ジアミノマレオニトリルより新ピラジン化合物の合成

津田 忠敬, 上田 博夫
(大阪府立大学農学部農芸化学科)

昭和 52 年 12 月 19 日 受理

Synthesis of New Pyrazine Compounds from Diaminomaleonitrile

Tadataka TSUDA and Hiroo UEDA
*Department of Agricultural Chemistry, College of Agriculture,
University of Osaka Prefecture, Sakai*

For the purpose of synthesizing new heterocyclic compounds utilizing diaminomaleonitrile (DAMN) (1), we tried to obtain pyrazine compounds by the reaction of 1 with phenylglyoxal derivatives.

Eleven substituted phenylglyoxals (4a~j) and phenylglyoxal (9) were prepared by the oxidation of the corresponding acetophenones (3a~j) and propiophenone (8) with selenium oxide. Benzylglyoxal (7) and *p*-bromophenylglyoxal (4k) were prepared by the methods reported previously. These phenylglyoxals (4a~k, 7 and 9) and benzoin (10) were condensed with 1 in ethanol to give new pyrazine compounds (11a~g, 11j~k and 12) and those reported in literatures (11h, 13 and 14). On the bioassay of these products, a slight fungicide activity was found in some of them (11i, 11k and 13).
(Received December 19, 1977)

ジアミノマレオニトリル (DAMN) (1) は 1971 年 du Pont 社によって開発された安定青酸四量体で, 生命現象と深い関係をもつ含窒素複素環化合物, たとえばプリン類, ヒスチジン, ビオチンなどの合成原料として注目されつつある⁽¹⁾. この化合物は青酸誘導体の中では例外的に低毒性であり, 価格の面でも最近入手が容易になってきた.

本研究では, 生理活性物質の検索を目的として, DAMN から数種の新しいピラジン化合物を合成したので報告する. その理由は DAMN を原料とするイミダゾール類の合成については多くの研究があるがピラジンに関する報告は少ないためである. DAMN と α -ジケトンとを反応させるとピラジンが得られることは古くから知られており⁽²⁾, 1928 年に Grieschkevitch らは DAMN とグリオキザールから 2,3-ジシアノピラジンを合成している⁽³⁾. 筆者らは, Scheme 1 に示したように, 種々の方法で 13 種の置換フェニルグリオキザール (4a~k, 7, 9) を合成し, Scheme 2 で示したように, これらのグリオキザールおよびベンジルグリオキザール (10) を DAMN (1) と反応させて, 14 種のフェニル基に置換基

をもつ 2,3-ジシアノ-5-フェニルピラジン類 (1a~k, 12, 13, 14) を得た. このうち 11i^(4,5), 13^(4,5), 14^(6,7) は既知物質であるが, 比較対照のために合成したものである.

1. 置換フェニルグリオキザールの合成 (Scheme 1)

各種の *p*-置換および 3,4-ジクロロベンゼン (2a~g および 2h) に対して, Friedel-Crafts 反応を行い, 置換アセトフェノン (3a~h) を得た. 反応条件は一樣ではなく, Scheme 1 の註に記載したように出発原料によって, 溶媒, 試薬がそれぞれ多少異なった⁽⁸⁻¹²⁾. 得られた置換アセトフェノン類と市販のアセトフェノン (3i), *p*-ニトロアセトフェノン (3j) はジオキサン中二酸化セレンを用いて酸化し⁽¹³⁾, 目的とする置換フェニルグリオキザール (4a~j) を得た. アセトフェノンおよびフェニルグリオキザール類の沸点 (融点) および収率は Table I に表示した. フェニルメチルグリオキザール (9) も同様にプロピオフェノン (8) の二酸化セレン酸化で得た. *p*-ブロモフェニルグリオキザール (4k) は臭化 *p*-ブロモフェナシル (5) にアセトニトリル中硝酸銀を作用させて硝酸エステルとし, これを DMSO 中酢酸ナトリ

実験の部

(1) Friedel-Crafts 反応によるアセトフェノン類の合成 (Scheme 1, Table I)

p-ヒドロキシアセトフェノン (3a) Chattaway の方法⁽⁸⁾により, フェノール 180 g, 無水酢酸 256 g より 222 g (収率 86%, b. p. 94~96°C/29mmHg) の酢酸フェニルを得た。フェニルプロピオン酸から *p*-ヒドロキシプロピオフェノンを合成する Miller らの方法⁽⁹⁾に準拠して酢酸フェニル 222 g より 72 g の **3a**を得た。

p-メトキシ, p-メチル, p-クロロおよび p-ヨードアセトフェノン (3b, d, f および g) プロモベンゼンから *p*-プロモアセトフェノンを合成する Adams らの方法⁽¹⁷⁾に準拠して, アニソール 67.2 g, トルエン 58 g, クロロベンゼン 70 g, ヨードベンゼン 70 g から **3b**, 38 g; **3d**, 64 g; **3f**, 65 g; **3g**, 28 g を得た。

p-エトキシアセトフェノン (3c) Kosolapoff の方法⁽¹¹⁾によりフェネトール 92 g より 26 g の **3c**を得た。

p-エチルアセトフェノン (3e) Mowry らの方法⁽¹²⁾によりエチルベンゼン 106 g より 135 g の **3e**を得た。

3,4-ジクロロアセトフェノン (3h) Mowry らの方法⁽¹²⁾により *o*-ジクロロベンゼン 74 g より 38 g の **3h**を得た。

(2) 二酸化セレン酸化によるフェニルグリオキサール (4a~j, 9) の合成 (Scheme 1, Table I)

アセトフェノン (**3a~j**) およびプロピオフェノン⁽⁸⁾に対して Riley らの方法⁽¹³⁾に従い二酸化セレン酸化を行った。いずれの場合も反応条件はほぼ同じであったのでその一例を示す。

p-ヒドロキシグリオキサール (4a) 200ml のジオキサランに 33 g (0.3 モル) の昇華精製した二酸化セレン, 6 ml の水を加え, 50~55°C に達するまで加熱攪拌する。この間, 二酸化セレンはほぼ溶解した。40 g (0.29 モル) の *p*-ヒドロキシアセトフェノン (**3a**) を一時に全部加え 4 時間攪拌還流した。反応物を濾過しセレンなどを除去し, 濾液より溶媒を留去した残渣を蒸留し 32 g の **4a**を得た。

(3) p-プロモフェニルグリオキサール (4k) の合成⁽¹⁴⁾ (Scheme 1)

p-プロモフェナシルプロマイド (**5**) 7 g (0.025 モル) を約 25ml のアセトニトリルに溶解させ, これに硝酸銀 5.5 g を含む 25ml のアセトニトリル溶液を加え, 室温

Table I. Preparation of Substituted Acetophenones and Phenylglyoxals

R		bp/mmHg(mp)	(3)Yield (%)		bp/mmHg(mp)	(4)Yield (%)
<i>p</i> -OH	a	(111~112°C)	32.4	75~80°C/35	72.6	
<i>p</i> -CH ₃ O	b	131~135°C/21	40.7	130~132°C/9	36.6	
<i>p</i> -C ₂ H ₅ O	c	86~88°C/4	21.0	133~135°C/7	73.7	
<i>p</i> -CH ₃	d	104°C/15	75.8	124~126°C/37	98.6	
<i>p</i> -C ₂ H ₅	e	93~95°C/4	91.2	101~104°C/14	71.3	
<i>p</i> -Cl	f	108~110°C/15	67.6	102~104°C/10	94.2	
<i>p</i> -I	g	126~130°C/4	33.2	(106~108°C)	81.1	
3,4-Cl ₂	h	117~120°C/4	39.9	116~122°C/4	93.1	
<i>p</i> -H	i	—	—	74~76°C/6	80.6	
<i>p</i> -NO ₂	j	—	—	142~145°C/6	69.1	

で 24 時間攪拌したのち濾過した。濾液は 30°C で濃縮し, 残渣をエーテル抽出, 水洗, 乾燥した後エーテルを留去した。得られた硝酸エステル約 6 g を 100ml のジメチルスルホキシドに溶解させ, これに 50ml のジメチルスルホキシドに 0.4 g の酢酸ナトリウムを溶かした溶液を加え 20~25°C にて 25 分間攪拌した。これを氷冷した飽和食塩水 400 ml に注ぎ, エーテル抽出し, 抽出液を水, 飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し, エーテルを留去し **4k**を得た。水-アセトンから再結し 1.7 g (収率 28.6%) を得た (mp 108~110°C)。

(4) ベンジルグリオキサール (7) の合成^(15,16) (Scheme 1)

32 g (0.21 モル) のマンデル酸 (**6**) を 300ml のクロロホルムと 51 g (0.42 モル) のジメチルアニリンの溶液に溶解し, -5°C に冷却した後 24 g (0.23 モル) の塩化ギ酸メチルを加えて -15°C で 10 分間, 0°C で 50 分間攪拌し, 0°C にて 1N 塩酸, 水を加えて分解後, 分解物を 5% 重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。抽出液を 150ml のエーテルを用いて洗浄した後, 水層に酸を加えて酸性にして, エーテル抽出し, 42 g のカルボメトキシマンデル酸を得た (収率 84%)。これをそのまま 70 g の塩化チオニルと 4 時間攪拌還流しながら反応させ, 8.7 g の酸塩化物 (収率 21.2%) を得た。約 90 ミリモルのジアゾメタンを含む 300ml のエーテル溶液に, 150ml の石油エーテルに 8.7 g の酸塩化物を含む溶液を -10°C で攪拌しながら滴下し, 室温で一晩放置したのち, -15°C に冷却し析出した 3-diazo-1-methoxycarbonyloxy-1-phenylacetone, 3.7 g (収率 42%) を得た。これにそのまま 10% リン酸水溶液 10ml を加えて 3 時間還流して

Table II. Preparation of 2,3-Dicyanopyrazines

	R	Yield (%)	mp (°C)	Anal. (%)					
				Found			Calcd.		
				C	H	N	C	H	N
 11	a OH	47.0	202~6 decomp.	65.07	2.53	25.01	64.86	2.70	25.23
	b CH ₃ O	66.1	182~3	66.05	3.41	23.74	66.10	3.39	23.73
	c C ₂ H ₅ O	89.1	150~1	67.53	4.22	22.38	67.20	4.00	22.40
	d CH ₃	49.1	181~2	71.19	3.57	25.52	70.91	3.64	25.45
	e C ₂ H ₅	89.7	126~7	72.22	4.14	23.71	71.79	4.27	23.93
	f Cl	71.6	213~5	59.52	1.73	23.40	59.88	2.08	23.28
	g I	50.0	248~9	43.79	1.25	16.62	43.39	1.51	16.87
	i H	50.0	173~4	69.66	2.86	26.88	69.90	2.91	27.18
	j NO ₂	85.7	154~5	57.68	1.78	27.79	57.37	1.99	27.89
	k Br	46.7	237~8	50.24	1.64	19.59	50.54	1.76	19.66
 11h		71.0	190~2	52.86	1.15	20.40	52.36	1.45	20.36
 12		40.1	72	71.16	3.57	24.91	70.91	3.64	25.45
 13		50.0	138~9	71.24	3.33	25.50	70.91	3.64	25.45
 14		41.4	255	76.83	3.13	19.68	76.60	3.55	19.86

加水分解した。反応液を水蒸気蒸留し、エーテルで抽出し、エーテルを留去し、0.5 g の 7 (収率 21%) を得た。

(5) 2,3-ジアノ-5-フェニルピラジン類の合成⁽⁸⁾ (Scheme 2, Table II)

DAMN (1) と置換フェニルグリオキザール類 (4a~k 7, 9, 10) との反応はほとんど同一の条件で行われた。その一例を記述する。

2,3-ジアノ-5-(4-ヒドロキシフェニル)-ピラジン (11a) *p*-ヒドロキシフェニルグリオキザール (4a) 10 g (67 ミリモル) をエタノール 50 ml に加え湯煎上で加熱溶解し、等モルの DAMN (1) 7.2 g を少量ずつ加えその後 20 分間ときどき攪拌しながら湯煎上で反応させた。一夜冷蔵庫中で冷却し、析出した粗結晶 7 g (収率 47%) を得た。この粗結晶をエタノール 100 ml より再結後、さらにベンゼン 300 ml より再結し、1.6 g の 11a を得た。一般にピラジン類はエタノールに難溶、ベンゼンに易溶であるが、この化合物は水酸基をもつ関係からその反対の傾向を示した。

要 約

DAMN (diaminomaleonitrile) を原料としてピラジン化合物の合成を試み、11種の新しいピラジン化合物を得た。すなわち、DAMN と置換フェニルグリオキザールを反応させて 2,3-dicyano-5-(4-substituted phenyl)-pyrazine (置換基は OH, CH₃O, C₂H₅O, CH₃, C₂H₅, Cl, I, 3,4-Cl₂, H, NO₂, Br) を得た。同じように DAMN と benzylglyoxal から、2,3-dicyano-5-benzyl-pyrazine を得た。原料の置換フェニルグリオキザールの合成は、主として置換ベンゼンから Friedel-Crafts 反応により置換アセトフェノンを得て、これを二酸化セレン酸化して行った。これらのピラジン化合物中には弱い殺菌性を示すものが若干あった。

本研究の実施にあたりご援助いただいた日本農薬株式会社黒野等氏および研究所の方々に深謝いたします。

本研究の一部は昭和 52 年度日本農芸化学会大会 (横浜) で発表した。

-
- (1) Anon : *Chem. Eng. News*, **49**, Sept. 27 (1971).
- (2) F.D. Popp : *Chem. Ind. (London)*, **1973**, 852, およびその引用文献.
- (3) E. Grieschkevitsch-Trochimovski : *Rocz. Chem.*, **8**, 165 (1928) [*C. A.*, **22**, 4475, (1928)].
- (4) F.D. Popp : *J. Heterocycl. Chem.*, **11**, 79 (1974).
- (5) H. W. Rothkopf, D. Wöhrle, R. Müller und G. Koßmehl : *Chem. Ber.*, **108**, 875 (1975).
- (6) L. E. Hinkel, G. O. Richards and O. Thomas : *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1432.
- (7) R. D. Linstead, E. G. Noble and J. M. Wright : *ibid.*, **1937**, 911.
- (8) F. D. Chattaway : *ibid.*, **1931**, 2495.
- (9) *Org. Syn. Col. II*, p. 543.
- (10) *Org. Syn. Col. I*, p. 127.
- (11) G. M. Kosolapoff : *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1651 (1947).
- (12) D. T. Mowry, M. Renoll and W. F. Huber : *ibid.*, **68**, 1105 (1946).
- (13) *Org. Syn. Col. II*, p. 509.
- (14) N. Kornblum and H. Frazier : *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 865 (1966).
- (15) H. Dahn und H. Gold : *Helv. Chim. Acta*, **46**, 983 (1963).
- (16) H. Dahn, H. Hauth und H. Gold : *ibid.*, **46**, 1000 (1963).
- (17) *Org. Syn. Col. I*, p. 109.
-