

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1,8-ナフチリジン誘導体の合成

Synthesis of Pyridines and 1,8-Naphthyridines using
2-Amino-1,1,3-Tricyano-1-Propenes

齊藤 光司・宇津木 晨晴・亀山 雅之

Koji SAITO・Tokiharu UTUKI・Masayuki KAMEYAMA

1. 緒言

マロノニトリルの二量体である2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンは、簡単な分子であるが強い電子吸引力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のヘテロ環化合物の生成が期待できる。この2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンを用いた合成研究は多くはないが二三報告されている¹⁻⁵⁾。武島らは2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンと二硫化炭素との反応からチオピラン誘導体やピリジン誘導体が生成することを見出している¹⁾。本研究室においては、2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンの誘導体である2-アミノ-3-(*p*-置換ベンジリデン)-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン (1) を用いてチオフエン、ピリジン、ピラゾール誘導体の合成法について報告した^{6,7)}。

今回は2-アミノ-3-(*p*-置換ベンジリデン)-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン (1) と活性メチレン基を有する化合物 (マロノニトリル、2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン) との反応を試みた。その結果、ピリジン誘導体や1,8-ナフチリジン誘導体の簡便な合成法とその反応の生成経路について明らかにしたので報告する。

2. 結果および考察

等モルの2-アミノ-3-ベンジリデン-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン (1a) とマロノニトリルとの反応をトリエチルアミン触媒下エタノール中で行った。ここで得られた生成物は融点 175-177℃の黄色結晶 2a である。生成物 2a 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 (table 1) から次のように解析した。2a の微量元素分析結果より、分子式は $C_{22}H_{25}N_7$ であることが明らかになった。この分子式は反応物質 1a、マロノニトリル、トリエチルアミンが各 1 モル反応した元素数と一致しており、トリエチルアミンが触媒の働きだけでなく反応物として加わっているものと考えられる。一方、赤外吸収スペクトルではアミノ基、シアノ基、フェニール基の存在が確認でき、核磁気共鳴スペクトルよりフェニール基 (5H)、アミノ基 (2H)、イミノ基 (1H)、メチン基 (1H)、エチル基 (3H×3, 2H×3) の各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 2a の構造は、2-アミノ-3,5-ジシアノ-4-フェニール-6-(ジシアノメチレン)-ピリジン-トリエチルアミン塩であると同定した。

また、1a の代わりに他の2-アミノ-3-(*p*-置換ベンジリデン)-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン (1b-1d) を用いた場合でも 2a と同様に相応する生成物 2b-2d が得られた。

2a の生成経路は、化合物 1a のベンジリデンのメチン基にマロノニトリルのメチレン基がマイケル型の付加をして中間体 3a となり、この中間体のアミノ基がシアノ基炭素を攻撃してピリジン核を形成して 2a が生成したものと推察できる (Scheme 1)。

ピリジン誘導体 2a が Scheme 1 のような経路で生成されるならば、2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンとベンジリデンマロノニトリルとの反応においても 2a の生成が期待できる。実際、2-アミノ-

1,1,3-トリシアノ-1-プロペンとベンジリデンマロノニトリルとの反応をエタノール中トリエチルアミン存在下で行ったところ低収率ながら2aの生成が確認された。また、この条件下で3b, 3c, 3dの合成を試みた結果、各生成物を容易に得ることができた。全般に2の収率が先の反応のより低収率であったのは2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンのメチレン基がマロノニトリルのメチレン基より活性が低いためと考えられる。

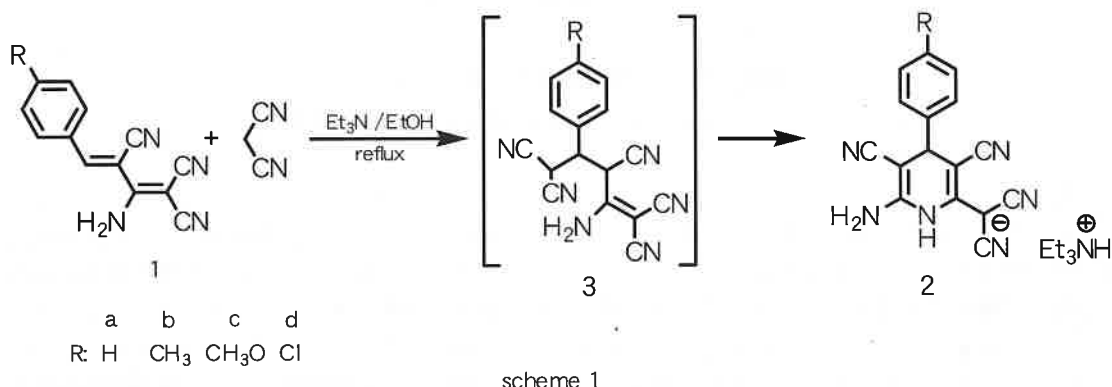


Table 1. Spectral Data of Products 2a-d

Prod.	IR(nujol) ν [cm ⁻¹]		¹ H NMR(DMSO-d ₆) δ ¹⁾				
	NH	CN	Ar	NH ₂	CH ₃	OCH ₃	(CH ₃ CH ₂) ₃ N
2a	3415	2146	7.12-7.35(m)	5.98(s)			1.17(t), 3.11(q)
2b	3344	2213	7.41(s)	6.99(s)	2.49(s)		1.28(t), 3.20(q)
2c	3334	2183	6.51(d), 7.28(d)	5.26(s)		3.82(s)	1.21(t), 2.97(q)
2d	3345	2213	7.52(d), 7.66(d)	7.04(s)			1.25(t), 3.17(q)

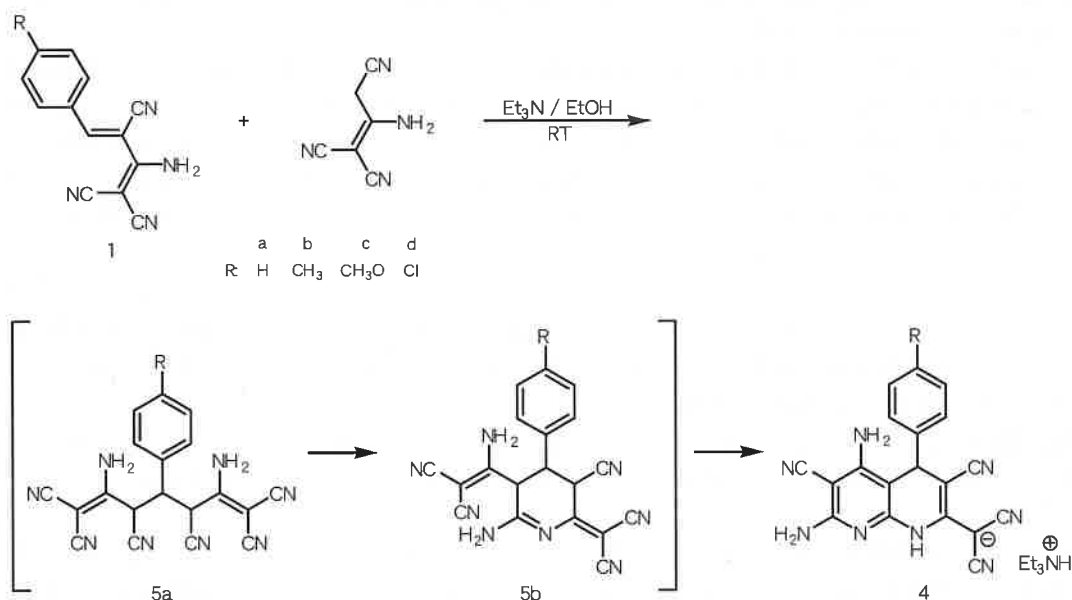
1) s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, m: multiplet.

一方、ナフチリジン誘導体の合成は、次のような条件で合成した。等モルの化合物1aと2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンを含むエタノール中トリエチルアミン触媒下で2～3時間加熱還流した。反応後、反応液を冷却すると茶褐色の結晶4が析出する。結晶4の精製後の収率は38.0～47.0%であった。

生成物4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 (table 2)。4bの場合、元素分析データから分子式は、C₂₆H₂₉N₉であると解析した。この解析結果から生成物4bは反応物質1b、マロノニトリル、トリエチルアミンが各1モル反応したと推察することができる。赤外吸収スペクトルからは、アミノ基、(3445, 3351, 3156 cm⁻¹)、シアノ基 (2206, 2192, 2112 cm⁻¹) の吸収が示され、核磁気共鳴スペクトルより芳香族 (7.04 ppm, メチル基 (2.23 ppm, 3H)、アミノ基 (6.06 ppm, 2H, 6.15 ppm C2H)、ナフチリジン環の5-プロトン (4.38 ppm, 1H)、イミノ基 (8.85 ppm, 1H) とトリエチルアミ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4bの構造は、2,4-ジアミノ-3,6-ジシアノ-7-ジシアノメチレン-5-(p-メチルフェニール)-1,8-ナフチリジン-トリエチルアミン塩であると同定した。

4の生成経路は、Scheme 2に示したようにベンジリデンマロノニトリルのメチン基に2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンのメチレン基がマイケル型の付加をして中間体5aとなり、この中間体のアミノ基がシアノ基炭素を攻撃してピリジン核5bを形成し、更に閉環し、1,8-ナフチリジン誘導体が

生成したものと推察できる。



Scheme 2

Table 2. Spectral Data of Products 4a-d

Prod.	IR (nujol) ν [cm^{-1}]		$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$ ¹⁾						
	NH_2	CN	Ar	$\text{NH}_2 \times 2$	NH	CH	CH_3	OCH_3	$(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}$
4a	3340	2165	7.17-7.28(m)	6.12(s), 6.15(s)	8.83(br)	4.43(s)			1.17(t), 3.09(q)
4b	3345	2192	7.04(s)	6.08(s), 6.15(s)	8.85(br)	4.38(s)	2.23(s)		1.17(t), 3.09(q)
4c	3345	2192	6.79(d), 7.08(d)	6.10(s), 6.14(s)	8.82(br)	4.36(s)		3.69(s)	1.17(t), 3.09(q)
4d	3344	2192	7.17(d), 7.30(d)	6.16(s, 4H)	8.85(br)	4.46(s)			1.17(t), 3.10(q)

1) s : singlet, d : doublet, t : triplet, q : quartet, m : multiplet, br : broad.

もしScheme 2のような経路で反応が進行されるならば、2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンと芳香族アルデヒドとの反応においても4の生成が期待できる。確認のため2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンと芳香族アルデヒドを2 : 1のモル比で反応させた。途中、2-アミノ-3-(p-置換ベンジリデン)-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン (1) の結晶が析出し、更に反応させたところ4の生成が赤外吸収スペクトルによって確認された。

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EX270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 [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-プロペン誘導体とマロノニトリルとの反応による2-アミノ-3,5-ジシアノ-4-(p-置換フェニール)-6-ジシアノメチレン-ピリジン-トリエチルアミン塩 (2) の合成

合成法1. 等モル (5 mmol) の 2-アミノ-3-(p-置換ベンジリデン)-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン (1)

とマロノニトリルをエタノール 10 ml に溶解し、5 mmol のトリエチルアミンを加え、1-2 時間加熱攪拌した。その後、反応液を濃縮し、吸引ろ過により結晶を取り出した。この結晶をエタノールで再結晶し、黄色結晶の 2 を得た。

- 2a: 反応時間 1 時間, 収量 0.60 g (30.9 %), 融点 175-177 °C, 分子式 $C_{22}H_{25}N_7$ (分子量 387.3).
 元素分析値 (理論値) C: 68.12 % (68.22 %), H: 6.23 % (6.46 %), N: 25.59 % (25.32 %).
 2b: 反応時間 1.5 時間, 収量 0.65 g (32.4 %), 融点 170-172 °C, 分子式 $C_{23}H_{27}N_7$ (分子量 401.5).
 2c: 反応時間 2 時間, 収量 0.66 g (31.6 %), 融点 191-192 °C, 分子式 $C_{23}H_{27}ON_7$ (分子量 417.5).
 2d: 反応時間 1 時間, 収量 0.49 g (23.2 %), 融点 203-204 °C, 分子式 $C_{22}H_{24}N_7Cl$ (分子量 421.8).

合成法 2. 3.3 mmol の 2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンと 3.3 mmol の p-置換ベンジリデンマロノニトリルをトリエチルアミン (3.3 mmol) 触媒下、エタノール (10 ml) 溶媒中で 1 時間加熱還流した。反応後、反応液を濃縮し、冷蔵庫で冷却し結晶を析出させた。結晶はろ過により取り出し、エタノールで再結晶し黄色結晶 2 を得た。

収量, 融点 2a: 0.33 g (25.8 %), 176-177 °C. 2b: 0.30 g (26.2 %), 171-172 °C.
 2c: 0.29 g (21.0 %), 190-192 °C. 2d: 0.29 g (20.8 %), 203-205 °C.

2-アミノ-3-(p-置換ベンジリデン)-1,1,3-トリシアノ-1-プロペン (1) と 2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンとの反応による 2,4-ジアミノ-3,6-ジシアノ-7-ジシアノメチレン-5-(p-置換フェニール)-1,8-ナフチリジン-トリエチルアミン塩 (4) の合成

合成法 1. 等モルの (2.5 mmol) の 1 と 2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンを 2.5 mmol のトリエチルアミンを含むエタノール溶媒 (10 ml) に溶解し、加熱還流した。反応液を濃縮した後、冷却して結晶を析出させ吸引ろ過により結晶を得た。結晶はジメチルスルホキシドとエタノールとの混合溶媒で再結晶し 4 を得た。

- 4a: 反応時間: 2 時間, 収量: 0.52 g (45.6 %), 融点: 259-261 °C, 分子式: $C_{25}H_{27}N_9$ (分子量 453.5).
 4b: 反応時間: 2.5 時間, 収量: 0.55 g (47.0 %), 融点: 219-221 °C, 分子式: $C_{26}H_{29}N_9$ (分子量 467.6).
 元素分析値 (理論値) C: 67.03 % (66.78 %), H: 6.02 % (6.25 %), N: 26.65 % (26.97 %).
 4c: 反応時間: 3 時間, 収量: 0.46 g (38.0 %), 融点: 232-234 °C, 分子式: $C_{26}H_{29}ON_9$ (分子量 483.6).
 4d: 反応時間: 2 時間, 収量: 0.50 g (41.0 %), 融点: 250-252 °C, 分子式: $C_{25}H_{26}N_9Cl$ (分子量 488.0).

合成法 2. 5 mmol の 2-アミノ-1,1,3-トリシアノ-1-プロペンと 2.5 mmol の芳香族アルデヒド (ベンズアルデヒド, p-トルアルデヒド, p-アニスアルデヒド, p-クロルアルデヒド) との反応を 2.5 mmol のトリエチルアミン存在下、メタノール中で 30 分間室温にて攪拌し、その後、1.5 ~ 2.5 時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、冷却して結晶を析出させ吸引ろ過により結晶を得た。結晶はテトラヒドロフランとエタノールとの混合溶媒で再結晶し 4 を得た。

- 4a: 反応時間: 2.5 時間, 収量: 0.46 g (40.6 %), 融点: 257-260 °C.
 4b: 反応時間: 2 時間, 収量: 0.43 g (36.8 %), 融点: 219-221 °C.
 4c: 反応時間: 3 時間, 収量: 0.27 g (22.3 %), 融点: 234-235 °C.
 4d: 反応時間: 2 時間, 収量: 0.43 g (35.2 %), 融点: 251-253 °C.

2,4-ジアミノ-3,6-ジシアノ-7-ジシアノメチレン-5-(p-メチルフェニール)-1,8-ナフチリジンのトリエチルアミン塩 (4b) からジイソプロピルアミン塩への塩交換反応

4b 0.05 g とジイソプロピルアミン 0.014 g をクロロホルム 5 ml 中で 10.5 hr 室温で攪拌した。得られた黄色結晶は吸引ろ過し、アセトンとテトラヒドロフランの混合溶媒で再結晶し、2,4-ジ

アミノ-3,6-ジシアノ-7-ジシアノメチル-5-(p-メチルフェニール)-1,8-ナフチリジン-ジイソプロピルアミン塩の結晶 (融点 266-268 °C) を 0.02 g (40.0 %) 得た。

IR (nujol, ν cm⁻¹) 3460, 3410, 3360, 3240, 3190, 2210, 2190, 2170, 1600.

¹H NMR(DMSO-d₆, δ) NH₂: 8.02 (br, 2H). NH₂: 6.10 (s, 2H). 6.03 (s, 2H). C₆H₅-: 7.03 (s, 4H). CH: 4.38(s, 1H). CH₃: 2.23 (s, 3H). iso-C₃H₇: 1.21(br, 12H), CH (sep, 2H).

参考文献

1. T.Takeshima, M.Yokoyama, N.fukada, M,Akano, *J. Org. Chem.* **35**, 2438(1970).
2. H. Junek, G. Stolz, A.R.O. Schmidt, *Monatsh. Chem.* **102**, 154(1971).
3. L.R. Melby, U.S. Patent **2926187**, du Pont(1960).
4. M.R.S. Weir, K.E. Helmer, J.B. Hyne, *Can. J. Chem.* **41**, 102(1963).
5. M.R.S. Weir, J.B. Hyne, *Can. J. Chem.* **42**, 1440(1964); **43**, 772(1965).
6. 日本化学会第61春季年会講演予稿集Ⅱ、**1991**,1404.
7. 齊藤、亀山、神戸：小山高専紀要、38号、191(2005).

「受理年月日 2005年9月30日」

