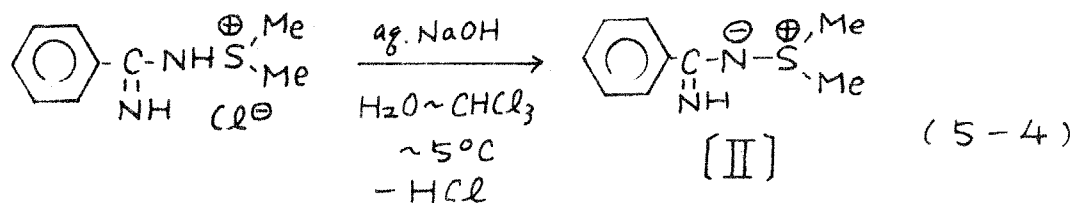
Mp (°C)	(Calcd %)		
	C	H	N
183 ~ 3.5	49.27	5.76	12.90
	(49.88)	(6.05)	(12.93)

N-Benzimidoylamino dimethylsulfonium Chloride

ジクロロメタン中での反応も、反応時間が長く収率も良好とはいえないが、アセトニトリル中では、著者と全く反応様相が異なり、N-クロロ体の滴下と同時に激しい発熱があり結晶が析出し、約15分余りで活性塩素は消失した。析出結晶を分別し、アセトニトリルで洗浄して得られるスルホニウム塩は、ほぼ純品に近く、溶媒量の少ない場合には最高収率84%に達した。

このものは熱エタノールから再結晶できる安定な塩で183~183.5°Cの融点を示す。

次にスルフィリミンを得るべくアルカリを作用させた。反応は、水-クロロホルムの混合溶媒にスルホニウム塩を懸濁させ攪拌しながら5°C以下でN-苛性ソーダを滴下し、クロロホルム層を分り取り、溶媒を完全に減圧留去すると、目的とするスルフィリミンがほぼ純品の無色針状晶として定量的に得られた。



このものは、クロロホルム-エーテルから再結晶すると若干、融点がより67~68°Cを示し、強より吸湿性を有しエーテル、石油エーテル以外のほとんどの有機溶媒および水に可溶である。—スルフィリミンN分析— 15.70% (計算値) (15.54%)

(ii) スルファイルイミンの基礎的性状 (図5-1参照)

得られた新しいスルファイルイミンの基礎的性状について検討した。非水溶媒中で乾燥塩化水素を吹き込むと元のスルホニウム塩を与える。過剰のSN-塩酸中40°C約1時間の加温で完全にS-N結合は切断される。

酸性下で沃素カリウム水溶液から沃素を遊離せしめ、また、チオフェノールと室温で激しく反応してジスルフィドとベンズアミジンの酸化還元生成物を与える事より、このS-N結合は酸化作用を有する事がわかった。

次に熱に対する安定性であるが、THF中、3時間の加熱還元下では全く安定、キシレン中での還元下で始めて、ジメチルスルフィドを放出して分解する。

このように酸や熱に対してかなりの耐久性を示すことは、諸言でも触れたようにスルファイルイミンのアミジン骨格からくるものと考えられる。

次にスルファイルイミンの構造についてスペクトルデータを挙げて考察する。

Fig 5-1

このように酸や熱に対してかなりの耐久性を示すことは、緒言でも述べたようにスルフィリイミンのアミジン骨格からくるものと考えられる。

次にスルフィリイミンの構造についてスペクトルデータを基に考察する。

(2) スルフィリイミンの構造

比較の為に原料のスルホニウム塩のスペクトルを合わせて下に示す。 -IR Spectra-

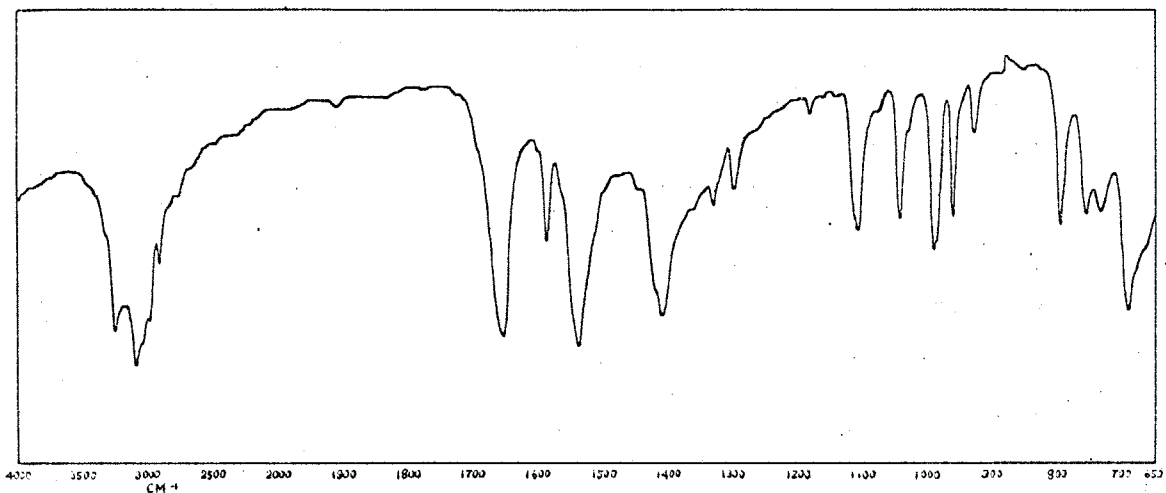


Fig 5-2 N-Benzimidoyldimethylsulfonium chloride

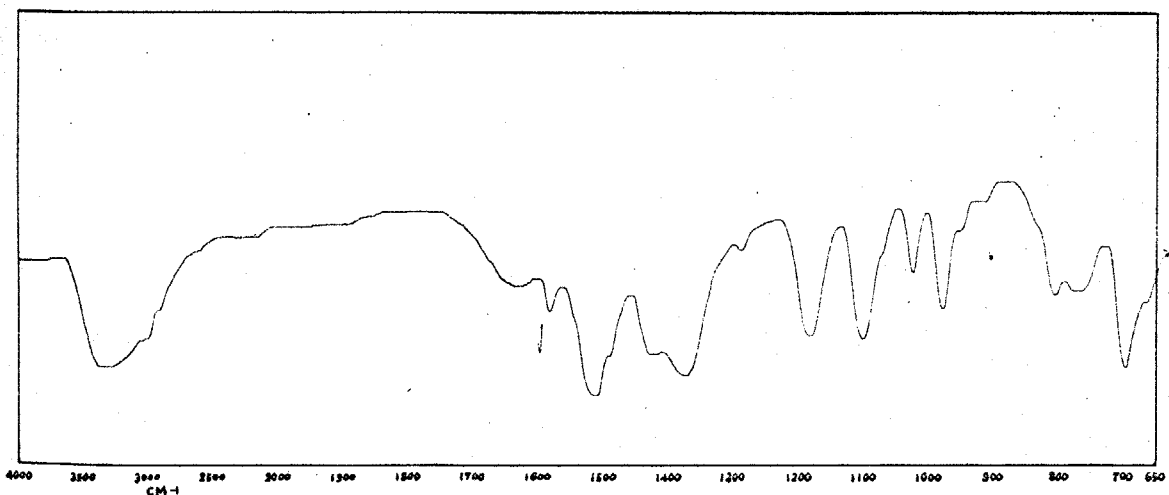


Fig 5-3 N-Benzimidoyl-S,S-dimethylsulfimine

Table 5-2

Spectral Characteristics

		Sulfonium Chloride	Ylid
IR (cm^{-1})	NH	3250, 3100	3300
	C=N	1650	1510
UV	λ_{max} ($\text{m}\mu$)	239	239
MeOH	ϵ_{max}	9200	11300

IR吸収では、スルファルイミンのC=N伸縮振動が 1650 cm^{-1} から 1510 cm^{-1} と 140 cm^{-1} も大幅に長波長側にシフトしている事が特徴で、これは、従来知られて
いるイリド炭素や窒素に直結したカルボニル基が約 100 cm^{-1}
ほど長波長側シフトする事と良く似ている。----(a)

UVスペクトルに於ては表5-2に示すように[I]と[II]
で λ_{max} には変化がみられず分子吸光係数にのみ[I]から
[II]への変化に伴い約2000程の増大が認められた。----(b)

次にNMRスペクトルであるが[I]では $-\overset{\text{Me}}{\underset{\text{Me}}{\text{S}}}$ プロ
トンおよびアミノプロトンは、イオウ上の正電荷のため、
かなり deshield され低磁場 (3.03 ppm と 9.00 ppm) に、
またフェニルプロトンは多重線で表われている。[II]に
なるとNHプロトンは窒素上の負電荷のため 強よく shield
され、 5.50 ppm に高磁場側シフトしまた $-\overset{\text{Me}}{\text{S}}-\overset{\text{Me}}{\text{Me}}$

Fig 5-4 NMR (TMS)

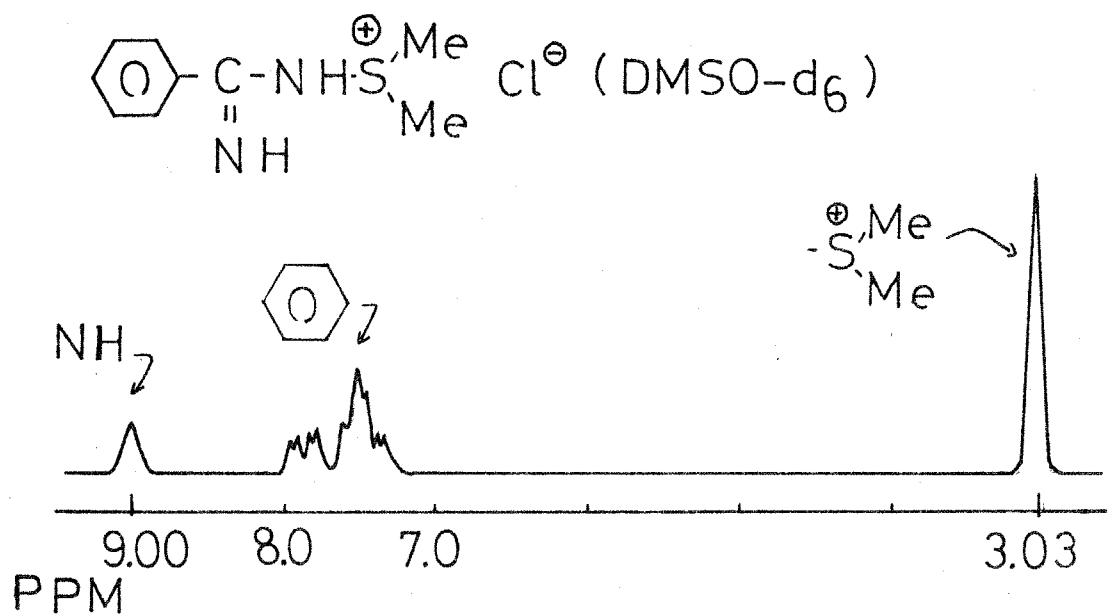
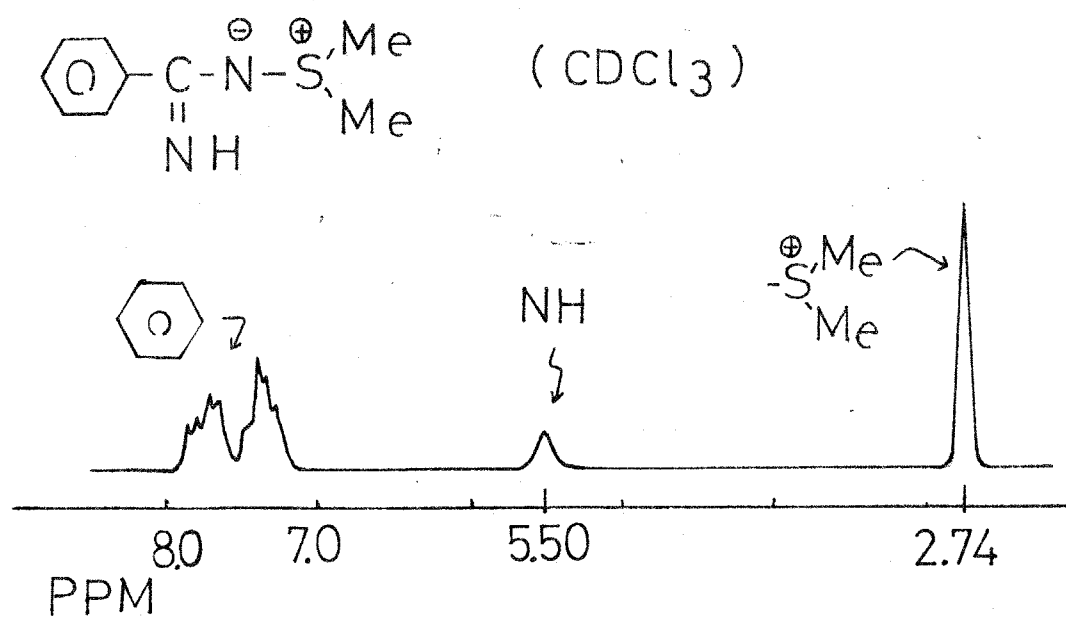


Fig 5-5 NMR (TMS)



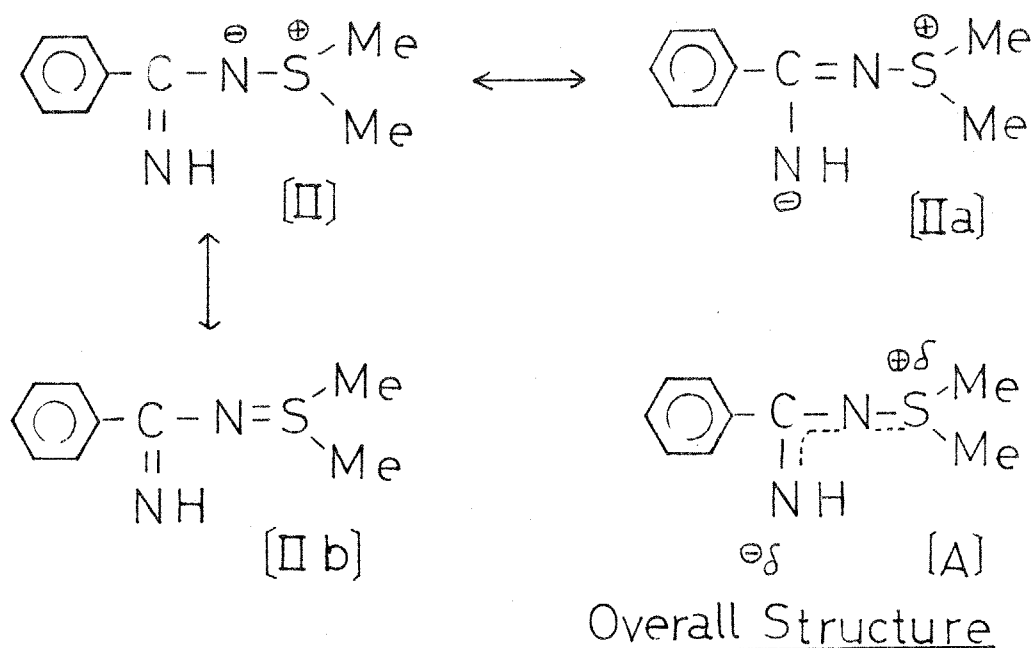
プロトンも若干ながら 0.3 PPM ほど高磁場側シフトして
 いる。(図 5-4, 5-5) この事は、スルフィルイミ
 ンのイオウとの正電荷は、スルホニウム塩の場合よりやや
 弱いことがわかる。(C)

(A) と (C) は、スルフィルイミンの構造として IIa
 の寄与を示唆するものであり、また (b) と (C) は S-N
 結合が 2p-3d 軌道の重なり合いに基づく二重結合性を有
 する IIb の寄与も小さいながらも示唆するものと考
 えられよう。以上の事より、このスルフィルイミンは全体と
 して [A] の形で表現するのが妥当であると思われる。

これらの共鳴効果がこの型のスルフィルイミンの安定性に寄
 与していると考えられる。

Structure of Sulfilimine

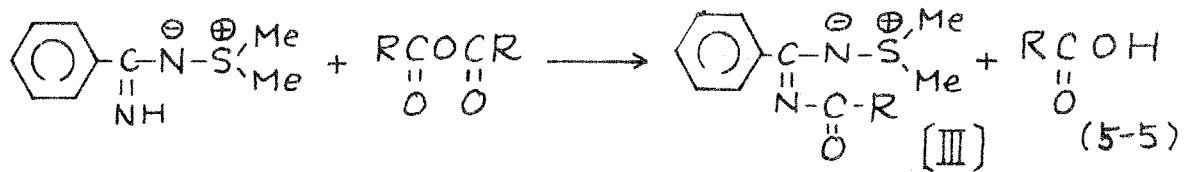
(N-Benzimidoyl-S,S-Dimethylsulfilimine)



(3) アシル誘導体の合成とその熱分解による 1,2,4-オキサジアゾール類の合成

(1) アシル誘導体の合成

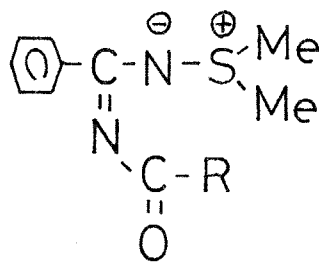
負電荷を帯びた窒素原子上に電子吸引基を導入する事により安定なスルファイルミンが得られる事が知られている。筆着も [I] のスルファイルミンより、より安定なものを収得し、さらにこのものからヘテロ環化化合物の合成を試みる目的でアシル化を行った。反応はジクロロメタン中、室温で酸無水物と 1~3 時間攪拌するだけで容易に進行する*。アセチル体を除いては、生成物が一部析出する。結晶口別後の口液を減圧濃縮しアルカリ処理して酸を除去し目的とするアシル誘導体を収得した。結果を表 5-6 に示す。





これらのものは、吸湿性はなく融点も比較的高い安定な化合物で、エーテル、石油エーテル以外のほとんどの有機溶媒に可溶でありクロロホルムあるいはジクロロメタン-エーテルより再結晶できる。

* アミジン類を酸無水物でアシル化する際には、普通、70°C 以上に長時間加熱して居る場合が多く、このような緩和な条件で反応が進行するのは、窒素原子上に生じた負電荷のため反応性が增大したためと考えられる。

Table 5-6
Acyl Derivative



R	Yield (%)	Mp (°C)	Anal (Calcd %)		
			C	H	N
Me	60	114~116	59.60 (59.43)	6.01 (6.35)	12.51 (12.60)
	66	188~190	67.36 (67.58)	5.70 (5.67)	9.70 (9.85)
Me- 	54	172~173	67.83 (68.43)	6.13 (6.08)	9.10 (9.39)

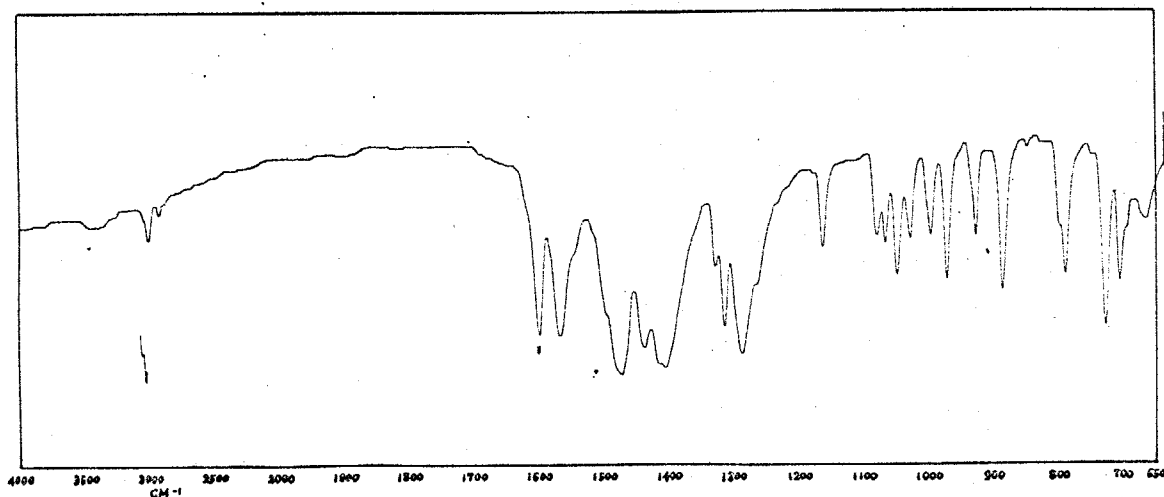


Fig 5-6 IR Spectrum

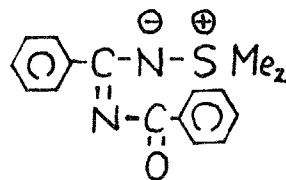



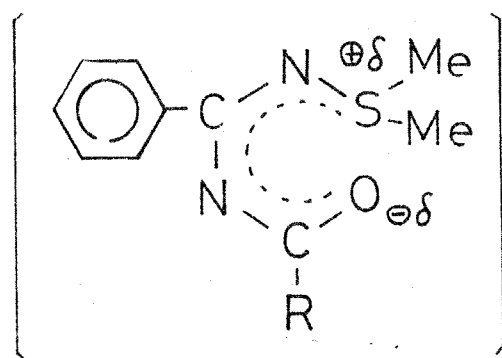


Table 5-7

Spectral Characteristics of [III]

	R=Me	R= 	R=  Me
IR (cm ⁻¹) ν C=N ν C=O	1600 1620	1570 1600	1550 1590
UV (mμ) MeOH λ _{max} E _{max}	230 10800	245 11700	251 18600
NMR (ppm) TMS CH ₃ S  -C=N R-C=O	2.72 (s) 7.17~7.75 (m) 2.02 (s)	2.91 (s) } 7.20~8.15 (m)	2.87 (s) } 7.13~7.96 (m) 2.33 (s)*



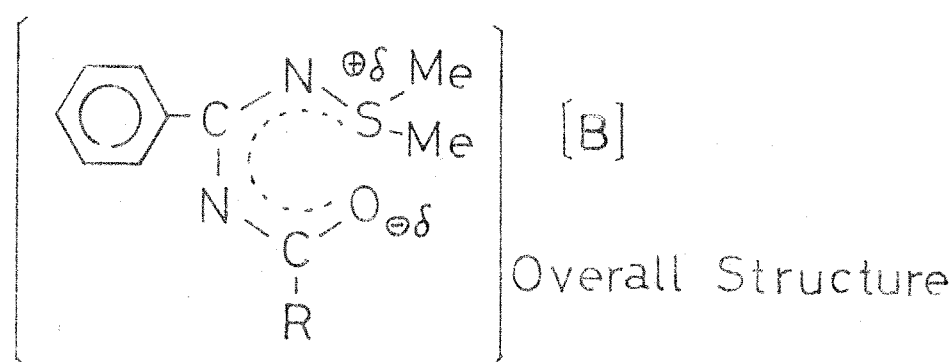
[B]

* Methyl protons
of p-tolu group

Overall Structure

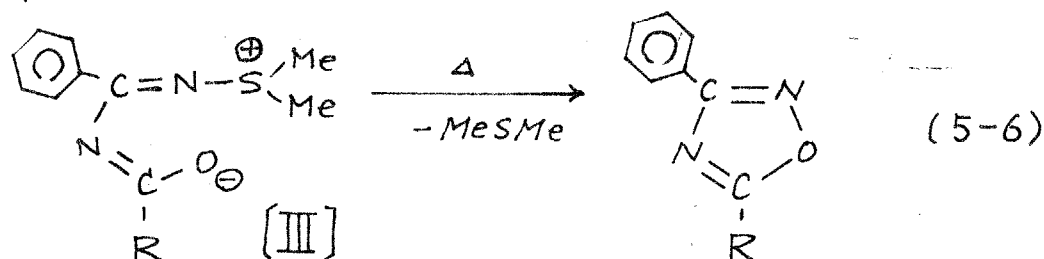
これらのスペクトルデータを表5-7に示す。

IR吸収で、 $C=N$ 吸収は無置換体 [I] に比べ短波長側にシフトし、 $C=O$ は通常のアミドに比べやや長波長側にシフトしている事より、これらの型のスルフィリミンはカルボニル基まで共鳴の伸びた [B] のような構造を全体としてとっている可能性があると考えて良いであろう。



(ii) アシル誘導体からの 1,2,4 オキサジアゾール類の合成

先に得られたスルフィリミン, [III] が [B] のような構造をとっているものとする。もしスルフィド基が脱離すれば $N-O$ 結合が形成され オキサゾールが生成するものと期待される。





そこで [III] の熱分解を試みた。

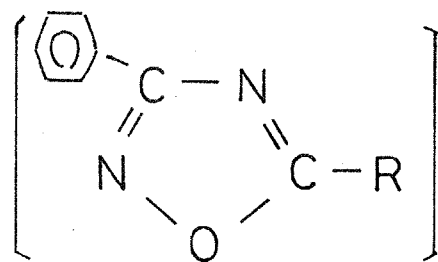
[III] を試験管中でそのまま加熱してゆくと融臭より 20乃至30°C 高い温度, 200°C 付近で ガス (ジメチルスルフィド) の発生が認められた。ガスの発生が止んだから、反応物を冷却すると結晶化した。このものは、エーテル、リクロインに可溶であり、IRスペクトル、元素分析値、融臭の比較より 1,2,4-オキサジアゾール誘導体である事がわかり、期待したように環状化合物が得られる事がわかった。しかしながら アセチル誘導体の場合には、タール状となりオキサジアゾールは得られなかった。

合成結果を表5-8に示す。

Table 5-8

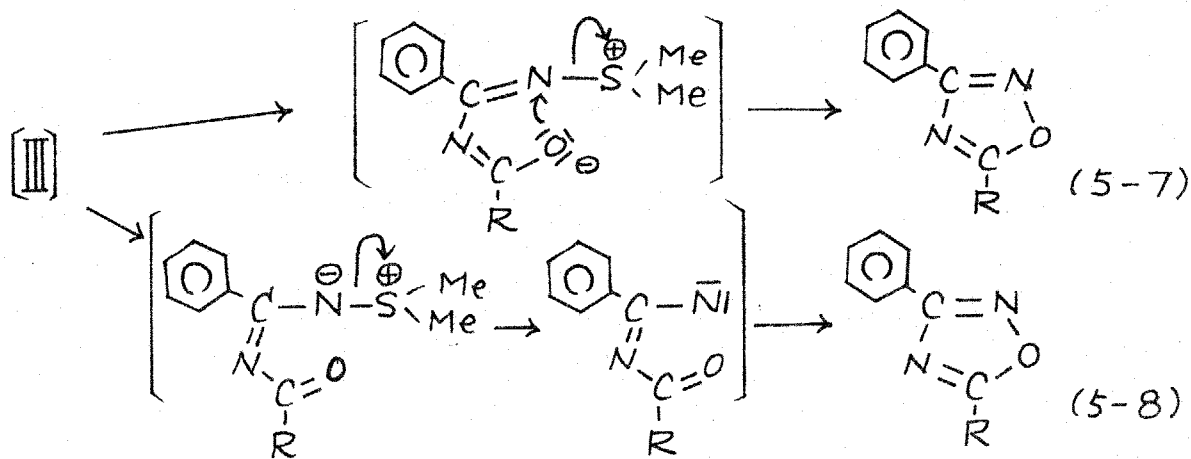
Formation of 1,2,4-Oxadiazole from S-N Ylid

R	R.Temp °C	R Time min	Yield %	Mp (°C)*	Anal (Calcd %)		
					C	H	N
	200 ~210	10	70	108 (108)	75.74 (75.66)	4.56 (4.54)	12.67 (12.60)
Me 	190 ~200	20	63	121 ~122	76.15 (76.25)	5.08 (5.12)	11.49 (11.86)
Me	160	5	0	-	-	-	-

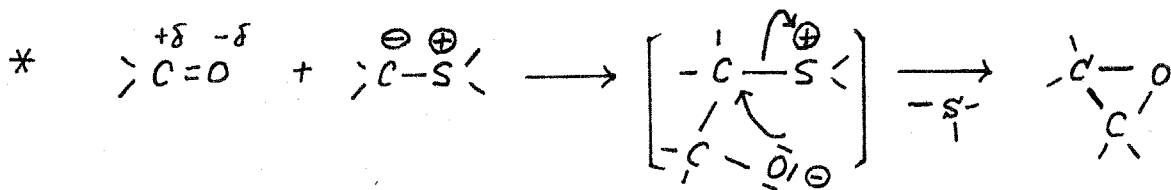


* Lef.

本反応はかなりの高温を要するにもかかわらず収率も良好であり原料のスルファイルミンの合成および熱分解後の処理も比較的簡単であり従来の1,2,4-オキサジアゾール類の合成法と比べ簡便な方法として有用なものと思われろ。反応は式5-7に示すようにC-Sイリドとカルボニル化合物よりエホキシ環が生成する*機構に類似したものとナイトレン中間体⁴⁹⁾を経るもの(式5-8)とが考えられるがどちらの機構で進行するものが現在のところ明らかではない。また後者の経路についてはオム章でも言及する。



いずれにせよ、スルファイルミンについては、スルファイドの脱離に伴う分子内環化の例はこれまでに皆無であり興味深い反応といえる。

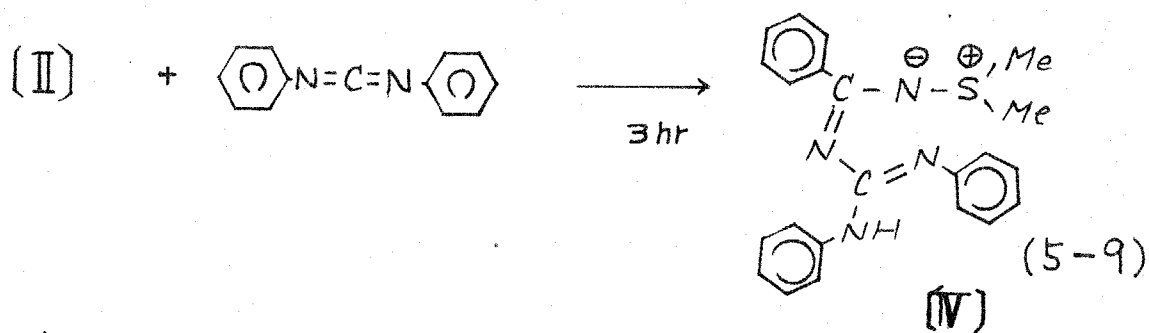


文献 47), 48)

(4) カルボジイミド, シアナムイドとの反応

スルファイルイミン〔II〕はイミノプロトンを有し、それがその窒素が負電荷を帯びている事から容易に不飽和結合化合物に付加するものと考えられる。筆者は不飽和化合物としてカルボジイミドやシアナムイドを選んだ。これは特殊な構造を有する新しいスルファイルイミンの生成が期待できるからである。

ジフェニルカルボジイミドとスルファイルイミン〔II〕とをジクロルメタン中、低温（50°C以下）で攪拌し、溶媒を減圧留去してイミドイリアミン骨格を有する安定なスルファイルイミン〔IV〕を得た。



収率 88%

Mp 160°C (CH₂Cl₂-ether)

元素分析 (計算値%)

C	H	N
70.53	6.06	14.94
(70.56)	(5.92)	(14.96)

UV スペクトル
(ナターール)λ_{max} 256 mμ
ε_{max} 12500NMR (TMS)
DMSO-d₆

CH ₃ ⁺ S	2.65 ppm (s)
<chem>c1ccc(cc1)</chem>	6.50~7.50 ppm (m)

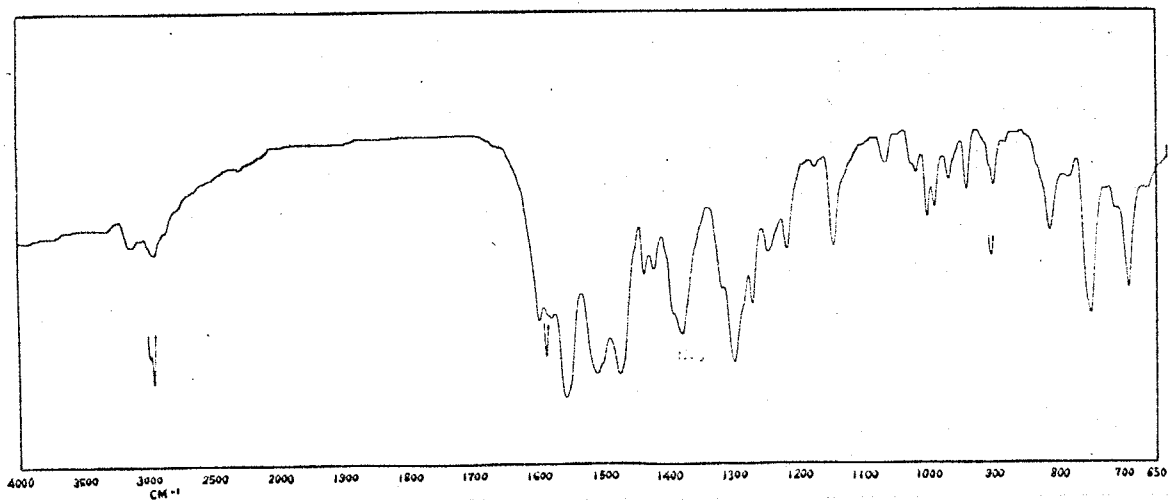
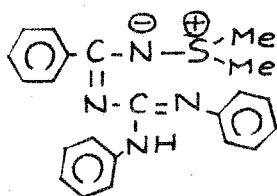
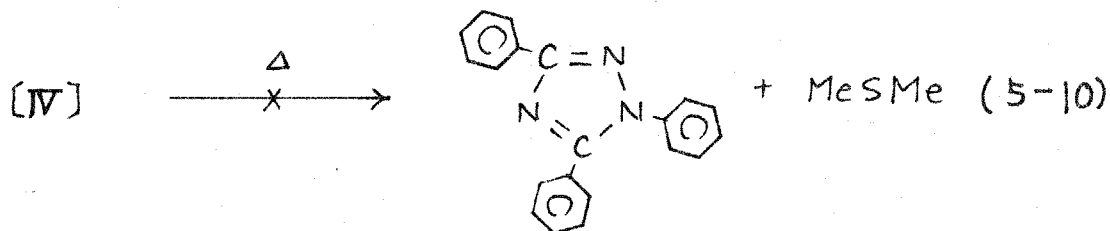


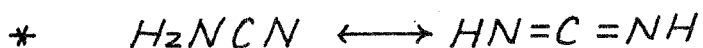
Fig 5-7
IR Spectrum



得られたスルフィリイミン〔IV〕についても熱分解を試みたが予想されたトリアゾール環状化合物は得られなかった。



次にカルボジイミドの1種と考えられるシアナミドとの反応を試みた。反応は室温下では進行せず原料を回収したが THF 中、30 分間加熱還流すると予期に反して N-シアノベンズアミジンが 60% の収率で得られた。

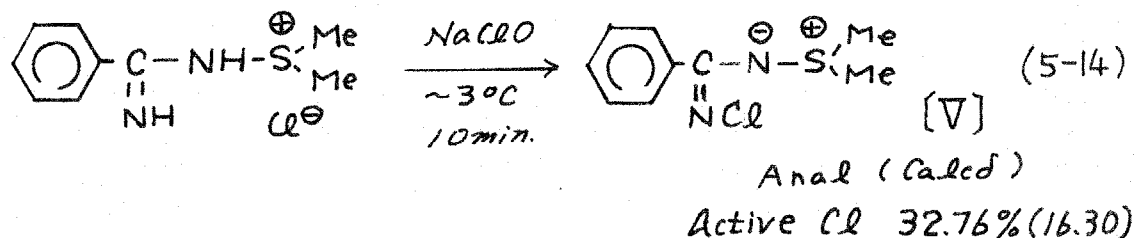


(5) N-ハロ結合を有するスルフィルイミンの合成と
ロダン酸カリウムとの反応

i) N-クロロスルフィルイミンの合成


電子吸引基の1種であるハロゲン(ここでは塩素)を窒素上に導入し、安定スルフィルイミンの合成を行った。

スルフィルイミン [II] の出発物質であるスルホニウム塩 [I] に低温で、次亜塩素酸ソーダを作用させジクロロメタンで抽出することにより一挙に N-クロル結合を有するスルフィルイミンを合成することができた。収率92%



この新しい型のスルフィルイミンは吸湿性はなく、水に可溶であり、クロロホルム、石油エーテルより再沈精製すれば分解点 $98 \sim 99^{\circ}\text{C}$ を示す。活性塩素の沃素滴定量が計算値のほぼ2倍を示しているのは、活性ハロゲンの他に N-S 結合の酸化作用を含むためである。

このもののスペクトルデータを下に示す。

UV スペクトル		NMR	
(MeOH)	$\lambda_{\text{max}} 217 \text{ m}\mu$	TMS	$\text{CH}_3\text{S}^{\oplus}$ 2.68(S)
	$\epsilon_{\text{max}} 14000$	(CDCl_3)	2.74(S)
		PPM	 7.36(S)

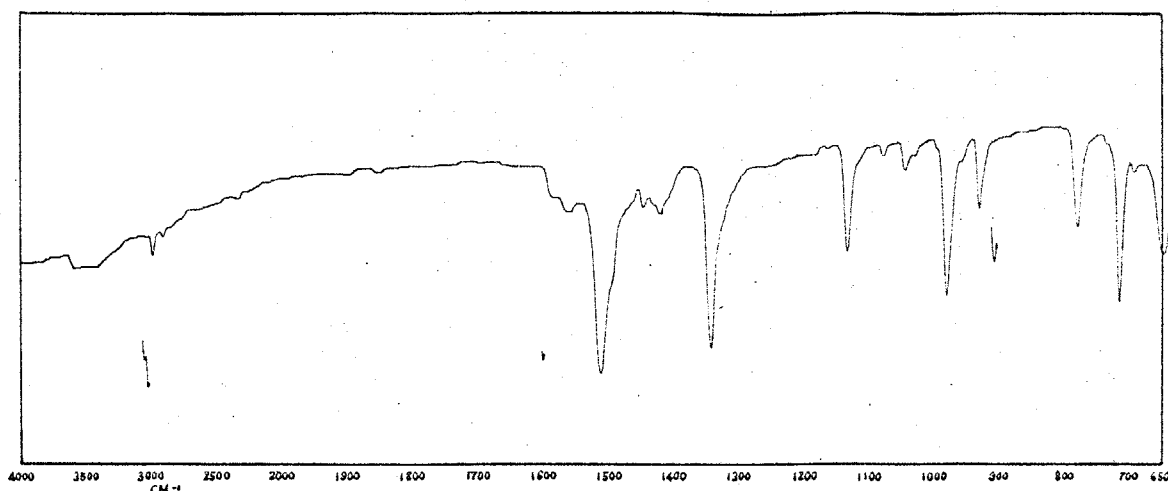
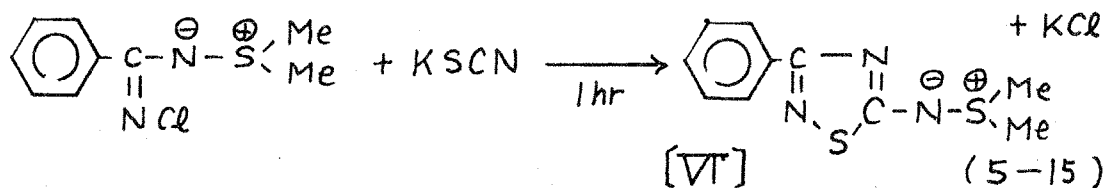


Fig 5-8 IR Spectrum $\text{C}_6\text{H}_5\text{-C(=O)-N}^{\ominus}\text{-S}^{\oplus}(\text{Me})_2$

(II) N-クロルスルファイミンとロタン酸カリウムとの反応

(I)で得られたN-クロルスルファイミンに対する求核試剤の反応として、ロタン酸カリウムとの反応を検討した。反応は、ロタン酸カリウムをアセトニトリル中に懸濁させ室温でN-クロル体の溶液をゆっくり滴下した。激しい発熱があり反応液は黄変し、KClが析出した。無機塩を分別し溶媒を除去して粗結晶を得た。(収率68%)



このものをジクロルメタン-エーテルより繰返し再結するとともに板状晶の純品を得た。Mp 168~169°C

このものは a~d の事実よりチアジアゾール環を有するスルフィリミン [VII] であると推定した。

a) IR スペクトルで -SCN 基の吸収がみられる事 (図 5-9 参照)

b) 生成物 [VII] およびこれから誘導したロクルートの元素分析値

元素分析値 (計算値 %)	スルフィリミン [VII]			[VII] ロクルート		
	C	H	N	C	H	N
	50.35	4.69	17.88	40.93	2.95	18.06
	(50.61)	(4.67)	(17.70)	(41.20)	(3.03)	(18.02)

↪ Mp 176°C

c) 沃素カリウムの酸性溶液から沃素を遊離せしめる事... (S-N 結合の存在)

d) NMR (図 5-10) および UV スペクトル

UV スペクトル

(MeOH)

λ_{max} 248 m μ

ϵ_{max} 34000

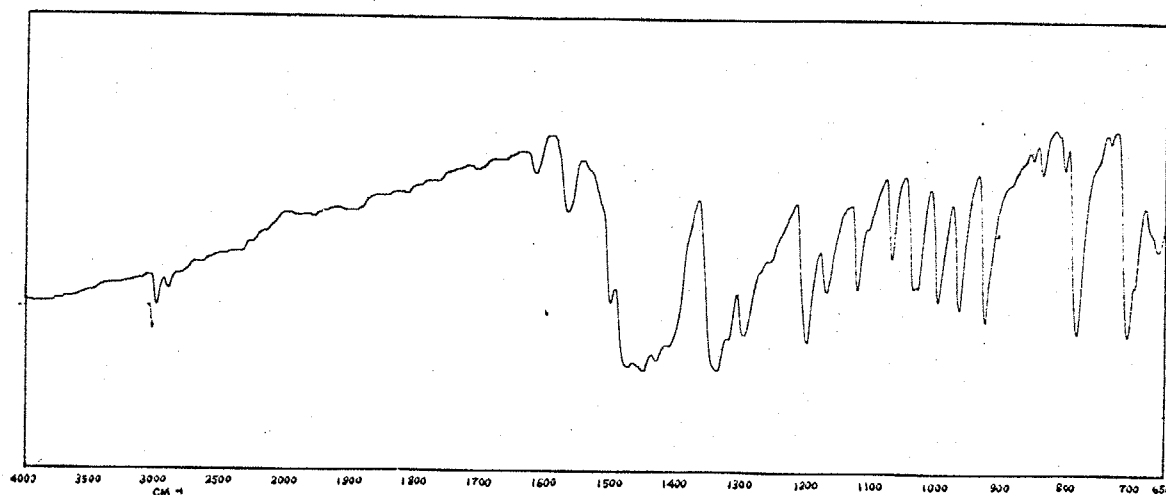
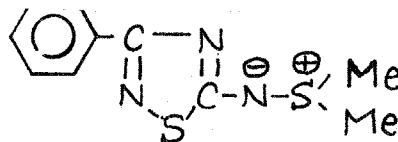
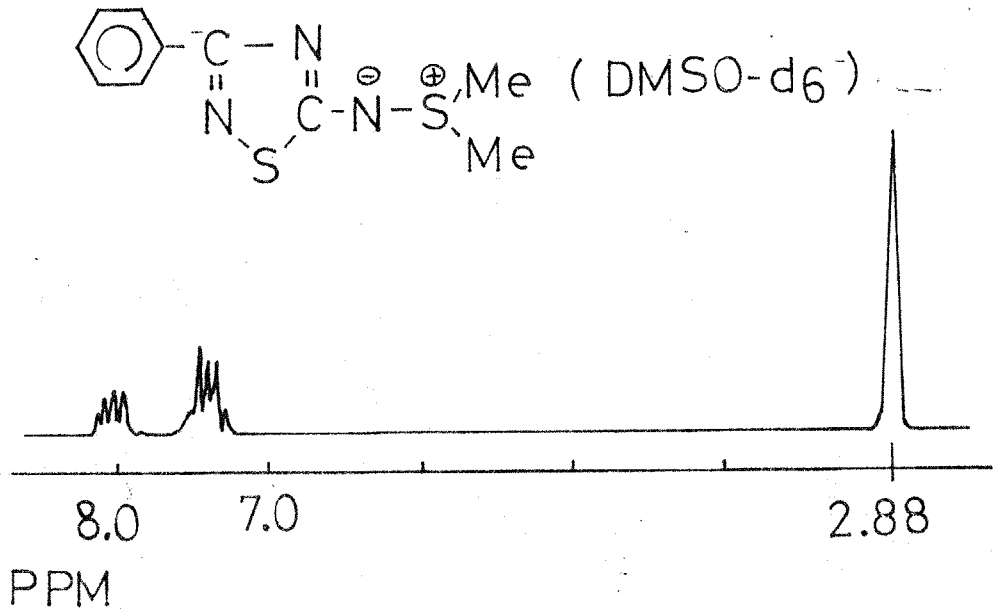


Fig 5-9 IR spectrum



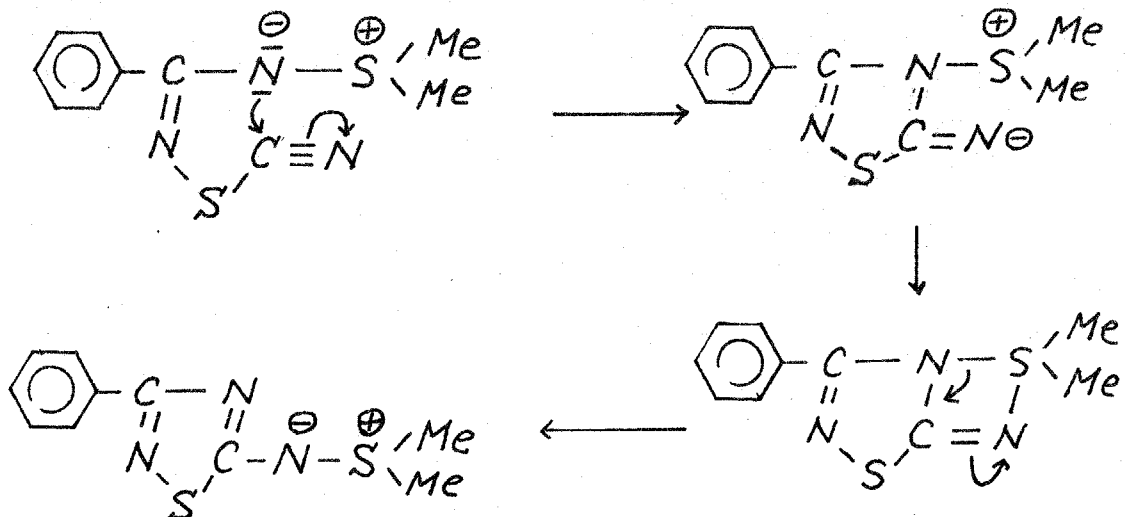
N-(5-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazolyl))-S,S-dimethylsulfilimine

Fig 5-10 NMR (TMS)



このスルファイルイミンは、式 5-16 に示すように、まず S-N 結合が形成され、鎖状中間体より分子内環化が起り、次いで、スルフィドが転位して生成したものと考えられる。これと類似のケースが P-N イリドについて知られており⁵²⁾、スルファイルイミンについてはない。

(5-16)



オ3節. 実験の部

(1)-(i)

各種溶媒中での *N*-クロルベンズアミジンとジメチルスル
 ファイドからのスルホニウム塩の合成

(a) エーテル中での反応

ジメチルスルファイド (1.49g, 0.024 mol) のエーテル溶液
 (10 ml) に、氷水冷下 攪拌しながら *N*-クロル体 (3.09g,
 0.02 mol) のエーテル溶液 (10 ml) を 8°C 以下で滴下す
 る (5分間)。滴下と同時に白濁する。^{20~25°Cで} 攪拌を
 止めた後、析出する油状物のため 攪拌不能となる。これにアセトニ
 トリル_入 (5 ml) を加え、ガラス棒でこすれば結晶化する。

収量 2.58g (52%) Mp 183°C

(b) ジクロルナタン中での反応

上記と同様に反応させたが、この場合は、白濁せず、発熱
 もみられず。20~25°Cで1時間半攪拌後に結晶の
 析出をみる。収量 2.70g (62%) Mp 173°C

(c) アセトニトリル中での反応

アセトニトリル各 5 ml ずつ用い、(a)と同様に反応させた。
 激しい発熱があり、すぐに白濁し、ヤがて結晶化する。
 20°C 以下で1時間攪拌後、生成物を分別する。

収量 3.30g (76%) Mp 176°C

エタノールより再結晶 Mp 183~183.5°C

○ *N*-ベンズイミドイル-*S,S*-ジメチルスルフィウムの
合成

N-ベンズイミドイルイミノジメチルスルホニウム塩酸塩
(0.03 mol, 6.50g) を水-クロロホルム (10ml-30ml) に
懸濁させ 攪拌しながら 5°C 以下で "N-苛性ソーダ"
(20ml) を滴下する。 10分後、クロロホルム層を分り取り
さらにクロロホルムで抽出 (10ml x 2) し、抽出液を合し
芒硝で乾燥後、溶媒を減圧留去する。 得られた針状晶を
少量のエーテルで洗浄し、窒素気流下で口取する。

収量 5.40g (100%) Mp 65~67°C

クロロホルム-エーテルより再結晶 Mp 67~68°C

(2)-(i)

スルフィウムのアシル化

(a) アセチル化

スルフィウム (2.70g, 0.015 mol) と 酢酸無水物 (1.73g,
0.017 mol) とをジクロルメタン (13ml) 中、炭酸ソーダ
(0.90g, 0.0085 mol) 存在下 室温で 1 時間攪拌した。

反応液を水中にあげ、油層を分り取り、ジクロルメタン (7ml x 2) で抽出し、抽出液を合し、芒硝で乾燥後、溶媒
を減圧留去して油状物を得る。エーテルを加えて結晶し、

口別してアセチル体を得る。 収量 2.00g (60%)

Mp 113~114°C

ジクロルメタン-エーテルより再結晶 Mp 114~116°C

(b) ベンゾイル化

スルフィルイミン (3.60g, 0.02 mol) のジエロールナタン (7ml) 溶液に安息香酸無水物 (4.97g, 0.022 mol) のジエロールナタン溶液 (8ml) をかきまぜながら 20~25°C で滴下する (5分)。滴下終了時に結晶の析出をみる。そのまま室温で攪拌1時間。析出結晶 (2.74g) を別し口液を減圧濃縮して得られる油状物を 2N-苛性ソーダ (10ml) で洗浄し、やや粘糊な結晶を得る。これをエーテル洗浄して白色結晶 (1.00g) を得る。

合計収量 3.74g (66%) Mp 188~190°C (CHCl₃-エーテル)

(c) p-トルイリ化

スルフィルイミン (2.70g, 0.015 mol) の CH₂Cl₂ (6ml) 溶液に水冷下かきまぜながら p-トルイリ酸無水物 (4.32g, 0.017 mol) の CH₂Cl₂ (9ml) 溶液を滴下 (5分)。滴下終了後室温で3時間攪拌する。析出結晶 (0.90g) を別しエーテル洗浄する。口液を減圧濃縮し、2N-苛性ソーダと混ぜ不溶結晶を別しエーテル洗浄する。(1.50g)。

合計収量 2.40g (54%) Mp 172~173°C
(CHCl₃~エーテル)

(2)-(ii)

アシルスルフィルイミンの熱分解による 1,2,4-オキサジアゾール類の合成

a) 3,5-ジフェニル-1,2,4-オキサジアゾールの合成

スルフィルイミン (1.14g, 4 mmol) を試験管 (内径 10

mm, 長さ120mm) に詰め、油浴中で $200 \sim 210^\circ\text{C}$ に
10分間加熱する。この間、ジメチルスルフィドが離脱する。
反応物を冷却すれば結晶化する。これをエーテルに溶解し
活性炭処理し、減圧濃縮して得られる結晶を少量の冷エタノール
～水で洗淨して生成物を得る。収量 0.62g (70%)

エタノール～水より再結晶して針状晶を得る。0.45g (51%)
Mp 108°C

(b) 3-フェニル-5-p-TOL-1,2,4-オキサジアゾールの合成

(a)と同様にしてスルフィルイミン (0.60g, 2mmol) を

$190 \sim 200^\circ\text{C}$ で20分加熱し、冷却し、エーテル(30ml)

に溶解、減圧濃縮して活性炭処理し褐色の針状晶を得る。0.30g (63%)

エタノール～水より再結晶 Mp $121 \sim 122^\circ\text{C}$

(3)

a) スルフィルイミンとジフェニルカルボジイミドとの反応

スルフィルイミン (1.80g, 0.01mol) の CH_2Cl_2 (6ml)

溶液に冷却下 (5°C 以下) 攪拌しながらジフェニルカルボジイ

イミド (1.96g, 0.01mol) の CH_2Cl_2 (4ml) 溶液を滴下す

る。滴下と同時に液は淡黄色に変化する。そのまま2.5

時間攪拌し、その後、室温で30分おきませる。反応液を

活性炭処理し、溶媒を減圧留去して結晶物を得る。この

ものにエーテルを加えて結晶化、分別する。

収量 3.30g (88%) Mp 160°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \sim \text{I-TEL}$)

(b) スルファイルミンとシアナミドとの反応

スルファイルミン (1.80g, 0.01 mol) とシアナミド (0.42g, 0.01 mol) とを THF (10ml) 中で ^{30分間} 加熱還流する。

反応液は赤色に変化する。活性炭処理して、減圧濃縮し得られる飴状物を CHCl_3 に熱時、溶解させ、エーテルを加えて冷却する。析出結晶 (0.67g) を別し、口液を減圧濃縮して得られる油状物を 2N-塩酸 (4ml) と混合し、結晶を得る。(0.20g)。合計収量 0.87g (60%)

Mp 141°C (エタノール~水) → シア)ベンズアミジン

(4)-(i)

スルファイルミンの N-クロル化

スルホニウム塩 (7.80g, 0.036 mol) を 水- CH_2Cl_2 (20ml ~ 25ml) に溶解させ 氷冷 3°C 以下で 次亜塩素酸ソーダ を滴下し、10分間、かきまぜる。油層を分り取りさらに CH_2Cl_2 (10ml) で抽出し、抽出液を合し、芒硝で乾燥後、 CH_2Cl_2 を減圧溜去し、エーテルを加えて結晶化。6.98g (92%)

CHCl_3 ~ 石油エーテルより再結晶 Mp 98~99°C

(ii) N-クロルスルファイルミンとロダン酸カリウムとの反応

ロダン酸カリウムをアセトニトリル (6ml) に懸濁させ 氷冷下 攪拌しながら N-クロルスルファイルミン (1.50g, 7mmol) のアセトニトリル溶液 (4ml) を滴下する。

激しい発熱があり 40°C 付近まで温度は上昇し、反応液は、

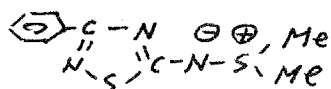
黄変する。室温で約1時間攪拌後、不溶物を口別する。

口液を減圧濃縮し、黄色油状物を得る。これをエーテルで結晶化するが粘性があるため、エーテルで洗浄して口別する。

収量 1.12g (68%) CH_2Cl_2 ~ エーテルより再結晶, $\text{Mp} 168 \sim 9^\circ\text{C}$

このスルフィリイミンの CH_2Cl_2 溶液にピコリン酸のエーテル溶液を加えるとピコレートが析出する。

熱水より再結晶 $\text{Mp} 176^\circ\text{C}$



おしり 総括

N-フェロルベンズアミジンを原料として今まで知られていなかった新しい型の安定スルフィリイミンの合成を行った。また、その基礎的性状を明らかにし、構造と安定性の関連をスペクトルデータを基に考察した結果当初予想したようにアミジン基の共鳴効果がスルフィリイミンの安定性に大きく寄与している事が判明した。

アシルスルフィリイミン誘導体の熱分解による1,2,4-オキサジアゾール類の合成法を見い出し、スルフィドが良い脱離基となりうる事がわかった。このような例はスルフィリイミンについては今までに類例が多く、適当なエーテルの選択次第によっては、今後、さらにこのような例

口環合成が期待できる事を示唆した。

スルホニウム塩に直接 次亜塩素酸ソーダを作用させて容易に得られる N-クロロスルフィルイミン は、求核試剤である ロダン酸カリウム と容易に反応して スルフィドが転位し 4-アジアゾール環を有する スルフィルイミン を与える事を見出した。

オ6章 シアナミド系アシル誘導体のN-クロル化合物 から1,2,4-オキサジアゾール類の合成

オ1節 緒言

オ5章でアシルアミジン骨格を有するスルフィリミンが熱分解により1,2,4-オキサジアゾール誘導体を与える事を述べた。この反応でスルフィドの脱離によるナイトレン中間体の生成が一つの経路として考えられた。

ナイトレン^{*}は、アザイドの熱または光分解によって、また、ニトロあるいはニトロソ化合物の脱酸素によって生成する反応性中間体であるが、N-ハロ化合物の α 脱離^{** (54), (55)}によっても生成する事が認められている。

そこで筆者はスルフィリミンにみられた反応を、その脱離基としてスルフィドの代わりにハロゲンを考え、アシルアミジン類にN-クロル結合を導入し、このものからのオキサジアゾール類の合成を計ろうとした。

その結果、アシルアミジンのN-クロル体は、アルカリの作用により容易に塩素イオンを放出し、スルフィリミ

* 詳しくは成書を参照されたい⁵³⁾

** 例えば、クロラミン-T, ジクロルアミン-Tの金属(Cu, Zn)による処理

この場合と同様に分子内環化生成物である1,2,4-オキサジアゾール類を与えることを見出した。

また、この反応はアミジンに類似した骨格を有するO-アルキルイソ尿素やグアニジン誘導体にも適用でき、同様なテトラ環状化合物を合成した。

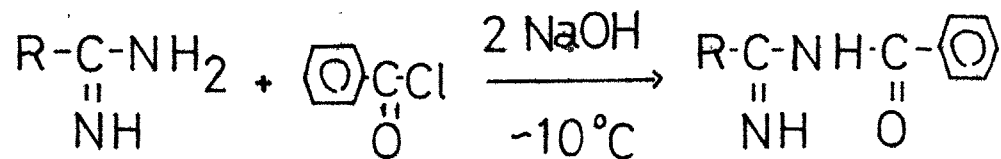
尚、反応は予想通りナイトレン中間体を途中に想定する事により説明できるとの結論を得た。





カ又節 研究結果の概要と考察

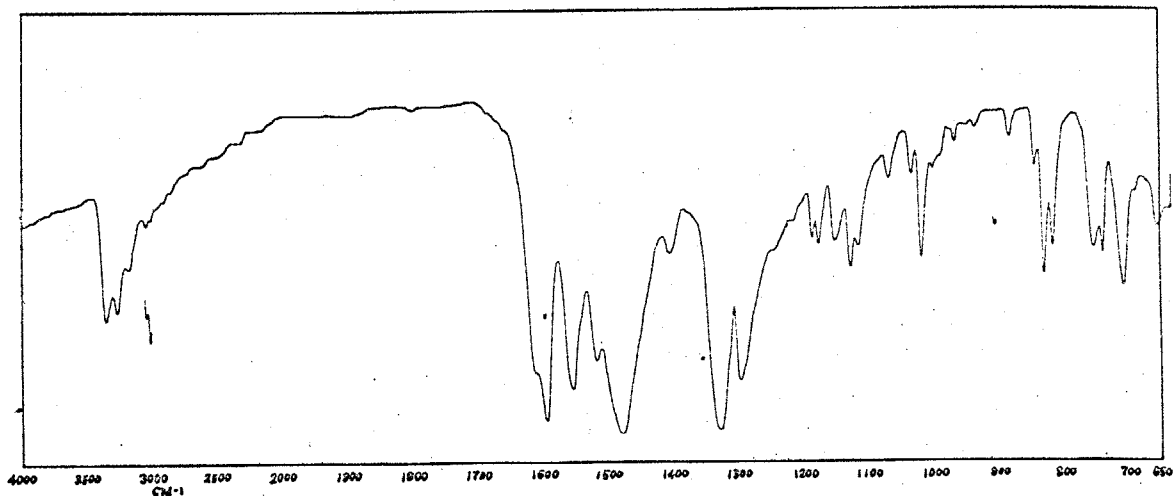
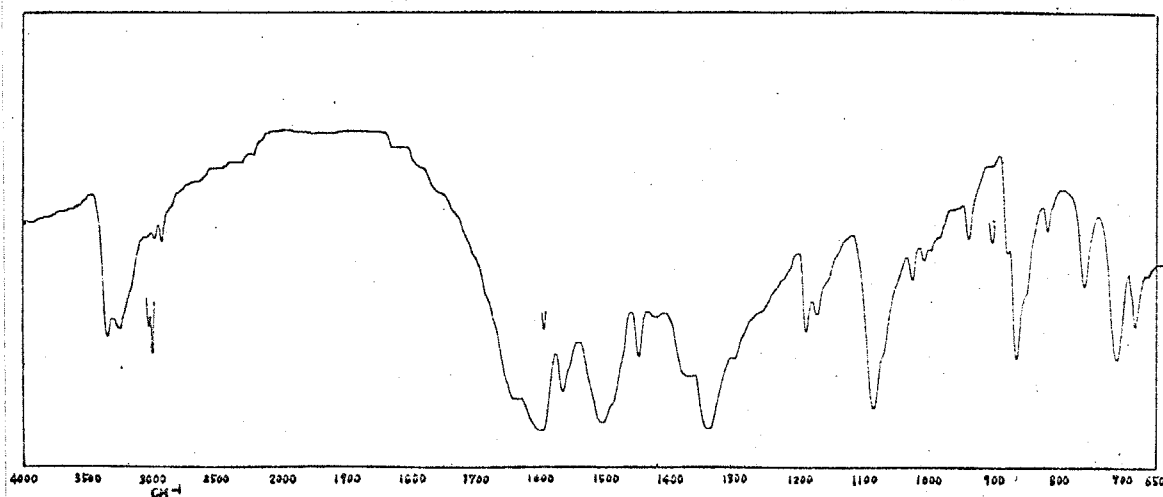
(1) アミジン、O-アルキルイソ尿素、グアニジン類のベンゾイル化

アミジン類のアシル化として、アミジン遊離物と酸無水物とを50~70°Cに長時間加熱する方法が知られているが、筆着は、水溶液中約24倍モルの苛性ソーダ存在下アミジン塩酸塩にベンゾイルクロリドを10°C以下で滴下して、約30分から1時間の攪拌の後、目的とするベンゾイル誘導体を好収率に収得することができた。またイソ尿素、グアニジン体についても同様の条件下でベンゾイル誘導体を合成した。この反応で、生成物はほとんど結晶として析出するがO-メチルイソ尿素の場合には結晶性が悪く、一部水に溶解するためエーテルを用いて抽出を行った。合成結果を表6-1に示す。

Table 6-1



R	R.Time hr	Yield %	Mp °C	Anal(Calcd %)		
				C	H	N
	1.0	74	98 (98) ⁴⁶⁾	—	—	—
Me- 	0.5	82	129 ~130	75.79 (75.61)	5.97 (5.92)	11.64 (11.76)
Cl- 	1.0	73	123	65.00 (65.00)	4.25 (4.29)	11.02 (10.83)
MeO	1.0	74	77	60.83 (60.67)	5.66 (5.66)	15.60 (15.72)
 N	1.0	81	149 ~150	67.35 (67.51)	7.62 (7.41)	17.73 (18.17)

I R SpectraFig 6-1 *N-Benzoyl-p-toluamide*Fig 6-2 *N-Benzoyl-O-methylisourea*

生成物は、いずれも出発原料より塩基度は低下するが
いずれも塩酸塩、およびクロレートを形成する。

(2) ベンゾイル体のN-クロル化及びアルカリの作用
による1,2,4-オキサジアゾール類の合成

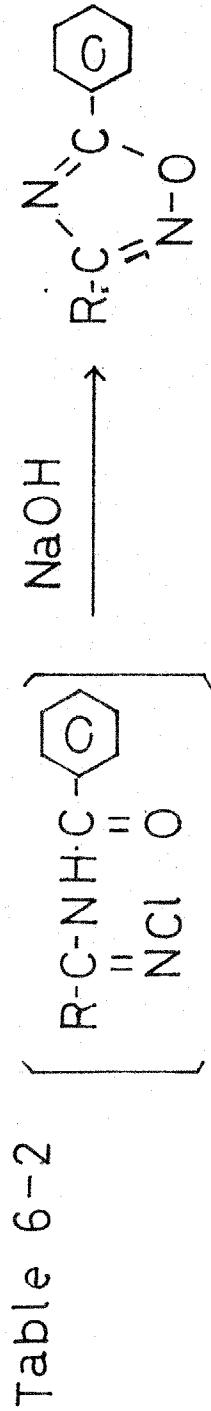
ベンゾイル体に水溶液中、2N-塩酸(約1.2倍モル)
を加え、塩酸塩とし、5°C以下、攪拌しながら次亜塩素酸ソ
ーダを滴下した。塩酸塩が難溶性のため、反応は最初か
ら懸濁状態のまま進行し粘糊状N-クロル体を与える。
析出した粗N-クロル体を精製する事^{*}別の容器に移し
エタノールに懸濁させ2N-苛性ソーダ水溶液(約1.2
倍モル)を加え、^{**}除々に加温すれば、N-クロル体は40°C
乃至70°C付近で溶解しそれと同時に結晶の析出が始
まる。短時間(3分乃至6分)加温後、冷却し、析出結
晶を分別した。




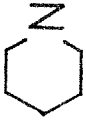
O-メチルイソ尿素体の場合には、N-クロル体が油
状物のため、一旦これをエーテル抽出して取り出し、エタ
ノール中、アルカリ水溶液を加えて室温放置したところ、
除々に針状結晶の析出が始まり、1時間半後、分別した。

生成物は、いずれもそのIRスペクトルにNHの吸収
を示さず、元素分析値、融点、その他の性状により1,2,4-

* p-HL体の場合は精製して使用したが、粗N-クロル体を用いては収率に差はか

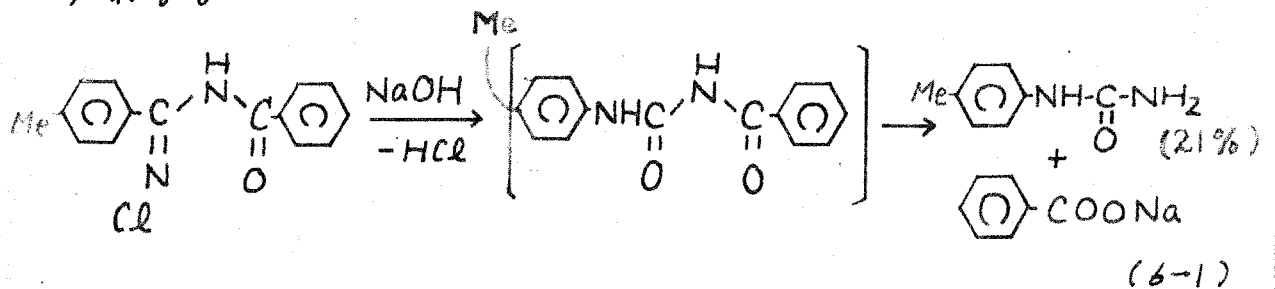
** この時、N-クロル体は一部溶解する。



R	R.Temp °C	R.Time hr	Yield %	Mp (°C)	Appearance	Anal (Calcd %)
						C H N
	~ 70	0.05	52	108 ⁵⁷⁾ (108)	needles	
	70~75	0.1	46	103-104 ⁵⁸⁾ (103)	needles	76.26 5.02 11.92 (76.25) (5.12) (11.86)
	65~70	0.3	19	108-109	granular form	65.43 3.49 11.77 (65.51) (3.53) (10.91)
MeO	R.Temp	1.5	74	57 ⁵⁹⁾ (58-59)	needles	— — 15.94 (15.90)
	40~42	0.1	17	169-170	plates	67.80 6.73 17.99 (68.10) (6.59) (18.33)

オキサジアゾール誘導体である事がわかった。

p-トルアシルアミジンの場合には、反応後、析出結晶（オキサジアゾール）分別後の母液に水を加えて析出した結晶は、そのIRスペクトルに ν_{NH} の吸収を示し、元素分析、既知サンプルとの混融により p-トル尿素である事が判明した。これは、才又章での N-アルキルクロロアミジンにみられるようなアシル基の C→N への転位による生成物であり、この反応条件下（アルカリ水溶液中での加温）で酸アミド結合が加水分解されてできたものと考えられる。



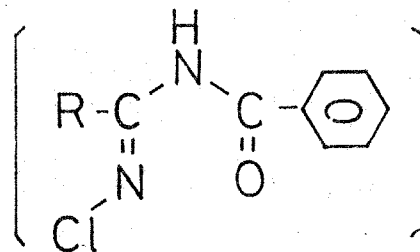
ここで得られるオキサジアゾール類は、置換基の種類により収率は様々であるが、ほとんどが純品に近く、操作が簡単でかつ反応時間が短いことより、簡便な合成法といえよう。合成結果を表 6-2 に示す。





尚、合成中間体である N-クロロ体はアセトンに比較的易溶なため、アセトン-石油エーテルを用い再沈精製を行いその性状を明らかにした。

表 6-3 に結果を示す。

Table 6-3

N-Chlorocompd



R	MP(°C)	Appearance	Anal (Calcd %)	
			N	Cl*
	98	<i>needles</i> (Acetone~P.Ether)	—	12.90 (13.70)
Me- 	129~130	<i>needles</i> (Acetone~P.Ether)	10.24 (10.27)	13.96 (13.00)
Cl- 	135~138	<i>needles</i> (Acetone~P.Ether)	—	11.55 (12.09)
MeO	—	oil	—	19.90 (16.67)
 N	124~125	<i>granular form</i> (Acetone~P.Ether)	—	13.26 (13.34)

* Iodometry

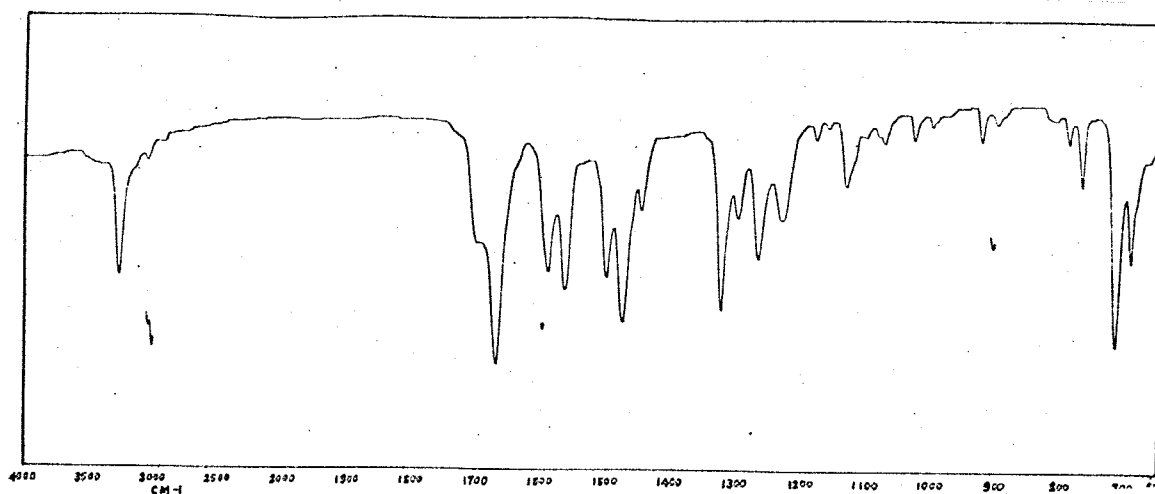
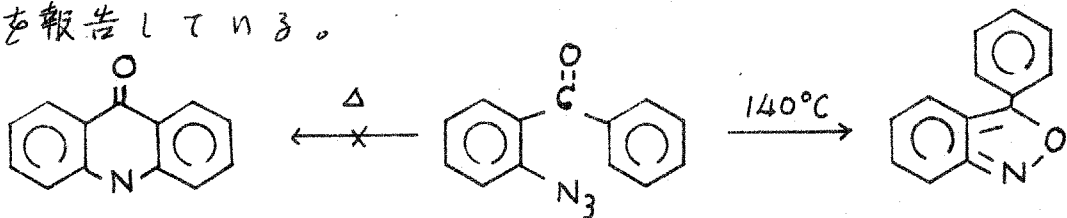
IR Spectrum

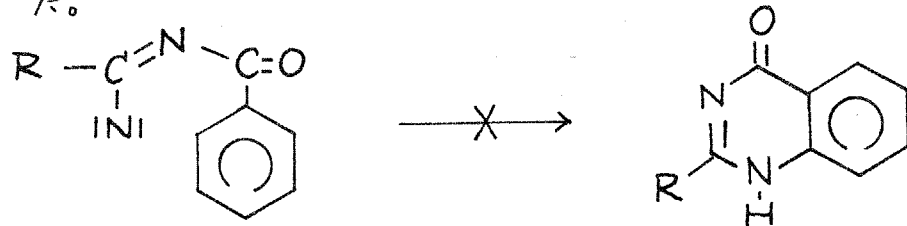
Fig 6-3 N-Benzoyl-N'-chlorobenzamide

(3) 反応機構についての考察

N-クロロ体がアルカリ水溶液に可溶である事と、その構造^{*}より考えて NH の水素は、プロトンとして離脱しやすいものと思われる。したがって水酸イオンによって容易に NH プロトンが引き抜かれ アニオンが生成し、これより塩素がアニオンとして脱離し、途中にナイトレン中間体が生成するものと考えられる。続いて、カルボニル酸素がナイトレンへの攻撃が起り、オキサジアゾール環が生成するものと考えられる。これに類似したものとして、Smith⁴⁹⁾ や Kwork⁶⁰⁾ の研究があり、彼らは、O-アジドベンゾフェンの熱分解により、アントラニルを得ているが、反応は、ナイトレン中間体を経由し、また芳香環への攻撃は起らないことを報告している。



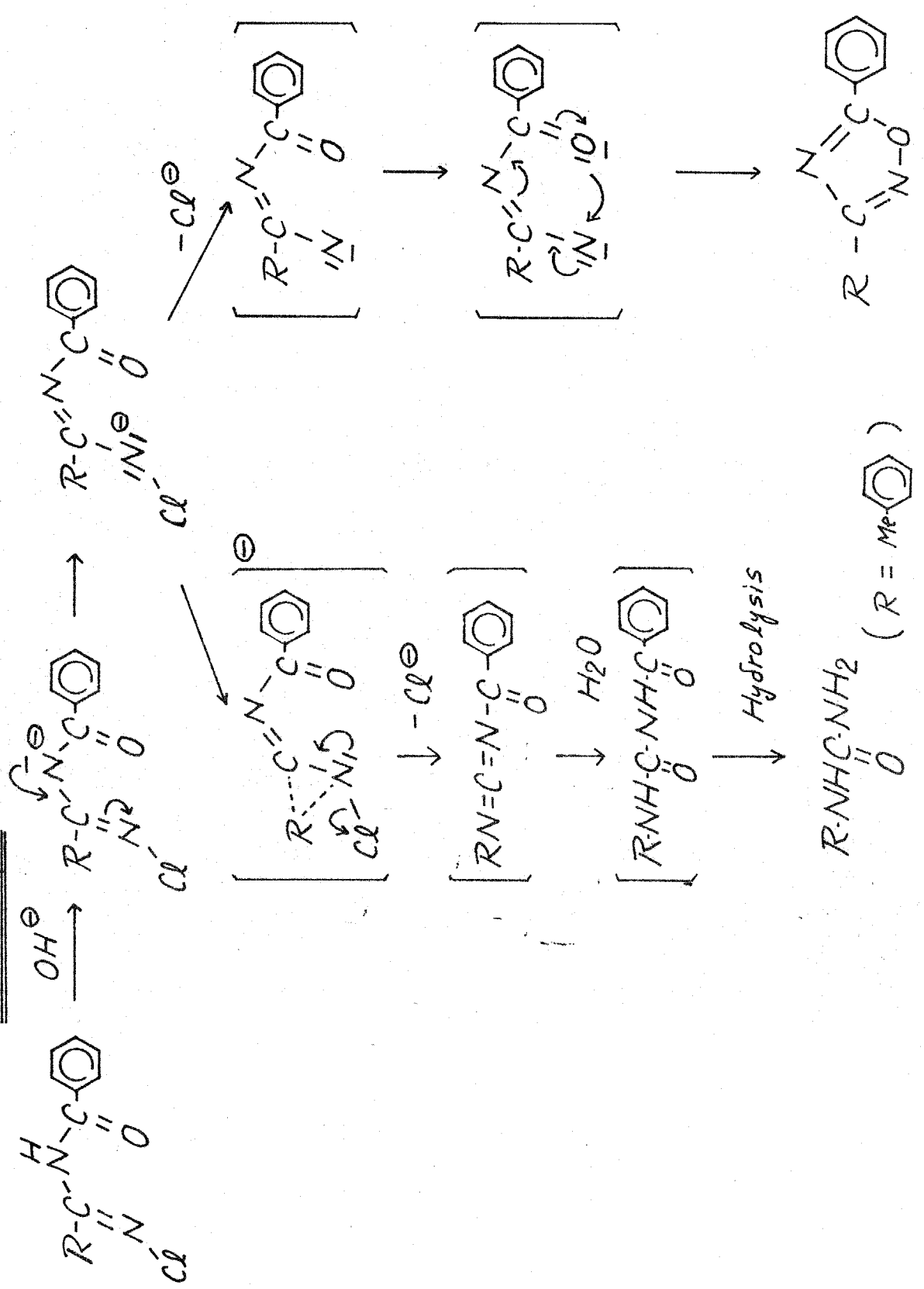
本反応においても、ベンゼン環への攻撃生成物は得られなかった。



* N-Cl の塩素は電子的にアセチル基と同程度の影響があるとされている。⁶¹⁾

また、アートルアミジン誘導体にみられた転位反応は、オ2章のN-アルキルクロロアミジンの場合と同様に考え、塩素イオンの脱離と同時にアートル基がC → Nへ転位するものと考えられる。以上より本反応の機構をまとめれば次ページの図のようになる。

Mechanism



オノ節 実験の部

(1)

アシル誘導体の合成

(a) ベンゾイルベンズアミジンの合成

2 N-苛性ソーダ水溶液 25ml 中に 10°C 以下に冷却し、かきまぜながら 3.85g, 0.02mol ベンズアミジン塩酸塩を分割添加し、続いてベンゾイルクロライド (2.81g, 0.02mol) をゆっくり滴下する。約1時間、そのまま攪拌して油状物の析出をみるが、しばらく放置すれば結晶化する(結晶化しない場合は、アセトニーエーテルで結晶化させる)。収量 3.30g (74%)

メタノール~水より再結晶 Mp 98°C

(b) ベンゾイルパラトルアミジンの合成

2 N-苛性ソーダ水溶液 (27ml) とアセトン (4ml) の混合溶媒に 10°C 以下に冷却し、かきまぜながら p -トルベンズアミジン塩酸塩 (3.21g, 0.018mol) を分割添加し、続いて、ベンゾイルクロライド (2.53g, 0.018mol) をゆっくり滴下する。滴下途中より結晶の析出をみる。攪拌30分後に析出結晶を回収する。

収量 3.50g (82%) Mp 129~130°C
(メタノール~水)

(c) ベンゾイル- p -クロルベンズアミジンの合成

(a)と同様にして p -クロルベンズアミジン塩酸塩 (2.80g, 0.015mol) とベンゾイルクロライド (2.11g, 0.015mol)

とを2N-苛性ソーダ水溶液(20ml)中で攪拌した。

反応は懸濁状態で進行し、1時間後に、結晶を分別した。

収量 2.82g (73%) Mp 123°C (メタノール-水)

(d) N-ベンズイル-N',N'-ペンタメチレンジンアミンの合成

上記と同様に グアニジン塩酸塩 (4.91g, 0.03 mol) と

ベンズイルクロライド (4.22g, 0.03 mol) とを2N-苛性

ソーダ(35ml)中で反応させ、析出結晶を分別した。

収量 5.60g (81%) Mp 149~150°C (メタノール)

(e) ベンズイル-O-メチルイソ尿素の合成

2N-苛性ソーダ水溶液(70ml)中に 冷却攪拌しながら

O-メチルイソ尿素塩酸塩 (5.53g, 50mmol) を分割添加し、

続いてベンズイルクロライド (7.03g, 50mmol) を滴下する。

油状物とともに少量の結晶の析出をみる。10°C以下で

1時間攪拌後 エーテル抽出 (30ml + 10ml x 2) し、芒硝で乾燥

し、エーテルを減圧留去して針状結晶を得る。

収量 6.60g (74%) Mp 77°C (メタノール~水)

(2) 1,2,4-オキサジアゾール類の合成

(a) 3,5-ジフェニル-1,2,4-オキサジアゾールの合成

ベンゾイルベンズアミジン (1.12g, 5 mmol) を 2N-塩酸 5 ml と水 5 ml 中に懸濁させ 3°C 以下で 次亜塩素酸ソーダ (6 mmol) を滴下、N-クロル体が粘稠な結晶として析出する。これを取り出し、別のナスフラスコに移し、エタノール (10 ml) と 2N-苛性ソーダ (4 ml) を加え、70°C 付近に 3 分間、加温する。N-クロル体が溶解すると同時に、針状結晶が析出し再び溶解する。放冷後、析出結晶を口別する。収量 0.58g (52%) Mp 108°C

(b) 3-パートル-5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾールの合成

ベンゾイル-パートルアミジン (2.38g, 10 mmol) を 2N-塩酸 10 ml と水 30 ml に懸濁させ、3°C 以下で 次亜塩素酸ソーダ (12 mmol) を滴下し、析出結晶を口別する。

N-クロル体 収量 2.58g (95%)

アセトン-石油エーテルより再結晶して Mp 129~130°C のものを得た。

上記の如くして得た N-クロル体 (1.36g, 5 mmol) を エタノール (10 ml) と 2N-苛性ソーダ (4 ml) に溶解させ 70~75°C に 5 分間加温し、冷却すれば オキサジアゾールが針状結晶として析出する。

収量 0.54g (46%) Mp 103~104°C (エタノール)

口液を減圧濃縮して、エタノールをほぼ除去すれば、結晶の析出をみる。少量のベンゼンで洗浄して結晶を得る。

収量 0.16g (21%) *p*-トル尿素 Mp 176~7°C (ジオキサソ
~ベンゼン)

- (c) 3-メトキシ-5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾールの合成
ベンゾイル-O-メチルイソ尿素 (0.89g, 5mmol) を 2N-塩酸 3ml と水 15ml に溶解し、5°C 以下で攪拌しながら次亜塩素酸ソーダ (6mmol) を滴下し、生成する油状物をエーテルで抽出 (15ml + 5ml × 2) し、芒硝で乾燥し、減圧濃縮し *N*-クロル体を油状物として得る。0.85g (80%)
N-クロル体をエタノール (8ml) と 2N-苛性ソーダ (3ml) に溶解し、室温放置する。この間、結晶が析出する。約1時間半後に、結晶を口別し (0.44g) 口液に水 30ml を加えて、結晶を析出させ口取する。 (0.21g)

合計収量 0.65g (74%) — Mp 57°C (エタノール~水)

- (d) 3-ピペリジル-5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾールの合成
N-ベンゾイル-*N,N'*-ペンタメチレンジアニジン (2.31g, 10mmol) を水 20ml に懸濁させ、2N-塩酸 5ml を加えて 5°C 以下に攪拌しながら次亜塩素酸ソーダ (12mmol) を滴下、すぐに白濁し、新しい結晶 (*N*-クロル体) の析出をみた。
pH を 9 付近に調節して粘稠な結晶を口別し、別のフラス

コに移し、エタノール (10ml) と 2N-苛性ソーダ (5ml) に溶解し、40~42°C に5分間加熱すると、途中より光輝ある板状結晶が析出し始める。冷却後、結晶を分別する。

収量 0.40g (17%) Mp 169~170°C (エタノール~水)

オ4節 総括

アミジン、イソ尿素 およびグアニジン類のN-クロルアシル誘導体を出発原料とする1,2,4-オキサジアゾール類の簡便な新合成法を見出した。反知は、ナイトレン中間体を経て分子内環化したものと考えられ、この種のN-クロル体がナイトレンの良き前駆体となりうることがわかった。

総括

シアナミド系アミジノ化合物のN-クロル化物を合成し、その構造と性状、特にN-Cl結合の断裂様式と活性中間種の生成、これらに基づく転位反応の反応性向との関連性を明らかにした。

またN-クロルアミジノ化合物を用い、特にヘテロ環状化合物の合成を検討し、従来合成が困難であったアジアゾリン誘導体、オキサジアゾール誘導体の新合成法を開発し併せて、その反応機構を考察した。

以上を通じ、N-クロルアミジノ化合物はその基体構造、反応対象、反応条件との関連において、ナイトレン、ニトロニウムカチオンを始めとする活性中間種の発生源として有用であり、特にヘテロ化合物の合成試剤として極めて有用であるとの結論を得た。

なお、シアナミド系N-クロル化合物に関する研究は継続中であり、今後、他の多官能性N-クロル化合物の合成からその特異な構造を利用する新規合成反応の開発各種スルフィリミン(S-Nイリド)、イミノホスホラン(P-Nイリド)の合成とその応用について検討を加える予定である。

謝 辞

終りに臨み本研究を行い、本論文を執筆するに当り終始御懇篤なる御指導を賜った大戸敬二郎教授に厚く御礼申し上げます。

また、御教示、御助言を戴きました市川英一博士、野中勉助教授並びに巢山隆之博士に深く感謝致します。

研究に御協力戴きました東海大学白井孝三教授、元素分析をお願いした吉山明子氏、並びに御支援戴きました大戸研究室の皆様へ感謝致します。

1973年12月記

文 献

- 1) 吉元, 日化誌 91 359 (1970)
- 2) O.E. Edwards, D. Vocelle, J.W. Apsimon and F. Hague, *J. Am. Chem. Soc.* 87 678 (1965)
- 3) V.J. Grenda, *J. Org. Chem.*, 30 259 (1965)
- 4) T. Fuchigami, E. Ichikawa and K. Odo, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 46 1765 (1973)
- 5) T. Fuchigami and K. Odo, *Chem. Lett.*, 917 (1973)
 澁上, 大戸, 日化 26 年会 (1972)
- 6) 澁上, 大戸, 日化 28 年会 (1973)
- 7) T. Fuchigami and K. Odo, *Chem. Lett.*, No. 3 (1974) 444
 澁上, 大戸, 日化 29 年会 (1973)
- 8) 澁上, 大戸, 日化 30 年会 (1974)
- 9) J. Bougault and P. Robin, *Compt. Rend.*, 171 38 (1920)
 P. Robin, *ibid* , 173 1805 (1921)
- 10) J. Goerdeler, *Chem. Ber.*, 87 51 (1954)
- 11) E. Haruki, T. Inaike and E. Imoto, *Bull. Chem. Soc. Japan* 41
 1361 (1968)
- 12) A. Pinner, "Organic Synthesis," Coll I, P-5 (1956)
- 13) C. Gerhart, *Ann.*, 108 219 (1858)
- 14) W. Lossen and M. Kobbert, *Ann.*, 265 158 (1891)
- 15) A.W. Hofmann and S. Gabriel, *Ber.*, 25 1585 (1892)
- 16) F. L. Pyman, *J. Chem. Soc.*, 123 3370 (1923)

- 17) H.L. Wheeler, J. Am. Chem. Soc., 20 489 (1898)
- 18) E.W.C.M. Thomm and M. Wayman, Can. J. Chem., 47 3289 (1969)
- 19) A. Heesing and G. Maleck, Tetrahedron Lett., 3851 (1967)
- 20) J. Goerdeler and D. Loevenich, Chem. Ber., 86 890 (1953)
- 21) G. Glock, Ber., 21 2650 (1888)
- 22) Luckenbach, Ber., 17 1421 (1884)
- 23) C. O'Brien, Chem. Rev., 64 81 (1964)
- 24) P. G. Gassman and B. L. Fox, Chem. Commun., 153 (1966)
- 25) P. G. Gassman and D. K. Dygos, J. Am. Chem. Soc., 91 1543 (1969)
- 26) I. G. Hinton and R. F. Webb, J. Chem. Soc., 5051 (1961)
- 27) S. E. Forman, C. A. Erickson and H. Adelman, J. Org. Chem., 28
2653 (1963)
- 28) F. Wöhler, Gilbert's, Ann. Physik., 69 273 (1821)
- 29) F. Kurzer and P. M. Sanderson, J. Chem. Soc., 3240 (1960)
- 30) R. J. Timmons and L. S. Wittenbrook, J. Org. Chem., 32 1566 (1967)
- 31) 巢山, 学位論文 (東京工業大学) (1971)
- 32) 巢山, 大戸, 有機化学 29 65 (1971)
- 33) J. Goerdeler and F. Bechlers, Chem. Ber., 88 543 (1955)
- 34) A. Heesing, G. Insieke, G. Maleck, R. Reppmüller and H. Schulze
Chem. Ber., 103 539 (1970)
- 35) 大塚, 有機イオウ化合物の化学 (上) p-6, p-7 (化学同人)
- 36) N. Kharasch, International Sulfur Chemistry
- 37) A. Ostrogovich and V. Galea, C. A. 25 1531 (1931)

- 38) J. Controulis and C. Banks, *J. Am. Chem. Soc.*, 67 1946 (1945)
- 39) 長坂, 大戸, 有合化 25 1048 (1967)
- 40) Dimroth, *Ann.*, 364 183, 212 (1909)
- 41) 北脇, 学位論文 (東京工業大学)
- 42) 長坂 学位論文 (東京工業大学) (1970)
- 43) 大塚, 过原, 化学, 24 702 (1969)
- 44) 安藤, 有合化, 29 899 (1971)
- 45) 野崎, 高久, 常本, 山本, 近藤, 日化誌, 88 1 (1967)
- 46) A.W. Titherleg and E.C. Hughes, *J. Chem. Soc.*, 1507 (1911)
- 47) K.W. Ratts and Y.N. Yao, *J. Org. Chem.*, 31 1185, 1689 (1966)
- 48) 林, 有合化, 29 911 (1971)
- 49) P.A.S. Smith, B.B. Brown, R.K. Putney and R.F. Reinisch, *J. Am. Chem. Soc.* 75 6335 (1953)
- 50) K. Shirai, K. Odo and K. Sugino, *J. Org. Chem.*, 23 100 (1958)
- 51) H.R. Huffman and F.C. Schaefer, *ibid*, 28 1812 (1963)
- 52) E. Zbiral, *Tetrahedron Lett.*, 2005 (1966)
- 53) W. Lwowski, "Nitrenes" Interscience Publishers
- 54) D.C. Breslow, *Tetrahedron Lett.*, 5349 (1968)
- 55) D. Carr, *ibid*, 477 (1969)
- 56) D.A. Peak, *J. Chem. Soc.*, 215 (1952)
- 57) Beckmann and Sandel, *Ann.*, 296 285 (1897)
- 58) L.H. Schubart, *Ber.*, 19 1490 (1886)

- 59) S. T. Yang and T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 54 2070 (1932)
- 60) R. Kwork and P. Prano, *J. Org. Chem.*, 33 2880 (1968)
- 61) P. A. S. Smith, "The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compds" W. A. Benjamin, Inc.