4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロベンゾ[*h*]キナゾリン類の合成と異性化反応

（神戸大院工）Anirah Muhammad Shariffudin Teh・若宮 大生・太田 規央・神鳥 安啓・○岡田 悦治

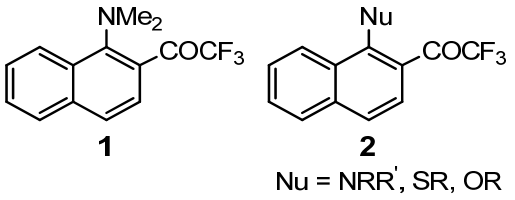
Synthesis and Isomerization Reaction of 4-Trifluoromethyl-1,2-dihydrobenzo-[*h*]quinazolines (*Graduate School of Engineering, Kobe University*) Anirah Muhammad Shariffudin Teh, Daiki Wakamiya, Norio Ota, Yasuhiro Kamitori, ○Etsuji Okada

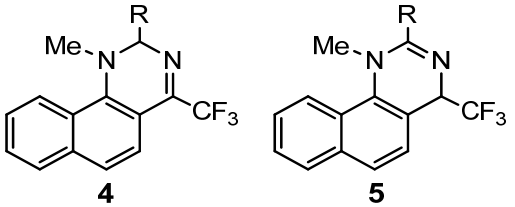
Novel fluorine-containing 1,2-dihydrobenzo[*h*]quinazolines **4** were synthesized in good yields via three components condensation reaction of 1-methylamino-2-trifluoroacetylnaphthalene **3**, aqueous ammonia and various aldehydes. It was found that the isomerization reaction of 1,2-dihydro derivatives **4** occurred easily in the presence of organic bases such as triethylamine and diisopropylethylamine to give the corresponding 1,4-dihidro derivatives **5** in high yields.

Keywords : Isomerization Reaction; 1,2-Dihydrobenzoquinazolines; 1,4-Dihydrobenzo-quinazolines; Trifluoromethyl Group; Three Components Condensation Reaction

含フッ素複素環化合物はフッ素原子を持たない通常の複素環化合物に比べ、その生物活性の増大や、予想外の新たな機能の発現が大いに期待されるため、近年、大きな注目を集めており、その簡便合成法の開発が活発に行われている。一方、我々は、強力な電子求引性基であるトリフルオロアセチル基で活性化されたナフタレン環上（例えば、**1**）のジメチルアミノ基が各種求核試薬（NuH）で容易に置換され、Me_2N-Nu 交換体**2**を収率良く与えることを報告している[1]。今回、本新規 S_NAr 反応生成物の一つである**3**（Nu = MeNH in **2**）を新たな含フッ素合成ブロックとして用いる新規含フッ素1,2-ジヒドロベンゾ[*h*]キナゾリン類**4**の合成とその1,4-ジヒドロ体**5**への異性化反応について報告する。

1とメチルアミンとの N-N 交換反応により容易に合成できる**3**と各種アルデヒド類（RCHO：R = Ph, *p*-Tol, *p*-Anis, *p*-ClC_6H_4, 2-Thienyl, 3-Pyridinyl, *i*-Pr, *s*-Bu, BuEtCH）およびアンモニア水との三成分縮合反応は比較的温和な条件下でクリーンに進行し、目的の 1-メチル-4-トリフルオロメチル-1,2-ジヒドロベンゾ[*h*]キナゾリン類**4**をいずれの場合も良好な収率で与えた。アルデヒドの種類によっては、1,4-ジヒドロベンゾ[*h*]キナゾリン類**5**が少量ではあるが副生した。





R = Ph, *p*-Tol, *p*-Anis, *p*-ClC_6H_4, 2-Thienyl, 3-Pyridinyl, *i*-Pr, *s*-Bu, BuEtCH

メカニズム上、1,4-ジヒドロ体**5**は 1,2-ジヒドロ体**4**の生成過程で副生したとは考え難く、1,2-ジヒドロ体**4**が生成したのち、反応系中の未反応の出発原料（水和体）やアンモニア水が塩基として作用し、異性化反応が起こり副生したと考えられる。そこで、2-アリール-1,2-ジヒドロ体**4**（R = Aryl）をトリエチルアミンの存在下、還流アセトニトリル中で反応させたところ、予想通り、異性化反応がきれいに進行し、1,4-ジヒドロ体**5**に高収率で変換することができた。2-アルキル体**4**（R = Alkyl）の異性化反応は、2-アリール体**4**（R = Aryl）よりかなり起こり難く、同様の条件下では進行しないことも分かった。

1) E. Okada, Y. Otsuki, M. Shinohara, M. Medebielle, Y. Shimizu, H. Takeuchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 741.

© The Chemical Society of Japan