UDC 547.853.07

143. 高見沢 映, 徳山幹治: Pyrimidine 誘導体の合成研究 (第 14 報*)

3-Aminopropionitrile 誘導体の合成およびその反応について

Akira Takamizawa and Kanji Tokuyama: Syntheses of Pyrimidine Derivatives.

XIV. Syntheses and Reactions of 3-Aminopropionitrile Derivatives.

(Research Laboratories, Shionogi & Co., Ltd.**)

Reaction of 2-diethoxymethyl-acrylonitrile (V) with liquid ammonia produces 2-diethoxymethyl-3-aminopropionitrile (VI), with formation of bis(3-cyano-3-diethoxymethylethyl)amine (VII) as a by-product. (VI) undergoes reaction with acetamidine in ethanol to form 2,7-dimethyl-5,6-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine (XIII) as an intermediate, as in the case of 2-methoxyethoxymethyl-3-ethoxypropionitrile (IV), and its hydrolysis results in formation of 2-methyl-4-amino-5-acetamidomethylpyrimidine (XIV) in a good yield. The 3-acetamido compound, however, does not react with acetamidine under identical reaction conditions.

(Received April 3, 1958)

ビニール基に対するアンモニアの付加反応はすでに知られているように, たとえばアクリロニトリル (I) にアンモニアを付加させると反応条件により第一級アミン (II), 第二級アミン (III) 等が生成する¹⁾.

このようなビニール基の反応性を利用し 2-methoxyethoxymethyl-3-ethoxypropionitrile (IV) から酸処理により合成された 2-diethoxymethylacrylonitrile (V)²⁾ に液安を反応せしめてその 3-アミノ化体を得ることに成功し, それとアセトアミジンとの反応を行ない若干の知見をえた.

(I)

(II)

(III)

(V) を液安に完全にとかし, そのまま室温にて1夜放置後液安を去り, 内容物を減圧蒸留すると bp₂ 84° 留分 (VI) および bp₂ 150° 留分 (VII) の2留分を得る. (VI) の赤外部吸収は Fig. 1 に示すように 2.93, 2.98 μ にアミノ基, 4.44 μ に非共軛のニトリル基, 8.92, 9.38 μ にアセタール基の吸収が存在し, その元素分析値も 2-diethoxymethyl-3-aminopropionitrile C₆H₁₁O₂N₂ に一致することから (VI) は目的の 3-アミノ化体である. ここにえられた 3-アミノ体 (VI) に硫酸1滴を加え加熱すると脱アルコールは認められず大部分は重合し, ごく一部の液体が留出する. 留出物の元素分析値は原料 (VI) に比べ N% が著しく減少しており, その赤外部吸収は

Fig. 1.

Fig. 2.

* 第 13 報: 高見沢, 徳山: 本誌 79, (1959). ** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) H. A. Bruson: Org. Reaction V, 79(1949). 2) 高見沢, 井川, 成定: 本誌 78, 632, 637, 643(1958).

Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 2 のように $3.20, 10.78 \mu$ に $\text{CH}_2=\text{CH}-$, 4.47μ にビニールニトリル基の吸収を示すことから, これはもとのビニール体 (V) と 3-アミノ体 (VI) との混合物と推定される.

すなわち 3-アミノ体 (VI) は硫酸触媒により脱アンモニアしてビニール体 (V) に一部還元したものと考えられる. 3-アミノ体 (VI) はピクラート, 塩酸塩等をつくりにくく結晶性の誘導体はえられなかった. 無水酢酸と加熱するとアセチル化されて 2-diethoxymethyl-3-acetamidopropionitrile (VIII) および 2-diethoxymethyl-3-di-acetaminopropionitrile (IX) を生成する. しかしこれ等のアセチル体 (VIII) およびジアセチル体 (IX) はそれぞれエノールエーテル化された 2-ethoxymethylene-3-acetaminopropionitrile (X) および 2-ethoxymethylene-3-diacetylaminopropionitrile (XI) を若干ふくんでいる. すなわち (VIII) および (IX) の赤外部吸収には Fig. 3, 4 に示す通り共軛のニトリル基の吸収 4.44μ の他に共軛のニトリル基の吸収 4.51μ が認められる^{*1}. ここにえられたアセチル体 (VIII) およびジアセチル体 (IX) はメタノール中ではアセトアミジンと反応しない^{*2}.

一方後留分としてえられた $\text{bp}_2 150^\circ$ の液体 (VII) はかなり粘稠な無色の液体で, その赤外部吸収は Fig. 5 のように 2.98μ に NH , 4.44μ にニトリル基, $8.93, 9.36 \mu$ にアセタール基の吸収を示すことから第二級アミン bis(2-cyano-2-diethoxymethylethyl)amine と考えられ, 元素分析値も $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_3$ を満足する. このように (V) と液安との反応によつてアンモニアが付加し, 第一級および第二級アミンをそれぞれ生成するがその生成比は Table I に示すように高温で反応を行うときは第二級アミン (VII) の生成比は増加し, 塩化アンモニのようなアンモノ酸を加えて行うときは第二級アミン (VII) の生成は抑制され, 従来のアンモノリシスの傾向に一致する.

Table I. Reaction of 2-Diethoxymethyl-acrylonitrile (V) with Liquid Ammonia

No.	V (g.)	liq. NH_3 (cc.)	NH_4Cl (g.)	React. temp. ($^\circ\text{C}$)	React. time (hrs.)	Products(VI) (g.)	(VII) (mg.)
1	2	20	—	20~30	20	1.11	140
2	2	20	—	100	5	1.05	300
3	2	20	1.0	20~30	20	1.27	100

(V) と液安との反応においてはオレフィンに対する NH_3 の付加反応がおこるのみで前報の 2-methoxyeth-

*1 (VIII) の IR (Fig. 3) は CONH の吸収 6.49μ を示すが (IX) の IR (Fig. 4) は CONH の吸収を示さないことからそれぞれモノアセチル体, ジアセチル体を満足する.

*2 エタノール中では若干反応する (第 15 報).

oxymethyl-3-ethoxypropionitrile の場合にみられる様なアセタールの NH_3 によつておかされることはまづた
くない。

Fig. 6.

Ultraviolet Absorption Spectra of Reaction Mixture of (VI) with Acetamidine (in MeOH)

- ① Directly after preparation.
- ② After standing overnight.
- ③ Boiled for 1 hr.
- ④ Boiled for 1 hr.

Fig. 7. Ultraviolet Absorption Spectra of Reaction Mixture of (VI) with Acetamidine (in MeOH in the presence of Alkali Metall).

- ① After standing for 6 hrs. at 25°
- ② After standing overnight at 25°
- ③ Left overnight at 25° after neutralization
- ④ Boiled for 2 hr.

Fig. 8.

Ultraviolet Absorption Spectra of Reaction Mixture of (VI) with Acetamidine (in EtOH)

- ① Left for 6 hr. at 25°
- ② Left overnight at 25°
- ③ Boiled for 7 hr.
- ④ Boiled for 8 hr.
- ⑤ Boiled for 10 hr.

さらにすでに報告³⁾したように (IV) はアセトアミジンとアルコール中で反応して $\lambda_{\max}$ 275 m μ 付近を示す 2-acetamidinomethylene-3-ethoxypropionitrile (XII) と考えられる中間体をへて 2,7-dimethyl-5,6-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine (XIII) ($\lambda_{\max}$ 300 m μ) に閉環し, これを加水分解すると 2-methyl-4-amino-5-acetamidomethylpyrimidine (XIV) になる³⁻⁵⁾. そこで今回合成した上述の 3-アミノ体 (VI) とアセトアミジンとの反応を実施し比較検討を試みた. すなわち (VI) をメタノール中アセトアミジンと反応せしめると Fig. 6 の紫外外部吸収変化を示す. 1 夜放置すると $\lambda_{\max}$ 270 m μ 付近を示す中間体 (XV) が生成し, これをさらに加熱すると $\lambda_{\max}$ 300 m μ 付近に移行して (XIII)³⁾ がえられ, これを加水分解すれば (XIV)³⁾ がえられ, その収量は 62.6%を示す. これは (IV) を原料して行つた反応と収量において大差がない. このことから (VI) の反応は (IV) と全く同様の経過を辿つたものと考えられ, その中間体 (XV) は 2-acetamidinomethylene-3-aminopropionitrile と推定される.

一方 3-エトキシ体 (IV) の反応では, ナトリウムメチラートのようなアルカリが反応を促進したが, 3-アミノ化体 (VI) では Fig. 7 のように何等効果がなく却つて抑制的である. すなわち室温で 1 夜放置しただけでは中間体 (XV) の生成は顕著ではなく, ナトリウムメチラートを中和した後 Fig. 6 の反応速度を回復する. またエタノール中において反応を実施すると Fig. 8 のように室温ではまったく反応しなくなり, 長時間の加熱によつてようやく中間体 (XV) の吸収 $\lambda_{\max}$ 270 m μ を示すに至る. この場合加熱を行なつているために同時にピリミドピリミジン体 (XIII) への移行がおり, その $\lambda_{\max}$ 300 m μ をもあわせ示すようになり, 加熱 25 時間で反応はようやく完結する. このようなメタノールとエタノールとの著しい反応速度の差は 3-エトキシ体 (IV) の場合とほぼ同じで, メタノールとエタノールとの極性の差に基づくものと考えられる.

本研究に当り御指導いただいた京大富田真雄先生, 阪大上尾庄次郎先生, 当研究所長武田健一博士, ならびに赤外および紫外外部吸収スペクトルを測定して頂いた窪田種一, 成定昌幸, 宮崎 寛の各氏および元素分析を担当して頂いた家城忠義, 宮厚景吉, 森田ノブ, 沼本一恵の各氏に深く御礼申し上げる.

3) 高見沢, 井川, 通: 本誌 78, 647(1958).

4) 高見沢, 林, 通: 本誌 78, 1166(1958).

5) 高見沢, 徳山, 通: 有機反応機構討論会講演 (1957); Bull. Chem. Soc. Japan 32, 188(1959).

実 験 の 部

2-Diethoxymethyl-acrylonitrile (V) と液安との反応 (V) 2.0 g を液安 20 cc にとかし (i) 100° に 5 時間加熱。冷後液安を放出し内容を蒸留, bp₂ 84~87° で 2-diethoxymethyl-3-aminopropionitrile (VI) 1.05 g を留出, つづいて bis (2-cyano-2-diethoxymethylethyl)amine (VII) bp₂ 150~160° 0.30 g を得。 (ii) 室温 (20~30°) にて 20 時間放置後液安を放出すると (VI) bp₂ 84~87° 1.11 g (VII) bp₂ 150~160° 0.14 g を得。 (iii) これに NH₄Cl 1.0 g を加え室温 (20~30°) に 20 時間放置後液安を放出し, 内容をベンゼンに転溶, ベンゼンを留去後蒸留すると (VI) bp₂ 84~87° 1.27 g, (VII) bp₂ 150~160° 0.10 g を得。 C₈H₁₆O₂N₂ (VI) n_D^{20} 1.4461 計算値 C 55.81, H 9.30, N 16.21, OC₂H₅ 52.32, 実験値 C 56.08, H 9.11, N 16.58, OC₂H₅ 54.56. C₁₆H₂₆O₄N₃ (VII) n_D^{20} 1.4832 計算値 C 58.72, H 8.87, N 12.84, OC₂H₅ 55.05, 実験値 C 58.12, H 9.35, N 12.51, OC₂H₅ 55.39.

2-Diethoxymethyl-3-aminopropionitrile (VI) と H₂SO₄ との反応 (VI) 10 g に H₂SO₄ 1 滴を加え 70 mm Hg で 120° に 3 時間加熱後蒸留すると bp₂ 80~90° 留分 0.2 g をうるのみでほとんど重合する。

2-Diethoxymethyl-3-acetaminopropionitrile (VIII) (VI) 2.0 g を Ac₂O 10 cc にとかし 1 時間わずかに沸騰せしめた後減圧で Ac₂O を除き, bp₂ 160~170° 留分をとる。収量 1.6 g。赤外部吸収より若干の 2-ethoxymethylene-3-acetaminopropionitrile (X) をふくむと推定される。 n_D^{20} 1.4612. C₁₀H₁₈O₃N₂ (VIII) 計算値 N 13.08, C₈H₁₂O₂N₂ (X) 計算値 N 16.67, 実験値 N 14.30.

2-Diethoxymethyl-3-diacetylaminopropionitrile (IX) (VI) 2.0 g を Ac₂O 10 cc にとかし 8 時間沸騰せしめた後減圧で Ac₂O を除き bp₂ 170~180° 留分をとる。これは赤外部吸収より若干の 2-ethoxymethylene-3-diacetylaminopropionitrile (XI) をふくむと推定される。収量 1.5 g, n_D^{20} 1.4832. C₁₂H₂₀O₄N₂ (IX) 計算値 N 10.93, C₁₀H₁₄O₃N₂ (XI) 計算値 N 13.33, 実験値 N 11.72.

2-Diethoxymethyl-3-aminopropionitrile (VI) とアセトアミジンとの反応 (i) MeOH 中における反応 (a) 無水 MeOH 15 cc に金属 Na 0.5 g をとかし冷時アセトアミジン・HCl 2.1 g を加え振盪しつつ 1 時間室温に放置する。これに (VI) 1.7 g を加え 1 夜放置後 3 時間煮沸。冷後反応液より NaCl および MeOH を去り, 得た結晶性残渣に 50% 含水 Me₂CO を加えると一旦とけた後直ちに針状晶が析出。これを濾取し 20% 含水 Me₂CO より再結晶。mp 104°, 収量 1.3 g。このピクラートは mp 203~204° の黄色柱状晶で 2,7-dimethyl-5,6-dihydropyrimido[4,5-*d*]pyrimidine (XIII) のピクラート⁶⁾と混融して融点降下を示さない。C₂₀H₁₆N₄O₄ [(XIII)・picrate] 計算値 C 38.76, H 2.58, N 22.58, 実験値 C 38.91, H 2.84, N 22.41. (b), (a) とまったく同一の反応において MeOH 留去後 10% NaOH 10 cc を加え水浴上に 1 時間加熱。冷後水冷しつつ 50% NaOH で塩析, 析出晶を水より再結晶すると 2-methyl-4-amino-5-acetamidomethylpyrimidine (XIV)^{4,6)} mp 204~206°, 1.24 g (62.6%) を得。ピクラート: mp 200° C₈H₁₂ON₄·½H₂O (XIV) 計算値 C 50.79, H 6.88, N 29.63, 実験値 C 50.89, H 7.15, N 29.27.

(ii) MeONa+MeOH 中における反応 無水 MeOH に金属 Na 0.5 g を加え, これにアセトアミジン・HCl 0.8 g を加え 1 時間放置後, (VI) 0.5 g を加える。1 夜以上放置するも紫外部吸収に殆んど変化はない。これにアセトアミジン HCl 1.0 g をさらに加え前記 (i) (b) と同様処理すると 2-methyl-4-amino-5-acetamidomethylpyrimidine (XIV)^{4,6)} mp 204~246°, 0.31 g (58.0%) を得。

(iii) EtOH 中における反応 無水 EtOH 60 cc に金属 Na 3.5 g をとかし, これにアセトアミジン・HCl 13.4 g を加え, 振盪しつつ 1 時間放置。さらに (VI) 11.2 g を加え 1 夜放置後 24 時間水浴上にて加熱。冷後 NaCl および EtOH を去り前記 (i) (b) と同様処理すると 2-methyl-4-amino-5-acetamidomethylpyrimidine (XIV)^{4,6)} mp 204~206°, 6.75 g (58.2%) を得。

2-Diethoxymethyl-3-acetamidopropionitrile (VIII) とアセトアミジンとの反応 (VIII) (若干の 2-ethoxymethylene-3-acetaminopropionitrile (X) をふくむ) 2.0 g を無水 MeOH 15 cc, 金属 Na 0.6 g, アセトアミジン HCl 2.6 g より製したアセトアミジン-MeOH 溶液に加え封管中 140° 付近に 16 時間加熱するもビリミジン体を得ず。

2-Diethoxymethyl-3-diacetylaminopropionitrile (IX) とアセトアミジンとの反応 (IX) (2-ethoxymethylene-3-diacetylaminopropionitrile (XI) 若干をふくむ) 2.1 g を前項同様に反応処理するもビリミジン体を得ず。

塩野義製薬株式会社研究所