

2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン誘導体を用いるピリジン
及びピラゾール誘導体の一段階合成

One-Pot Synthesis of Pyridines and Pyrazoles using

2-Amino-1,1,3-Tricyano-1-Propenes

齊藤光司・亀山雅之・神戸 哲*

Koji SAITO・Masayuki KAMEYAMA・Satoshi KAMBE

1. 緒言

マロニトリルやその二量体であるテトラシアノエチレン (TCNE) は、種々の新規含窒素化合物の合成的研究に対する出発原料として多用されており、多くの報告がなされている¹⁻⁵⁾。また、TCNEと同様マロニトリルの二量体である 2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン(5)は、簡単な分子であるが強い電子吸引性をもつシアノ基を多数有していることから、アミンやメルカプタンなどの親核試薬と容易に反応して種々の含窒素や含イオウヘテロ環化合物の生成が期待できる。前回本研究室において、5の誘導体である 3-ベンジリデン-2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン(1)を用いてのチオフェン誘導体の合成について報告している⁶⁾。

一般に、含窒素環状化合物は生化学的に重要なものがきわめて多く、生体内には多種の含窒素環状化合物が存在している。特にピリジン核を有する化合物には、ニコチンやリチニンなどアルカロイドとして広く植物界に分布し、ビタミンB群に属するピリドキシンやニコチン酸などは、動物体内において重要なものである。また、合成したピリジン誘導体においても生理活性を有するものが多く、合成医薬として優れた効力を有するピリジン誘導体が多数見出されている。このため、ピリジン類をはじめとする含窒素環状化合物の合成や反応性などの研究は、重要な位置を占めている。

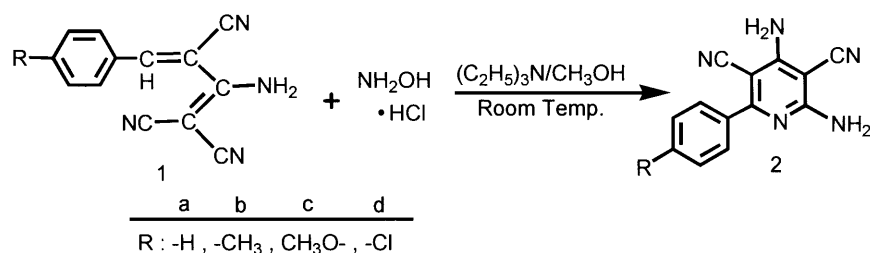
このような観点から、今回は1とアミンおよびヒドラジンからピリジン誘導体やピラゾール誘導体などの含窒素環状化合物の簡便な合成法とその生成物の構造および生成経路について検討した。

2. 結果および考察

メタノール中、室温条件で等モルのベンジリデン-2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン(1a)とヒドロキシルアミンとの反応を試みた。この反応ではヒドロキシルアミンのN-O結合の元素がリングメンバーに加わったイソオキサゾール誘導体やオキサジン誘導体等の生成を期待したが、期待した生成物は得られず mp 248-250 °C の結晶生成物 2,4-ジアミノ-3,5-ジシアノ-6-フェニールピリジン(2a)を得た。また、1aの代わりに他のp-置換ベンジリデン-2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン(1b-1d)を用いた場合でも2aと同様に生成物2b-2dが得られた。

生成物2の構造については、微量元素分析、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルのデータから解析した。元素分析データから、2a、2bと2dは酸素が検出されなかったことで、生成物にはヒドロキシルアミンのヒドロキシル基が脱離していること示している。また、各分子式は、2a: C₁₃H₉N₅, 2b: C₁₄H₁₁N₅, 2c: C₁₄H₁₁ON₅, 2d: C₁₃H₈N₅Cl であると解析した。一方、赤外吸収スペクトルからは、アミノ基、シアノ基の吸収が示され、核磁気共鳴スペクトルより芳香族とアミノ基のプロトンの存在が確認された。これらの結果と反応物質の反応性から生成物2の構造は、2,4-ジアミノ-3,5-ジシアノ-6-フェニールピリジン誘導体と決定した。更にこの生成物の構造を確認するために、等モルの1aとアンモニア水をメタノール中室温での反応を試みた。その結果、赤外吸収スペクトルとmpにおいて2aと一致した生成物が得られたことから、生成物2の構造が確認できた(Scheme 1, Table 1)。

2の生成経路は、化合物1のベンジリデンのメチン基にヒドロキシルアミンのアミノ基がマイケル型の付加をして、更にそのアミノ基が1-位のシアノ基炭素を攻撃してピリジン核を形成し、後に脱水し2を生成したものと推察できる。



Scheme 1.

Table 1. Spectral Data of Products 2a-d

Prod.	IR(nujol) ν [cm^{-1}]		$^1\text{HNMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ (ppm)			
	NH ₂	CN	Ar	NH ₂	CH ₃	OCH ₃
2a	3460 3340 3230	2225	7.56-7.72(m) 5H	7.18(s) 7.42(s) 2H × 2		
2b	3470 3350 3220	2210	7.31(d) 7.64(d) 2H × 2	7.08(s) 7.36(s) 2H × 2	2.38(s) 3H	
2c	3450 3350 3250	2220	7.07(d) 7.78(d) 2H × 2	7.10(s) 7.33(s) 2H × 2		3.82(s) 3H
2d	3450 3330 3210	2210	7.69(d) 7.75(d) 2H × 2	7.28(s) 7.49(s) 2H × 2		

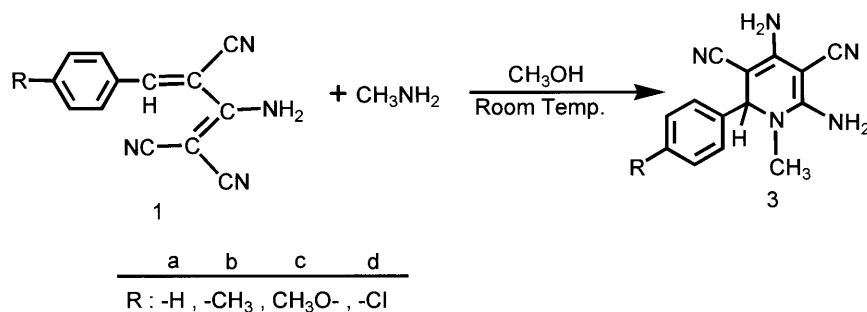
1) s : singlet, d : doublet, m : multiplet.

次に化合物 1 とメチルアミンとの反応においては、2 の生成反応と同様に結晶生成物 (mp227–255℃) 3 が収率 20.4–46.2% で得られた。この結晶生成物 3 は、元素分析、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルおよび化学反応性から検討した。スペクトルデータからは、アミノ基が 2 つ、シアノ基、ベンゼン核が 1 つ、メチル基の存在が確認された。この反応も 2 の生成反応と同様な経路で進行していると考えられ、3 の構造は 2,4-ジアミノ-3,5-ジシアノ-1-メチル-6-(4-置換フェニール)-1,6-ジヒドロピリジンと同定した。事実、それぞれの元素分析値は、この構造に対応した結果を示している。

以上のことから 1 とヒドロキシルアミン、メチルアミンなど 1 級アミンとの反応では、容易に 1 段階でピリジン誘導体が得られることが明らかになった (Scheme 2, Table 2)。

次に、1 とヒドラジンとの反応について検討を行った。1a とヒドラジンとの反応では、mp 190–193℃ の白色結晶 4 が得られ、1a 代わりに 1b を用いた反応においても同じ生成物 4 を得た。この結果は、生成物にフェニール基が含まれていないことを示している。また、4 の構造は、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトルデータの解析から、5-アミノ-4-シアノ-3-シアノメチルピラゾールであると推定できる。生成物 4 の構造が、このピラゾール誘導体であるとする 2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン(5)とヒドラジンの反応からも 4 が生成すると考えられる。実際、5 とヒドラジンの反応を試みた結果、4 を高収率で得ることができた (Scheme 3)。

2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン誘導体を用いるピリジン及びピラゾール誘導体の一段階合成



Scheme 2.

Table 2. Spectral Data of Products 3a-d

Prod.	IR(nujol) ν [cm^{-1}]		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta^{(1)}$				
	NH ₂	CN	Ar	NH ₂	CH	CH ₃	OCH ₃
3a	3445 3350 3220	2170	7.20-7.54(m) 5H	5.40(s) 7.06(s) 2H × 2	5.07(s) 1H	2.97(s) 3H	
3b	3430 3350 3225	2175	7.18(s) 4H	5.40(s) 7.00(s) 2H × 2	5.00(s) 1H	2.29(s) 2.93(s) 3H × 2	
3c	3430 3350 3220	2175	6.87(d) 7.13(d) 2H × 2	5.35(s) 6.90(s) 2H × 2	4.97(s) 1H	2.91(s) 3H	3.72(s) 3H
3d	3410 3335 3210	2160	7.25(d) 7.51(d) 2H × 2	5.53(s) 7.08(s) 2H × 2	5.14(s) 1H	3.00(s) 3H	

1) s: singlet, d: doublet, m: multiplet.

さらに、構造の確認として4を加水分解して5-アミノ-3-メチルピラゾールへ誘導し、この5-アミノ-3-メチルピラゾールを別途合成法⁷⁾によって得られた5-アミノ-3-メチルピラゾールと赤外吸収スペクトル、核磁気吸収スペクトルで比較検討した結果、一致したことから4は5-アミノ-4-シアノ-3-シアノメチルピラゾールであると決定した(Scheme 4)。

また、2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン(5)とメチルヒドラジンの反応からは、相応した5-アミノ-4-シアノ-3-シアノメチル-1-メチルピラゾール(6)が得られた(Scheme 5)。

3. 実験

この実験における生成物の融点は未補正である。この研究で用いた測定装置は、赤外スペクトルについては日本電子製の Winspec 50 型赤外分光光度計、核磁気共鳴スペクトルについては日本電子製の EX 270 型核磁気共鳴装置および元素分析データについては柳本製の C・H・N・コーダーMT-3 型微量元素分析装置である。

2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン誘導体(1)とヒドロキシルアミンとの反応による2,4-ジアミノ-3,5-ジシアノピリジン誘導体(2)の合成

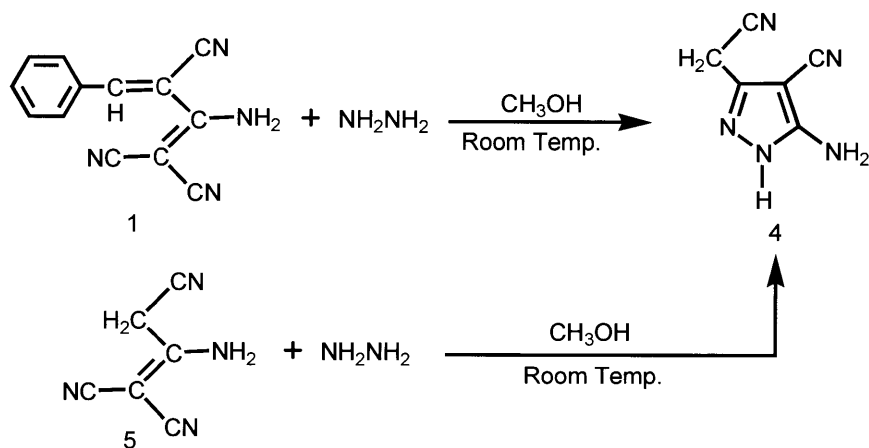
等モル(5 mmol)の1とヒドロキシルアミンの塩酸塩をメタノール 10 ml に溶解し、6 mmol のトリエチルアミンを加え、室温で 10 ~ 15 時間攪拌すると途中結晶が析出する。その後、反応液を濃縮し、ろ過により結晶を取り出した。この結晶をメタノールで再結晶し黄色結晶の2を得た。

2a: 反応時間 15時間, 収量 0.44 g (37.4%), 融点 248-250 °C, 分子式 C₁₃H₉N₅

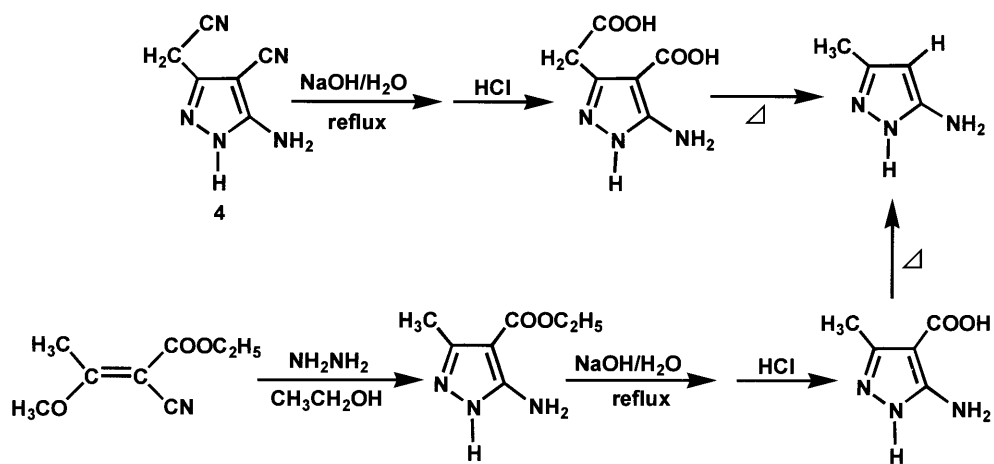
元素分析値(理論値) C: 66.12% (66.37%), H: 3.90% (3.86%), N: 30.06% (29.77%).

2b: 反応時間 10時間, 収量 0.23 g (18.5%), 融点 253-254 °C, 分子式 C₁₄H₁₁N₅

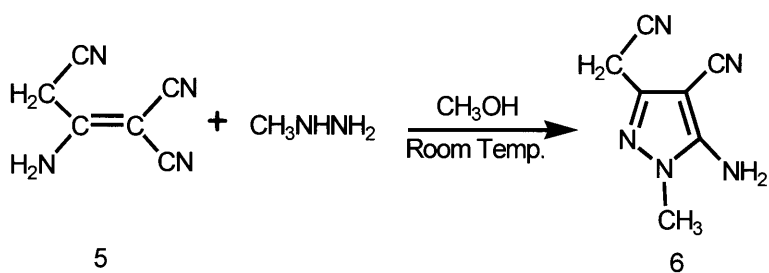
元素分析値(理論値) C: 67.21% (67.45%), H: 4.33% (4.45%), N: 28.36% (28.10%).



Scheme 3.



Scheme 4.



Scheme 5.

2-アミノ-1, 1, 3-トリシアノ-1-プロペン誘導体を用いるピリジン及びピラゾール誘導体の一段階合成

- 2c: 反応時間 13時間, 収量 0.28 g (21.1%), 融点 259-260 °C, 分子式 $C_{14}H_{11}ON_5$
 元素分析値 (理論値) C: 63.17% (63.38%), H: 4.39% (4.18%), N: 26.68% (26.40%).
 2d: 反応時間 10時間, 収量 0.54 g (40.1%), 融点 290-297 °C, 分子式 $C_{13}H_8N_5Cl$
 元素分析値 (理論値) C: 58.22% (57.88%), H: 3.18% (2.99%), N: 25.67% (25.95%).

化合物1とメチルアミンとの反応による1-メチル-2,4-アミノ-3,5-シアノピリジン誘導体(3)の合成
 5 mmol の1と10 mmol のメチルアミン(40%メチルアミン水溶液)を10 ml のメタノールに溶解し、室温で12~16時間攪拌する。その後、反応液を濃縮し、冷却すると結晶が析出する。ろ過により結晶を取り出し、テトラヒドロフラン/ジメチルスルオキシドの混合溶媒で再結晶し3を得た。

- 3a: 反応時間 12時間, 収量 0.58 g (46.2%), 融点 227-228 °C, 分子式 $C_{14}H_{13}N_5$
 元素分析値 (理論値) C: 67.18% (66.91%), H: 5.29% (5.21%), N: 27.54% (27.87%).
 3b: 反応時間 12時間, 収量 0.27 g (20.4%), 融点 225-227 °C, 分子式 $C_{15}H_{15}N_5$
 元素分析値 (理論値) C: 68.13% (67.90%), H: 6.02% (5.70%), N: 26.65% (26.40%).
 3c: 反応時間 12時間, 収量 0.32 g (22.8%), 融点 241-243 °C, 分子式 $C_{15}H_{15}ON_5$
 元素分析値 (理論値) C: 63.91% (64.04%), H: 5.28% (5.37%), N: 24.66% (24.90%).
 3d: 反応時間 16時間, 収量 0.36 g (25.2%), 融点 252-255 °C, 分子式 $C_{14}H_{12}N_5Cl$
 元素分析値 (理論値) C: 58.98% (58.84%), H: 4.57% (4.23%), N: 24.33% (24.50%).

化合物1とヒドラジンとの反応による5-アミノ-4-シアノ-3-シアノメチルピラゾール(4)の合成
 5 mmol の1と10 mmol のヒドラジン-水和物を10 ml のメタノールに溶解し、室温で16時間攪拌すると途中白色の結晶が析出する。その後、冷却し、結晶をろ別し、メタノールで再結晶すると白色結晶4(融点 190-193 °C) 0.3 g (40.8%)を得た。

4: ($C_6H_5N_5$) の元素分析結果: 分析値 (理論値) C: 49.22% (48.97%), H: 3.31% (3.43%), N: 47.40% (47.60%).

IR (nujol, $\nu_{cm^{-1}}$) 3450, 3360, 3260, 3220, 2280, 2230.

1H NMR(DMSO- d_6 , δ) $-CH_2-$: 3.97(s, 2H), $-NH_2$: 6.48(br, 2H), $-NH-$: 12.06(br, 1H).

2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン(5)とヒドラジンとの反応による5-アミノ-4-シアノ-3-シアノメチルピラゾール(4)の合成

5 mmol の5と10 mmol のヒドラジン-水和物を10 ml のメタノールに溶解し、室温で16時間攪拌する。反応途中白色の結晶が析出する。その後、冷却し、結晶をろ別し、メタノールで再結晶して4(融点 190-192 °C) 0.42 g (57.1%)を得た。

IR (nujol, $\nu_{cm^{-1}}$) 3410, 3370, 3330, 3180, 2280, 2230.

1H NMR(DMSO- d_6 , δ) $-CH_2-$: 3.97(s, 2H), $-NH_2$: 6.49(br, 2H), $-NH-$: 12.04(br, 1H).

生成物4の加水分解および脱炭酸による5-アミノ-3-メチルピラゾールの合成

20 mmol の4を4Nの水酸化ナトリウム水溶液 30 ml 中に加え2時間加熱還流する。その後、冷却し溶液を塩酸でpH 5にすると白色の結晶が析出する。この結晶(5-アミノ-4-ヒドロキシカルボニル-3-ヒドロキシカルボニルメチルピラゾール)をろ過し、冷水で洗浄し、乾燥する。この5-アミノ-4-ヒドロキシカルボニル-3-ヒドロキシカルボニルメチルピラゾールを150°Cのオイルバス中で加熱すると脱炭酸の反応が起こる。加熱を40分間行い、脱炭酸した粘ちような液体を冷蔵庫で一昼夜放置すると白色の結晶5-アミノ-3-メチルピラゾール(融点 45-46°C)を0.8g(41.2%)得た。

5-アミノ-3-メチルピラゾールのスペクトルデータ

IR (nujol, ν cm⁻¹) 3200(br), 1610, 1580.¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) CH₃-: 2.08(s, 3H), 4-CH: 5.21(s, 1H), -NH₂: 6.28(br, 2H).

5-アミノ-3-メチルピラゾールの別途合成

33 mmol のヒドラジン-水和物を含む冷水 40 ml に 30 mmol のエチル 3-エチル-2-シアノ-3-メトオキシアクリレートを加え、冷却状態で攪拌し、40 分間反応を行う。反応後、白色結晶をろ過し、この結晶をエタノール中で加熱すると 5-アミノ-4-エトオキシカルボニル-3-メチルピラゾールが 80 % の収率で得られた。

この 5-アミノ-4-エトオキシカルボニル-3-メチルピラゾール 0.5 g を 4N の水酸化ナトリウム水溶液 6 ml 中に加え 2 時間加熱還流する。その後、冷却し溶液を塩酸で pH 5 にすると白色の結晶が析出する。この結晶 (5-アミノ-4-ヒドロキシカルボニル-3-メチルピラゾール) をろ過し、冷水で洗浄し、乾燥する収率 99.5%, 融点 123-124°C (分解)。

2.5 g の 5-アミノ-4-ヒドロキシカルボニル-3-メチルピラゾールを 140-150°C のオイルバス中で加熱すると脱炭酸の反応が起こる。加熱を 20 分間行い、脱炭酸した粘ちょうな液体を冷蔵庫で一昼夜放置すると白色の結晶 5-アミノ-3-メチルピラゾール (融点 47-48°C) が収率 87.5% で得られた。

5-アミノ-3-メチルピラゾールの IR, ¹H-NMR スペクトルデータIR (nujol, ν cm⁻¹) 3200(br), 1610, 1580.¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) CH₃-: 2.08(s, 3H), 4-CH: 5.22(s, 1H), -NH₂: 6.28(br, 2H).

2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン (5) とメチルヒドラジンとの反応による 5-アミノ-4-シアノ-3-シアノメチルピラゾール (6) の合成

5 mmol の 5 と 10 mmol のメチルヒドラジンを 10 ml のメタノールに溶解し、室温で 14 時間攪拌する。反応途中白色の結晶が析出して来る。その後、冷却し、結晶をろ別し、メタノールで再結晶して 6 : (融点 179-181 °C) 0.4 g (49.6 %) を得た。

6 : (C₇H₇N₅) の元素分析結果 : 分析値 (理論値) C 51.92 % (52.16 %), H 4.03 % (4.38 %), N 43.68 % (43.46 %).

IR (nujol, ν cm⁻¹) 3450, 3360, 3260, 3220, 2270, 2220.¹H-NMR(DMSO-d₆, δ) -CH₃: 3.56(s, 3H), -CH₂-: 3.94(s, 2H), -NH₂: 6.69(br, 2H).

参考文献

1. E.Y.Gudriniece, A.V.Nikitenko, *Latv.PSR Zinat.Akad.Vestis,Kim.Ser.* 1972,596.
2. J.W.Ducker,M.I.Gunter, *Aust.J.Chem.*27,2229(1974)
3. Hubschwerlen,C.,Feury,J.P.,Fritz,H. *Helv.Chim.Acta* 1977,60,1312.
4. Hecht,S.M.,Werner,D.,Treficante,D.D.,Sundaralingam,M.,Prusiner,P.,Ito,T.,Sakurai,T. *J.Org.Chem.*1975,40,1815.
5. Junek,H.,Hermeter,A.,Fischer-Colbrie,H. *Chem.Ber.*1976,109,1787.
6. 日本化学会第 61 春季年会講演予稿集 II、1991,1404.
7. H. Baba, I. Hori, T. Hayashi and H. Midorikawa, *Bull.Chem.Soc.Jpn.*42,1653(1969).

「受理年月日 2004 年 9 月 30 日」